

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202091805 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.12.16(22) Дата подачи заявки
2019.01.28

(51) Int. Cl. C07D 498/04 (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61K 31/497 (2006.01)
A61K 31/501 (2006.01)
A61K 31/4545 (2006.01)

(54) БЕНЗИЛ-, (ПИРИДИН-3-ИЛ)МЕТИЛ- ИЛИ (ПИРИДИН-4-ИЛ)МЕТИЛ-ЗАМЕЩЕННЫЕ ОКСАДИАЗОЛОПИРИДИНОВЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ ГРЕЛИН-О-АЦИЛТРАНСФЕРАЗЫ (GOAT)

(31) 18154824.9

(32) 2018.02.02

(33) EP

(86) PCT/EP2019/051989

(87) WO 2019/149657 2019.08.08

(71) Заявитель:
БЁРИНГЕР ИНГЕЛЬХАЙМ
ИНТЕРНАЦИОНАЛЬ ГМБХ (DE)

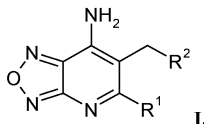
(72) Изобретатель:

Тризельман Томас, Годбу Седриккс,
Хёнке Кристоф, Винтоняк Виктор
(DE)

(74) Представитель:

Веселицкая И.А., 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 соединениям общей формулы I



где группы R^1 и R^2 имеют определения, приведенные в п.1, которые обладают ценными фармакологическими свойствами, в частности, связываются с грелин-О-ацилтрансферазой (GOAT) и модулируют ее активность. Соединения пригодны для лечения и предотвращения заболеваний, на которые может влиять этот рецептор, таких как метаболические заболевания, в частности ожирение.

A1

202091805

202091805

A1

БЕНЗИЛ-, (ПИРИДИН-3-ИЛ)МЕТИЛ- ИЛИ (ПИРИДИН-4-ИЛ)МЕТИЛ-
ЗАМЕЩЕННЫЕ ОКСАДИАЗОЛОПИРИДИНОВЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ В
5 КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ ГРЕЛИН-О-АЦИЛТРАНСФЕРАЗЫ (GOAT)

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к новым оксадиазолопиридиновым
производным, которые являются ингибиторами грелин-О-ацилтрансферазы
10 (GOAT), к способам их получения, к фармацевтическим композициям,
содержащим эти соединения, и к их медицинскому применению для
профилактики и/или лечения заболеваний, на которые можно оказать влияние
путем модуляции функции грелин-О-ацилтрансферазы (GOAT). В частности,
фармацевтические композиции настоящего изобретения пригодны для
15 профилактики и/или терапии метаболических заболеваний, таких как ожирение,
включая, но не ограничиваясь, ожирение у пациентов, страдающих от синдрома
Прадера-Вилли (PWS), резистентность к инсулину и диабет, в частности, диабет
2 типа.

Предпосылки создания изобретения

20 Грелин-О-ацилтрансфераза (GOAT) является членом семейства
мембраносвязанных белков О-ацилтрансферазы (MBOAT) и единственным
ферментом у людей, способным промотировать реакцию ацилирования
пептидного гормона грелина. Связывая жирную кислоту со средней длиной цепи
с серином в 3 положении пептида из 28 аминокислот, GOAT превращает
25 неацилированный грелин (UAG) в ацилированный грелин (AG), который
является природным лигандом рецептора грелина GHSR1a (рецептор 1a,
стимулирующий секрецию гормона роста). Рецептор грелина экспрессируется в
различных областях мозга, участвующих в энергетическом гомеостазе.
Активация рецептора с помощью AG вызывает стимуляцию нейрональных путей,
30 что приводит к увеличению потребления пищи, отложению жира и увеличению
веса, таким образом, связывая систему грелина с ожирением. У людей AG в
плазме крови достигает пика непосредственно перед приемом пищи и падает в
ответ на прием пищи (D.E. Cummings и др., Diabetes (2001) 50(8), 1714-1719).
Было показано, что инфузия AG увеличивает потребление пищи у худых и

страдающих ожирением субъектов (M.R. Druce и др., Int. J. Obes. (2005), 29(9), 1130-1136). До сих пор не было идентифицировано никакого рецептора для UAG, но было показано, что он обладает функциональными антагонистическими эффектами для AG по меньшей мере в отношении его метаболических свойств (W. Zhang и др., Endocrinology (2008) 149 (9), 4710-4716). Поскольку ингибитор GOAT будет существенно снижать уровень GHSR1a-лиганда AG и одновременно повышать уровень функционального антагониста UAG, он будет полезен для лечения ожирения в качестве вспомогательного средства к диете со сниженной калорийностью и увеличенной физической активности для хронического регулирования веса.

Ненасытный голод и тяжелое ожирение являются характерными признаками синдрома Прадера-Вилли (PWS), генетически обусловленного орфанного заболевания со сложной патологией. Уровни AG в плазме пациентов с PWS повышены, а соотношения AG/UAG увеличены, что свидетельствует о причинно-следственной связи (N. Wierup и др., Regulatory Peptides (2002) 107, 63–69; R.J. Kuppens и др., Endocrine (2015) 50(3), 633-642). Следовательно, ингибиторы GOAT могут быть эффективными для снижения тяги к пище и массы тела у пациентов с PWS, ослабляя одно основное бремя, затрагивающее пациентов и их семьи.

Кроме того, система грелина, по-видимому, играет главную роль в гомеостазе глюкозы. Введение AG человеку приводит к подавлению индуцированной глюкозой секреции инсулина и повышению уровня глюкозы в плазме крови. Инфузия UAG способна противодействовать гипергликемическому эффекту AG (F. Broglio и др., J.Clin.Endocrinol.Metab. (2004) 89, 3062-3065). Экспрессия GOAT, грелина и GHSR1a в островках поджелудочной железы человека предполагает паракринную роль в секреции инсулина (A. DelParigi и др., J. Clin. Endocrinol. Metab. (2002) 87(12), 5461-5464). Кроме того, UAG способствует выживанию β -клеток поджелудочной железы и островковых клеток человека *in vitro* (R. Granata и др., Endocrinology (2007) 148(2), 512-529) и предотвращает диабет у крыс, получавших стрептозотоцин (R. Granata и др., J. Med. Chem. (2012) 55(6), 2585-2596). Таким образом, ожидается, что лечение ингибитором GOAT улучшит гомеостаз глюкозы у пациентов с диабетом 2 типа или ожирением с нарушенной толерантностью к глюкозе.

Задача настоящего изобретения

Задача настоящего изобретения состоит в том, чтобы обеспечить новые соединения, в дальнейшем описанные как соединения формулы I, в частности, новые оксадиазолопиридиновые производные, которые активны в отношении грелин-О-ацилтрансферазы (GOAT), а именно являются ингибиторами грелин-О-ацилтрансферазы (GOAT).

Дополнительная задача настоящего изобретения состоит в том, чтобы обеспечить новые соединения, в частности, оксадиазолопиридиновые производные, которые оказывают ингибирующее действие на грелин-О-ацилтрансферазу (GOAT) *in vitro* и/или *in vivo* и обладают пригодными фармакологическими и фармакокинетическими свойствами для их применения в качестве лекарственных средств.

Дополнительная задача настоящего изобретения состоит в том, чтобы обеспечить эффективные ингибиторы грелин-О-ацилтрансферазы (GOAT), в частности, для лечения метаболических нарушений, ожирения, включая, но не ограничиваясь, ожирение у пациентов, страдающих от синдрома Прадера-Вилли (PWS), резистентности к инсулину и диабета, в частности, сахарного диабета 2 типа.

Дополнительная задача настоящего изобретения состоит в том, чтобы обеспечить способы лечения заболевания или состояния, опосредованного ингибированием грелин-О-ацилтрансферазы (GOAT) у пациента.

Дополнительная задача настоящего изобретения состоит в том, чтобы обеспечить фармацевтическую композицию, содержащую по меньшей мере одно соединение в соответствии с изобретением.

Дополнительная задача настоящего изобретения состоит в том, чтобы обеспечить комбинацию по меньшей мере одного соединения в соответствии с изобретением с одним или несколькими дополнительными терапевтическими средствами.

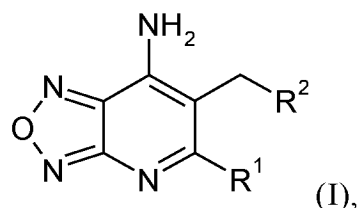
Дополнительные задачи настоящего изобретения станут очевидными для специалиста в данной области техники из описания, приведенного выше и в дальнейшем, а также из примеров.

Ингибиторы грелин-О-ацилтрансферазы (GOAT) известны из уровня техники, см., например, соединения, раскрытые в WO 2013/125732 и WO 2015/073281. Оксадиазолопиридиновые производные настоящего изобретения по

своей структуре совершенно другие и могут обеспечить несколько преимуществ, таких как повышенная действенность, высокая метаболическая и/или химическая стабильность, высокая селективность и переносимость, повышенная растворимость, способность преодолевать гематоэнцефалический барьер и возможность образовывать стабильные соли.

Краткое изложение сущности изобретения

В первом аспекте изобретение относится к соединению формулы



где

R^1 выбирают из группы R^1 -G1, состоящей из Cl, Br, CN, CH_3 и $-N(CH_3)_2$, где группа CH_3 необязательно замещена 1-3 атомами F или одной группой OH;

R^2 выбирают из группы R^2 -G1, состоящей из:

а) фенильной, пиридин-3-ильной или пиридин-4-ильной группы, необязательно замещенной 1-3 заместителями R^3 , независимо друг от друга выбранными из группы R^3 -G1, состоящей из F, Cl, Br, I, CN, C_{1-6} -алкила, C_{3-7} -циклоалкила, OH, $-O-(C_{1-6}$ -алкила), $-O-(C_{1-3}$ -алкил)-(C_{3-7} -циклоалкила), $-O-(C_{1-3}$ -алкил)-гетероциклила, $-O-(C_{3-7}$ -циклоалкила), $-O$ -гетероциклила, $-S-(C_{1-3}$ -алкила), $-SO-(C_{1-3}$ -алкила), $-SO_2-(C_{1-3}$ -алкила), $-C(=O)-NR^{N1}R^{N2}$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)-O-(C_{1-4}$ -алкила) и $-N=S(=O)(C_{1-3}$ -алкила) $_2$ и гетероарила,

где R^{N1} выбирают из группы R^{N1} -G1, состоящей из H, C_{1-6} -алкила, $-(C_{1-3}$ -алкил)-(C_{3-7} -циклоалкила), $-(C_{1-3}$ -алкил)-гетероциклила, $-(C_{1-3}$ -алкил)-гетероарила, C_{3-7} -циклоалкила, гетероциклила и гетероарила;

и R^{N2} выбирают из группы R^{N2} -G1, состоящей из H и C_{1-4} -алкила, и

где каждая алкильная группа необязательно замещена 1-3 атомами F или одной группой OH, CN, COOH или $-C(=O)-NH_2$;

где каждая циклоалкильная группа необязательно замещена одним или двумя атомами F и/или одной группой CN, COOH, $-C(=O)-NH_2$ или $-CH_3$, которая необязательно замещена 1-3 атомами F или одной группой OH;

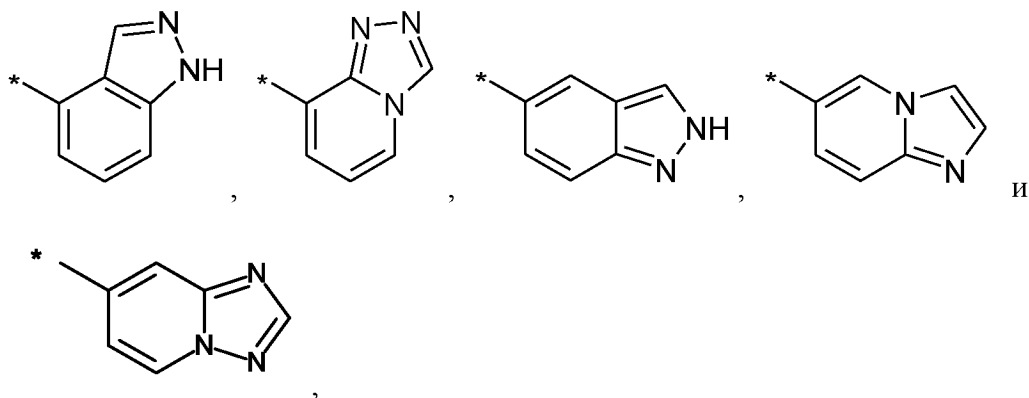
где каждую гетероциклическую группу выбирают из моно- или спироциклической 4-7-членной циклоалкильной группы, в которой 1, 2 или 3 группы CH_2 независимо друг от друга заменены на O, S, NH или C=O, и

5 где каждая гетероциклическая группа обязательно замещена 1 или 2 заместителями, независимо друг от друга выбранными из F, CN, OH и C_{1-3} -алкила,

10 где каждую гетероарильную группу выбирают из 5-членного ароматического цикла, содержащего 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, или из 6-членного ароматического цикла, содержащего 1 или 2 N, и

где каждая гетероарильная группа обязательно замещена 1 или 2 заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, состоящей из F, CN и C_{1-3} -алкила, который обязательно замещен одним или несколькими атомами F;

15 б) бициклического гетероарила, выбранного из группы, состоящей из следующих:



20 каждый из которых обязательно замещен одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из Cl, C_{1-3} -алкила, циклопропила, $-\text{O}-(\text{C}_{1-3}$ -алкила)-, $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-(\text{C}_{1-4}$ -алкила) и гетероарила,

где каждая алкильная группа обязательно замещена 1-3 атомами F;

25 где каждую гетероарильную группу выбирают из 5-членного ароматического цикла, содержащего 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S; и

где каждая гетероарильная группа обязательно замещена 1 или 2 группами CH_3 или одной группой CN;

где каждая из вышеупомянутых алкильных групп может быть замещена одним или несколькими атомами F;

его изоформам, таутомерам, стереоизомерам, метаболитам, пролекарствам, сольватам, гидратам и солям, в частности, его физиологически приемлемым солям с неорганическими или органическими кислотами или основаниями, или их комбинациям.

Дополнительное обозначение -Gn, используемое в определениях, предназначено для идентификации рода n соответствующего заместителя. Например, R-G1 определяет род 1 заместителя R.

Выражение "необязательно замещенный 1 или несколькими атомами F" означает, что ни один, или от одного до всех возможных атомов H, присоединенных к атомам углерода соответствующей группы или подфрагмента, могут быть заменены на атомы F, предпочтительно от 1 до 5 атомов H или, более предпочтительно, от 1 до 3 атомов H могут быть заменены на атомы F.

В дополнительном аспекте данное изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей одно или несколько соединений общей формулы I или одну или несколько его фармацевтически приемлемых солей в соответствии с изобретением, необязательно вместе с одним или несколькими инертными носителями и/или разбавителями.

В дополнительном аспекте данное изобретение относится к способу лечения заболеваний или состояний, которые опосредованы ингибированием грелин-О-ацилтрансферазы (GOAT), у нуждающегося в этом пациента, отличающемуся тем, что пациенту вводят соединение общей формулы I или его фармацевтически приемлемую соль.

В соответствии с другим аспектом настоящего изобретения, обеспечивают способ лечения метаболического заболевания или нарушения, такого как ожирение, включая, но не ограничиваясь, ожирение у пациентов, страдающих от синдрома Прадера-Вилли, резистентность к инсулину и диабет, в частности, сахарный диабет 2 типа, у нуждающегося в этом пациента, отличающийся тем, что пациенту вводят терапевтически эффективное количество соединения общей формулы I или его фармацевтически приемлемой соли.

В соответствии с другим аспектом настоящего изобретения, обеспечивают применение соединения общей формулы I или его фармацевтически приемлемой

соли для изготовления лекарственного средства для терапевтического способа, как описано выше и ниже по тексту.

В соответствии с другим аспектом настоящего изобретения, обеспечивают соединение общей формулы I или его фармацевтически приемлемую соль для применения в терапевтическом способе, как описано выше и ниже по тексту.

В дополнительном аспекте данное изобретение относится к способу лечения заболевания или состояния, опосредованного ингибированием грелин-О-ацилтрансферазы (GOAT), у пациента, включающему стадию введения пациенту, который нуждается в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения общей формулы I или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с терапевтически эффективным количеством одного или нескольких дополнительных терапевтических средств.

В дополнительном аспекте данное изобретение относится к применению соединения общей формулы I или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с одним или несколькими дополнительными терапевтическими средствами для лечения заболеваний или состояний, которые опосредованы ингибированием грелин-О-ацилтрансферазы (GOAT).

В дополнительном аспекте данное изобретение относится к фармацевтической композиции, которая содержит соединение в соответствии с общей формулой I или его фармацевтически приемлемую соль и одно или несколько дополнительных терапевтических средств, необязательно вместе с одним или несколькими инертными носителями и/или разбавителями.

Другие аспекты настоящего изобретения станут очевидными для специалиста в данной области техники из описания и экспериментальной части, как описано выше и ниже по тексту.

Подробное описание

Если не указано иное, группы, остатки и заместители, в частности, R^1 и R^2 , определены, как указано выше и ниже по тексту. Если остатки, заместители или группы встречаются в соединении несколько раз, они могут иметь одно и то же или разные значения. Некоторые предпочтительные значения индивидуальных групп и заместителей соединений в соответствии с изобретением будут приведены ниже. Любое и каждое из этих определений можно комбинировать друг с другом.

R¹:

R¹-G1:

Группу R¹ предпочтительно выбирают из группы R¹-G1 согласно вышеприведенному определению.

R¹-G2:

- 5 В одном варианте осуществления группу R¹ выбирают из группы R¹-G2, состоящей из

Cl, Br, CN, CH₃, -CH₂F, -CHF₂, CF₃, -CH₂OH и -N(CH₃)₂.

R¹-G3:

- 10 В другом варианте осуществления группу R¹ выбирают из группы R¹-G3, состоящей из Cl, CH₃, -CH₂F, -CHF₂ и CF₃.

R¹-G4:

В другом варианте осуществления группу R¹ выбирают из группы R¹-G4, состоящей из -CH₃ и Cl.

R¹-G5:

- 15 В другом варианте осуществления группу R¹ выбирают из группы R¹-G5, состоящей из CH₃.

R¹-G6:

В другом варианте осуществления группу R¹ выбирают из группы R¹-G6, состоящей из Cl.

- 20 **R²:**

R²-G1:

Группу R² предпочтительно выбирают из группы R²-G1 согласно вышеприведенному определению.

R²-G1a:

- 25 В другом варианте осуществления группу R² независимо друг от друга выбирают из группы R²-G1a, состоящей из:

- а) фенильной, пиридин-3-ильной или пиридин-4-ильной группы, необязательно замещенной 1-3 заместителями R³, независимо друг от друга выбранными из группы R³-G1, состоящей из F, Cl, Br, I, CN, C₁₋₆-алкила, C₃₋₇-циклоалкила, OH, -O-(C₁₋₆-алкила), -O-(C₁₋₃-алкил)-(C₃₋₇-циклоалкила), -O-(C₁₋₃-алкил)-гетероциклила, -O-(C₃₋₇-циклоалкила), -O-гетероциклила, -S-(C₁₋₃-алкила), -SO-(C₁₋₃-алкила), -SO₂-(C₁₋₃-алкила), -C(=O)-NR^{N1}R^{N2}, -C(=O)OH, -C(=O)-O-(C₁₋₄-алкила) и -N=S(=O)(C₁₋₃-алкила)₂ и гетероарила,
- 30

где R^{N1} выбирают из группы R^{N1} -G1, состоящей из H, C_{1-6} -алкила, $-(C_{1-3}$ -алкил)-(C_{3-7} -циклоалкила), $-(C_{1-3}$ -алкил)-гетероциклила, $-(C_{1-3}$ -алкил)-гетероарила, C_{3-7} -циклоалкила, гетероциклила и гетероарила;

и R^{N2} выбирают из группы R^{N2} -G1, состоящей из H и C_{1-4} -алкила, и

5 где каждая алкильная группа необязательно замещена 1-3 атомами F или одной группой OH, CN, COOH или $-C(=O)-NH_2$;

где каждая циклоалкильная группа необязательно замещена одним или двумя атомами F и/или одной группой CN, COOH, $-C(=O)-NH_2$ или $-CH_3$, которая необязательно замещена 1-3 атомами F или одной группой OH;

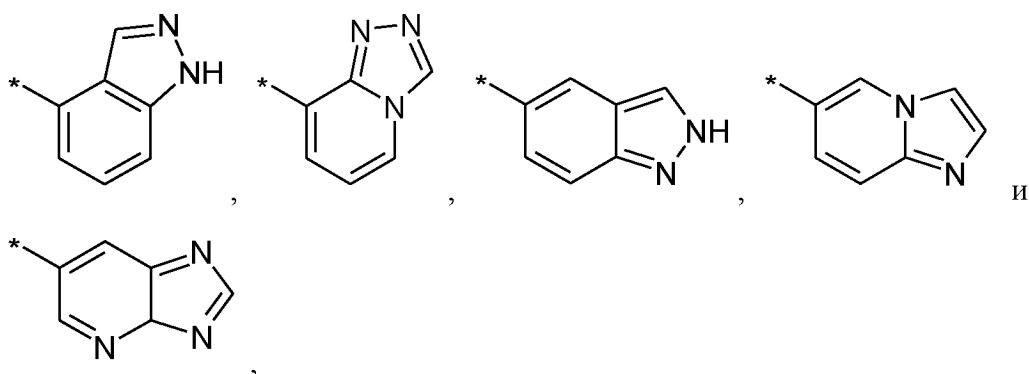
10 где каждую гетероциклильную группу выбирают из моно- или спироциклической 4-7-членной циклоалкильной группы, в которой 1, 2 или 3 группы CH_2 независимо друг от друга заменены на O, S, NH или $C=O$, и

где каждая гетероциклильная группа необязательно замещена 1 или 2 заместителями, независимо друг от друга выбранными из F, CN, OH и C_{1-3} -алкила,

15 где каждую гетероарильную группу выбирают из 5-членного ароматического цикла, содержащего 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, или из 6-членного ароматического цикла, содержащего 1 или 2 N, и

20 где каждая гетероарильная группа необязательно замещена 1 или 2 заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, состоящей из F, CN и C_{1-3} -алкила, который необязательно замещен одним или несколькими атомами F;

25 б) бициклического гетероарила, выбранного из группы, состоящей из следующих:



каждый из которых необязательно замещен одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из Cl, C₁₋₃-алкила, циклопропила, -O-(C₁₋₃-алкила-), -C(=O)-O-(C₁₋₄-алкила) и гетероарила,

где каждая алкильная группа необязательно замещена 1-3 атомами F;

5 где каждую гетероарильную группу выбирают из 5-членного ароматического цикла, содержащего 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S; и

где каждая гетероарильная группа необязательно замещена 1 или 2 группами CH₃ или одной группой CN.

10 **R²-G2:**

В другом варианте осуществления группу R² независимо друг от друга выбирают из группы R²-G2, состоящей из:

15 а1) фенильной группы, необязательно замещенной 1-3 заместителями R³, независимо друг от друга выбранными из группы R³-G2, состоящей из F, Cl, Br, I, CN, C₁₋₆-алкила, OH, -O-(C₁₋₆-алкила-), -O-(C₁₋₃-алкил)-(C₃₋₇-циклоалкила), -O-гетероциклила, -S-(C₁₋₃-алкила), -SO-(C₁₋₃-алкила), -SO₂-(C₁₋₃-алкила), -C(=O)-NR^{N1}R^{N2}, -C(=O)OH, -C(=O)-O-(C₁₋₄-алкила) и -N=S(=O)(C₁₋₃-алкила)₂;

20 где R^{N1} выбирают из группы R^{N1}-G2, состоящей из H, C₁₋₆-алкила, -(C₁₋₃-алкил)-(C₃₋₇-циклоалкила), -(C₁₋₃-алкил)-гетероциклила, -(C₁₋₃-алкил)-гетероарила, C₃₋₇-циклоалкила, гетероциклила и гетероарила;

и R^{N2} выбирают из группы R^{N2}-G2, состоящей из H и C₁₋₄-алкила, и

где каждая алкильная группа необязательно замещена 1-3 атомами F или одной группой OH или CN;

25 где каждая циклоалкильная группа необязательно замещена одним или двумя атомами F или одной группой -CH₃, которая необязательно замещена 1-3 атомами F или одной группой OH;

где каждую гетероциклильную группу выбирают из моно- или спироциклической 4-7-членной циклоалкильной группы, в которой 1, 2 или 3 группы CH₂ независимо друг от друга заменены на O, S, NH или C=O, и

30 где каждая гетероциклильная группа необязательно замещена 1 или 2 заместителями, независимо друг от друга выбранными из F, OH и C₁₋₃-алкила,

где каждую гетероарильную группу выбирают из 5-членного ароматического цикла, содержащего 1, 2 или 3 гетероатома, независимо

выбранных из N, O и S, или из 6-членного ароматического цикла, содержащего 1 или 2 N, и

где каждая гетероарильная группа необязательно замещена 1 или 2 заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, состоящей из F, CN и C₁₋₃-алкила, который необязательно замещен одним или несколькими атомами F;

а2) пиридин-3-ильной или пиридин-4-ильной группы, необязательно замещенной 1-3 заместителями R³, независимо друг от друга выбранными из группы R³-G3, состоящей из F, Cl, Br, I, CN, C₁₋₆-алкила, C₃₋₇-циклоалкила, OH, -O-(C₁₋₆-алкила), -O-(C₁₋₃-алкил)-(C₃₋₇-циклоалкила), -O-(C₁₋₃-алкил)-гетероциклила, -O-(C₃₋₇-циклоалкила), -O-гетероциклила и гетероарила,

где каждая алкильная группа необязательно замещена 1-3 атомами F или одной группой OH, CN, COOH или -C(=O)-NH₂;

где каждая циклоалкильная группа необязательно замещена одним или двумя атомами F и/или одной группой CN, COOH, -C(=O)-NH₂ или -CH₃, которая необязательно замещена 1-3 атомами F или одной группой OH;

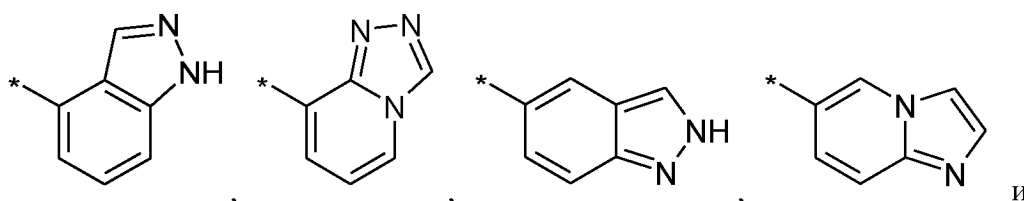
где каждую гетероциклильную группу выбирают из моно- или спироциклической 4-7-членной циклоалкильной группы, в которой 1, 2 или 3 группы CH₂ независимо друг от друга заменены на O, S, NH или C=O, и

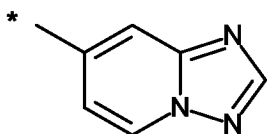
где каждая гетероциклильная группа необязательно замещена 1 или 2 заместителями, независимо друг от друга выбранными из CN и C₁₋₃-алкила,

где каждую гетероарильную группу выбирают из 5-членного ароматического цикла, содержащего 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, и

где каждая гетероарильная группа необязательно замещена 1 или 2 заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, состоящей из CN и C₁₋₃-алкила, который необязательно замещен одним или несколькими атомами F; или

б) бициклического гетероарила, выбранного из группы, состоящей из следующих:





каждый из которых необязательно замещен одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из Cl, C₁₋₃-алкила, циклопропила, -O-(C₁₋₃-алкила-), -C(=O)-O-(C₁₋₄-алкила) и гетероарила,

5 где каждая алкильная группа необязательно замещена 1-3 атомами F;

где каждую гетероарильную группу выбирают из 5-членного ароматического цикла, содержащего 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S; и

10 где каждая гетероарильная группа необязательно замещена 1 или 2 группами CH₃ или одной группой CN.

R²-G2a:

В другом варианте осуществления группу R² независимо друг от друга выбирают из группы R²-G2a, состоящей из:

15 а) фенильной группы, необязательно замещенной 1-3 заместителями R³, независимо друг от друга выбранными из группы R³-G2, состоящей из F, Cl, Br, I, CN, C₁₋₆-алкила, OH, -O-(C₁₋₆-алкила-), -O-(C₁₋₃-алкил)-(C₃₋₇-циклоалкила), -O-гетероциклила, -S-(C₁₋₃-алкила), -SO-(C₁₋₃-алкила), -SO₂-(C₁₋₃-алкила), -C(=O)-NR^{N1}R^{N2}, -C(=O)OH, -C(=O)-O-(C₁₋₄-алкила) и -N=S(=O)(C₁₋₃-алкила)₂;

20 где R^{N1} выбирают из группы R^{N1}-G2, состоящей из H, C₁₋₆-алкила, -(C₁₋₃-алкил)-(C₃₋₇-циклоалкила), -(C₁₋₃-алкил)-гетероциклила, -(C₁₋₃-алкил)-гетероарила, C₃₋₇-циклоалкила, гетероциклила и гетероарила;

и R^{N2} выбирают из группы R^{N2}-G2, состоящей из H и C₁₋₄-алкила, и

где каждая алкильная группа необязательно замещена 1-3 атомами F или одной группой OH или CN;

25 где каждая циклоалкильная группа необязательно замещена одним или двумя атомами F или одной группой -CH₃, которая необязательно замещена 1-3 атомами F или одной группой OH;

30 где каждую гетероциклическую группу выбирают из моно- или спироциклической 4-7-членной циклоалкильной группы, в которой 1, 2 или 3 группы CH₂ независимо друг от друга заменены на O, S, NH или C=O, и

где каждая гетероциклическая группа обязательно замещена 1 или 2 заместителями, независимо друг от друга выбранными из F, OH и C₁₋₃-алкила,

где каждую гетероарильную группу выбирают из 5-членного ароматического цикла, содержащего 1, 2 или 3 гетероатома, независимо
5 выбранных из N, O и S, или из 6-членного ароматического цикла, содержащего 1 или 2 N, и

где каждая гетероарильная группа обязательно замещена 1 или 2 заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, состоящей из F, CN и C₁₋₃-алкила, который обязательно замещен одним или несколькими
10 атомами F;

а2) пиридин-3-ильной или пиридин-4-ильной группы, обязательно замещенной 1-3 заместителями R³, независимо друг от друга выбранными из группы R³-G3, состоящей из F, Cl, Br, I, CN, C₁₋₆-алкила, C₃₋₇-циклоалкила, OH, -O-(C₁₋₆-алкила), -O-(C₁₋₃-алкил)-(C₃₋₇-циклоалкила), -O-(C₁₋₃-алкил)-
15 гетероциклила, -O-(C₃₋₇-циклоалкила), -O-гетероциклила и гетероарила,

где каждая алкильная группа обязательно замещена 1-3 атомами F или одной группой OH, CN, COOH или -C(=O)-NH₂;

где каждая циклоалкильная группа обязательно замещена одним или двумя атомами F и/или одной группой CN, COOH, -C(=O)-NH₂ или -CH₃,
20 которая обязательно замещена 1-3 атомами F или одной группой OH;

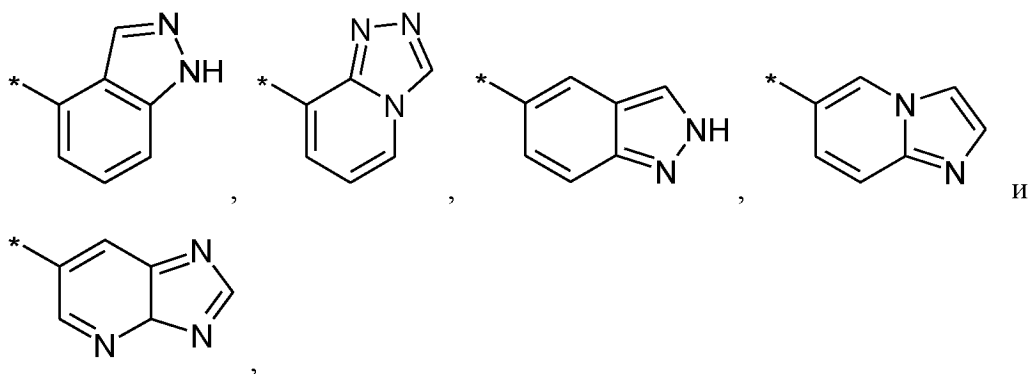
где каждую гетероциклическую группу выбирают из моно- или спироциклической 4-7-членной циклоалкильной группы, в которой 1, 2 или 3 группы CH₂ независимо друг от друга заменены на O, S, NH или C=O, и

где каждая гетероциклическая группа обязательно замещена 1 или 2 заместителями, независимо друг от друга выбранными из CN и C₁₋₃-алкила,
25

где каждую гетероарильную группу выбирают из 5-членного ароматического цикла, содержащего 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, и

где каждая гетероарильная группа обязательно замещена 1 или 2 заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, состоящей из CN и C₁₋₃-алкила, который обязательно замещен одним или несколькими
30 атомами F; или

б) бициклического гетероарила, выбранного из группы, состоящей из следующих:



каждый из которых необязательно замещен одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из Cl, C₁₋₃-алкила, циклопропила, -O-(C₁₋₃-алкила-), -C(=O)-O-(C₁₋₄-алкила) и гетероарила,

где каждая алкильная группа необязательно замещена 1-3 атомами F;

где каждую гетероарильную группу выбирают из 5-членного ароматического цикла, содержащего 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S; и

где каждая гетероарильная группа необязательно замещена 1 или 2 группами CH₃ или одной группой CN.

R²-G3a:

В другом варианте осуществления группу R² независимо друг от друга выбирают из группы R²-G3a, состоящей из:

фенильной группы, необязательно замещенной 1-3 заместителями R³, независимо друг от друга выбранными из группы R³-G4, состоящей из F, Cl, Br, I, CN, CH₃, OH, -O-(C₁₋₄-алкила), -O-(CH₂)-циклопропила, -O-гетероциклила, -S-CH₃, -SO-CH₃, -SO₂-CH₃, -C(=O)-NR^{N1}R^{N2}, -C(=O)OH, -C(=O)-O-CH₃ и -N=S(=O)(CH₃)₂;

где R^{N1} выбирают из группы R^{N1}-G3a, состоящей из H, C₁₋₅-алкила, -CH₂-циклопропила, -CH₂-гетероциклила, -CH₂-гетероарила, циклопропила, гетероциклила и гетероарила;

и R^{N2} выбирают из группы R^{N2}-G3a, состоящей из H и CH₃, и

где каждая алкильная группа в рамках заместителей R², в рамках R^{N1} и в рамках R^{N2} необязательно замещена 1-3 атомами F или одной группой OH или CN;

где каждая циклопропильная группа в рамках заместителей R² и в рамках R^{N1} необязательно замещена одним или двумя атомами F или одной группой -CH₃, которая необязательно замещена 1-3 атомами F или одной группой OH;

где каждую гетероциклическую группу выбирают из группы, состоящей из пирролидинила, пиперидинила, оксетанила, тетрагидрофуранила, тетрагидропиранила и морфолинила, где одна группа CH_2 необязательно заменена на $\text{C}=\text{O}$, и/или где каждая гетероциклическая группа необязательно замещена одной группой CH_3 ,

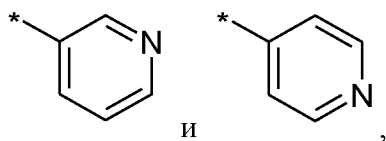
где каждую гетероарильную группу выбирают из группы, состоящей из пиразолила, триазиолила, пиридазинила и пиразинила, где каждая гетероарильная группа необязательно замещена 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из CF_3 и CH_3 .

Фенильная группа радикала R^2 предпочтительно замещена 1 или 2 вышеупомянутыми группами R^3 .

Предпочтительно, фенильная группа радикала R^2 замещена в положении 3 и/или 4.

$\text{R}^2\text{-G3b}$:

В другом варианте осуществления группу R^2 независимо друг от друга выбирают из группы $\text{R}^2\text{-G3b}$, состоящей из:



каждая из которых может быть замещена 1 или 2 заместителями R^3 , независимо друг от друга выбранными из группы $\text{R}^3\text{-G5}$, состоящей из F, Cl, Br, I, CN, C_{1-6} -алкила, C_{3-6} -циклоалкила, $-\text{O}-\text{CH}_3$, $-\text{O}-\text{CH}_2$ -циклопропила, $-\text{O}-\text{CH}_2$ -гетероциклила, $-\text{O}$ -циклобутила, $-\text{O}$ -гетероциклила и гетероарила,

где каждая алкильная группа необязательно замещена 1-3 атомами F или одной группой CN, COOH или $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}_2$;

где каждая циклоалкильная группа необязательно замещена одним или двумя атомами F и/или одной группой CN, COOH или $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}_2$;

где каждую гетероциклическую группу выбирают из группы, состоящей из оксетанила, тетрагидрофуранила и тетрагидропиранила, каждый из которых может быть замещен одной группой CN или CH_3 ,

где каждую гетероарильную группу выбирают из группы, состоящей из фурилы, пиразолилы, имидазолилы, тиенилы, оксазолилы и изоксазолилы, где каждая гетероарильная группа необязательно замещена 1 или 2 заместителями, независимо друг от друга выбранными из CN, CF_3 и CH_3 .

R²-G4a:

В другом варианте осуществления группу R² независимо друг от друга выбирают из группы R²-G4a, состоящей из:

фенильной группы, необязательно замещенной 1 или 2 заместителями R³, независимо друг от друга выбранными из группы R³-G6, состоящей из F, Cl, Br, I, CN, CH₃, OH, -O-CH₃, -O-(CH₂)-циклопропила, -О-гетероциклила и -C(=O)-NR^{N1}R^{N2};

где R^{N1} выбирают из группы R^{N1}-G4a, состоящей из H и C₁₋₅-алкила;

и R^{N2} выбирают из группы R^{N2}-G4a, состоящей из H и CH₃, и

где каждая алкильная группа в рамках заместителей R², в рамках R^{N1} и в рамках R^{N2} необязательно замещена 1-3 атомами F;

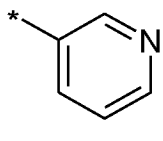
где каждая циклопропильная группа необязательно замещена одним или двумя атомами F или одной группой -CH₃ или CF₃;

где каждую гетероциклильную группу выбирают из группы, состоящей из пирролидинила и пиперидинила, где одна группа CH₂ необязательно заменена на C=O, и/или где каждая гетероциклильная группа необязательно замещена одной группой CH₃.

Предпочтительно, фенильная группа радикала R² замещена в положении 3 и/или 4.

R²-G4b:

В другом варианте осуществления группу R² независимо друг от друга выбирают из группы R²-G4b, состоящей из:



которая может быть замещена 1 заместителем R³, выбранным из группы R³-G7, состоящей из F, Cl, Br, I, CN, C₁₋₅-алкила, C₃₋₅-циклоалкила, -O-CH₃, -O-CH₂-циклопропила, -O-CH₂-гетероциклила, -О-гетероциклила и гетероарила,

где каждая алкильная группа необязательно замещена 1-3 атомами F или одной группой CN, COOH или -C(=O)-NH₂;

где каждая циклоалкильная группа необязательно замещена одним или двумя атомами F и/или одной группой CN, COOH или -C(=O)-NH₂;

где каждую гетероциклильную группу выбирают из группы, состоящей из

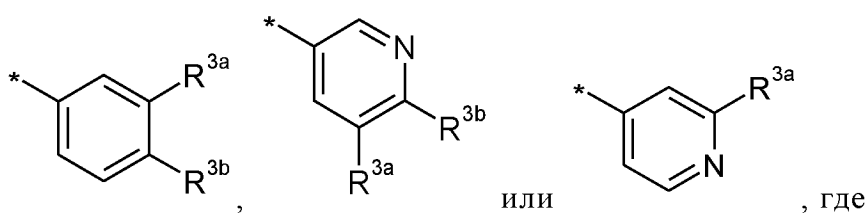
оксетанила, тетрагидрофурана и тетрагидропирана, каждый из которых может быть замещен одной группой CN или CH₃,

где каждую гетероарильную группу выбирают из группы, состоящей из фурила, пиразолила, имидазолила, тиенила, оксазолила и изоксазолила, где каждая гетероарильная группа необязательно замещена 1 или 2 заместителями, независимо друг от друга выбранными из CN, CF₃ и CH₃.

R²-G5:

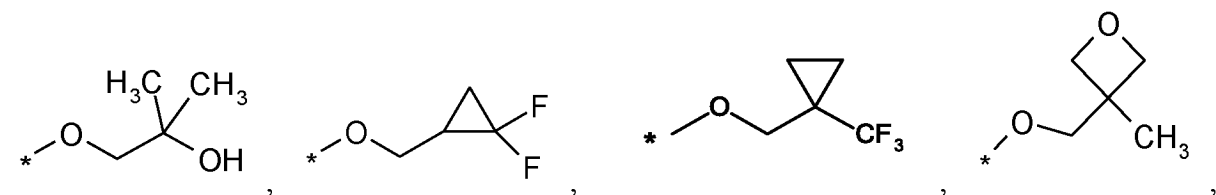
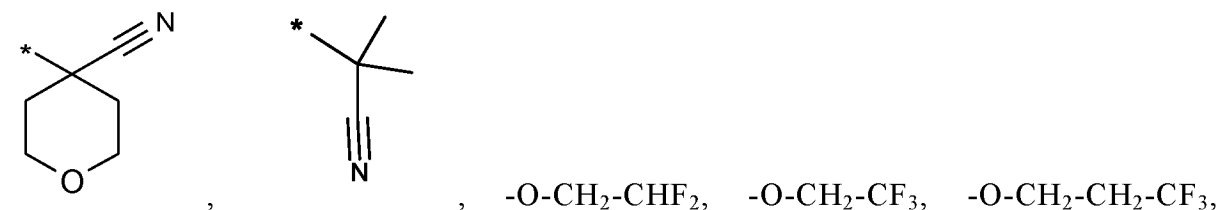
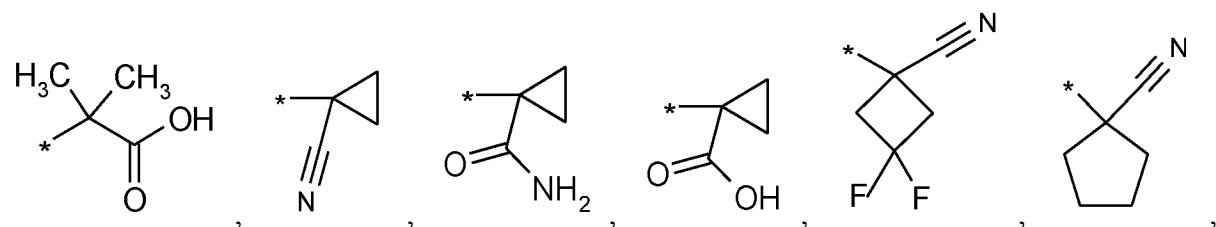
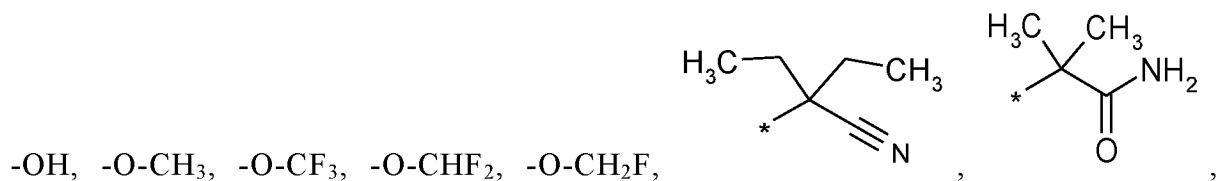
В другом варианте осуществления группу R² независимо выбирают из группы R²-G5, состоящей из:

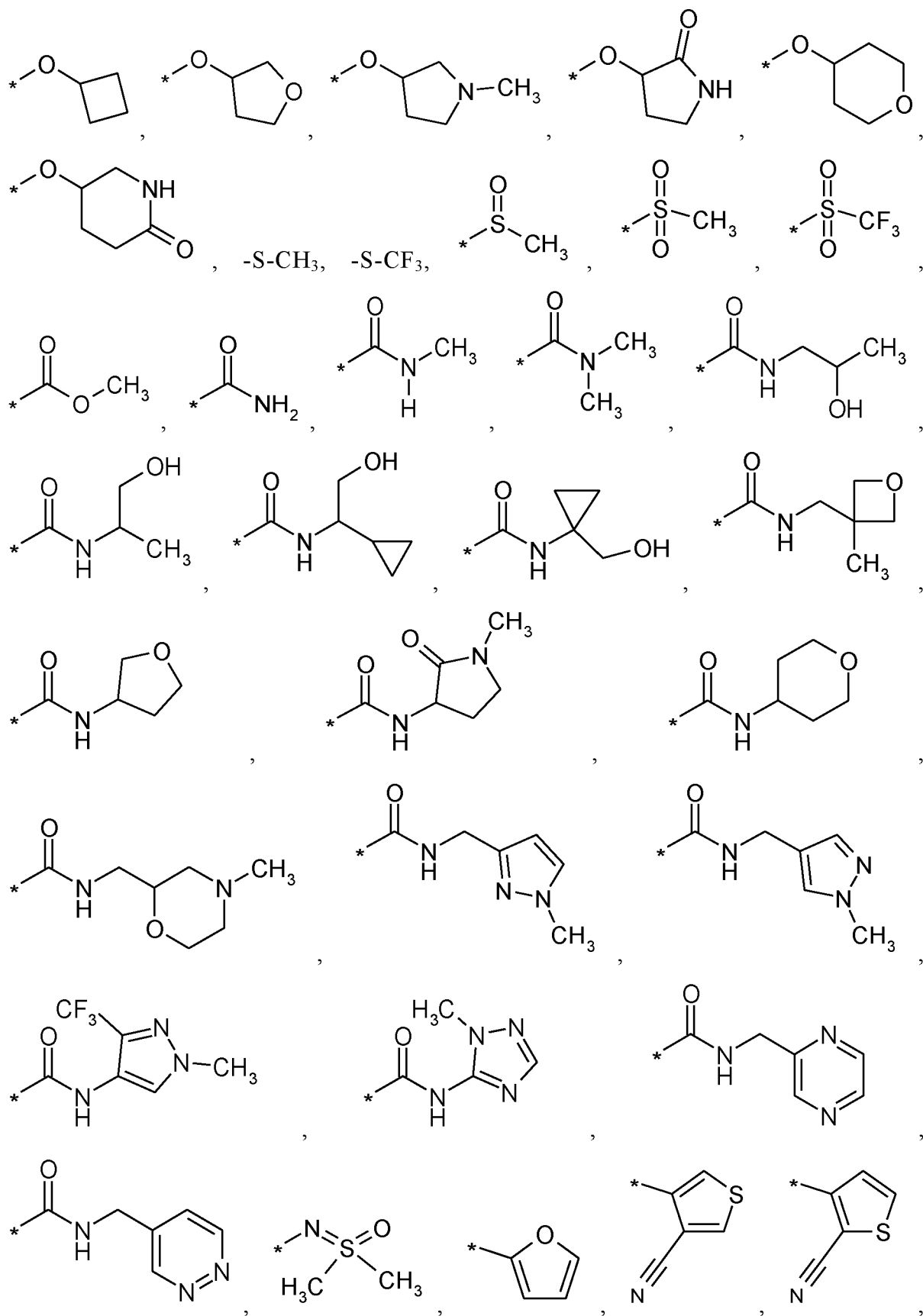
а) арильной группы, выбранной из группы, состоящей из:

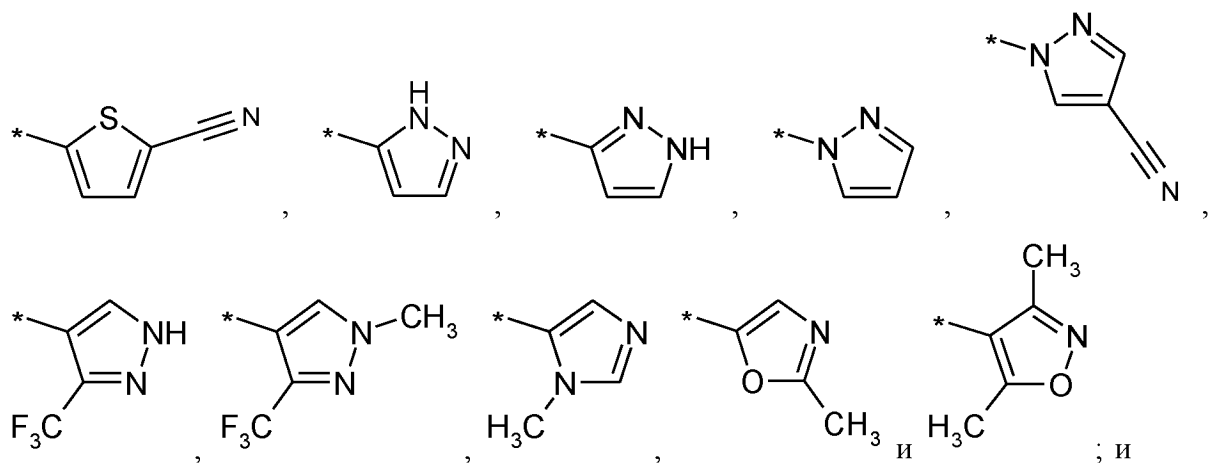


R^{3a} и R^{3b} независимо друг от друга выбирают из группы, состоящей из:

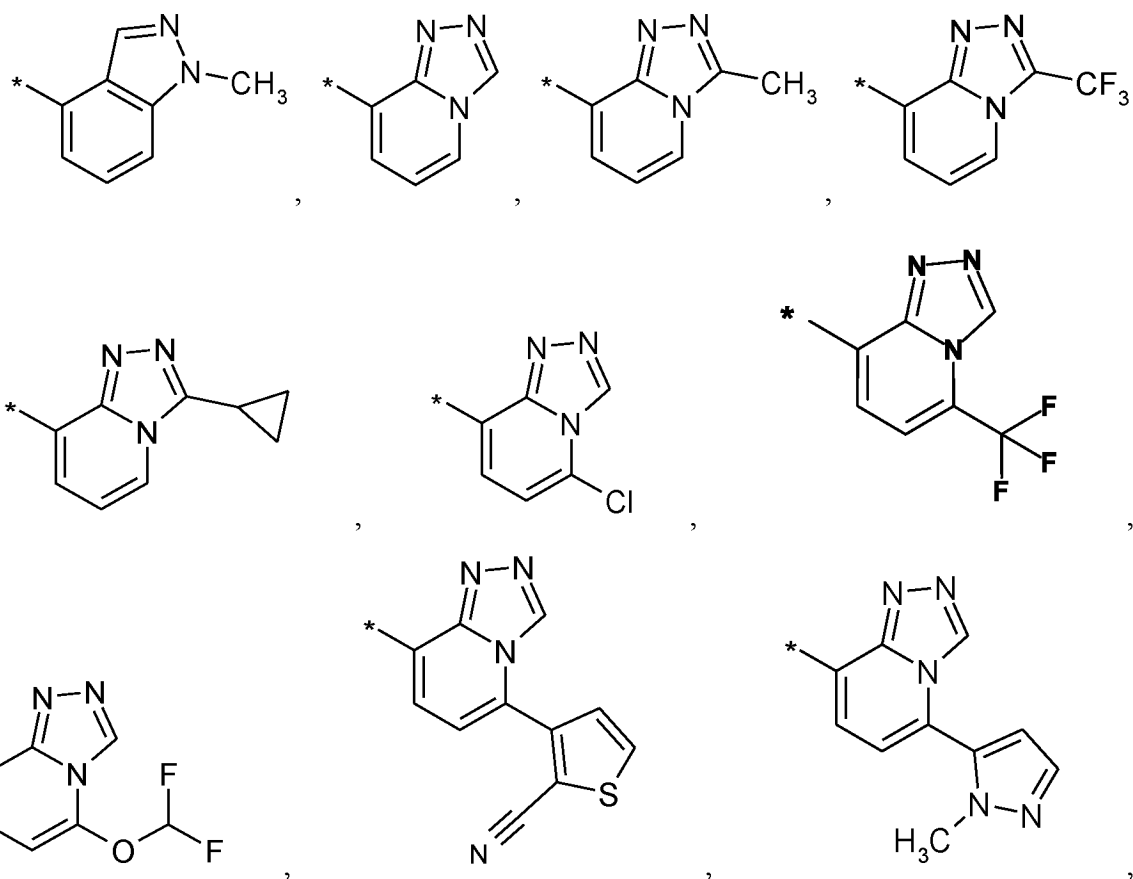
H, F, Cl, Br, I, -CN, -CH₃, -C(CH₃)₃, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -CH₂CN, -CH₂OH,

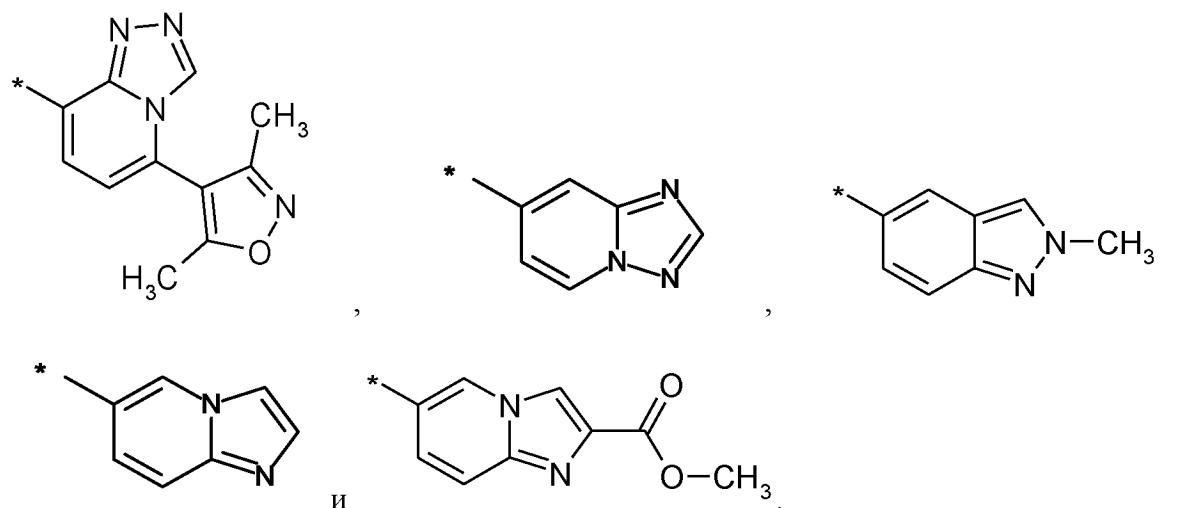






б) бициклической группы, выбранной из группы, состоящей из:

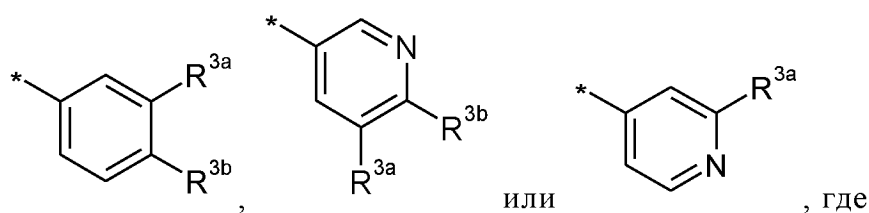




R²-G5a:

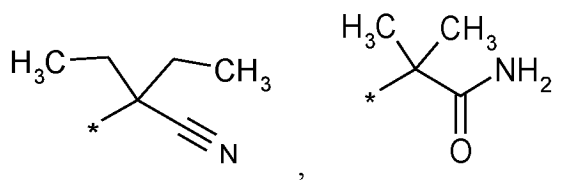
В другом варианте осуществления группу R^2 независимо выбирают из группы R^2 -G5a, состоящей из:

а) арильной группы, выбранной из группы, состоящей из:

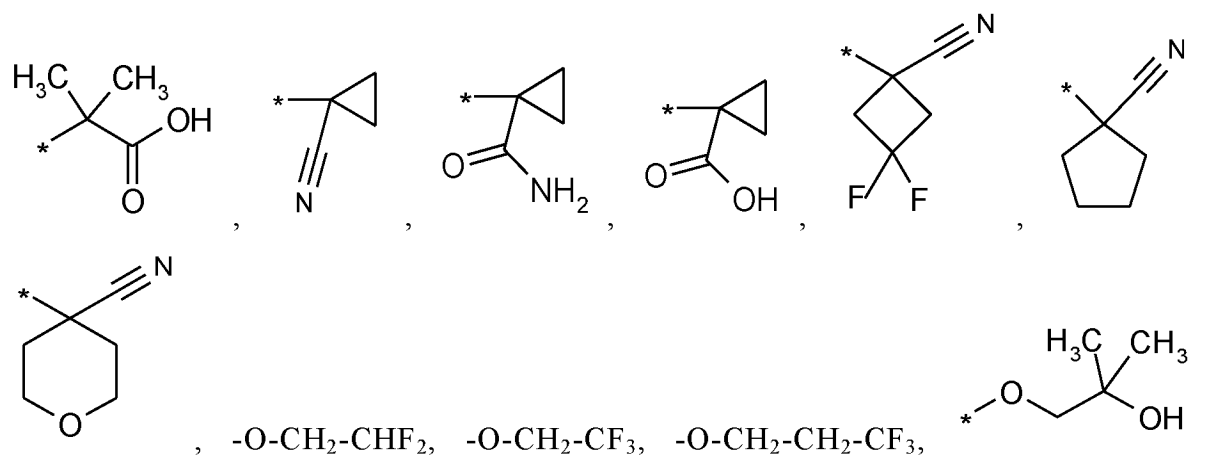


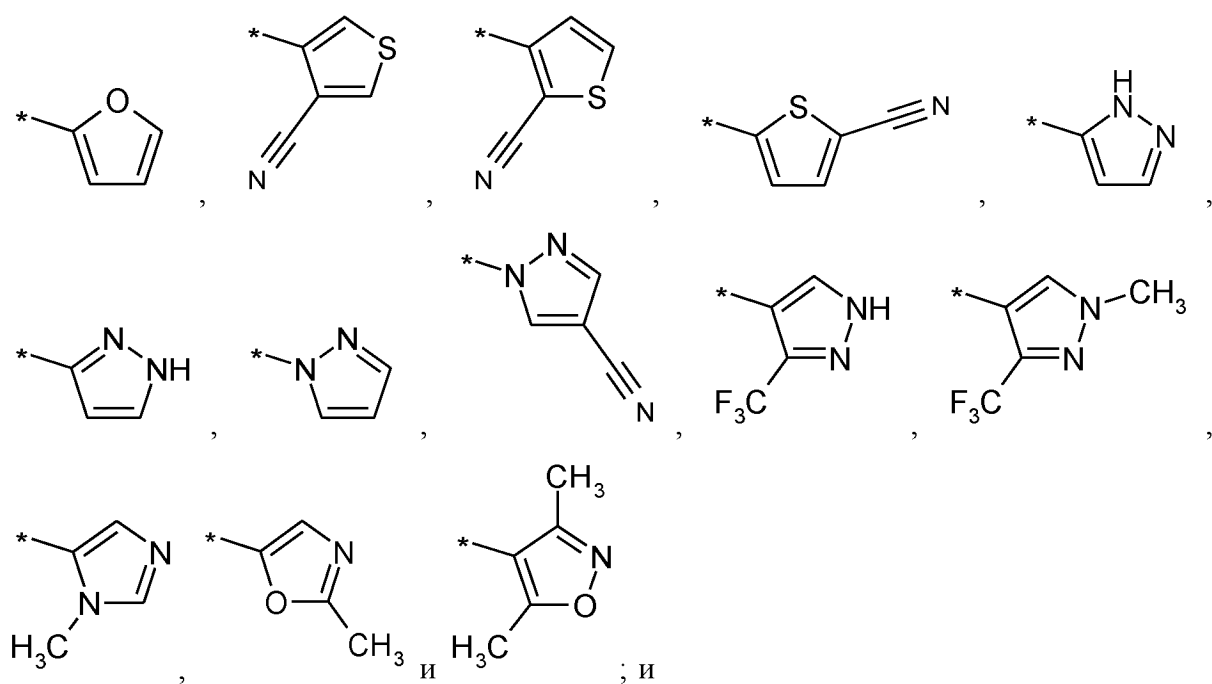
R^{3a} и R^{3b} независимо друг от друга выбирают из группы, состоящей из:

H, F, Cl, Br, I, -CN, -CH₃, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -CH₂-CN, -CH₂OH, -OH,

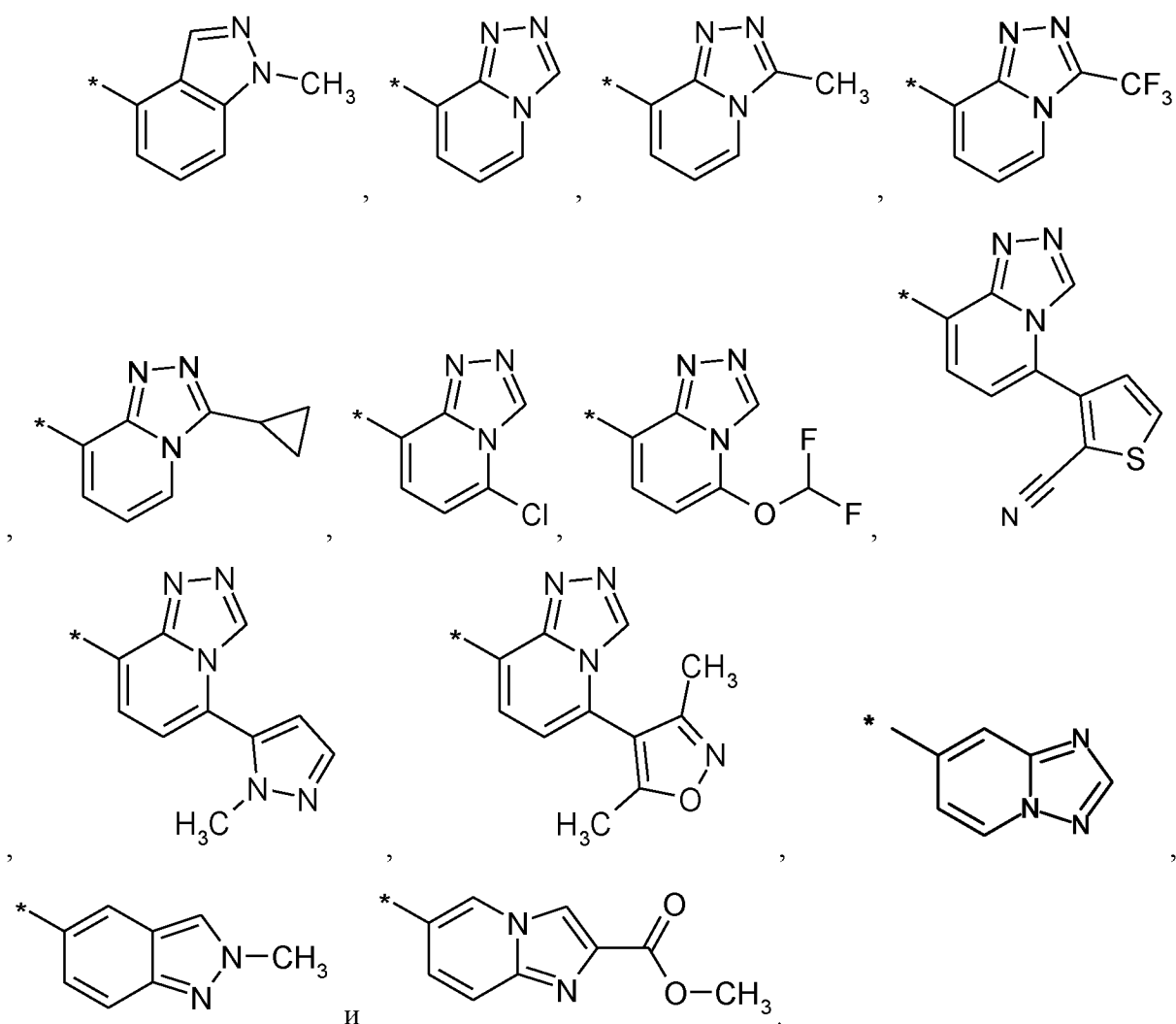


10 -O-CH₃, -O-CF₃, -O-CHF₂, -O-CH₂F,





б) бициклической группы, выбранной из группы, состоящей из:



R²-G6:

В другом варианте осуществления группу R^2 независимо друг от друга выбирают из группы R^2 -G6, состоящей из:

фенильной или пиридин-3-ильной группы, необязательно замещенной 1 или 2 заместителями R^3 , независимо друг от друга выбранными из группы R^3 -G8, состоящей из F, Cl, Br, CN, $-CH_3$, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-O-CH_3$, $-O-CF_3$, $-O-CHF_2$, $-O-CH_2F$ и $-CO-NH_2$.

Предпочтительно, фенильная или пиридин-3-ильная группа радикала R^2 замещена в положении 3 и/или 4.

R^2 -G6a:

В другом варианте осуществления группу R^2 независимо друг от друга выбирают из группы R^2 -G6a, состоящей из:

фенильной группы, необязательно замещенной 1 или 2 заместителями R^3 , независимо друг от друга выбранными из группы R^3 -G9, состоящей из F, Cl, Br, I, CN, CH_3 , $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-O-CH_3$, $-O-CF_3$, $-O-CHF_2$, $-O-CH_2F$ и $-CO-NH_2$.

Предпочтительно, фенильная группа радикала R^2 замещена в положении 3 и/или 4.

n

Индекс n является целым числом, выбранным из 1, 2 и 3.

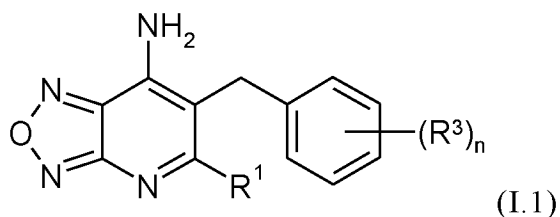
Предпочтительно, n означает 2 или 3.

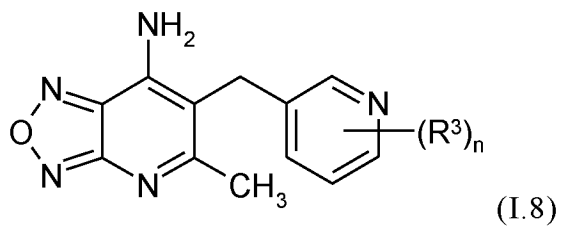
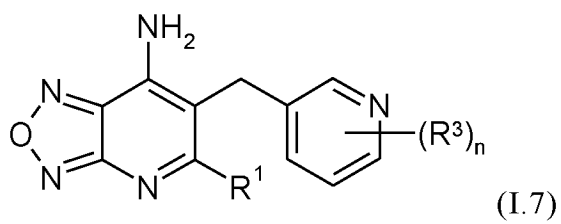
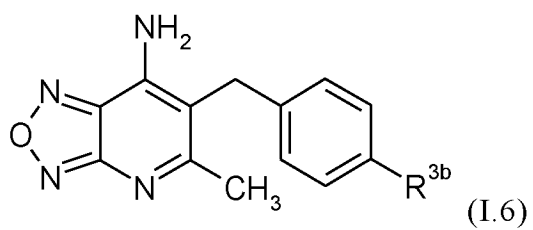
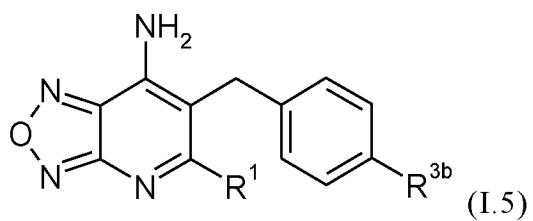
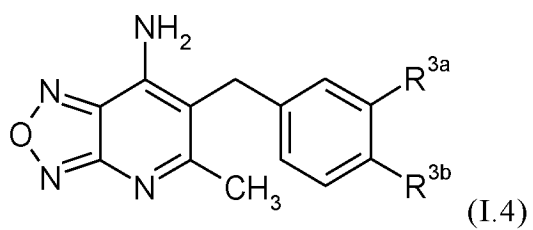
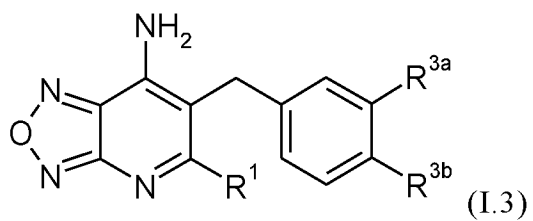
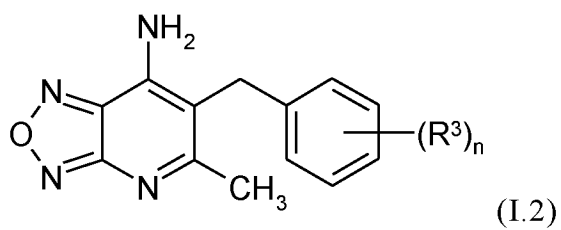
В другом варианте осуществления, n означает 1 или 2.

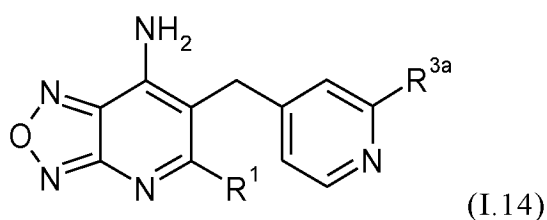
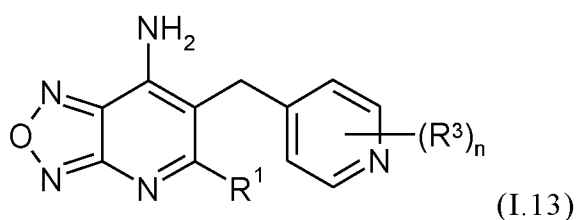
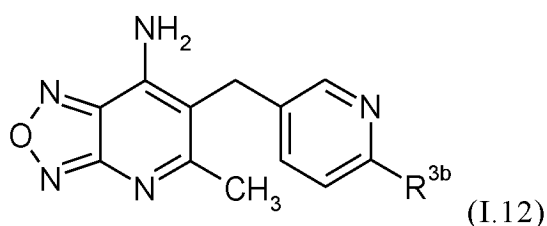
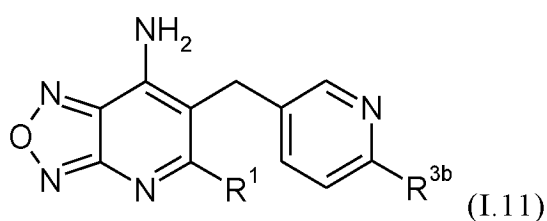
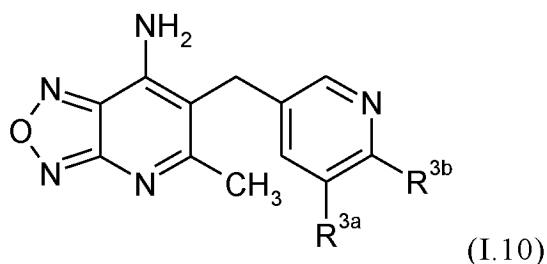
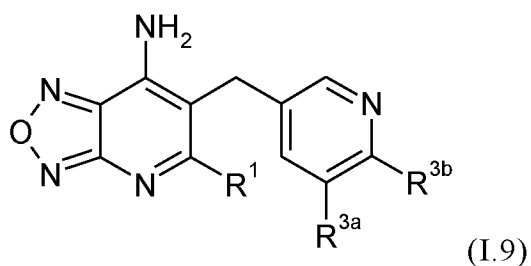
Более предпочтительно, n означает 2.

Наиболее предпочтительно, n означает 1.

Следующие предпочтительные варианты осуществления соединений формулы I описаны с применением родовых формул (I.1) - (I.14), в которые включены любые таутомеры, сольваты, гидраты и соли соединений формулы I, в частности, их фармацевтически приемлемые соли. Группа R^3 является такой, как определено в данной заявке для R^3 , R^{3a} или R^{3b} . Каждая из групп R^{3a} и R^{3b} является такой, как определено в данной заявке для R^3 , R^{3a} или R^{3b} .







Примеры предпочтительных субродовых вариантов осуществления (Е) в соответствии с настоящим изобретением изложены в нижеследующей таблице 1, где каждая группа заместителей в каждом варианте осуществления определена в соответствии с определениями, изложенными выше, и где все другие заместители соединений формул I, I.1 и I.7 определены в соответствии с определениями, изложенными выше. Например, запись –G1 в столбце под R- и в строке E1 означает, что в варианте осуществления E1 заместитель R выбран из

определения, обозначенного R-G1. То же самое применяется аналогично к другим переменным, включенным в общие формулы.

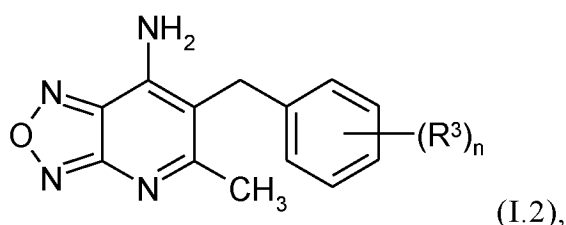
Таблица 1:

Е	формула	R ¹ -	R ² -	R ³ -	число п заместителей R ³
E1	I	-G1	-G1	-G1	1, 2 или 3
E1a	I	-G1	-G1a	-G1	1, 2 или 3
E2	I	-G2	-G1	-G1	1, 2 или 3
E2a	I	-G2	-G1a	-G1	1, 2 или 3
E3	I	-G1	-G2	-G2	1, 2 или 3
E3a	I	-G1	-G2a	-G2	1, 2 или 3
E4	I	-G5	-G2	-G2	1, 2 или 3
E4a	I	-G5	-G2a	-G2	1, 2 или 3
E5	I	-G1	-G3a + G3b	-G3a + G3b	1, 2 или 3, соотв. 1 или 2
E6	I	-G5	-G3a + G3b	-G3a + G3b	1, 2 или 3, соотв. 1 или 2
E7	I	-G1	-G3a	-G3a	1, 2 или 3
E8	I	-G5	-G3a	-G3a	1, 2 или 3
E9	I	-G1	-G3b	-G3b	1 или 2
E10	I	-G5	-G3b	-G3b	1 или 2
E11	I	-G1	-G4a + G4b	-G4a + G4b	1 или 2, соотв. 1
E12	I	-G5	-G4a + G4b	-G4a + G4b	1 или 2, соотв. 1
E13	I	-G1	-G4a	-G4a	1 или 2
E14	I	-G5	-G4a	-G4a	1 или 2
E15	I	-G1	-G4b	-G4b	1
E16	I	-G5	-G4b	-G4b	1
E17	I	-G1	-G5	R ^{3a} и R ^{3b} являются такими, как определено в R ² -G5	1 или 2, соотв. 1
E17a	I	-G1	-G5a	R ^{3a} и R ^{3b} являются такими, как определено в R ² -G5	1 или 2, соотв. 1
E18	I	-G5	-G5	R ^{3a} и R ^{3b} являются такими, как	1 или 2, соотв. 1

E	формула	R ¹ -	R ² -	R ³ -	число п заместителей R ³
				определено в R ² -G5	
E18a	I	-G5	-G5a	R ^{3a} и R ^{3b} являются такими, как определено в R ² -G5	1 или 2, соотв. 1
E19	I	-G1	-G6	-G6	1 или 2
E20	I	-G5	-G6	-G6	1 или 2
E21	I	-G1	-G6a	-G6a	1 или 2
E22	I	-G5	-G6a	-G6a	1 или 2
E23	I	-G2	-G2	-G2	1, 2 или 3
E23a	I	-G2	-G2a	-G2	1, 2 или 3
E24	I	-G2	-G3a + G3b	-G3a + G3b	1, 2 или 3, соотв. 1 или 2
E25	I	-G2	-G3a	-G3a	1, 2 или 3
E26	I	-G2	-G3b	-G3b	1 или 2
E27	I	-G2	-G4a + G4b	-G4a + G4b	1 или 2, соотв. 1
E28	I	-G2	-G4a	-G4a	1 или 2
E29	I	-G2	-G4b	-G4a	1
E30	I	-G2	-G5	R ^{3a} и R ^{3b} являются такими, как определено в R ² -G5	1 или 2, соотв. 1
E31	I	-G2	-G6	-G6	1 или 2
E32	I.1	-G1	-	-G1	1, 2 или 3
E33	I.1	-G2	-	-G1	1, 2 или 3
E34	I.1	-G3	-	-G2	1 или 2
E35	I.1	-G5	-	-G2	1, 2 или 3
E36	I.1	-G5	-	-G2	1 или 2
E37	I.1	-G5	-	-G3a	1, 2 или 3
E38	I.1	-G5	-	-G3a	1 или 2
E39	I.1	-G5	-	-G4a	1 или 2
E40	I.1	-G5	-	-G4a	1
E41	I.1	-G5	-	G6a	1 или 2
E42	I.1	-G5	-	-G6a	1

Е	формула	R ¹ -	R ² -	R ³ -	число n заместителей R ³
E43	I.7	-G1	-	-G1	1, 2 или 3
E44	I.7	-G2	-	-G1	1, 2 или 3
E45	I.7	-G3	-	-G2	1 или 2
E46	I.7	-G5	-	-G2	1, 2 или 3
E47	I.7	-G5	-	-G2	1 или 2
E48	I.7	-G5	-	-G3b	1 или 2
E49	I.7	-G5	-	-G3b	1
E50	I.7	-G5	-	-G4b	1

Другой вариант осуществления относится к соединениям формулы



где

5 n означает 1, 2 или 3; и

R³ независимо друг от друга выбирают из группы R³-G2, состоящей из F, Cl, Br, I, CN, C₁₋₆-алкила, OH, -O-(C₁₋₆-алкила-), -O-(C₁₋₃-алкил)-(C₃₋₇-циклоалкила), -O-гетероциклила, -S-(C₁₋₃-алкила), -SO-(C₁₋₃-алкила), -SO₂-(C₁₋₃-алкила), -C(=O)-NR^{N1}R^{N2}, -C(=O)OH, -C(=O)-O-(C₁₋₄-алкила) и -N=S(=O)(C₁₋₃-алкила)₂;

10

где R^{N1} выбирают из группы R^{N1}-G2, состоящей из H, C₁₋₆-алкила, -(C₁₋₃-алкил)-(C₃₋₇-циклоалкила), -(C₁₋₃-алкил)-гетероциклила, -(C₁₋₃-алкил)-гетероарила, C₃₋₇-циклоалкила, гетероциклила и гетероарила;

и R^{N2} выбирают из группы R^{N2}-G2, состоящей из: H и C₁₋₄-алкила, и

15 где каждая алкильная группа необязательно замещена 1-3 атомами F или одной группой OH или CN;

где каждая циклоалкильная группа необязательно замещена одним или двумя атомами F или одной группой -CH₃, которая необязательно замещена 1-3 атомами F или одной группой OH;

где каждую гетероциклическую группу выбирают из моно- или спироциклической 4-7-членной циклоалкильной группы, в которой 1, 2 или 3 группы CH_2 независимо друг от друга заменены на O, S, NH или $\text{C}=\text{O}$, и

5 где каждая гетероциклическая группа обязательно замещена 1 или 2 заместителями, независимо друг от друга выбранными из F, OH и C_{1-3} -алкила,

где каждую гетероарильную группу выбирают из 5-членного ароматического цикла, содержащего 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, или из 6-членного ароматического цикла, содержащего 1 или 2 N, и

10 где каждая гетероарильная группа обязательно замещена 1 или 2 заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, состоящей из F, CN и C_{1-3} -алкила, который обязательно замещен одним или несколькими атомами F;

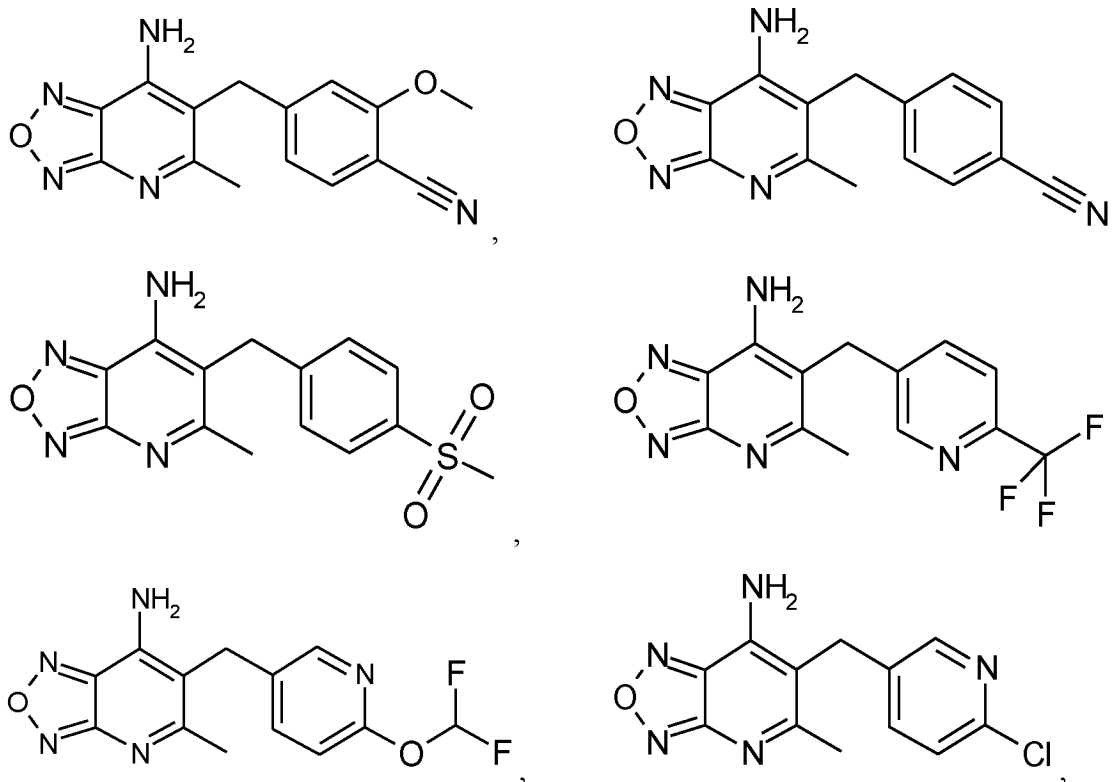
или их солям, в частности, их фармацевтически приемлемым солям.

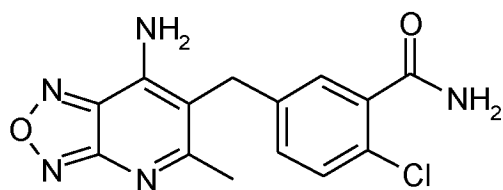
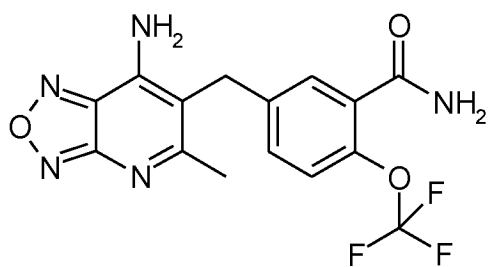
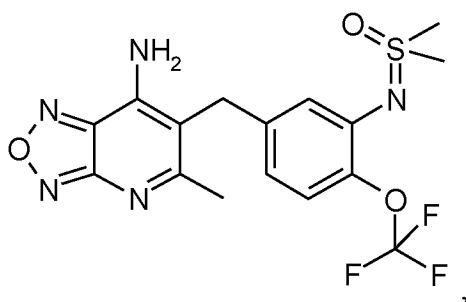
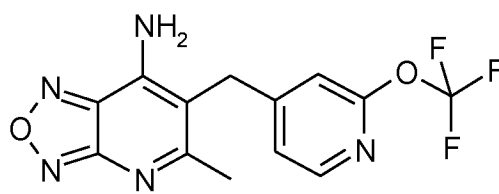
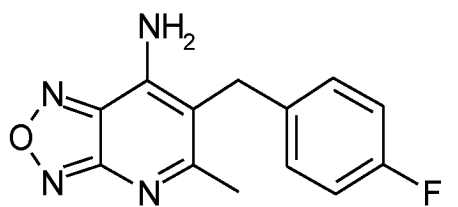
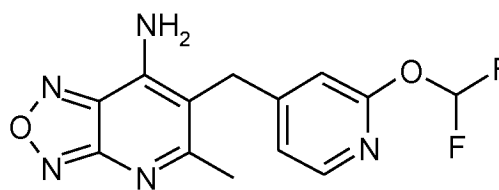
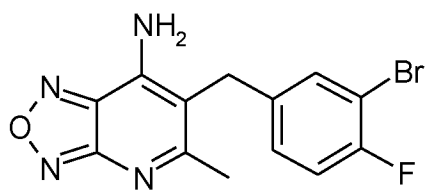
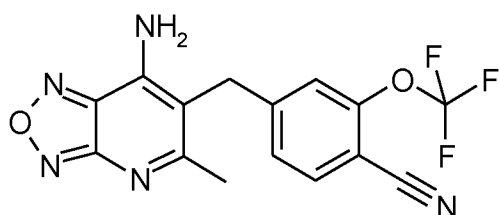
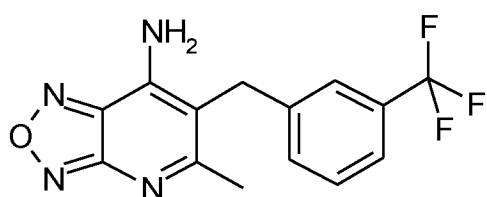
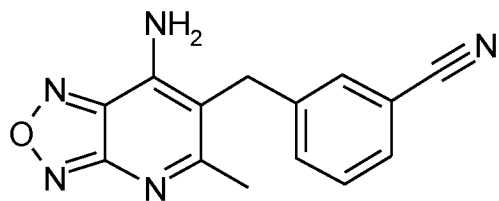
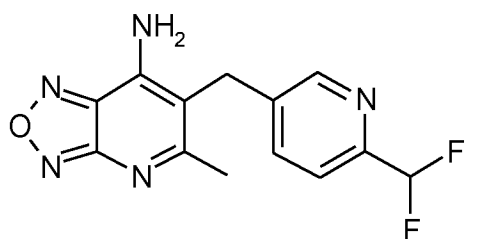
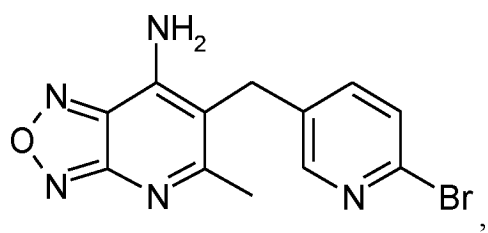
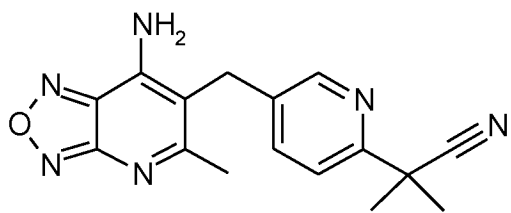
15 Предпочтительно, n означает 1 или 2 и R^3 находится в положении 3 и/или 4 фенильного кольца.

Более предпочтительно, R^3 выбирают из группы $\text{R}^3\text{-G3a}$, $\text{R}^3\text{-G4a}$ или $\text{G}^3\text{-G6a}$.

Предпочтительные соединения настоящего изобретения включают:

20





или их соли, в частности, их фармацевтически приемлемые соли.

В частности предпочтительные соединения, включая их таутомеры и стереоизомеры, их соли, или любые их сольваты или гидраты, описаны в экспериментальной части ниже.

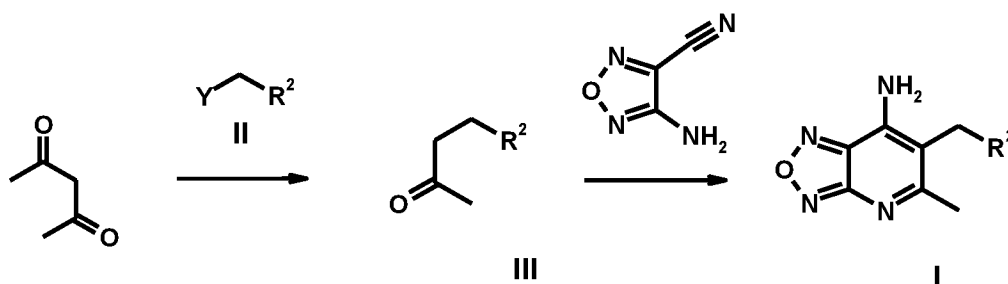
Соединения в соответствии с изобретением и их промежуточные соединения могут быть получены с использованием способов синтеза, которые известны специалисту в данной области техники и описаны в литературных источниках по органическому синтезу в качестве примера.

Более того, изобретение обеспечивает способы получения соединения формулы I.

Оптимальные условия реакций и время реакций могут варьироваться в зависимости от конкретных используемых реагентов. Если не указано иное, специалист в данной области техники может легко выбрать растворители, температуры, давления и другие условия реакции. Конкретные методики обеспечены в разделе "Примеры синтеза". Типично за ходом реакции можно следить с помощью тонкослойной хроматографии (ТСХ) или ЖХ-МС, при необходимости, а промежуточные соединения и продукты можно очищать с помощью хроматографии на силикагеле, ВЭЖХ и/или перекристаллизацией. Следующие примеры являются иллюстративными, и, как признается специалистом в данной области техники, конкретные реагенты или условия могут быть модифицированы по мере необходимости для индивидуальных соединений без излишних экспериментов. Исходные вещества и промежуточные соединения, используемые в приведенных ниже способах, являются либо коммерчески доступными, либо их легко получить из коммерчески доступных веществ специалистам в данной области.

Соединение формулы I можно получить способами, приведенным на Схеме 1, 2, 3, 4 или 5:

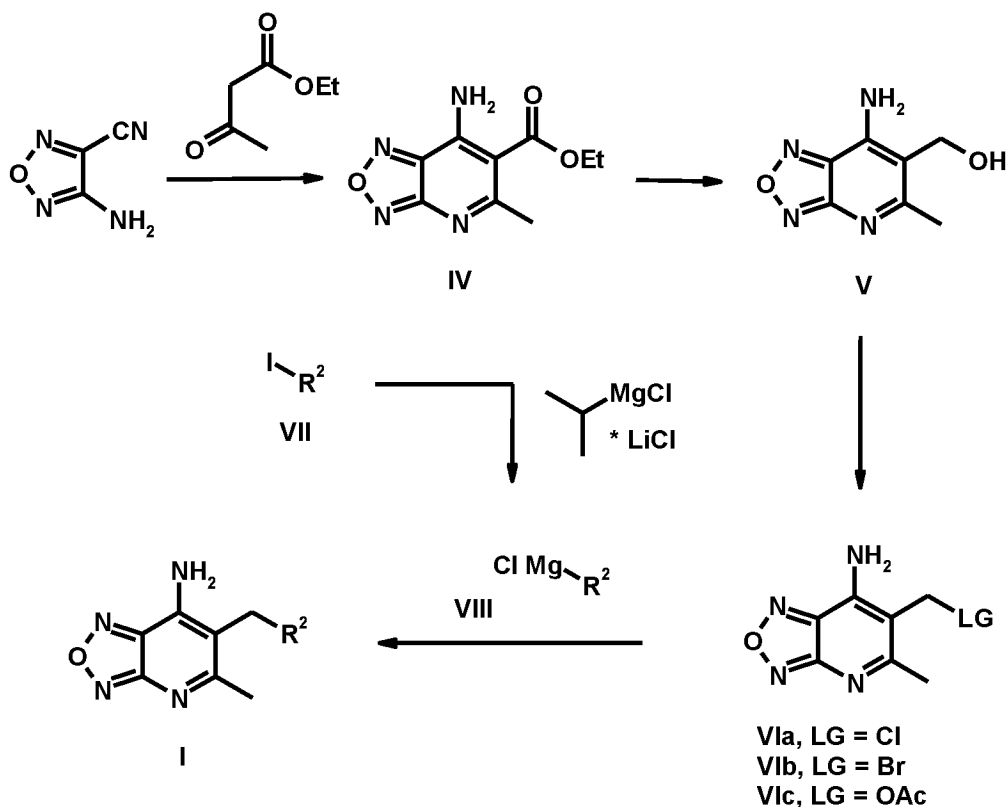
Схема 1



Как показано на Схеме 1, взаимодействие ацетилацетона с алкилирующим средством формулы II ($Y = Cl, Br, I, OMs, OTs$) в присутствии пригодного основания, такого как карбонат калия, натрия или цезия, в пригодном растворителе, таком как метанол или этанол, обеспечивает соединение формулы III.

Реакция соединения формулы III с 4-амино-1,2,5-оксадиазол-3-карбонитрилом (Chemistry of Heterocyclic Compounds (Нью-Йорк, NY, США), 1994, т. 30, # 5 сс. 608 – 611) в присутствии пригодной кислоты Льюиса, такой как хлорид олова (IV), в пригодном растворителе, таком как толуол или бензол, обеспечивает соединение формулы I.

Схема 2



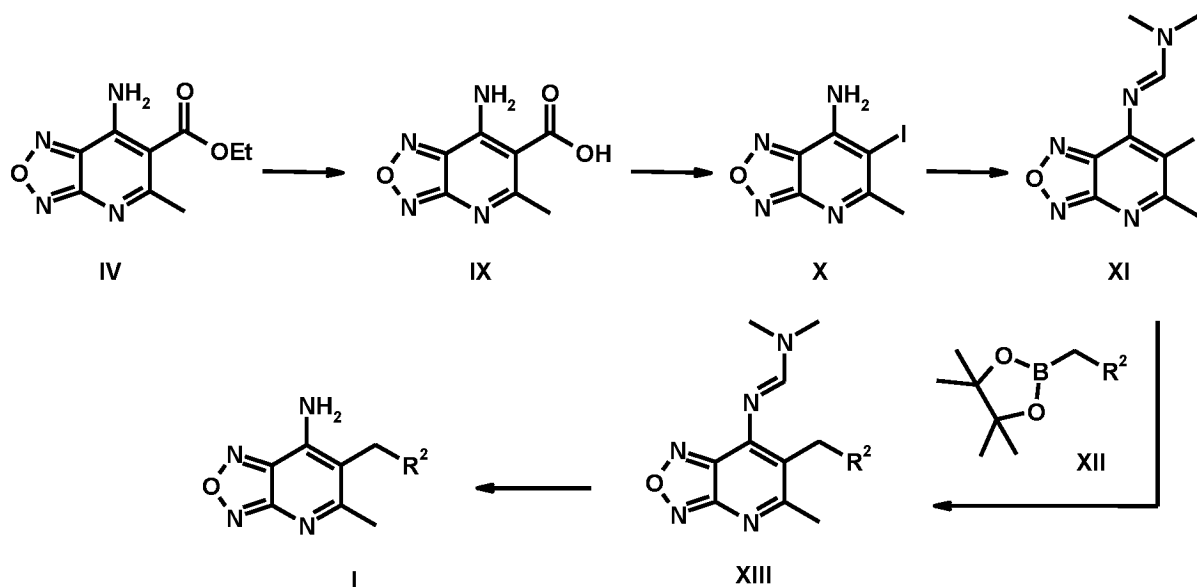
Как показано на Схеме 2, реакция этилацетоацетата с 4-амино-1,2,5-оксадиазол-3-карбонитрилом (Chemistry of Heterocyclic Compounds (Нью-Йорк, NY, США), 1994, т. 30, # 5 сс. 608 – 611) в присутствии пригодной кислоты Льюиса, такой как хлорид олова (IV), в пригодном растворителе, таком как толуол или бензол, обеспечивает сложный эфир IV.

Восстановление сложного эфира IV восстановителем, таким как бис(2-метоксиэтокси)алюмогидрид натрия (Red-Al[®]) или алюмогидрид лития, в пригодном растворителе, таком как смесь толуол/тетрагидрофуран, обеспечивает

спирт V. Спирт V можно превратить в соответствующие производные VI с использованием пригодных реагентов и растворителей, таких как: тионилхлорид в диметилформамиде (чтобы получить VIa); трибромид фосфора в дихлорметане (чтобы получить VIb); ледяная уксусная кислота (чтобы получить VIc).

5 Йодид формулы VII можно превратить в соответствующий магнийсодержащий реагент формулы VIII с использованием пригодного реагента, такого как комплекс хлорид изопропилмагния - хлорид лития, в пригодном растворителе, таком как тетрагидрофуран. Реакция магнийсодержащего реагента формулы VIII с соединением формулы VI в
10 присутствии комплекса цианид меди(I) - ди(хлорид лития), в пригодном растворителе, таком как тетрагидрофуран, обеспечивает соединение формулы I.

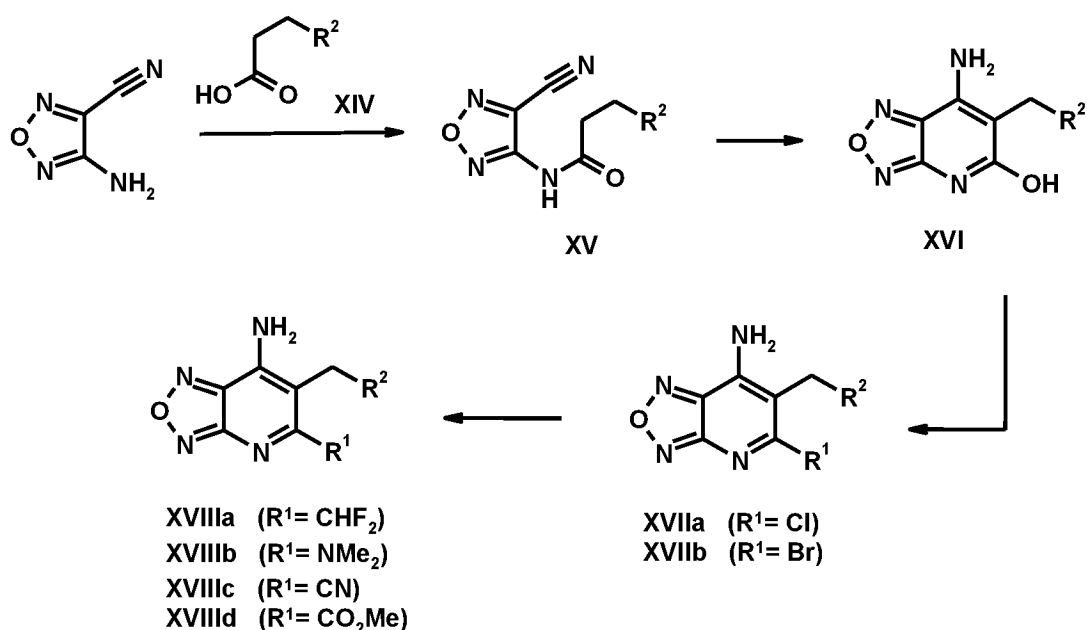
Схема 3



Как показано на Схеме 3, омыление сложного эфира формулы IV с
15 применением пригодного реагента, такого как гидроксид лития, натрия или калия, в пригодном растворителе, таком как тетрагидрофуран, метанол или этанол, обеспечивает кислоту формулы IX. Реакция кислоты формулы IX с N-йодсукцинимидом в присутствии пригодного основания, такого как гидрокарбонат натрия, в пригодном растворителе, таком как N,N-
20 диметилформамид или ацетонитрил, обеспечивает соединение формулы X. Защита и снятие защиты с функциональных групп описаны в 'Protective Groups in Organic Synthesis', T. W. Greene и P. G. M. Wuts, Wiley-Interscience. Например, для защиты амина формулы X, можно применять диметилацеталь N,N-диметилформамида в пригодном растворителе, таком как N,N-

диметилформаид, с обеспечением соединения формулы XI. Сочетание с борсодержащим реагентом XII в катализируемой (переходным) металлом реакции с использованием пригодного катализатора, такого как [1,1'-бис(ди-*трет*-бутилфосфино)ферроцен]дихлор-палладий(II), в пригодном растворителе, таком как тетрагидрофуран, обеспечивает соединение формулы XIII. Снятие защиты с соединения формулы XIII концентрированной водной соляной кислотой, в пригодном растворителе, таком как метанол или этанол, обеспечивает соединение формулы I.

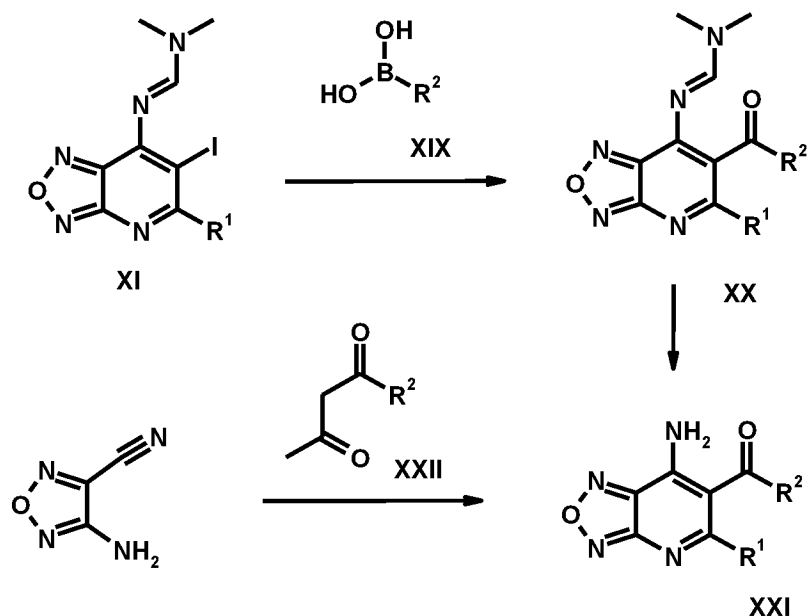
Схема 4



Как показано на Схеме 4 реакция карбоновой кислоты XIV с 4-амино-1,2,5-оксадиазол-3-карбонитрилом (Chemistry of Heterocyclic Compounds (Нью-Йорк, NY, США), 1994, т. 30, # 5 сс. 608 – 611) в присутствии реагента сочетания, такого как циклический ангидрид 1-пропанфосфоновой кислоты (PPA), обеспечивает амид формулы XV. Реакция амида формулы XV с основанием, таким как 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (DBU), в пригодном растворителе, таком как диметилсульфоксид, обеспечивает соединение формулы XVI. Соединение XVI можно превратить в соответствующие производные XVII используя пригодные реагенты, такие как: чистый оксихлорид фосфора (чтобы получить XVIIa); чистый оксидбромид фосфора (чтобы получить XVIIb). Соединение XVIIb можно превратить в соответствующие производные XVIII с использованием пригодных реагентов и растворителей, таких как: этил 2-бром-2,2-дифторацетат в присутствии бронзового порошка в диметилсульфоксиде

(чтобы получить XVIIIa); цианид калия в N-метилпирролидине (чтобы получить XVIIIb); цианид цинка в присутствии бис(дифенилфосфино)ферроцена в N,N-диметилацетамиде (чтобы получить XVIIIb); цианид калия в N-метилпирролидине (чтобы получить XVIIIc); ацетат натрия с бис(дифенилфосфино)ферроцендихлорпалладием(II) в метаноле в атмосфере монооксида углерода (чтобы получить XVIIId).

Схема 5



Как показано на Схеме 5, реакция соединения формулы XI с бороновой кислотой - реагентом формулы XIX в присутствии смеси реагентов, такой как гексакарбонилмолибден, катализатор PEPPSI-IPr™ и карбонат калия, в растворителе, таком как анизол, обеспечивает соединение формулы XX. Снятие защиты с соединения формулы XX концентрированной водной соляной кислотой в пригодном растворителе, таком как метанол или этанол, обеспечивает соединение формулы XXI.

Альтернативно соединение формулы XXI можно получить по реакции реагента формулы XXII с 4-амино-1,2,5-оксадиазол-3-карбонитрилом (Chemistry of Heterocyclic Compounds (Нью-Йорк, NY, США), 1994, т. 30, # 5 сс. 608 – 611) в присутствии пригодной кислоты Льюиса, такой как хлорид олова (IV), в пригодном растворителе, таком как толуол или бензол.

Другие модификации соединений формулы I способами, известными в уровне техники и проиллюстрированными в Примерах ниже, можно применять для получения дополнительных соединений настоящего изобретения.

Представленные пути синтеза могут опираться на использование защитных групп. Например, присутствующие потенциально реакционноспособные группы, такие как гидроксигруппы, карбонил, карбоксигруппы, аминогруппы, алкиламино или имино, могут быть защищены во время реакции обычными защитными группами, которые снова отщепляют после реакции. Пригодные защитные группы для соответствующих функциональностей и методы их удаления хорошо известны специалисту в данной области техники и описаны в литературных источниках по органическому синтезу, например, в "Protecting Groups, 3^е изд.", Philip J. Kocienski, Theime, 2005 или "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, 4^е изд.", Peter G. M. Wuts, Theadora W. Greene, John Wiley и Sons, 2007.

Соединения общей формулы I можно разделить на их энантиомеры и/или диастереомеры, как упомянуто ниже. Таким образом, например, *цис/транс*-смеси могут быть разделены на их *цис*- и *транс*-изомеры, и рацемические соединения могут быть разделены на их энантиомеры.

Цис/транс-смеси можно разделить на их *цис*- и *транс*-изомеры, например, с помощью хроматографии. Соединения общей формулы I, которые встречаются в виде рацематов, можно разделить известными как таковыми методами на их оптические антиподы, а диастереомерные смеси соединений общей формулы I можно разделить на их диастереомеры, используя их различные физико-химические свойства с использованием как таковых известных методов, например, хроматографии и/или фракционной кристаллизации; если полученные после этого соединения являются рацематами, то их можно разделить на энантиомеры, как упомянуто ниже.

Рацематы предпочтительно разделяют с помощью колоночной хроматографии на хиральных фазах или путем кристаллизации из оптически активного растворителя или путем проведения реакции с оптически активным веществом, которое образует соли или производные, такие как сложные эфиры или амиды, с рацемическим соединением. Соли могут быть образованы с энантиомерно чистыми кислотами для основных соединений и с энантиомерно чистыми основаниями для кислотных соединений. Диастереомерные производные получают с энантиомерно чистыми вспомогательными соединениями, например, кислотами, их активированными производными или спиртами. Разделения полученной таким образом диастереомерной смеси солей или производных можно достичь, используя их различные физико-химические

свойства, например, различия в растворимости; свободные антиподы могут высвободиться из чистых диастереомерных солей или производных под действием пригодных средств. Оптиически активные кислоты, обычно используемые для такой цели, а также оптиически активные спирты, применимые в качестве вспомогательных остатков, известны специалистам в данной области.

Как упомянуто выше, соединения формулы I можно превратить в соли, в частности, для фармацевтического применения, в фармацевтически приемлемые соли. В контексте настоящей заявки выражение "фармацевтически приемлемые соли" относится к производным раскрытых соединений, где исходное соединение модифицировано путем получения его солей с кислотой или основанием. Примеры фармацевтически приемлемых солей включают, но не ограничиваются ними, соли минеральных или органических кислот и основных остатков, таких как амины; щелочные или органические соли кислотных остатков, таких как карбоновые кислоты; и т.п.

Например, такие соли включают соли бензолсульфоновой кислоты, бензойной кислоты, лимонной кислоты, этансульфоновой кислоты, фумаровой кислоты, гентизиновой кислоты, бромистоводородной кислоты, хлористоводородной кислоты, малеиновой кислоты, яблочной кислоты, малоновой кислоты, миндальной кислоты, метансульфоновой кислоты, 4-метилбензолсульфоновой кислоты, фосфорной кислоты, салициловой кислоты, янтарной кислоты, серной кислоты и винной кислоты.

Другие фармацевтически приемлемые соли могут быть образованы с катионами аммиака, L-аргинина, кальция, 2,2'-иминобисэтанола, L-лизина, магния, N-метил-D-глюкамина, калия, натрия и трис(гидроксиметил)-аминометана.

Соединения в соответствии с изобретением преимущественно также можно получить, используя способы, описанные в следующих примерах, которые также могут быть объединены для этой цели со способами, известными специалисту из литературных источников.

Термины и определения

Термины, конкретно не определенные в настоящей заявке, должны иметь значения, которые будут приданы им специалистом в данной области в свете раскрытия и контекста. Однако, если не указано иное, используемые в описании

нижеследующие термины имеют указанное значение, и соблюдаются следующие условные обозначения.

Термины "соединение(-я) в соответствии с данным изобретением", "соединение(-я) формулы (I)", "соединение(-я) настоящего изобретения" и т.п. обозначают соединения формулы (I) в соответствии с настоящим изобретением, включая их таутомеры, стереоизомеры и их смеси и их соли, в частности, их фармацевтически приемлемые соли, и сольваты и гидраты таких соединений, включая сольваты и гидраты таких таутомеров, стереоизомеров и их солей.

Термины "лечение" и "лечить" охватывают как превентивное, то есть профилактическое, так и терапевтическое, то есть лечебное и/или паллиативное, лечение. Таким образом, термины "лечение" и "лечить" включают терапевтическое лечение пациентов, у которых уже развилось указанное состояние, в частности, в явной форме. Терапевтическое лечение может представлять собой симптоматическое лечение для облегчения симптомов конкретного показания, или причинное лечение для того, чтобы полностью или частично изменить условия показания или для остановки или замедления прогрессирования заболевания. Таким образом, композиции и способы настоящего изобретения можно использовать, например, в качестве терапевтического лечения в течение определенного периода времени, а также для длительной терапии. Кроме того, термины "лечение" и "лечить" включают профилактическое лечение, то есть лечение пациентов с риском развития состояния, упомянутого выше, таким образом снижая указанный риск.

Если настоящее изобретение относится к пациентам, нуждающимся в лечении, то в первую очередь оно относится к лечению млекопитающих, в частности людей.

Термин "терапевтически эффективное количество" означает количество соединения настоящего изобретением, которое (i) лечит или предотвращает конкретное заболевание или состояние, (ii) смягчает, ослабляет или устраняет один или несколько симптомов конкретного заболевания или состояния, или (iii) предотвращает или задерживает появление одного или нескольких симптомов конкретного заболевания или состояния, описанного в настоящей заявке.

Термины "модулированный" или "модулирующий", или "модулировать (модулирует)", в контексте настоящей заявки, если не указано иное, относятся к

ингибированию грелин-О-ацилтрансферазы (GOAT) одним или несколькими соединениями настоящего изобретения.

Термины "опосредованный" или "опосредующий" или "опосредствовать", в контексте настоящей заявки, если не указано иное, относятся к (i) лечению, включая предотвращение конкретного заболевания или состояния, (ii) смягчению, ослаблению или устранению одного или нескольких симптомов конкретного заболевания или состояния, или (iii) предотвращению или задержке появления одного или нескольких симптомов конкретного заболевания или состояния, описанного в настоящей заявке.

Термин "замещенный" в контексте настоящей заявки означает, что любой один или несколько атомов водорода на обозначенном атоме, радикале или фрагменте заменен(-ы) на заместитель(-и), выбранный(-ые) из указанной группы, при условии, что нормальная валентность атома не превышена, и что замещение приводит к приемлемо стабильному соединению.

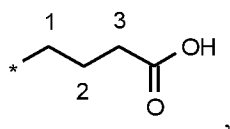
В группах, радикалах или фрагментах, определенных ниже, число атомов углерода часто указывают перед группой, например, C₁₋₆-алкил означает алкильную группу или радикал, содержащий от 1 до 6 атомов углерода. Как правило, для групп, содержащих две или большее число подгрупп, последняя названная подгруппа является точкой присоединения данного радикала, например, заместитель "арил-C₁₋₃-алкил-" означает арильную группу, которая присоединена к C₁₋₃-алкильной группе, последняя из которых присоединена к ядру или к группе, к которой присоединен заместитель.

В случае, если соединение настоящего изобретения представлено в форме химического названия и в виде формулы, в случае любого расхождения преимущественную силу имеет формула.

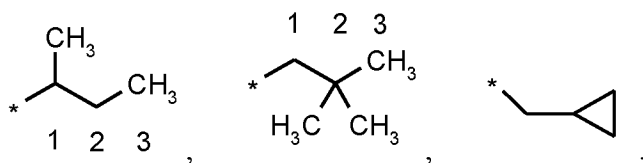
Звездочка может быть использована в подформулах для обозначения связи, которая присоединена к ядру молекулы согласно определению.

Нумерация атомов заместителя начинается с атома, который находится ближе всего к ядру или к группе, к которой присоединен заместитель.

Например, термин "3-карбоксипропильная группа" представляет собой следующий заместитель:



где карбоксигруппа присоединена к третьему атому углерода пропильной группы. Термины "1-метилпропильная-", "2,2-диметилпропильная-" или "циклопропилметильная-" группа представляют собой следующие группы:



Звездочка может быть использована в подформулах для обозначения связи, которая присоединена к ядру молекулы согласно определению.

В определении группы выражение "где каждая группа X, Y и Z необязательно замещена посредством" и т.п. означает, что каждая группа X, каждая группа Y и каждая группа Z, либо каждая в виде отдельной группы, либо каждая в виде части составной группы, может быть замещена согласно определению. Например, определение " R^{ex} " означает H, C_{1-3} -алкил, C_{3-6} -циклоалкил, C_{3-6} -циклоалкил- C_{1-3} -алкил или C_{1-3} -алкил-O-, где каждая алкильная группа необязательно замещена одним или несколькими L^{ex} " или т.п. означает, что в каждой из вышеупомянутых групп, которые включают термин алкил, т.е. в каждой из групп C_{1-3} -алкил, C_{3-6} -циклоалкил- C_{1-3} -алкил и C_{1-3} -алкил-O-, алкильный фрагмент может быть замещен посредством L^{ex} согласно определению.

Если не указано конкретно, то по всему описанию и прилагаемой формуле изобретения, приведенная химическая формула или название соединения должны охватывать таутомеры и все стерео-, оптические и геометрические изомеры (например, энантиомеры, диастереомеры, E/Z изомеры и т.д.) и их рацематы, а также смеси при различных соотношениях отдельных энантиомеров, смеси диастереомеров или смеси любых вышеуказанных форм, где существуют такие изомеры и энантиомеры, а также соли, включая их фармацевтически приемлемые соли и их сольваты, такие как, например, гидраты, включая сольваты свободного соединения или сольваты соли соединения.

Выражение "фармацевтически приемлемый" используется в данной заявке для обозначения тех соединений, веществ, композиций и/или лекарственных форм, которые с медицинской точки зрения пригодны для применения в контакте с тканями людей и животных без чрезмерной токсичности,

раздражения, аллергического ответа или дугой проблемы, или осложнения, и соизмеримы с разумным соотношением польза/риск.

В контексте настоящей заявки выражение "фармацевтически приемлемые соли" относится к производным раскрытых соединений, где исходное
5 соединение модифицировано путем получения его солей с кислотой или основанием.

Соли других кислот, отличающихся от упомянутых выше, которые, например, пригодны для очистки или выделения соединений настоящего изобретения (например, трифторацетаты) также являются частью настоящего
10 изобретения.

Термин галоген обычно означает фтор, хлор, бром и йод.

Термин "C_{1-n}-алкил", где n означает целое число от 1 до n, либо отдельно, либо в комбинации с другим радикалом, означает ациклический, насыщенный, разветвленный или линейный углеводородный радикал, содержащий от 1 до n
15 атомов С. Например, термин C₁₋₅-алкил охватывает радикалы H₃C-, H₃C-CH₂-, H₃C-CH₂-CH₂-, H₃C-CH(CH₃)-, H₃C-CH₂-CH₂-CH₂-, H₃C-CH₂-CH(CH₃)-, H₃C-CH(CH₃)-CH₂-, H₃C-C(CH₃)₂-, H₃C-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, H₃C-CH₂-CH₂-CH(CH₃)-, H₃C-CH₂-CH(CH₃)-CH₂-, H₃C-CH(CH₃)-CH₂-CH₂-, H₃C-CH₂-C(CH₃)₂-, H₃C-C(CH₃)₂-CH₂-, H₃C-CH(CH₃)-CH(CH₃)- и
20 H₃C-CH₂-CH(CH₂CH₃)-.

Термин "C_{1-n}-алкилен", где n означает целое число от 1 до n, либо отдельно, либо в комбинации с другим радикалом, означает ациклический, двухвалентный алкильный радикал с прямой или разветвленной цепью, содержащий от 1 до n атомов углерода. Например, термин C₁₋₄-алкилен включает -(CH₂)-, -(CH₂-CH₂)-,
25 -(CH(CH₃))-, -(CH₂-CH₂-CH₂)-, -(C(CH₃)₂)-, -(CH(CH₂CH₃))-, -(CH(CH₃)-CH₂)-, -(CH₂-CH(CH₃))-, -(CH₂-CH₂-CH₂-CH₂)-, -(CH₂-CH₂-CH(CH₃))-, -(CH(CH₃)-CH₂-CH₂)-, -(CH₂-CH(CH₃)-CH₂)-, -(CH₂-C(CH₃)₂)-, -(C(CH₃)₂-CH₂)-, -(CH(CH₃)-CH(CH₃))-, -(CH₂-CH(CH₂CH₃))-, -(CH(CH₂CH₃)-CH₂)-, -(CH(CH₂CH₂CH₃))-, -(CHCH(CH₃)₂)- и -C(CH₃)(CH₂CH₃)-.

Термин "C_{2-n}-алкенил" применяют для группы согласно определению в определении для "C_{1-n}-алкила" с по меньшей мере двумя атомами углерода, если по меньшей мере два из этих атомов углерода указанной группы присоединены друг к другу посредством двойной связи. Например, термин C₂₋₃-алкенил
30 включает -CH=CH₂, -CH=CH-CH₃, -CH₂-CH=CH₂.

Термин "C_{2-n}-алкинил" применяют для группы согласно определению в определении для "C_{1-n}-алкила" с по меньшей мере двумя атомами углерода, если по меньшей мере два из этих атомов углерода указанной группы присоединены друг к другу посредством тройной связи. Например, термин C₂₋₃-алкинил
5 включает -C≡CH, -C≡C-CH₃, -CH₂-C≡CH.

Термин "C_{3-n}-циклоалкил", где n означает целое число от 4 до n, либо отдельно, либо в комбинации с другим радикалом, означает циклический, насыщенный, неразветвленный углеводородный радикал, содержащий от 3 до n атомов C. Циклическая группа может быть моно-, би-, три- или
10 спироциклической, наиболее предпочтительно моноциклической. Примеры таких циклоалкильных групп включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, циклононил, циклододецил, бицикло[3.2.1.]октил, спиро[4.5]децил, норпинил, норбонил, норкарил, адамантил и т.д.

15 Многие из приведенных выше терминов могут быть использованы многократно в определении формулы или группы и в каждом случае имеют одно из значений, приведенных выше, независимо друг от друга.

Фармакологическая активность

20 Определение активности hGOAT в клетках HEK293 после инкубации с тестируемым соединением

Принцип:

Клетки HEK293, стабильно трансфицированные двумя векторами экспрессии, один из которых кодирует кДНК препрогрелина, а второй служит
25 для экспрессии GOAT кДНК человека, используют в качестве клеточной модели. После подпитки клеток октановой кислотой в течение 5 часов, ацил-грелин измеряют в среде для культивирования клеток с помощью методики ELISA.

Материалы:

Клеточная линия: Hek293 hGOAT/PPGhrl Clone #1B8 Sodium octanoate,
30 Sigma, Кат. № C5038

BSA: Sigma, Кат. № A8806

BD Поли-D-лизин 384-луночные планшеты из черного прозрачного полистирола, BD Bioscience Кат. № 356697348-луночный набор ELISA human

acylated Ghrelin Kit, приобретено у Bertin Pharmed (подробный состав буферов, например, промывочного буфера, ELISA буфера, не известен).

Все остальные используемые реагенты имели наивысшую аналитическую степень чистоты.

5 Метод:

Клетки высевают с плотностью 5000 клеток/лунку в поли-D-лизин 384-луночные планшеты и инкубируют в течение 1 дня при 37°C, 5% CO₂ в среде DMEM с 10% FCS, 1xNEAA, пуромицином (0.5 мкг/мл) и G418 (1 мг/мл). Затем среду заменяют на идентичную среду без FCS и содержащую октаноат-BSA (конечная концентрация 100 мкМ каждая) и соединение в ДМСО (конечная концентрация ДМСО 0.3%). После инкубации в течение 5 часов ацилгрелин в среде измеряют с помощью ELISA.

Образец среды разбавляют 1:25 в буфере Elisa, 25 мкл аликвоту переносят в 384-луночный планшет для ELISA, предварительно промытый 4 раза 100 мкл промывочного буфера, и добавляют 25 мкл раствора-индикатора. После инкубации в течение ночи (~ 20 ч) при температуре 4°C планшет промывают 4 раза по 100 мкл промывочного буфера на лунку. В заключение 50 мкл реагента Элмана добавляют в каждую лунку, и планшет инкубируют в темноте в течение 20 минут. Поглощение измеряют при 405 нм в многоканальном считывателе Envision и количество ацилированного грелина рассчитывают в соответствии со стандартной кривой ацилированного грелина, обеспеченного в том же самом планшете.

Каждый планшет для анализа содержит лунки с контролями растворителя (1% ДМСО) для измерения неингибированной реакции переноса (=100% Ctl) и лунки с 10 мкМ ([Dap3]-Грелин) в качестве контролей для полностью ингибированного фермента GOAT.

Анализ данных осуществляют путем расчета процентного значения ацил-грелина, продуцируемого в присутствии тестируемого соединения, по сравнению с количеством ацил-грелина, продуцируемого в образцах контроля растворителя. Ингибитор фермента GOAT дает значения между 100% CTL (без ингибирования) и 0% CTL (полное ингибирование).

Значения IC₅₀ рассчитывают с помощью Assay Explorer или другого пригодного программного обеспечения на основе подбора кривой результатов 8 различных концентраций соединения.

Результаты:

Соединение	IC ₅₀ [нМ]	Соединение	IC ₅₀ [нМ]	Соединение	IC ₅₀ [нМ]	Соединение	IC ₅₀ [нМ]
1.1	0.225	4.22	4.810	11.1	0.068	18.1	0.921
1.2	0.387	4.23	7.760	12.1	0.079	19.1	4.530
1.3	0.294	4.24	0.838	12.2	0.043	19.2	8.420
1.4	0.127	4.25	0.081	12.3	0.509	19.3	0.555
2.1	0.092	4.26	0.098	12.4	1.520	19.4	0.534
2.2	0.066	4.27	1.650	12.5	3.660	19.5	2.221
2.3	0.060	4.28	1.500	12.6	0.402	19.6	2.055
2.4	0.133	4.29	1.270	12.7	1.170	19.7	7.965
2.5	0.402	4.30	1.394	12.8	0.531	20.1	4.630
2.6	1.400	4.31	0.487	12.9	1.490	20.2	3.240
2.7	0.353	4.32	0.064	12.10	0.437	21.1	0.099
2.8	0.416	4.33	0.114	12.11	1.312	21.10	2.570
2.9	2.014	4.34	1.400	12.12	1.250	21.11	1.920
2.10	0.132	4.35	0.111	12.13	2.790	21.12	0.978
2.11	1.070	4.36	5.800	13.1	1.538	21.13	0.718
2.12	0.490	4.37	0.534	13.2	0.033	21.2	0.176
2.13	0.660	4.38	0.268	14.1	6.295	21.3	1.580
2.14	0.096	4.39	9.388	14.2	0.665	21.4	0.786
2.15	0.887	4.40	2.210	14.3	2.930	21.5	0.198
2.16	3.033	4.41	0.428	14.4	2.250	21.6	0.150
3.1	5.833	4.42	0.377	14.5	2.370	21.7	0.278
4.0	0.494	4.43	0.052	14.6	4.270	21.8	1.090
4.1	0.246	4.44	0.573	14.7	1.830	21.9	17.000
4.2	2.260	4.45	0.233	14.8	3.640	22.1	0.432
4.3	1.580	4.46	0.052	14.9	3.060	22.2	2.490
4.4	4.065	4.47	1.800	14.10	4.700	23.1	0.485
4.5	1.593	4.48	3.005	14.11	4.160	23.2	0.232
4.6	3.100	4.49	35.700	14.12	3.020	23.3	0.298
4.7	0.124	4.50	0.751	14.13	4.990	23.4	0.139
4.8	1.410	4.51	0.673	14.14	5.550	23.5	0.737
4.9	4.010	4.52	1.590	14.15	5.120	23.6	0.078

4.10	5.360	4.53	0.147	14.16	3.730	23.7	0.178
4.11	3.420	4.54	0.495	14.17	4.500	24.1	0.475
4.12	0.571	4.55	6.270	14.18	7.770	24.2	5.730
4.13	0.890	4.56	0.519	15.1	0.183	24.3	6.120
4.14	0.665	4.57	0.121	15.2	0.096	24.4	2.420
4.15	0.330	4.58	0.752	15.3	1.584	24.5	0.289
4.16	0.642	4.59	2.510	15.4	0.933	25.1	3.500
4.17	0.371	4.60	6.740	15.5	0.475	25.2	4.840
4.18	1.646	4.61	0.542	15.6	1.260	25.3	7.360
4.19	0.174	8.1	1.086	16.1	0.260	25.4	1.350
4.20	5.510	9.1	9.470	17.1	0.726		
4.21	3.410	10.1	0.594	17.2	0.171		

Вследствие их способности модулировать активность грелин-О-ацилтрансферазы (GOAT), в частности, ингибирующей активности, соединения общей формулы **I** в соответствии с изобретением, включая их соответствующие соли, пригодны для лечения всех тех заболеваний или состояний, на которые можно воздействовать или которые опосредованы ингибированием грелин-О-ацилтрансферазы (GOAT).

Соответственно, настоящее изобретение относится к соединению общей формулы **I** в качестве лекарственного средства.

Более того, настоящее изобретение относится к применению соединения общей формулы **I** или фармацевтической композиции в соответствии с данным изобретением для лечения и/или предотвращения заболеваний или состояний, которые опосредованы ингибированием грелин-О-ацилтрансферазы (GOAT) у пациента, предпочтительно у человека.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения заболевания или состояния, опосредованного ингибированием грелин-О-ацилтрансферазы (GOAT), у млекопитающего, включающему стадию введения пациенту, предпочтительно человеку, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения или фармацевтической композиции настоящего изобретения.

Заболевания и состояния, опосредованные ингибиторами грелин-О-ацилтрансферазы (GOAT) охватывают ожирение, включая, но не ограничиваясь,

ожирение у пациентов, страдающих от синдрома Прадера-Вилли (PWS), повторный набор массы тела, диабет, в частности, сахарный диабет 2 типа, резистентность к инсулину, гиперфагию при PWS, компульсивное переедание, синдром ночного приема пищи и алкогольную и/или наркотическую зависимость.

Предпочтительно, соединения настоящего изобретения применяют для лечения ожирения, повторного набора массы тела, диабета 2 типа, резистентности к инсулину и гиперфагии и ожирения при PWS.

Более предпочтительно, соединения настоящего изобретения применяют для лечения ожирения, повторного набора массы тела, диабета 2 типа и резистентности к инсулину.

В частности, соединения и фармацевтические композиции в соответствии с изобретением пригодны для лечения ожирения, включая, но не ограничиваясь, ожирение у пациентов, страдающих от синдрома Прадера-Вилли, повторного набора массы тела, диабета, в частности, сахарного диабета 2 типа, и резистентности к инсулину.

Соединения в соответствии с изобретением, в частности, наиболее пригодны для лечения ожирения.

Настоящее изобретение дополнительно обеспечивает ингибитор GOAT настоящего изобретения для применения в способе медицинского лечения.

Ингибиторы GOAT пригодны, помимо прочего, для снижения потребления пищи, содействия снижению веса и подавления или снижения набора массы тела. В результате их можно применять для лечения множества состояний, заболеваний или нарушений у субъекта, включая, но не ограничиваясь этим, ожирение и различные связанные с ожирением состояния, заболевания или нарушения, такие как диабет (например, диабет 2 типа). Следует понимать, что таким образом ингибиторы GOAT можно вводить субъектам, страдающим от состояний, характеризующихся недостаточным контролем аппетита или иного рода перекармливанием, таких как компульсивное переедание и синдром Прадера-Вилли.

Таким образом, изобретение обеспечивает ингибитор GOAT настоящего изобретения для применения в способе лечения, подавления или снижения набора массы тела, способствования потере массы и/или уменьшения избыточной массы тела. Лечение может быть достигнуто, например, путем

контроля аппетита, кормления, приема пищи, потребления калорий и/или расхода энергии.

Изобретение также обеспечивает ингибитор GOAT настоящего изобретения для применения в способе лечения ожирения, а также связанных с ним заболеваний, нарушений и состояний здоровья, включая, но не ограничиваясь этим, патологическое ожирение, ожирение до операции, воспаление, связанное с ожирением, ожирение, связанное с заболеванием желчного пузыря, и апноэ во время сна, вызванное ожирением, и проблемы с дыханием, дегенерацию хряща, остеоартрит и осложнения репродуктивного здоровья, связанные с ожирением или избыточным весом, такие как бесплодие.

Изобретение также обеспечивает ингибитор GOAT настоящего изобретения для применения в способе предотвращения или лечения болезни Альцгеймера, диабета, диабета 1 типа, диабета 2 типа, преддиабета, синдрома резистентности к инсулину, нарушения толерантности к глюкозе (IGT), болезненных состояний, связанных с повышенным уровнем глюкозы в крови, метаболического заболевания, включая метаболический синдром, гипергликемии, гипертензии, атерогенной дислипидемии, стеатоза печени ("жирная печень"; включая неалкогольную жировую болезнь печени (NAFLD), которая сама включает неалкогольный стеатогепатит (NASH)), почечной недостаточности, артериосклероза (например, атеросклероза), макрососудистых заболеваний, микрососудистых заболеваний, диабетического сердца (включая диабетическую кардиомиопатию и сердечную недостаточность как осложнение диабета), ишемической болезни сердца, заболевания периферических артерий или инсульта.

Изобретение также обеспечивает ингибитор GOAT настоящего изобретения для применения в способе снижения уровней циркулирующих ЛПНП и/или увеличения соотношения ЛПВП/ЛПНП.

Воздействие ингибиторов GOAT на эти состояния может быть опосредовано полностью или частично через воздействие на массу тела, или может быть независимым от этого.

Изобретение дополнительно обеспечивает применение ингибитора GOAT настоящего изобретения для изготовления лекарственного средства для лечения, подавления или снижения набора массы тела, способствования потере массы и/или уменьшения избыточной массы тела.

Изобретение также обеспечивает применение ингибитора GOAT настоящего изобретения для изготовления лекарственного средства для лечения ожирения, а также связанных с ним заболеваний, нарушений и состояний здоровья, включая, но не ограничиваясь этим, патологическое ожирение, ожирение до операции, воспаление, связанное с ожирением, ожирение, связанное с заболеванием желчного пузыря, и апноэ во время сна, вызванное ожирением, и проблемы с дыханием, дегенерацию хряща, остеоартрит и осложнения репродуктивного здоровья, связанные с ожирением или избыточным весом, такие как бесплодие.

Изобретение также обеспечивает применение ингибитора GOAT настоящего изобретения для изготовления лекарственного средства для предотвращения или лечения болезни Альцгеймера, диабета, диабета 1 типа, диабета 2 типа, преддиабета, синдрома резистентности к инсулину, нарушения толерантности к глюкозе (IGT), болезненных состояний, связанных с повышенным уровнем глюкозы в крови, метаболического заболевания, включая метаболический синдром, гипергликемии, гипертензии, атерогенной дислипидемии, стеатоза печени ("жирная печень"; включая неалкогольную жировую болезнь печени (NAFLD), которая сама включает неалкогольный стеатогепатит (NASH)), почечной недостаточности, атеросклероза (например, атеросклероза), макрососудистых заболеваний, микрососудистых заболеваний, диабетического сердца (включая диабетическую кардиомиопатию и сердечную недостаточность как осложнение диабета), ишемической болезни сердца, заболевания периферических артерий или инсульта.

Изобретение также обеспечивает применение ингибитора GOAT настоящего изобретения для изготовления лекарственного средства для снижения уровней циркулирующих ЛПНП и/или увеличения соотношения ЛПВП/ЛПНП.

Изобретение дополнительно обеспечивает способ лечения, подавления или снижения набора массы тела, способствования потере массы и/или уменьшения избыточной массы тела у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества ингибитора GOAT настоящего изобретения.

Изобретение также обеспечивает способ лечения ожирения, а также связанных с ним заболеваний, нарушений и состояний здоровья, включая, но не

ограничиваясь этим, патологическое ожирение, ожирение до операции, воспаление, связанное с ожирением, ожирение, связанное с заболеванием желчного пузыря, и апноэ во время сна, вызванное ожирением, и проблемы с дыханием, дегенерацию хряща, остеоартрит и осложнения репродуктивного здоровья, связанные с ожирением или избыточным весом, такие как бесплодие, у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества ингибитора GOAT настоящего изобретения.

Изобретение также обеспечивает способ предотвращения или лечения болезни Альцгеймера, диабета, диабета 1 типа, диабета 2 типа, преддиабета, синдрома резистентности к инсулину, нарушения толерантности к глюкозе (IGT), болезненных состояний, связанных с повышенным уровнем глюкозы в крови, метаболического заболевания, включая метаболический синдром, гипергликемии, гипертензии, атерогенной дислипидемии, стеатоза печени ("жирная печень"; включая неалкогольную жировую болезнь печени (NAFLD), которая сама включает неалкогольный стеатогепатит (NASH)), почечной недостаточности, артериосклероза (например, атеросклероза), макрососудистых заболеваний, микрососудистых заболеваний, диабетического сердца (включая диабетическую кардиомиопатию и сердечную недостаточность как осложнение диабета), ишемической болезни сердца, заболевания периферических артерий или инсульта у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества ингибитора GOAT настоящего изобретения.

Изобретение дополнительно обеспечивает способ снижения уровней циркулирующих ЛПНП и/или увеличения соотношения ЛПВП/ЛПНП у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества ингибитора GOAT настоящего изобретения.

Изобретение дополнительно обеспечивает применение описанного выше ингибитора GOAT в способе косметической (т.е. нетерапевтической) потери веса. Следует понимать, что ссылки на терапевтические применения ингибиторов GOAT и способы, включающие введение ингибиторов GOAT, могут быть в равной степени приняты для охвата применения и введения таких композиций.

Дополнительные аспекты и варианты осуществления настоящего изобретения станут очевидными из описания ниже.

Диапазон доз соединений общей формулы I, применяемых в сутки, обычно составляет от 0.001 до 10 мг на кг массы тела, например, от 0.01 до 8 мг на кг массы тела пациента. Каждая единица дозирования может для удобства содержать от 0.1 до 1000 мг, например, от 0.5 до 500 мг.

5 Фактическое терапевтически эффективное количество или терапевтическая дозировка, конечно же, будут зависеть от факторов, известных специалистам в данной области, таких как возраст и масса тела пациента, путь введения и тяжесть заболевания. В любом случае соединение или композицию будут
10 вводить в таких дозировках и таким способом, которые позволяют доставлять терапевтически эффективное количество в зависимости от индивидуального состояния пациента.

Соединения, композиции, включая любые комбинации с одним или несколькими дополнительными терапевтическими средствами, в соответствии с изобретением могут быть введены пероральным, трансдермальным,
15 ингаляционным, парентеральным или сублингвальным путем. Из возможных способов введения, предпочтительным является пероральное или внутривенное введение.

Фармацевтические композиции

Пригодные препараты для введения соединений формулы I, необязательно
20 в комбинации с одним или несколькими дополнительными терапевтическими средствами, являются очевидными специалистам в данной области техники с общим уровнем подготовки и включают, например, таблетки, пилюли, капсулы, суппозитории, таблетки для рассасывания, пастилки, растворы, сиропы, эликсиры, саше, средства для инъекции, средства для ингаляции, порошки и т.д.
25 Пероральные составы, в частности, твердые формы, такие как, например, таблетки или капсулы, являются предпочтительными. Содержание фармацевтически активного(-ых) соединения(-ий) предпочтительно находится в диапазоне от 0.1 до 90 мас.%, например, от 1 до 70 мас.% композиции в целом.

Пригодные таблетки можно изготовить, например, путем смешивания
30 одного или нескольких соединений в соответствии с формулой I с известными вспомогательными веществами, например, инертными разбавителями, носителями, разрыхлителями, адъювантами, поверхностно-активными веществами, связующими и/или смазывающими веществами. Таблетки также могут содержать несколько слоев. Конкретные вспомогательные вещества,

носители и/или разбавители, которые пригодны для желаемых препаратов, будут известны специалисту в данной области на основании его специальных знаний. Предпочтительными являются те, которые пригодны для конкретного состава и способа введения, которые желательны. Препараты или составы в соответствии с изобретением можно получить с применением как таковых известных способов, известных специалисту в данной области, таких как, например, смешивание или объединение по меньшей мере одного соединения формулы I в соответствии с изобретением, или фармацевтически приемлемой соли такого соединения, и одного или нескольких вспомогательных веществ, носителей и/или разбавителей.

Комбинированная терапия

Соединение настоящего изобретения можно вводить как часть комбинированной терапии вместе с другим активным средством для лечения рассматриваемого заболевания или нарушения, например, таким как противодиабетическое средство, средство против ожирения, средство для лечения метаболического синдрома, средство против дислипидемии, средство против гипертензии, ингибитор протонного насоса или противовоспалительное средство. В таких случаях два активных средства могут быть введены совместно или раздельно, например, в качестве компонентов в одной и той же фармацевтической композиции или составе, или в виде отдельных фармацевтических составов.

Таким образом, соединение настоящего изобретения может обладать определенной пользой, если его вводить в комбинации с противодиабетическим средством известного типа, включая, но не ограничиваясь этим, метформин, сульфонилмочевину, глинид, ингибитор DPP-IV, глитазон, агонист рецептора GLP-1 (включая GLP-1 или аналог GLP-1, эксендин-4 или аналог эксендина-4, любой другой агонист рецептора GLP-1, включая лираглутид (саксенда™, виктоза™), дулаглутид или албиглутид или двойной агонист глюкагон-GLP-1, например, как описано в WO2008/101017, WO2008/152403, WO2010/070252, WO2010/070253, WO2010/070255, WO2010/070251, WO2011/006497, WO2011/160630, WO2011/160633, WO2013/092703, WO2014/041195), ингибитор SGLT2 (т.е. ингибитор транспорта натрия-глюкозы, например, глифлозин, такой как эмпаглифлозин, канаглифлозин, дапаглифлозин или ипраглифлозин), агонист GPR40 (агонист FFAR1/FFA1, например, фазиглифам), или инсулин или

аналог инсулина. Примеры подходящих аналогов инсулина включают, но не ограничиваются ними, лантусTM, новорапидTM, хумалогTM, новомиксTM, актрафанTM НМ, левемирTM деглудекTM и апидраTM. Другие значимые противодиабетические средства в этой связи включают агонисты рецептора GLP-1, такие как эксенатид (баетаTM и бидуреонTM эксендин-4) и баета LARTM, ликсисенатид (ликсумияTM) и лираглутид (виктозаTM).

Более того, соединение настоящего изобретения можно применять в комбинации со средством против ожирения известного типа, включая, но не ограничиваясь этим, пептид YY или его аналог, нейропептид Y (NPY) или его аналог, антагонист каннабиноидного рецептора 1, ингибитор липазы, проостровковый пептид человека (HIP), агонист рецептора меланокортина 4, агонист рецептора GLP-1 (включая GLP-1 или аналог GLP-1, эксендин-4 или аналог эксендина-4, любой другой агонист рецептора GLP-1, включая лираглутид (саксендаTM, виктозаTM), дулаглутид или албиглутид или двойной агонист глюкагон-GLP-1, например, как описано в WO2008/101017, WO2008/152403, WO2010/070252, WO2010/070253, WO2010/070255, WO2010/070251, WO2011/006497, WO2011/160630, WO2011/160633, WO2013/092703, WO2014/041195), орлистатTM, сибутраминTM, фентермин, антагонист рецептора 1 меланин-концентрирующего гормона, ССК, амилин, прамлинтид и лептин, а также их аналоги.

Соединение настоящего изобретения дополнительно можно применять в комбинации с средством против гипертензии известного типа, включая, но не ограничиваясь этим, ингибитор ангиотензин-превращающего фермента, блокатор рецепторов ангиотензина II, диуретическое средство, бета-блокатор и блокатор кальциевых каналов.

Соединение настоящего изобретения дополнительно также можно применять в комбинации со средством против дислипидемии известного типа, включая, но не ограничиваясь этим, статины, фибрат, ниацин, ингибитор PCSK9 (пропротеиновая конвертаза субтилизин-кексинового типа 9), и ингибитор абсорбции холестерина.

Соединение настоящего изобретения также можно применять в комбинации с ингибитором протонного насоса (т.е. фармацевтическим средством, обладающим фармакологической активностью в качестве ингибитора H⁺/K⁺-АТФазы) известного типа, включая, но не ограничиваясь этим, средство типа

производного бензимидазола или типа производного имидазопиридина, такое как омепразолTM, лансопразолTM, декслансопразолTM, эзомепразолTM, пантопразолTM, рабепразолTM, золпидемTM, алпидемTM, сарипидемTM или неkopидемTM.

5 Кроме того, что касается противовоспалительного лечения, соединение настоящего изобретения может быть полезным при введении в комбинации с противовоспалительным средством известного типа, включая, но не ограничиваясь этим:

10 стероиды и кортикостероиды, такие как беклометазон, метилпреднизолон, бетаметазон, преднизон, дексаметазон и гидрокортизон;

нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), такие как производные пропионовой кислоты (например, алминопрофен, беноксапрофен, буклоксовая кислота, карпрофен, фенуфен, фенопрофен, флупрофен, флурбипрофен, ибупрофен, индопрофен, кетопрофен, миропрофен, напроксен, оксапрозин, пирпрофен, пранопрофен, супрофен, тиапрофеновая кислота и тиоксапрофен); производные уксусной кислоты (например, индометацин, ацетметацин, алклофенак, клиданак, диклофенак, фенклофенак, фенклозовая кислота, фентиазак, фуурофенак, ибуфенак, изоксепак, окспинак, сулиндак, тиопинак, толметин, зидометацин и зомепирак); производные фенамовой кислоты (например, флуфенамовая кислота, меклофенамовая кислота, мефенамовая кислота, нифлумовая кислота и толфенамовая кислота); производные бифенилкарбоновой кислоты (например, дифлунизал и флуфенизал); оксикамы (например, изоксикам, пироксикам, судоксикам и теноксикам); салицилаты (например, ацетилсалициловая кислота и сульфасалазин); и пиразолонь (например, апазон, безпиперилон, фепразон, мофебутазон, оксифенбутазон и фенилбутазон);

20 ингибиторь COX II, такие как рофекоксиб и целекоксиб; препараты интерферона бета (например, интерферон бета-1a или интерферон бета-1b);

и некоторые другие соединения, такие как 5-аминосалициловая кислота и ее пролекарства и фармацевтически приемлемые соли.

30 Также было продемонстрировано, что метформин обладает противовоспалительными свойствами (см., например, Haffner и др., *Diabetes* 54: 1566-1572 (2005)) и как таковой может быть также пригодным в комбинации с соединениями настоящего изобретения.

Доза для указанных выше компонентов комбинации обычно составляет от 1/5 самой низкой дозы, обычно рекомендуемой, до 1/1 обычно рекомендуемой дозы.

Предпочтительно, соединения настоящего изобретения и/или
5 фармацевтические композиции, содержащие соединение настоящего изобретения необязательно в комбинации с одним или несколькими дополнительными терапевтическими средствами, вводят в сочетании с физическими упражнениями и/или диетой.

Следовательно, в другом аспекте данное изобретение относится к
10 применению соединения в соответствии с изобретением в комбинации с одним или несколькими дополнительными терапевтическими средствами, описанными выше и ниже по тексту, для лечения заболеваний или состояний, на которые можно воздействовать или которые опосредованы ингибированием грелин-О-ацилтрансферазы (GOAT), в частности, заболеваний или состояний, как описано
15 выше и ниже по тексту.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения заболевания или состояния, опосредованного ингибированием грелин-О-ацилтрансферазы (GOAT), у пациента, включающему стадию введения пациенту, предпочтительно человеку, нуждающемуся в таком лечении,
20 терапевтически эффективного количества соединения настоящего изобретения в комбинации с терапевтически эффективным количеством одного или нескольких дополнительных терапевтических средств, описанных выше и ниже по тексту.

Применение соединения в соответствии с изобретением в комбинации с дополнительным терапевтическим средством может происходить одновременно
25 или в разное время.

Соединение в соответствии с изобретением и одно или несколько дополнительных терапевтических средств оба могут присутствовать вместе в одном составе, например, в таблетке или капсуле, или отдельно в двух идентичных или разных составах, например, в виде так называемого набора
30 частей.

Следовательно, в другом аспекте, данное изобретение относится к фармацевтической композиции, которая содержит соединение в соответствии с изобретением и одно или несколько дополнительных терапевтических средств,

описанных выше и ниже по тексту, необязательно вместе с одним или несколькими инертными носителями и/или разбавителями.

Другие признаки и преимущества настоящего изобретения станут очевидными из следующих более подробных Примеров, которые иллюстрируют, в форме примера, принципы настоящего изобретения.

Примеры

Следующие примеры служат для дополнительного пояснения изобретения, не ограничивая его.

Описанные в дальнейшем соединения были охарактеризованы с помощью их характеристической массы после ионизации в масс-спектрометре и/или времени их удерживания при аналитической ВЭЖХ.

ВЭЖХ Методы:

Метод 1: Колонка: Waters XBridge C18, 3 x 30 мм, 2.5 мкм

Детектирование: Agilent 1200 с ДМ- и МС-детектором

Элюент А: вода (0.1 % NH_3); Элюент В: ацетонитрил

Градиент:	Время (мин.)	% Элюент В	Поток [мл/мин]	Темп. [°C]
	0.00	3	2.2	60
	0.20	3	2.2	60
	1.20	100	2.2	60
	1.25	100	3.0	60
	1.40	100	3.0	60

Метод 2: Колонка: Waters SunFire, 3 x 30 мм, 2.5 мкм

Детектирование: Agilent 1200 с ДМ- и МС-детектором

Элюент А: вода (0.1 % трифторуксусной кислоты); Элюент В: ацетонитрил

Градиент:	Время (мин.)	% Элюент В	Поток [мл/мин]	Темп. [°C]
	0.00	3	2.2	60
	0.20	3	2.2	60
	1.20	100	2.2	60
	1.25	100	3.0	60
	1.40	100	3.0	60

Метод 3: Колонка: Waters SunFire C18, 3 x 30 мм, 2.5 мкм

Детектирование: Agilent 1200 с ДМ- и МС-детектором

Элюент А: вода (0.1 % муравьиной кислоты); Элюент В: ацетонитрил

Градиент:	Время (мин.)	% Элюент В	Поток [мл/мин]	Темп. [°C]
	0.00	3	2.2	60
	0.20	3	2.2	60
	1.20	100	2.2	60
5	1.25	100	3.0	60
	1.40	100	3.0	60

Метод 4: Колонка: Waters XBridge C18, 3 x 30 мм, 2.5 мкм

Детектирование: Agilent 1200 с ДМ- и МС-детектором

Элюент А: вода (0.1 % муравьиной кислоты); Элюент В: ацетонитрил

Градиент:	Время (мин.)	% Элюент В	Поток [мл/мин]	Темп. [°C]
	0.00	3	2.2	60
	0.20	3	2.2	60
	1.20	100	2.2	60
	1.25	100	3.0	60
10	1.40	100	3.0	60

Метод 5: Колонка: Waters XBridge C18, 3 x 30 мм, 2.5 мкм

Детектирование: Agilent 1100 с ДМД; Автодозатор СТС и МС-детектор

Waters

Элюент А: вода (0.1 % NH₄OH); Элюент В: ацетонитрил

Градиент:	Время (мин.)	% Элюент В	Поток [мл/мин]	Темп. [°C]
	0.00	2	2.0	60
	1.20	100	2.0	60
	1.40	100	2.0	60

Метод 6: Колонка: Waters SunFire C18, 3.0 x 30 мм, 2.5 мкм

Детектирование: Agilent 1100 с ДМД; Автодозатор и МС-детектор Waters

Элюент А: вода (0.1 % трифторуксусной кислоты); Элюент В: ацетонитрил

Градиент:	Время (мин.)	% Элюент В	Поток [мл/мин]	Темп. [°C]
	0.00	2	2.0	60
	1.20	100	2.0	60
25	1.40	100	2.0	60

Метод 7: Колонка: Waters XBridge C18, 3.0 x 30 мм, 2.5 мкм

Детектирование: Waters Acquity с ДМ- и МС-детектором; и Автодозатор

СТС

Элюент А: вода (0.1 % NH₄OH); Элюент В: ацетонитрил

Градиент:	Время (мин.)	% Элюент В	Поток [мл/мин]	Темп. [°C]
	0.00	2	2.0	60
	1.20	100	2.0	60
	1.40	100	2.0	60

5 Метод 8: Колонка: Waters SunFire C18, 3.0 x 30 мм, 2.5 мкм

Детектирование: Agilent 1100 с ДМД, Автодозатор и МС-детектор Gilson

Элюент А: вода (0.1 % трифторуксусной кислоты); Элюент В: ацетонитрил

Градиент:	Время (мин.)	% Элюент В	Поток [мл/мин]	Темп. [°C]
	0.00	1	2.0	60
10	0.90	100	2.0	60
	1.10	100	2.0	60

Метод 9: Колонка: Waters XBridge C18, 3.0 x 30 мм, 1.7 мкм

Детектирование: Waters Acquity с 3100 МС

Элюент А: вода (0.1 % NH₄OH); Элюент В: ацетонитрил

Градиент:	Время (мин.)	% Элюент В	Поток [мл/мин]	Темп. [°C]
15	0.00	5	1.5	60
	0.70	99.9	1.5	60
	0.80	99.9	1.5	60

Метод 10: Колонка: Waters XBridge C18, 3.0 x 30 мм, 2.5 мкм

20 Детектирование: Waters Acquity с 3100 МС

Элюент А: вода (0.1 % NH₄OH); Элюент В: ацетонитрил

Градиент:	Время (мин.)	% Элюент В	Поток [мл/мин]	Темп. [°C]
	0.00	5	1.5	60
	1.30	99.0	1.5	60
25	1.50	99.0	1.5	60

Метод 11: Колонка: X-terraTM MS C18, 4.6x30 мм, 2.5 мкм

Детектирование: Детектор Waters PDA 996, Waters ZQ2000

Элюент А: вода (0.1 % HCOOH); Элюент В: ацетонитрил (0.1% HCOOH)

Градиент:	Время (мин.)	% Элюент В	Поток [мл/мин]	Темп. [°C]
30	0.00	5	1.0	к.т.
	0.10	5	1.0	к.т.
	3.10	98.0	1.0	к.т.
	4.50	98.0	1.0	к.т.
	5.00	5	1.0	к.т.

Метод 12: XBridge C18_3.0x30 мм, 2.5 мкм

Детектирование: Agilent 1200 с ДМ- и МС-детектором

Элюент А: вода (0.1 % ТФУ); Элюент В: ацетонитрил

Градиент: Время (мин.) % Элюент В Поток [мл/мин] Темп. [°C]

5	0.00	3	2.2	60
	0.20	3	2.2	60
	1.20	0	2.2	60
	1.25	0	2.2	60
	1.40	0	2.2	60

10 Метод 13: Sunfire C18_3.0 x 30 мм, 2.5 мкм

Детектирование: Waters Acquity, Детектор QDa

Элюент А: вода (0.1 % ТФУ); Элюент В: ацетонитрил (0.08% ТФУ)

Градиент: Время (мин.) % Элюент В Поток [мл/мин] Темп. [°C]

15	0.00	5	1.5	40
	1.30	100	1.5	40
	1.50	100	1.5	40
	1.60	5	1.5	40

Метод 14: XBridge C18_3.0 x 30 мм, 2.5 мкм

Детектирование: Waters Acquity, Детектор QDa

20 Элюент А: вода (0.1 % NH₃); Элюент В: ацетонитрил

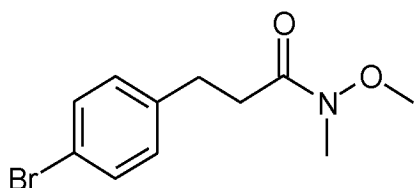
Градиент: Время (мин.) % Элюент В Поток [мл/мин] Темп. [°C]

25	0.00	5	1.5	40
	1.30	100	1.5	40
	1.50	100	1.5	40
	1.60	5	1.5	40

Получение промежуточных соединений:

Методика 1

Промежуточное соединение 1.1a



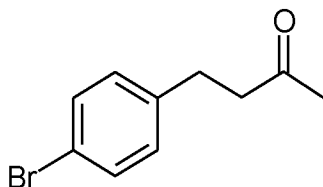
3-(4-Бромфенил)-N-метокси-N-метилпропанамид

Реакцию проводят в атмосфере аргона. Смесь 3-(4-бромфенил)-пропионовой кислоты (500 мг; 2.18 ммоль) и 1,1'-карбонилдиимидазола (389 мг; 2.40 ммоль) в 10 мл дихлорметана перемешивают при комнатной температуре в течение 1 часа. Добавляют триэтиламин (440 мкл; 3.27 ммоль) и гидрохлорид N,O-диметилгидроксиламина (234 мг; 2.40 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 18 часов органический слой промывают HCl (1 М водный раствор), водой и NaHCO₃ (насыщенный водный раствор). Органический слой сушат и концентрируют при пониженном давлении. Остаток далее используют в виде сырого продукта.

Выход: 560 мг (94% от теории).

ВЭЖХ (Метод 2): Время удержания = 1.026 мин.

Промежуточное соединение 1.1b



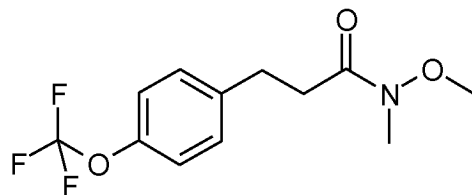
4-(4-Бромфенил)-бутан-2-он

Реакцию проводят в атмосфере аргона. **Промежуточное соединение 1.1a** 3-(4-бромфенил)-N-метокси-N-метилпропанамида (560 мг; 2.06 ммоль) растворяют в тетрагидрофуране и охлаждают до 0°C. По каплям добавляют хлорид метилмагния (3 М раствор в тетрагидрофуране; 1.03 мл; 3.09 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 18 часов, добавляют NH₄Cl (насыщенный водный раствор). Водный слой три раза экстрагируют дихлорметаном. Объединенные органические слои сушат и концентрируют при пониженном давлении. Остаток далее используют в виде сырого продукта.

Выход: 464 мг (99% от теории).

ВЭЖХ (Метод 2): Время удержания = 1.057 мин.

Промежуточное соединение 1.2a

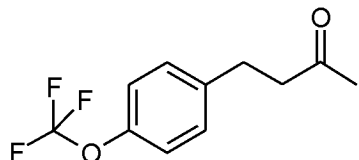


N-Метокси-N-метил-3-(4-трифторметоксифенил)-пропанамида

По аналогии с синтезом **промежуточного соединения 1.1a** следующее соединение получают исходя из 4-(трифторметокси)гидрокоричной кислоты и N,O-диметилгидроксиламина.

ВЭЖХ (Метод 2): Время удержания = 1.072 мин.

5 **Промежуточное соединение 1.2b**

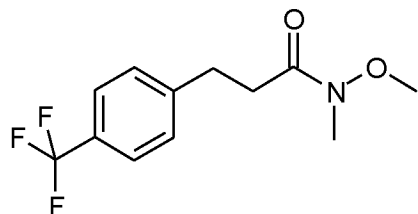


4-(4-Трифторметоксифенил)-бутан-2-он

По аналогии с синтезом **промежуточного соединения 1.1b** следующее соединение получают исходя из **промежуточного соединения 1.2a** N-метокси-N-метил-3-(4-трифторметоксифенил)-пропанамида и хлорида метилмагния.

ВЭЖХ (Метод 2): Время удержания = 1.101 мин.

Промежуточное соединение 1.3a

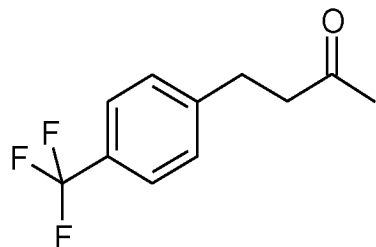


N-Метокси-N-метил-3-(4-трифторметилфенил)-пропанамид

По аналогии с синтезом **промежуточного соединения 1.1a** следующее соединение получают исходя из 4-(трифторметил)гидрокоричной кислоты и N,O-диметилгидроксиламина.

ВЭЖХ (Метод 2): Время удержания = 1.054 мин.

Промежуточное соединение 1.3b

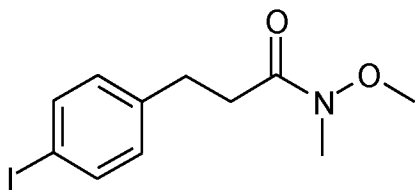


4-(4-Трифторметилфенил)-бутан-2-он

По аналогии с синтезом **промежуточного соединения 1.1b** следующее соединение получают исходя из **промежуточного соединения 1.3a** N-метокси-N-метил-3-(4-трифторметилфенил)-пропанамида и хлорида метилмагния.

ВЭЖХ (Метод 2): Время удержания = 1.073 мин.

Промежуточное соединение 1.4a

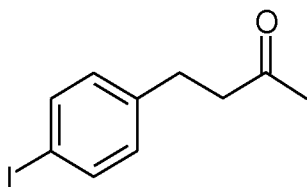


3-(4-Йодфенил)-N-метокси-N-метилпропанами́д

- 5 По аналогии с синтезом **промежуточного соединения 1.1a** следующее соединение получают исходя из 3-(4-йодфенил)пропионовой кислоты и N,O-диметилгидроксиламина.

ВЭЖХ (Метод 2): Время удержания = 1.055 мин.

Промежуточное соединение 1.4b



10

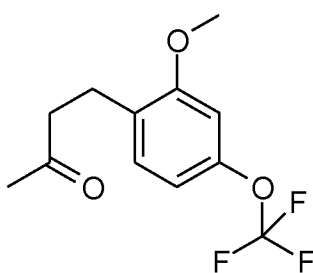
4-(4-Йодфенил)-бутан-2-он

- По аналогии с синтезом **промежуточного соединения 1.1b** следующее соединение получают исходя из **промежуточного соединения 1.4a** 3-(4-йодфенил)-N-метокси-N-метилпропанамида и хлорида метилмагния.

- 15 ВЭЖХ (Метод 2): Время удержания = 1.098 мин.

Методика 2

Промежуточное соединение 2.1a



4-(2-Метокси-4-трифторметоксифенил)-бутан-2-он

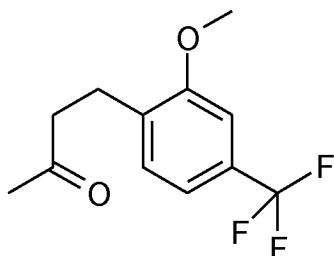
- 20 Смесь 2-метокси-4-(трифторметокси)бензилбромида (340 мг; 1.18 ммоль), ацетилацетона (120 мкл; 1.18 ммоль) и карбоната калия (160 мг; 1.18 ммоль) в 20 мл метанола перемешивают при 80°C в течение 18 часов. Растворитель

упаривают и остаток очищают с помощью хроматографии с обращенной фазой - ВЭЖХ (модификатор: трифторуксусная кислота).

Выход: 240 мг (77% от теории).

ВЭЖХ (Метод 3): Время удержания = 1.098 мин.

5 **Промежуточное соединение 2.2а**

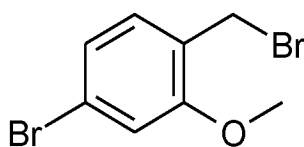


4-(2-Метокси-4-трифторметилфенил)-бутан-2-он

По аналогии с синтезом **промежуточного соединения 2.1а** следующее соединение получают исходя из 1-бромметил-2-метокси-4-трифторметилбензола и ацетилацетона.

ВЭЖХ (Метод 3): Время удержания = 1.100 мин.

Промежуточное соединение 2.3а



4-Бром-1-бромметил-2-метоксибензол

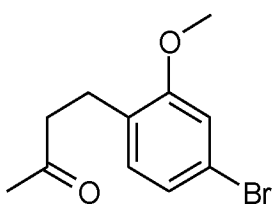
15 (4-Бром-2-метоксифенил)-метанол (500 мг; 2.30 ммоль) в 10 мл дихлорметана охлаждают на ледяной бане. По каплям добавляют трибромид фосфора (130 мкл; 1.39 ммоль). Смеси дают нагреться до комнатной температуры и перемешивают в течение еще 15 минут. Смесь выливают на охлажденный NaHCO_3 (полунасыщенный водный раствор) и экстрагируют

20 дихлорметаном. Органический слой отделяют, сушат и упаривают.

Выход: 720 мг (100% от теории).

ВЭЖХ (Метод 3): Время удержания = 1.133 мин.

Промежуточное соединение 2.3b

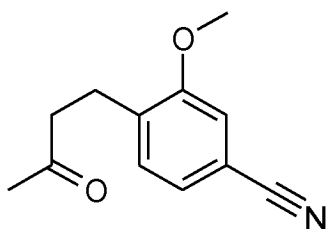


4-(4-Бром-2-метоксифенил)-бутан-2-он

По аналогии с синтезом **промежуточного соединения 2.1a** следующее соединение получают исходя из **промежуточного соединения 2.3a** [4-бром-1-бромметил-2-метоксибензола] и ацетилацетона.

5 ВЭЖХ (Метод 3): Время удержания = 1.073 мин.

Промежуточное соединение 2.4a



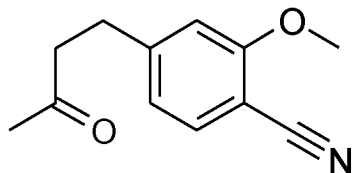
3-Метокси-4-(3-оксобутил)-бензонитрил

10 По аналогии с синтезом **промежуточного соединения 2.1a** следующее соединение получают исходя из 4-бромметил-3-метоксибензонитрила и ацетилацетона.

Масс-спектрометрия (ESI⁺): m/z = 204 [M+H]⁺.

ВЭЖХ (Метод 3): Время удержания = 0.931 мин.

Промежуточное соединение 2.5a



15

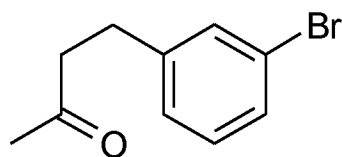
2-Метокси-4-(3-оксобутил)-бензонитрил

По аналогии с синтезом **промежуточного соединения 2.1a** следующее соединение получают исходя из 4-бромметил-2-метоксибензонитрила и ацетилацетона.

20 Масс-спектрометрия (ESI⁺): m/z = 204 [M+H]⁺.

ВЭЖХ (Метод 3): Время удержания = 0.904 мин.

Промежуточное соединение 2.6a

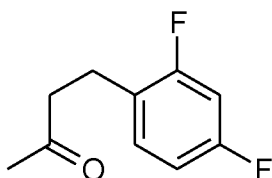


4-(3-Бромфенил)-бутан-2-он

По аналогии с синтезом **промежуточного соединения 2.1a** следующее соединение получают исходя из 3-бромбензилбромида и ацетилацетона. Смесь очищают с помощью хроматографии на силикагеле (элюент: петролейный эфир/этилацетат 0 -> 15%).

- 5 Масс-спектрометрия (ESI⁺): m/z = 227 [M+H]⁺.
ВЭЖХ (Метод 3): Время удержания = 1.038 мин.

Промежуточное соединение 2.7a



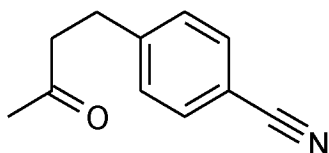
4-(2,4-Дифторфенил)-бутан-2-он

- 10 По аналогии с синтезом **промежуточного соединения 2.1a** следующее соединение получают исходя из 2,4-дифторбензилбромида и ацетилацетона. Смесь очищают с помощью хроматографии на силикагеле (элюент: петролейный эфир/этилацетат 0 -> 15%).

Масс-спектрометрия (EI): m/z = 184 [M]⁺.

- 15 ВЭЖХ (Метод 3): Время удержания = 0.933 мин.

Промежуточное соединение 2.8a



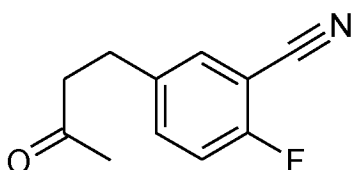
4-(3-Оксобутил)-бензонитрил

- 20 По аналогии с синтезом **промежуточного соединения 2.1a** следующее соединение получают исходя из 4-(бромметил)бензонитрила и ацетилацетона. Смесь очищают с помощью хроматографии на силикагеле (элюент: петролейный эфир/этилацетат 0 -> 15%).

Масс-спектрометрия (ESI⁺): m/z = 174 [M+H]⁺.

ВЭЖХ (Метод 3): Время удержания = 0.875 мин.

- 25 **Промежуточное соединение 2.9a**

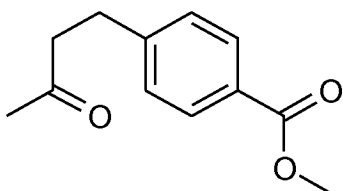


2-Фтор-5-(3-оксобутил)-бензонитрил

По аналогии с синтезом **промежуточного соединения 2.1a** следующее соединение получают исходя из 5-бромметил-2-фторбензонитрила и ацетилаcetона. Смесь очищают с помощью хроматографии на силикагеле (элюент: петролейный эфир/этилацетат 0 -> 15%).

ВЭЖХ (Метод 3): Время удержания = 0.946 мин.

Промежуточное соединение 2.10a



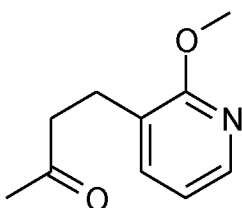
Метил 4-(3-оксобутил)бензоат

По аналогии с синтезом **промежуточного соединения 2.1a** следующее соединение получают исходя из сложного этилового эфира 4-бромметилбензойной кислоты и ацетилаcetона. Смесь очищают с помощью хроматографии на силикагеле (элюент: петролейный эфир/этилацетат 0 -> 15%).

Масс-спектрометрия (ESI⁺): m/z = 207 [M+H]⁺.

ВЭЖХ (Метод 3): Время удержания = 0.916 мин.

Промежуточное соединение 2.11a



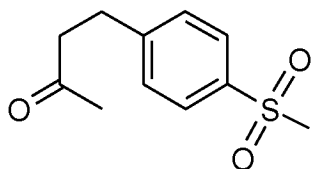
4-(2-Метоксипиридин-3-ил)-бутан-2-он

По аналогии с синтезом **промежуточного соединения 2.1a** следующее соединение получают исходя из 3-(хлорметил)-2-метоксипиридина и ацетилаcetона. Смесь очищают с помощью хроматографии на силикагеле (элюент: петролейный эфир/этилацетат 0 -> 15%).

Масс-спектрометрия (ESI⁺): m/z = 180 [M+H]⁺.

ВЭЖХ (Метод 3): Время удержания = 0.838 мин.

Промежуточное соединение 2.12a



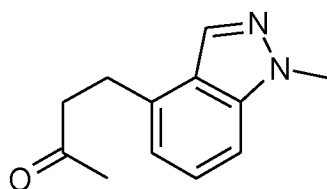
4-(4-Метансульфонилфенил)-бутан-2-он

По аналогии с синтезом **промежуточного соединения 2.1a** следующее соединение получают исходя из 1-бромметил-4-метансульфонилбензола и ацетилацетона.

Масс-спектрометрия (ESI⁺): m/z = 227 [M+H]⁺.

ВЭЖХ (Метод 2): Время удержания = 0.771 мин.

Промежуточное соединение 2.13a



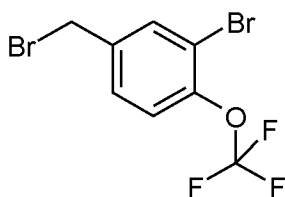
4-(1-Метил-1H-индазол-4-ил)-бутан-2-он

По аналогии с синтезом **промежуточного соединения 2.1a** следующее соединение получают исходя из 4-(бромметил)-1-метил-1H-индазола и ацетилацетона.

Масс-спектрометрия (ESI⁺): m/z = 203 [M+H]⁺.

ВЭЖХ (Метод 3): Время удержания = 0.857 мин.

Промежуточное соединение 2.14a



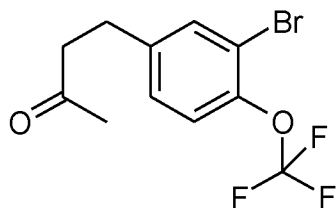
2-Бром-4-бромметил-1-трифторметоксибензол

3-Бром-4-(трифторметокси)бензиловый спирт (1.00 г; 3.69 ммоль) в 10 мл дихлорметана охлаждают на ледяной бане. По каплям добавляют трибромид фосфора (208 мкл; 2.21 ммоль) и смеси дают нагреться до комнатной температуры. После перемешивания в течение 15 минут смесь выливают на охлажденный NaHCO₃ (водный полунасыщенный раствор) и экстрагируют дихлорметаном. Органический слой отделяют, сушат и концентрируют при пониженном давлении.

Выход: 916 мг (74 % от теории).

ВЭЖХ (Метод 3): Время удержания = 1.199 мин.

Промежуточное соединение 2.14b



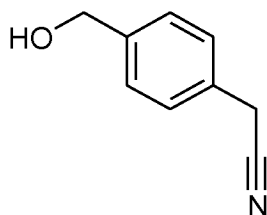
5 4-(3-Бром-4-трифторметоксифенил)-бутан-2-он

По аналогии с синтезом **промежуточного соединения 2.1a** следующее соединение получают исходя из **промежуточного соединения 2.14a** [2-бром-4-бромметил-1-трифторметоксибензола] и ацетилацетона.

Масс-спектрометрия (EI): $m/z = 310 [M^*]^+$.

10 ВЭЖХ (Метод 3): Время удержания = 1.131 мин.

Промежуточное соединение 2.15a



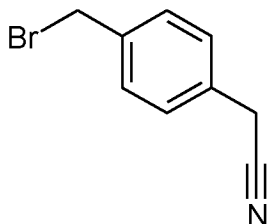
2-(4-Гидроксиметилфенил)-ацетонитрил

15 4-Цианометилбензойную кислоту (50 г; 310 ммоль) вносят в 500 мл тетрагидрофурана и порциями добавляют CDI. Реакция является экзотермической, вследствие чего температура смеси достигает 70°C. Реакционную смесь выдерживают при температуре по меньшей мере 60°C в течение по меньшей мере 1 часа. Смесь затем медленно выливают в раствор борогидрида натрия в ледяной воде. Внутреннюю температуру поддерживают
20 ниже 10°C. Реакционную смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. Реакцию гасят, используя 37% водный раствор HCl, и смесь перемешивают в течение 30 минут. Добавляют EtOAc и твердый хлорид натрия, после чего смесь экстрагируют. Органический слой промывают водным раствором гидроксида натрия и водой, сушат над сульфатом магния, фильтруют
25 и концентрируют. Продукт растворяют в дихлорметане, к которому добавляют активированный уголь. Смесь фильтруют и концентрируют.

Выход: 36.2 г (79 % от теории).

Масс-спектрометрия (EI): $m/z = 147 [M^*]^+$.

Промежуточное соединение 2.15b



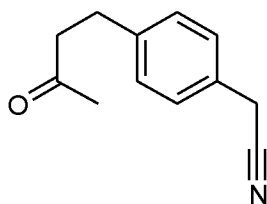
2-(4-Бромметилфенил)-ацетонитрил

5 По аналогии с синтезом **промежуточного соединения 2.14a** следующее соединение получают исходя из **промежуточного соединения 2.15a** [2-(4-гидроксиметилфенил)-ацетонитрила] и трибромида фосфора, используя метил *трет*-бутиловый эфир в качестве растворителя взамен дихлорметана.

Выход: 18.2 г (71 % от теории).

10 Масс-спектрометрия (ESI⁺): $m/z = 210/212 [M+H]^+$.

Промежуточное соединение 2.15c



2-[4-(3-Оксобутил)-фенил]-ацетонитрил

15 По аналогии с синтезом **промежуточного соединения 2.1a** следующее соединение получают исходя из **промежуточного соединения 2.15b** [2-(4-бромметилфенил)-ацетонитрила] и ацетилацетона.

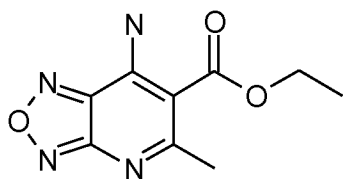
Выход: 60 мг (14% от теории).

Масс-спектрометрия (EI): $m/z = 188 [M^*]^+$.

ВЭЖХ (Метод 3): Время удержания = 0.852 мин.

20 **Методика 3**

Промежуточное соединение 3a



Этил-7-амино-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-b]пиридин-6-карбоксилат

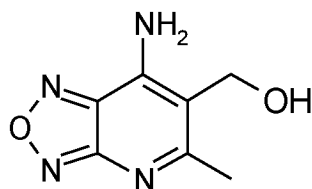
4-Амино-1,2,5-оксадиазол-3-карбонитрил (1.00 г; 9.08 ммоль) и этил
ацетоацетат (1.15 мл; 9.08 ммоль) растворяют в 10 мл толуола. Добавляют
хлорид олова(IV) (2.13 мл; 18.2 ммоль), и смесь перемешивают при нагревании с
обратным холодильником в течение 30 минут. Смесь упаривают и остаток
вносят в NaHCO_3 (полунасыщенный водный раствор) и два раза экстрагируют
дихлорметаном. Объединенные органические слои сушат и концентрируют при
пониженном давлении.

Выход: 2.47 г (98 % от теории).

Масс-спектрометрия (ESI^+): $m/z = 223$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

ВЭЖХ (Метод 1): Время удержания = 0.853 мин.

Промежуточное соединение 3b



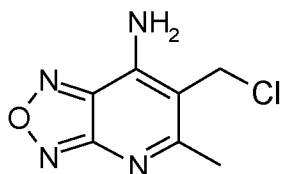
(7-Амино-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-b]пиридин-6-ил)-метанол

Реакцию проводят в атмосфере аргона. Смесь **промежуточного**
соединения 3a [этил-7-амино-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-b]пиридин-6-
карбоксилата] (1.00 г; 3.60 ммоль) в 10 мл толуола и 5 мл тетрагидрофурана
охлаждают до -78°C . Добавляют бис(2-метоксиэтокси)алюмогидрид натрия (65%
в толуоле; 1.13 мл; 3.78 ммоль). Смеси дают нагреться до комнатной
температуры. После перемешивания в течение ночи при комнатной температуре,
добавляют дополнительный бис(2-метоксиэтокси)алюмогидрид натрия (65% в
толуоле; 1.13 мл; 3.78 ммоль). После перемешивания в течение еще 1.5 ч, смесь
разбавляют тартратом натрия-калия (насыщенный водный раствор) и два раза
экстрагируют смесью тетрагидрофуран/этилацетат. Объединенные органические
слои сушат и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают с
помощью хроматографии с обращенной фазой - ВЭЖХ (модификатор:
трифторуксусная кислота).

Выход: 530 мг (81 % от теории).

ВЭЖХ (Метод 3): Время удержания = 0.239 мин.

Промежуточное соединение 3c



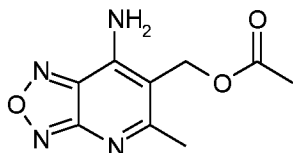
6-Хлорметил-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-*b*]пиридин-7-амин

Промежуточное соединение 3b (7-амино-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-*b*]пиридин-6-ил)-метанол (30.0 мг; 0.17 ммоль) вносят в 0.2 мл *N,N*-диметилформамида. Медленно по каплям добавляют тионилхлорид (24.2 мкл; 0.33 ммоль) и перемешивают в течение 20 минут при комнатной температуре. Смесь упаривают и далее используют в виде сырого продукта.

Выход: 33.0 мг (100 % от теории).

ВЭЖХ (Метод 2): Время удержания = 0.281 мин.

Промежуточное соединение 3d



{7-Амино-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-*b*]пиридин-6-ил}метил ацетат

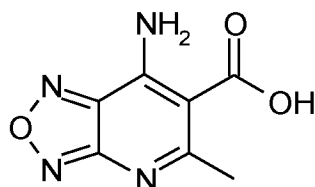
Суспензию **промежуточного соединения 3b** (7-амино-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-*b*]пиридин-6-ил)-метанола (11 г; 61.06 ммоль) в 70 мл концентрированной уксусной кислоты перемешивают при 70°C в течение ночи. Реакционную смесь растворяют в 2-метокси-2-метилпропане. Образовавшееся твердое вещество отфильтровывают и промывают 2-метокси-2-метилпропаном. Твердое вещество сушат при 50°C в вакууме.

Выход: 10.3 г (76% от теории).

Масс-спектрометрия (ESI^+): $m/z = 223$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

ВЭЖХ (Метод 3): Время удержания = 0.677 мин.

Промежуточное соединение 3e



7-Амино-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-*b*]пиридин-6-карбоновая кислота

Промежуточное соединение 3a этил-7-амино-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-*b*]пиридин-6-карбоксилат (5.000 г; 22.502 ммоль)

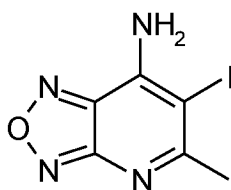
растворяют в 45 мл тетрагидрофурана и добавляют гидроксид натрия (1 М водный раствор) (33.753 мл; 33.753 ммоль). Смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. Добавляют соляную кислоту (4 М водный раствор) (8.438 мл; 33.753 ммоль) и тетрагидрофуран упаривают. Осадок отфильтровывают, промывают и сушат.

Выход: 3.40 г (77 % от теории).

Масс-спектрометрия (ESI⁺): m/z = 195 [M+H]⁺.

ВЭЖХ (Метод 12): Время удержания = 0.203 мин.

Промежуточное соединение 3f



6-Йод-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-*b*]пиридин-7-амин

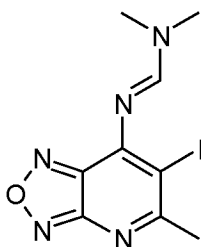
Промежуточное соединение 3e 7-амино-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-*b*]пиридин-6-карбоновую кислоту (3.400 г; 17.512 ммоль) растворяют в 40 мл N,N-диметилформамида, добавляют бикарбонат натрия (1.765 г; 21.015 ммоль) и N-йодсукцинимид (4.728 г; 21.015 ммоль). Смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре, концентрируют и разбавляют водой. После перемешивания в течение 10 минут осадок отфильтровывают, промывают водой и сушат.

Выход: 4.65 г (96 % от теории).

Масс-спектрометрия (ESI⁺): m/z = 277 [M+H]⁺.

ВЭЖХ (Метод 12): Время удержания = 0.673 мин.

Промежуточное соединение 3g



(E)-N'-(6-Йод-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-*b*]пиридин-7-ил)-N,N-диметилметанимид

Промежуточное соединение 3f 6-йод-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-*b*]пиридин-7-амин (3.500 г; 12.680 ммоль) растворяют в 35 мл N,N-

диметилформамида и добавляют диметилацеталь N,N-диметилформамида (2.037 мл; 15.215 ммоль). Смесь перемешивают в течение 1 ч при комнатной температуре. Смесь разбавляют диэтиловым эфиром и осадок отфильтровывают.

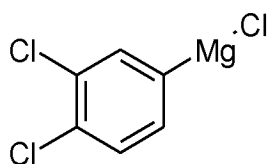
Выход: 2.57 г (61 % от теории).

5 Масс-спектрометрия (ESI⁺): m/z = 332 [M+H]⁺.

ВЭЖХ (Метод 12): Время удержания = 0.946 мин.

Методика 4

Промежуточное соединение 4.1a

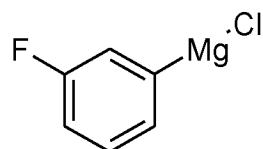


10 Хлорид 3,4-дихлорфенилмагния

3,4-Дихлорйодбензол (800 мг; 2.93 ммоль) вносят в 3 мл тетрагидрофурана и охлаждают до -45°C. По каплям добавляют комплекс хлорид изопропилмагния - хлорид лития (1.3 М раствор; 2.25 мл; 2.93 ммоль). После перемешивания в течение 30 минут при -45°C смесь далее используют в виде сырого продукта.

15 Выход: 600 мг (100 % от теории).

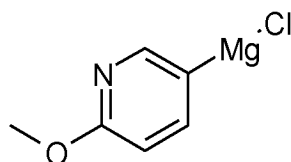
Промежуточное соединение 4.2a



Хлорид (3-фторфенил)магния

20 По аналогии с синтезом **промежуточного соединения 4.1a** следующее соединение получают исходя из 3-фторйодбензола и комплекса хлорид изопропилмагния - хлорид лития (1.3 М раствор).

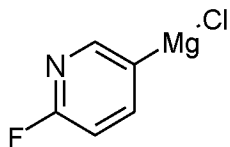
Промежуточное соединение 4.3a



Хлорид (6-метоксипиридин-3-ил)магния

По аналогии с синтезом **промежуточного соединения 4.1a** следующее соединение получают исходя из 5-йод-2-метоксипиридина и комплекса хлорид изопропилмагния - хлорид лития (1.3 М раствор).

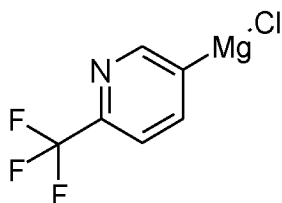
Промежуточное соединение 4.4a



Хлорид (6-фторпиридин-3-ил)магния

По аналогии с синтезом **промежуточного соединения 4.1a** следующее соединение получают исходя из 2-фтор-5-йодпиридина и комплекса хлорид изопропилмагния - хлорид лития (1.3 М раствор) при -40°C.

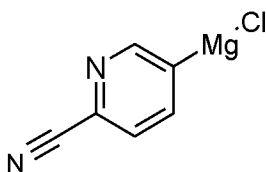
Промежуточное соединение 4.5a



Хлорид (6-трифторметилпиридин-3-ил)магния

По аналогии с синтезом **промежуточного соединения 4.1a** следующее соединение получают исходя из 5-бром-2-трифторметилпиридина и комплекса хлорид изопропилмагния - хлорид лития (1.3 М раствор) при -45°C.

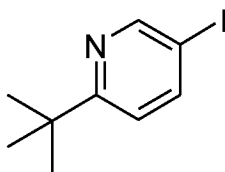
Промежуточное соединение 4.6a



Хлорид (6-цианопиридин-3-ил)магния

По аналогии с синтезом **промежуточного соединения 4.1a** следующее соединение получают исходя из 2-циано-5-йодпиридина и комплекса хлорид изопропилмагния - хлорид лития (1.3 М раствор) при -55°C.

Промежуточное соединение 4.7a



2-трет-Бутил-5-йодпиридин

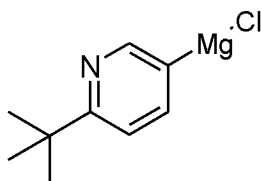
5-Бром-2-трет-бутилпиридин (500 мг; 2.34 ммоль) растворяют в 5 мл диоксана. Добавляют йодид меди (89 мг, 0.47 ммоль) и смесь помещают в атмосферу аргона. Добавляют йодид натрия и смесь перемешивают в течение 5 нескольких минут в атмосфере аргона. Добавляют N,N'-диметилэтилендиамин (100 мкл, 0.93 ммоль), и смесь перемешивают при 130°C в течение ночи. Смеси дают охладиться до комнатной температуры, после чего разбавляют этилацетатом и два раза экстрагируют насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Органический слой сушат над сульфатом магния, 10 фильтруют и концентрируют.

Выход: 610 мг (95 % от теории).

Масс-спектрометрия (ESI⁺): m/z = 262 [M+H]⁺.

ВЭЖХ (Метод 3): Время удержания = 1.176 мин.

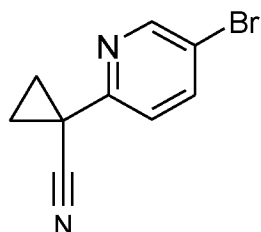
Промежуточное соединение 4.7b



Хлорид (6-трет-бутилпиридин-3-ил)магния

По аналогии с синтезом **промежуточного соединения 4.1a** следующее соединение получают исходя из **промежуточного соединения 4.7a** 2-трет-бутил-5-йодпиридина и комплекса хлорид изопропилмагния - хлорид лития (1.3 М раствор) при -45°C. 20

Промежуточное соединение 4.8a



1-(5-Бромпиридин-2-ил)-циклопропан-1-карбонитрил

(5-Бромпиридин-2-ил)-ацетонитрил (2.0 г; 10.2 ммоль) растворяют в 20 мл N,N-диметилформамида. Смесь охлаждают на ледяной бане, после чего добавляют гидрид натрия (0.93 г; 21.3 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 30 минут, после чего 25

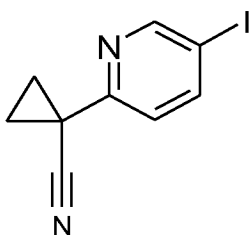
добавляют 1,2-дибромэтан (2.1 г; 11.2 ммоль). Смесь перемешивают в течение 2 часов при 0°C. Реакционную смесь разбавляют этилацетатом и промывают водой и затем насыщенным водным раствором хлорида натрия. Органический слой сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют.

5 Выход: 2.2 г (97 % от теории).

Масс-спектрометрия (ESI⁺): m/z = 223/225 [M+H]⁺.

ВЭЖХ (Метод 1): Время удержания = 0.934 мин.

Промежуточное соединение 4.8b



10 1-(5-Йодпиридин-2-ил)-циклопропан-1-карбонитрил

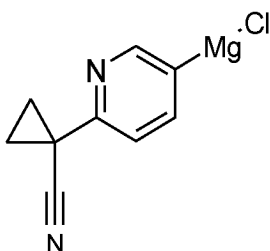
По аналогии с синтезом **промежуточного соединения 4.7a** следующее соединение получают исходя из **промежуточного соединения 4.8a** 1-(5-бромпиридин-2-ил)-циклопропан-1-карбонитрила.

Выход: 2.5 г (94 % от теории).

15 Масс-спектрометрия (ESI⁺): m/z = 271 [M+H]⁺.

ВЭЖХ (Метод 1): Время удержания = 0.974 мин

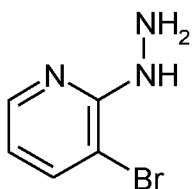
Промежуточное соединение 4.8c



Хлорид (6-(1-циклопропанкарбонитрил)-пиридин-3-ил)магния

20 По аналогии с синтезом **промежуточного соединения 4.1a** следующее соединение получают исходя из 1-(5-йодпиридин-2-ил)-циклопропан-1-карбонитрила и комплекса хлорид изопропилмагния - хлорид лития (1.3 М раствор) при -45°C.

Промежуточное соединение 4.9a



3-Бром-2-гидразинилпиридин

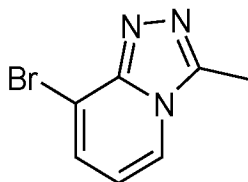
По аналогии с синтезом **промежуточного соединения 4.12a** следующее соединение получают исходя из 3-бром-2-хлорпиридина.

5 Выход: 2.64 г (90.2 % от теории).

Масс-спектрометрия (ESI⁺): m/z = 188/190 [M+H]⁺.

ВЭЖХ (Метод 1): Время удержания = 0.639 мин.

Промежуточное соединение 4.9b



10 8-Бром-3-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин

Промежуточное соединение 4.9a 3-бром-2-гидразинилпиридин (350 мг; 1.9 ммоль) растворяют в 2 мл уксусной кислоты. Смесь нагревают с обратным холодильником в течение ночи. Смесь концентрируют. Смесь фильтруют, после чего очищают с помощью хроматографии с обращенной фазой - ВЭЖХ (модификатор: трифторуксусная кислота). Продукт растворяют в дихлорметане и промывают насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Органическую фазу сушат путем пропускания через фазоразделительный картридж и концентрируют.

Выход: 340 г (85 % от теории).

20 Масс-спектрометрия (ESI⁺): m/z = 212/214 [M+H]⁺.

ВЭЖХ (Метод 3): Время удержания = 0.591 мин.

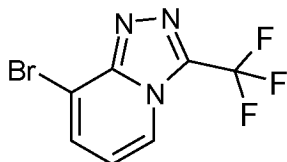
Промежуточное соединение 4.9c



Хлорид (3-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-8-ил)магния

По аналогии с синтезом **промежуточного соединения 4.1a** следующее соединение получают исходя из **промежуточного соединения 4.9b** 8-бром-3-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина и комплекса хлорид изопропилмагния - хлорид лития (1.3 М раствор) при -45°C.

5 **Промежуточное соединение 4.10a**



8-Бром-3-трифторметил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин

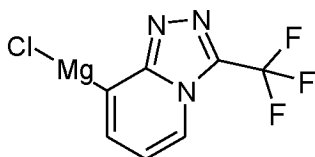
По аналогии с синтезом **промежуточного соединения 4.9b** следующее соединение получают исходя из **промежуточного соединения 4.9a** 3-бром-2-гидразинилпиридина и трифторуксусной кислоты взамен уксусной кислоты. Продукт, перед распределением между дихлорметаном и насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, с помощью преп. ЖХ-МС не очищают.

Выход: 420 мг (86 % от теории).

Масс-спектрометрия (ESI⁺): m/z = 266/268 [M+H]⁺.

15 ВЭЖХ (Метод 3): Время удержания = 0.782 мин.

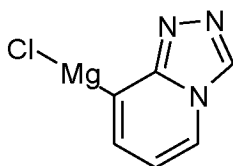
Промежуточное соединение 4.10b



Хлорид (3-трифторметил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-8-ил)магния

По аналогии с синтезом **промежуточного соединения 4.1a** следующее соединение получают исходя из **промежуточного соединения 4.10a** 8-бром-3-трифторметил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина и комплекса хлорид изопропилмагния - хлорид лития (1.3 М раствор) при -45°C.

Промежуточное соединение 4.11a



25 Хлорид ([1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-8-ил)магния

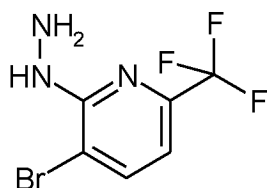
По аналогии с синтезом **промежуточного соединения 4.1a** следующее соединение получают исходя из 8-бром-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина и комплекса хлорид изопропилмагния - хлорид лития (1.3 М раствор) при -45°C.

Выход: 0.27 г (100 % от теории).

5 Масс-спектрометрия (ESI⁺): m/z = 120 [M+H]⁺, погашен водой.

ВЭЖХ (Метод 3): Время удержания = 0.212 мин.

Промежуточное соединение 4.12a



3-Бром-2-гидразинил-6-(трифторметил)пиридин

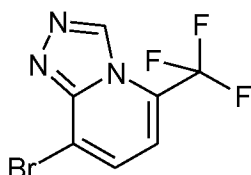
10 3-Бром-2-хлор-6-трифторметилпиридин (0.975 г; 3.74 ммоль) растворяют в 5 мл этанола. Добавляют моногидрат гидразина (0.765 мл; 14.98 ммоль), и смесь перемешивают при 100° в течение ночи. Смеси дают охладиться до комнатной температуры. Осадок отфильтровывают и сушат при 55°C.

Выход: 0.76 г (80 % от теории).

15 Масс-спектрометрия (ESI⁺): m/z = 256/258 [M+H]⁺.

ВЭЖХ (Метод 3): Время удержания = 0.694 мин.

Промежуточное соединение 4.12b



8-Бром-5-трифторметил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин

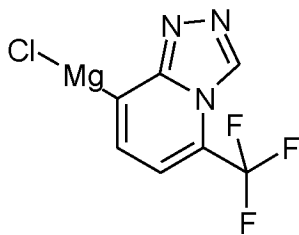
20 По аналогии с синтезом **промежуточного соединения 4.9b** следующее соединение получают исходя из **промежуточного соединения 4.12a** 3-бром-2-гидразинил-6-(трифторметил)пиридина и муравьиной кислоты взамен уксусной кислоты.

Выход: 220 мг (54 % от теории).

25 Масс-спектрометрия (ESI⁺): m/z = 266/268 [M+H]⁺.

ВЭЖХ (Метод 3): Время удержания = 0.764 мин

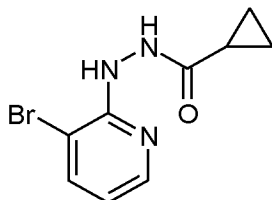
Промежуточное соединение 4.12c



Хлорид (5-трифторметил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-8-ил)магния

По аналогии с синтезом **промежуточного соединения 4.1a** следующее соединение получают исходя из **промежуточного соединения 4.12b** 8-бром-5-трифторметил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина и комплекса хлорид изопропилмагния - хлорид лития (1.3 М раствор) при -35°C.

Промежуточное соединение 4.13a



N'-(3-бромпиридин-2-ил)циклопропанкарбогидразид

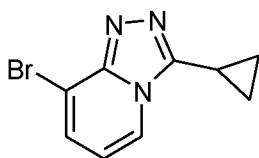
Промежуточное соединение 4.9a 3-бром-2-гидразинилпиридин (0.50 г; 2.659 ммоль), циклопропанкарбонилхлорид (0.241 мл; 2.659 ммоль), N,N-диизопропилэтиламин (0.920 мл; 5.318 ммоль) и 5 мл дихлорметана перемешивают при 0°C в течение 2.5 ч. Смесь концентрируют при пониженном давлении.

Выход: 0.75 г (110 % от теории).

Масс-спектрометрия (ESI⁺): m/z = 256/258 [M+H]⁺.

ВЭЖХ (Метод 3): Время удержания = 0.635 мин.

Промежуточное соединение 4.13b



8-Бром-3-циклопропил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин

По аналогии с синтезом **промежуточного соединения 4.9b** следующее соединение получают исходя из **промежуточного соединения 4.13a** N'-(3-бромпиридин-2-ил)циклопропанкарбогидразида и оксихлорида фосфора взамен

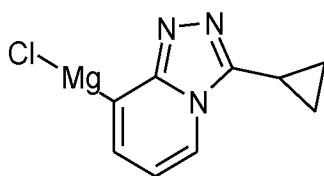
уксусной кислоты. Остаток очищают с помощью хроматографии с обращенной фазой (модификатор: трифторуксусная кислота).

Выход: 0.74 г (106 % от теории).

Масс-спектрометрия (ESI^+): $m/z = 238/240 [\text{M}+\text{H}]^+$.

5 ВЭЖХ (Метод 3): Время удержания = 0.671 мин.

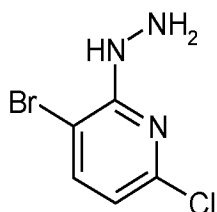
Промежуточное соединение 4.13с



Хлорид (3-циклопропил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-8-ил)-магния

10 По аналогии с синтезом **промежуточного соединения 4.1а** следующее соединение получают исходя из **промежуточного соединения 4.13b** 8-бром-3-циклопропил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина и комплекса хлорид изопропилмагния - хлорид лития (1.3 М раствор) при -45°C .

Промежуточное соединение 4.14а



15 3-Бром-6-хлор-2-гидразинилпиридин

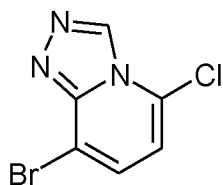
По аналогии с синтезом **промежуточного соединения 4.12а** следующее соединение получают исходя из 3-бром-6-хлор-2-фторпиридина

Выход: 0.08 г (72 % от теории).

Масс-спектрометрия (ESI^+): $m/z = 222 [\text{M}+\text{H}]^+$.

20 ВЭЖХ (Метод 3): Время удержания = 0.526 мин.

Промежуточное соединение 4.14b



8-Бром-5-хлор-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин

25 **Промежуточное соединение 4.14а** 3-бром-6-хлор-2-гидразинилпиридин (2.637 г; 11.85 ммоль) растворяют в 30 мл дихлорметана. Добавляют

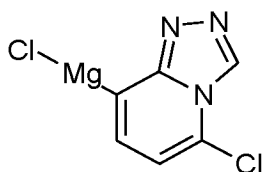
триметилортоформиат (5.187 мл; 47.41 ммоль). Смесь перемешивают в течение 1.25 ч. Добавляют трифторуксусную кислоту (0.914 мл; 11.85 ммоль). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью хроматографии на силикагеле (элюент: циклогексан/этилацетат 0 -> 35%).

Выход: 1.94 г (63 % от теории).

Масс-спектрометрия (ESI⁺): m/z = 232 [M+H]⁺.

ВЭЖХ (Метод 3): Время удержания = 0.659 мин.

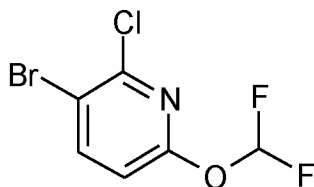
Промежуточное соединение 4.14с



Хлорид (5-хлор[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-8-ил)-магния

По аналогии с синтезом промежуточного соединения 4.1а следующее соединение получают исходя из промежуточного соединения 4.14b 8-бром-5-хлор-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина и комплекса хлорид изопропилмагния - хлорид лития (1.3 М раствор) при -45°C.

Промежуточное соединение 4.15а



3-Бром-2-хлор-6-дифторметоксипиридин

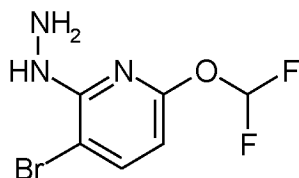
5-Бром-6-хлорпиридин-2-ол (1.0 г; 4.8 ммоль), хлордифторацетат натрия (1.5 г; 9.6 ммоль) и карбонат калия (0.8 г; 6.0 ммоль) растворяют в смеси вода/ДМФА (2.0 мл : 20 мл). Смесь перемешивают при 100°C в течение 2 ч, затем два раза экстрагируют этилацетатом. Объединенную органическую фазу сушат путем пропускания через фазоразделительный картридж и концентрируют.

Выход: 1.21 г (97 % от теории).

Масс-спектрометрия (EI): m/z = 257 [M*]⁺.

ВЭЖХ (Метод 3): Время удержания = 1.069 мин.

Промежуточное соединение 4.15b



3-Бром-6-(дифторметокси)-2-гидразинилпиридин

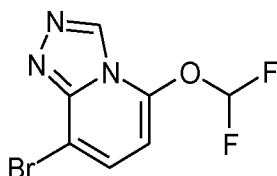
По аналогии с синтезом **промежуточного соединения 4.12a** следующее соединение получают исходя из **промежуточного соединения 4.15a** 3-бром-2-хлор-6-дифторметоксипиридина.

Выход: 0.61 г (51 % от теории).

Масс-спектрометрия (ESI⁺): m/z = 254/256 [M+H]⁺.

ВЭЖХ (Метод 2): Время удержания = 0.692 мин.

Промежуточное соединение 4.15c



8-Бром-5-дифторметокси-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин

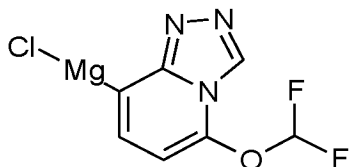
По аналогии с синтезом **промежуточного соединения 4.14b** следующее соединение получают исходя из **промежуточного соединения 4.15b** 3-бром-6-(дифторметокси)-2-гидразинилпиридина. Смесь концентрируют и затем очищают с помощью хроматографии с обращенной фазой - ВЭЖХ (модификатор: трифторуксусная кислота). Остаток растворяют в метаноле, добавляют ионообменную смолу и перемешивают в течение 15 мин, фильтруют и концентрируют.

Выход: 0.39 г (45 % от теории).

Масс-спектрометрия (ESI⁺): m/z = 264/266 [M+H]⁺.

ВЭЖХ (Метод 2): Время удержания = 0.734 мин.

Промежуточное соединение 4.15d

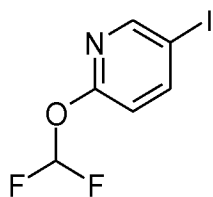


Хлорид [5-(дифторметокси)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-8-ил]-магния

По аналогии с синтезом **промежуточного соединения 4.1a** следующее соединение получают исходя из **промежуточного соединения 4.15c** 8-бром-5-

дифторметокси-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина и комплекса хлорид изопропилмагния - хлорид лития (1.3 М раствор) при -45°C.

Промежуточное соединение 4.16a



5 2-Дифторметокси-5-йодпиридин

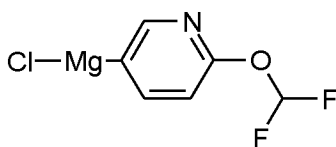
5-Йодпиридин-2-ол (6.5 г; 29.4 ммоль) суспендируют в 100 мл ацетонитрила. Добавляют гидрид натрия (3.47 г; 79 ммоль), и смесь перемешивают в течение нескольких минут. Добавляют дифторфторсульфонилюксусную кислоту (5.17 мл; 50.0 ммоль) и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 30 минут. Реакцию гасят водой и смесь концентрируют. Реакционную смесь суспендируют в воде и три раза экстрагируют этилацетатом. Органический слой сушат на мембранном фильтре и концентрируют.

Выход: 7.96 г (99 % от теории).

15 Масс-спектрометрия (ESI⁺): m/z = не наблюдали [M+H]⁺.

ВЭЖХ (Метод 3): Время удержания = 1.051 мин.

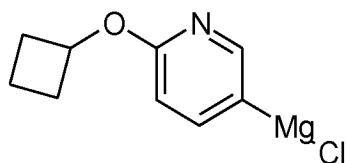
Промежуточное соединение 4.16b



Хлорид (2-дифторметоксипиридин-5-ил)магния

20 По аналогии с синтезом **промежуточного соединения 4.1a** следующее соединение получают исходя из **промежуточного соединения 4.16a** 2-дифторметокси-5-йодпиридина и комплекса хлорид изопропилмагния - хлорид лития (1.3 М раствор) при -60°C.

Промежуточное соединение 4.17a

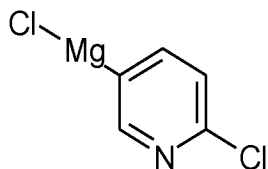


25

Хлорид (2-циклобутоксипиридин-5-ил)магния

По аналогии с синтезом **промежуточного соединения 4.1a** следующее соединение получают исходя из 5-бром-2-циклобутоксипиридина и комплекса хлорид изопропилмагния - хлорид лития (1.3 М раствор) при -35°C.

Промежуточное соединение 4.18a



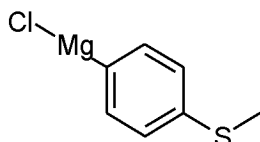
5

Хлорид (2-хлорпиридин-5-ил)магния

По аналогии с синтезом **промежуточного соединения 4.1a** следующее соединение получают исходя из 5-бром-2-хлорпиридина и комплекса хлорид изопропилмагния - хлорид лития (1.3 М раствор) при -35°C.

10

Промежуточное соединение 4.19a

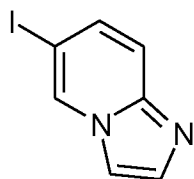


Хлорид (4-метилсульфанилфенил)-магния

По аналогии с синтезом **промежуточного соединения 4.1a** следующее соединение получают исходя из 4-йодтиоанизола и комплекса хлорид изопропилмагния - хлорид лития (14%) при -50°C.

15

Промежуточное соединение 4.20a



6-Йодимидазо[1,2-а]пиридин

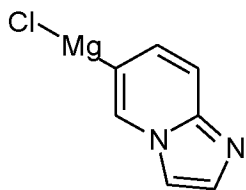
2-Амино-5-йодпиридин (6.35 г; 28.858 ммоль), хлорацетальдегид (50% в воде) (4.215 мл; 33.186 ммоль) и 70 мл этанола нагревают с обратным холодильником в течение ночи. Смесь концентрируют и растворяют в воде и дихлорметане. Добавляют насыщенный водный раствор карбоната натрия. Органическую фазу отделяют и сушат над сульфатом магния, и концентрируют. Остаток кристаллизуют из 2-метокси-2-метилпропана и петролейного эфира (1/2).

25

Выход: 6.69 г (95 % от теории).

Масс-спектрометрия (ESI⁺): m/z = 245 [M+H]⁺.

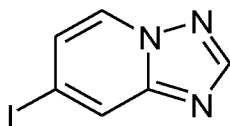
Промежуточное соединение 4.20b



Хлорид (имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-магния

- 5 По аналогии с синтезом **промежуточного соединения 4.1a** следующее соединение получают исходя из **промежуточного соединения 4.20a** 6-йодимидазо[1,2-а]пиридина и комплекса хлорид изопропилмагния - хлорид лития (1.3 М раствор) при -45°C.

Промежуточное соединение 4.21a



7-Йод-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин

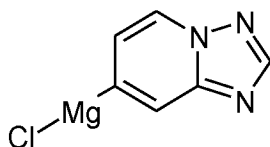
По аналогии с синтезом **промежуточного соединения 4.7a** следующее соединение получают исходя из 7-бром[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина.

Выход: 0.39 г (63 % от теории).

- 15 Масс-спектрометрия (ESI⁺): m/z = 246 [M+H]⁺.

ВЭЖХ (Метод 1): Время удержания = 0.700 мин.

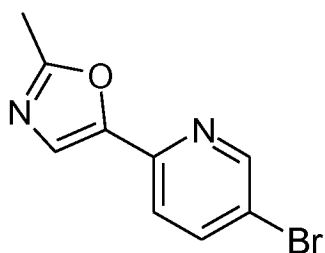
Промежуточное соединение 4.21b



Хлорид ([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-магния

- 20 По аналогии с синтезом **промежуточного соединения 4.1a** следующее соединение получают исходя из **промежуточного соединения 4.21a** 7-йод-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина и комплекса хлорид изопропилмагния - хлорид лития (1.3 М раствор) при -60°C.

Промежуточное соединение 4.22a



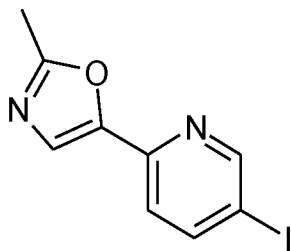
5-Бром-2-(2-метил-1,3-оксазол-5-ил)пиридин

Реакцию проводят в атмосфере азота. К раствору йодбензолдиацетата (40.250 г; 0.125 моль) в 500 мл ацетонитрила добавляют
5 трифторметансульфоновую кислоту (37.500 г; 0.250 моль). Смесь перемешивают в течение 1 часа. Затем добавляют 1-(5-бромпиридин-2-ил)этан-1-он (25.000 г; 0.125 моль). Смесь перемешивают в течение 4 часов при нагревании с обратным холодильником. Смесь охлаждают до комнатной температуры и выливают в насыщенный водный раствор бикарбоната натрия и экстрагируют
10 дихлорметаном. Органический слой промывают соляным раствором, сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют. Смесь очищают с помощью хроматографии с обращенной фазой - ВЭЖХ.

Выход: 2.0 г (7 % от теории).

Масс-спектрометрия (ESI^+): $m/z = 239/241$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

15 **Промежуточное соединение 4.22b**



5-Йод-2-(2-метил-1,3-оксазол-5-ил)-пиридин

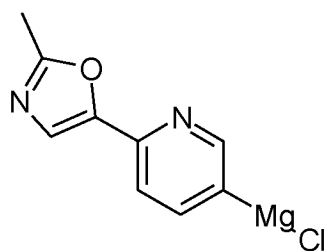
По аналогии с синтезом **промежуточного соединения 4.7a** следующее соединение получают исходя из 5-бром-2-(2-метилоксазол-5-ил)-пиридина.

20 Выход: 0.53 г (88 % от теории).

Масс-спектрометрия (ESI^+): $m/z = 287$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

ВЭЖХ (Метод 1): Время удержания = 0.872 мин.

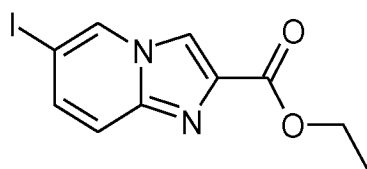
Промежуточное соединение 4.22c



Хлорид [2-(2-метил-1,3-оксазол-5-ил)пиридин-5-ил]-магния

По аналогии с синтезом **промежуточного соединения 4.1a** следующее соединение получают исходя из **промежуточного соединения 4.22b** 5-йод-2-(2-метил-1,3-оксазол-5-ил)-пиридина и комплекса хлорид изопропилмагния - хлорид лития (1.3 М раствор) при -60°C.

Промежуточное соединение 4.23a



Этил-6-йодимидазо[1,2-а]пиридин-2-карбоксилат

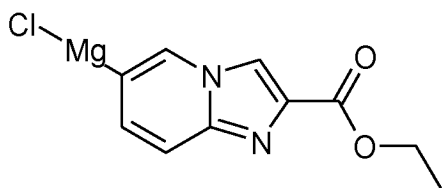
По аналогии с синтезом **промежуточного соединения 4.7a** следующее соединение получают исходя из этил-6-бромимидазо[1,2-а]пиридин-2-карбоксилата.

Выход: 0.35 г (59 % от теории).

Масс-спектрометрия (ESI⁺): m/z = 317 [M+H]⁺.

ВЭЖХ (Метод 1): Время удержания = 0.835 мин.

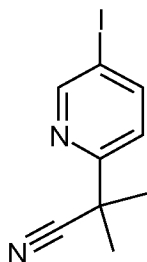
Промежуточное соединение 4.23b



Хлорид (2-этоксикарбонилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-магния

По аналогии с синтезом **промежуточного соединения 4.1a** следующее соединение получают исходя из **промежуточного соединения 4.23a** этил-6-йодимидазо[1,2-а]пиридин-2-карбоксилата и комплекса хлорид изопропилмагния - хлорид лития (1.3 М раствор) при -60°C.

Промежуточное соединение 4.24a



2-(5-Йодпиридин-2-ил)-2-метилпропаннитрил

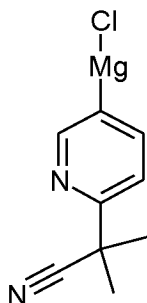
2-Бром-5-йодпиридин (1.00 г; 3.522 ммоль) и изобутиронитрил (0.317 мл; 3.522 ммоль) растворяют в 10 мл толуола. Добавляют 1 М раствор бис(триметилсилил)амида натрия в тетрагидрофуране (3.522 мл; 3.522 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи и затем 30 минут при 100°C. Смесь разбавляют этилацетатом и промывают полунасыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Органическую фазу сушат и концентрируют.

Выход: 0.90 г (94 % от теории).

Масс-спектрометрия (ESI⁺): m/z = 273 [M+H]⁺.

ВЭЖХ (Метод 3): Время удержания = 1.013 мин.

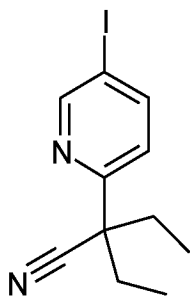
Промежуточное соединение 4.24b



2-[5-(Хлормagneзио)пиридин-2-ил]-2-метилпропаннитрил

По аналогии с синтезом **промежуточного соединения 4.1a** следующее соединение получают исходя из **промежуточного соединения 4.24a** 2-(5-йодпиридин-2-ил)-2-метилпропаннитрила и комплекса хлорид изопропилмагния - хлорид лития (1.3 М раствор) при -60°C.

Промежуточное соединение 4.25a



2-Этил-2-(5-йодпиридин-2-ил)-бутаннитрил

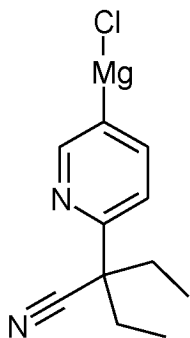
По аналогии с синтезом **промежуточного соединения 4.24а** следующее соединение получают исходя из 2-бром-5-йодпиридина и 2-этилбутиронитрила в тетрагидрофуране взамен толуола.

Выход: 0.51 г (95 % от теории).

Масс-спектрометрия (ESI⁺): m/z = 301 [M+H]⁺.

ВЭЖХ (Метод 1): Время удержания = 1.121 мин.

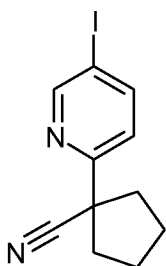
Промежуточное соединение 4.25b



2-[5-(Хлормagneзио)пиридин-2-ил]-2-этилбутаннитрил

По аналогии с синтезом **промежуточного соединения 4.1а** следующее соединение получают исходя из **промежуточного соединения 4.25а** 2-этил-2-(5-йодпиридин-2-ил)-бутаннитрила и комплекса хлорид изопропилмагния - хлорид лития (1.3 М раствор) при -45°C.

Промежуточное соединение 4.26а



1-(5-Йодпиридин-2-ил)-циклопентан-1-карбонитрил

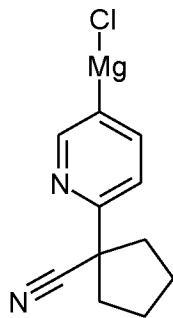
По аналогии с синтезом **промежуточного соединения 4.24а** следующее соединение получают исходя из 2-бром-5-йодпиридина и цикlopentanкарбонитрила.

Выход: 0.46 г (86 % от теории).

5 Масс-спектрометрия (ESI⁺): m/z = 299 [M+H]⁺.

ВЭЖХ (Метод 3): Время удержания = 1.086 мин.

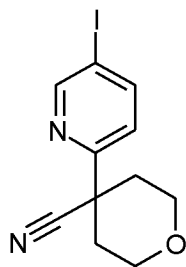
Промежуточное соединение 4.26b



1-[5-(Хлормagneзио)пиридин-2-ил]циклопентан-1-карбонитрил

10 По аналогии с синтезом **промежуточного соединения 4.1а** следующее соединение получают исходя из **промежуточного соединения 4.26а** 1-(5-йодпиридин-2-ил)-циклопентан-1-карбонитрила и комплекса хлорид изопропилмагния - хлорид лития (1.3 М раствор) при -45°C.

Промежуточное соединение 4.27а



15 4-(5-Йодпиридин-2-ил)оксан-4-карбонитрил

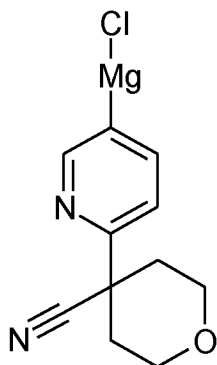
По аналогии с синтезом **промежуточного соединения 4.24а** следующее соединение получают исходя из 2-бром-5-йодпиридина и тетрагидропиран-4-карбонитрила.

20 Выход: 0.40 г (73 % от теории).

Масс-спектрометрия (ESI⁺): m/z = 315 [M+H]⁺.

ВЭЖХ (Метод 3): Время удержания = 0.959 мин.

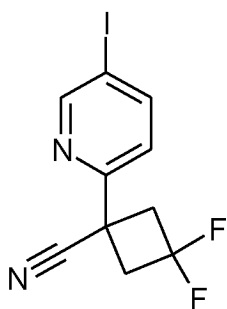
Промежуточное соединение 4.27b



4-[5-(Хлормagneзио)пиридин-2-ил]оксан-4-карбонитрил

По аналогии с синтезом **промежуточного соединения 4.1a** следующее соединение получают исходя из **промежуточного соединения 4.27a** 4-(5-йодпиридин-2-ил)оксан-4-карбонитрила и комплекса хлорид изопропилмагния - хлорид лития (1.3 М раствор) при -45°C.

Промежуточное соединение 4.28a



3,3-Дифтор-1-(5-йодпиридин-2-ил)-циклобутан-1-карбонитрил

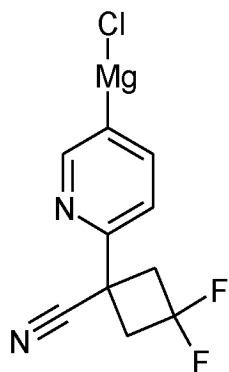
По аналогии с синтезом **промежуточного соединения 4.24a** следующее соединение получают исходя из 2-бром-5-йодпиридина и 3,3-дифтор-циклобутанкарбонитрила в тетрагидрофуране взамен толуола.

Выход: 0.58 г (93 % от теории).

Масс-спектрометрия (ESI⁺): m/z = 321 [M+H]⁺.

ВЭЖХ (Метод 1): Время удержания = 1.056 мин.

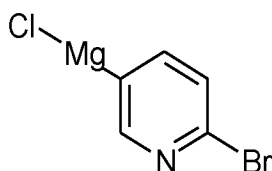
Промежуточное соединение 4.28b



1-[5-(Хлормagneзио)пиридин-2-ил]-3,3-дифторциклобутан-1-карбонитрил

По аналогии с синтезом **промежуточного соединения 4.1a** следующее
соединение получают исходя из **промежуточного соединения 4.28a** 3,3-дифтор-
5 1-(5-йодпиридин-2-ил)-циклобутан-1-карбонитрила и комплекса хлорид
изопропилмагния - хлорид лития (1.3 М раствор) при -45°C.

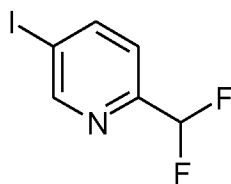
Промежуточное соединение 4.29a



2-Бром-5-(хлормagneзио)пиридин

10 По аналогии с синтезом **промежуточного соединения 4.1a** следующее
соединение получают исходя из 2-бром-5-йодпиридина и комплекса хлорид
изопропилмагния - хлорид лития (1.3 М раствор) при -60°C.

Промежуточное соединение 4.30a



15 2-Дифторметил-5-йодпиридин

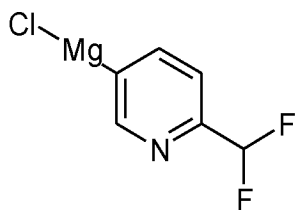
По аналогии с синтезом **промежуточного соединения 4.7a** следующее
соединение получают исходя из 5-бром-2-дифторметилпиридина.

Выход: 0.61 г (99 % от теории).

Масс-спектрометрия (ESI⁺): m/z = 256 [M+H]⁺.

20 ВЭЖХ (Метод 3): Время удержания = 0.931 мин.

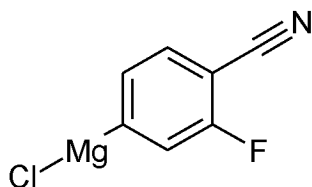
Промежуточное соединение 4.30b



5-(Хлормagneзио)-2-(дифторметил)пиридин

По аналогии с синтезом **промежуточного соединения 4.1a** следующее соединение получают исходя из **промежуточного соединения 4.30a** 2-дифторметил-5-йодпиридина и комплекса хлорид изопропилмагния - хлорид лития (1.3 М раствор) при -60°C.

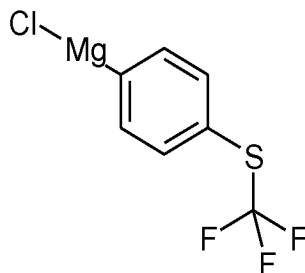
Промежуточное соединение 4.31a



4-(Хлормagneзио)-2-фторбензонитрил

По аналогии с синтезом **промежуточного соединения 4.1a** следующее соединение получают исходя из 2-фтор-4-йодбензонитрила и комплекса хлорид изопропилмагния - хлорид лития (1,3 М раствор) при -65°C.

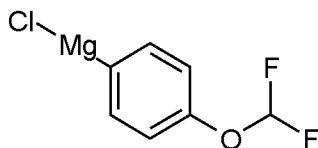
Промежуточное соединение 4.32a



Хлорид [4-(трифторметилсульфанил)фенил]-магния

По аналогии с синтезом **промежуточного соединения 4.1a** следующее соединение получают исходя из 4-[(трифторметил)тио]йодбензола и комплекса хлорид изопропилмагния - хлорид лития (1.3 М раствор) при -50°C.

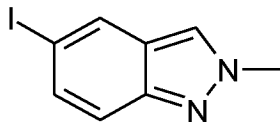
Промежуточное соединение 4.33a



Хлорид [4-(дифторметокси)фенил]-магния

По аналогии с синтезом **промежуточного соединения 4.1a** следующее соединение получают исходя из 4-(дифторметокси)йодбензола и комплекса хлорид изопропилмагния - хлорид лития (1.3 М раствор) при -55°C.

Промежуточное соединение 4.34a



5-Йод-2-метил-2H-индазол

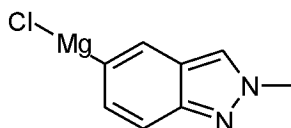
По аналогии с синтезом **промежуточного соединения 4.7a** следующее соединение получают исходя из 5-бром-2-метил-2H-индазола.

Выход: 0.53 г (87 % от теории).

Масс-спектрометрия (ESI⁺): m/z = 259 [M+H]⁺.

ВЭЖХ (Метод 3): Время удержания = 0.926 мин.

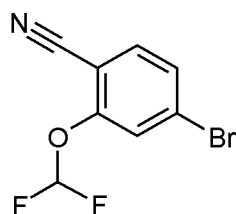
Промежуточное соединение 4.34b



5-(Хлормagneзио)-2-метил-2H-индазол

По аналогии с синтезом **промежуточного соединения 4.1a** следующее соединение получают исходя из 5-йод-2-метил-2H-индазола и комплекса хлорид изопропилмагния - хлорид лития (1,3 М раствор) при -60°C.

Промежуточное соединение 4.35a



4-Бром-2-дифторметоксибензонитрил

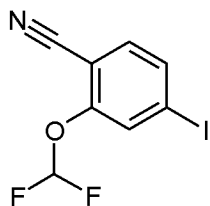
По аналогии с синтезом **промежуточного соединения 4.15a** следующее соединение получают исходя из 4-бром-2-гидроксибензонитрила и хлордифторацетата натрия.

Выход: 1.00 г (100 % от теории).

Масс-спектрометрия (EI): m/z = 247 [M*]⁺.

ВЭЖХ (Метод 1): Время удержания = 1.025 мин.

Промежуточное соединение 4.35b



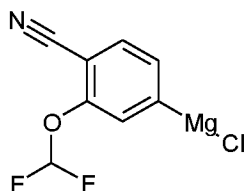
2-Дифторметокси-4-йодбензонитрил

По аналогии с синтезом **промежуточного соединения 4.7a** следующее соединение получают исходя из **промежуточного соединения 4.35a** 4-бром-2-дифторметоксибензонитрила.

Выход: 1.04 г (87 % от теории).

ВЭЖХ (Метод 3): Время удержания = 1.001 мин.

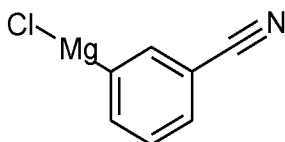
Промежуточное соединение 4.35c



Хлорид [4-циано-3-(дифторметокси)фенил]-магния

По аналогии с синтезом **промежуточного соединения 4.1a** следующее соединение получают исходя из **промежуточного соединения 4.35b** 2-дифторметокси-4-йодбензонитрила и комплекса хлорид изопропилмагния - хлорид лития (1.3 М раствор) при -65°C.

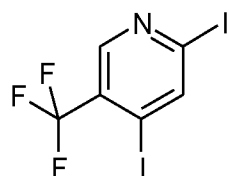
Промежуточное соединение 4.36a



Хлорид (3-цианофенил)-магния

По аналогии с синтезом **промежуточного соединения 4.1a** следующее соединение получают исходя из 3-йодбензонитрила и комплекса хлорид изопропилмагния - хлорид лития (1.3 М раствор) при -70°C.

Промежуточное соединение 4.37a



2,4-Дийод-5-трифторметилпиридин

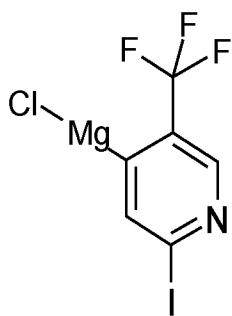
2,4-Дихлор-5-трифторметилпиридин (0.500 г; 2.315 ммоль) растворяют в 4 мл ацетонитрила. Добавляют йодид натрия (0.867 г; 5.787 ммоль) и ацетилхлорид (0.197 мл; 2.778 ммоль). Смесь перемешивают при 50°C в течение ночи. Смесь разбавляют этилацетатом. Фазы разделяют. Органическую фазу промывают насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, насыщенным водным раствором тиосульфата натрия и насыщенным водным раствором хлорида натрия. Органическую фазу сушат и концентрируют при пониженном давлении.

Выход: 900 мг (97 % от теории).

Масс-спектрометрия (ESI⁺): m/z = 400 [M+H]⁺.

ВЭЖХ (Метод 4): Время удержания = 1.048 мин.

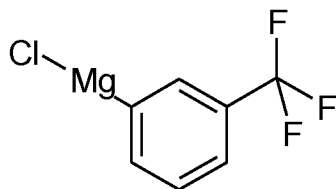
Промежуточное соединение 4.37b



4-(Хлормagneзио)-2-йод-5-(трифторметил)пиридин

По аналогии с синтезом промежуточного соединения 4.1a следующее соединение получают исходя из промежуточного соединения 4.37a 2,4-дийод-5-трифторметилпиридина и комплекса хлорид изопропилмагния - хлорид лития (1.3 М раствор) при -55°C.

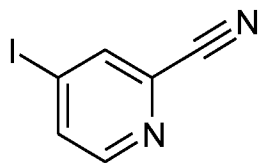
Промежуточное соединение 4.38a



Хлорид [3-(трифторметил)фенил]-магния

По аналогии с синтезом промежуточного соединения 4.1a следующее соединение получают исходя из 3-йодбензотрифторида и комплекса хлорид изопропилмагния - хлорид лития (1.3 М раствор) при -60°C.

Промежуточное соединение 4.39a



4-Йодпиридин-2-карбонитрил

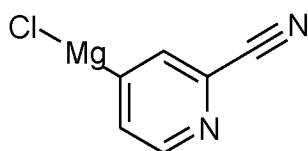
По аналогии с синтезом **промежуточного соединения 4.7а** следующее соединение получают исходя из 4-бромпиридин-2-карбонитрила. Перемешивают при 110°C в течение 20 часов. Добавляют 32% аммиак и затем вносят реакционную смесь в воду и экстрагируют дихлорметаном, сушат сульфатом натрия и концентрируют.

Выход: 2.50 г (100 % от теории).

Масс-спектрометрия (ESI⁺): m/z = 231 [M+H]⁺.

ВЭЖХ (Метод 3): Время удержания = 0.834 мин.

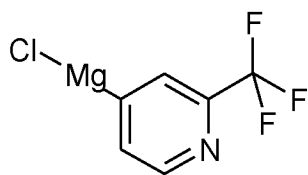
Промежуточное соединение 4.39b



4-(Хлормagneзио)пиридин-2-карбонитрил

По аналогии с синтезом **промежуточного соединения 4.1а** следующее соединение получают исходя из **промежуточного соединения 4.39а** 4-йодпиридин-2-карбонитрила и комплекса хлорид изопропилмагния - хлорид лития (1.3 М раствор) при -70°C.

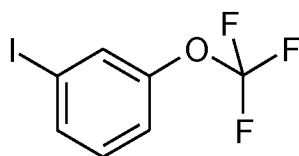
Промежуточное соединение 4.40а



4-(Хлормagneзио)-2-(трифторметил)пиридин

По аналогии с синтезом **промежуточного соединения 4.1а** следующее соединение получают исходя из 4-йод-3-трифторметилпиридина и комплекса хлорид изопропилмагния - хлорид лития (1.3 М раствор) при -70°C.

Промежуточное соединение 4.41а



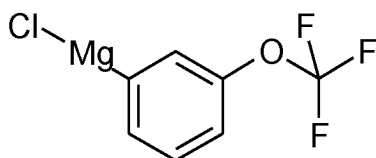
1-Йод-3-трифторметоксибензол

По аналогии с синтезом **промежуточного соединения 4.7а** следующее соединение получают исходя из 3-(трифторметокси)бромбензола.

- 5 Перемешивают при 110°C в течение 20 часов. Добавляют 32% аммиак и затем вносят реакционную смесь в воду и экстрагируют дихлорметаном, сушат сульфатом натрия и концентрируют.

Выход: 1.20 г (100 % от теории).

Промежуточное соединение 4.41b



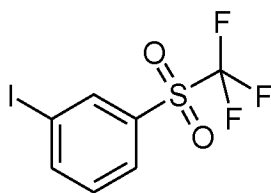
10

Хлорид [3-(трифторметокси)фенил]-магния

По аналогии с синтезом **промежуточного соединения 4.1а** следующее соединение получают исходя из **промежуточного соединения 4.41а** 1-йод-3-трифторметоксибензола и комплекса хлорид изопропилмагния - хлорид лития (1.3 М раствор) при -65°C.

15

Промежуточное соединение 4.42а



1-Йод-3-трифторметансульфонилбензол

3-(Трифторметилсульфонил)анилин (1.000 г; 4.441 ммоль) суспендируют в соляной кислоте (2 М водный раствор) (8.881 мл; 17.763 ммоль) и охлаждают до 0°C. Добавляют нитрит натрия (0.337 г; 4.885 ммоль) в 7.5 мл воды, и реакционную смесь перемешивают в течение 20 минут при 0-5°C. По каплям добавляют йодид натрия (1.331 г; 8.881 ммоль) в 7.5 мл воды, и реакционную смесь перемешивают в течение 10 минут при 0°C. Добавляют полунасыщенный водный раствор хлорида аммония, и смесь два раза экстрагируют дихлорметаном. Органическую фазу сушат сульфатом натрия и концентрируют

20

25

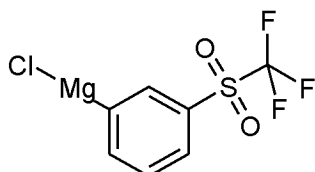
при пониженном давлении. Остаток наносят на силикагель и очищают с помощью хроматографии на силикагеле (элюент: циклогексан/этилацетат 0% -> 20%).

Выход: 1.24 г (83 % от теории).

5 Масс-спектрометрия (ESI⁺): m/z = 336 [M+H]⁺.

ВЭЖХ (Метод 3): Время удержания = 1.135 мин.

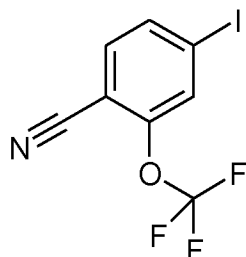
Промежуточное соединение 4.42b



Хлорид [3-(трифторметилсульфонил)фенил]-магния

10 По аналогии с синтезом **промежуточного соединения 4.1a** следующее соединение получают исходя из **промежуточного соединения 4.42a** 1-йод-3-трифторметансульфонилбензола и комплекса хлорид изопропилмагния - хлорид лития (1.3 М раствор) при -65°C.

Промежуточное соединение 4.43a



15 4-Йод-2-трифторметоксибензонитрил

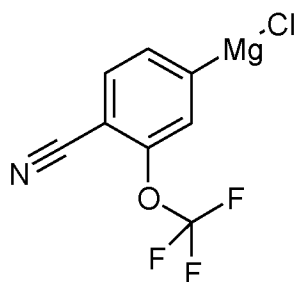
По аналогии с синтезом **промежуточного соединения 4.7a** следующее соединение получают исходя из 4-бром-2-трифторметоксибензонитрила, причем смесь перемешивают при 110°C в течение ночи. Добавляют водный аммиак (32%), реакционную смесь выливают в воду и экстрагируют дихлорметаном, сушат сульфатом натрия и концентрируют.

Выход: 203 мг (69 % от теории).

Масс-спектрометрия (EI): m/z = 313 [M]⁺.

ВЭЖХ (Метод 1): Время удержания = 1.055 мин.

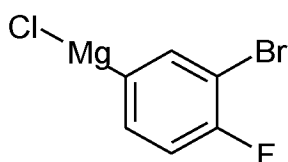
25 **Промежуточное соединение 4.43b**



4-(Хлормagneзио)-2-(трифторметокси)бензонитрил

По аналогии с синтезом **промежуточного соединения 4.1a** следующее соединение получают исходя из **промежуточного соединения 4.43a** 4-йод-2-трифторметоксибензонитрила и комплекса хлорид изопропилмагния - хлорид лития (1.3 М раствор) при -55°C.

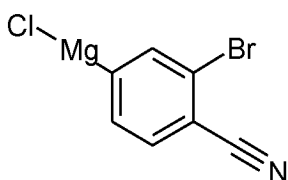
Промежуточное соединение 4.44a



Хлорид (3-бром-4-фторфенил)-магния

По аналогии с синтезом **промежуточного соединения 4.1a** следующее соединение получают исходя из 2-бром-1-фтор-4-йодбензола и комплекса хлорид изопропилмагния - хлорид лития (1.3 М раствор) при -60°C.

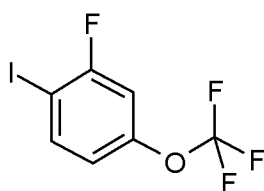
Промежуточное соединение 4.45a



Хлорид (3-бром-4-цианопенил)-магния

По аналогии с синтезом **промежуточного соединения 4.1a** следующее соединение получают исходя из 2-бром-4-йодбензонитрила и комплекса хлорид изопропилмагния - хлорид лития (1.3 М раствор) при -65°C.

Промежуточное соединение 4.46a



2-Фтор-1-йод-4-трифторметоксибензол

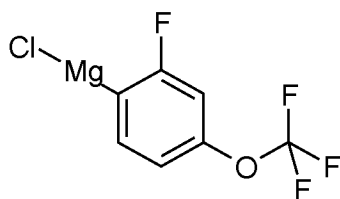
По аналогии с синтезом **промежуточного соединения 4.7a** следующее соединение получают исходя из 1-бром-2-фтор-4-(трифторметокси)бензола, причем смесь перемешивают при 110°C в течение ночи. Добавляют 32% раствор аммиака в воде и воду, смесь экстрагируют дихлорметаном, сушат сульфатом магния и концентрируют.

Выход: 1.30 г (52 % от теории).

Масс-спектрометрия (EI): $m/z = 306$ $[M^*]^+$.

ВЭЖХ (Метод 2): Время удержания = 1.196 мин.

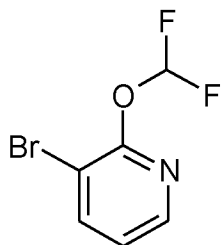
Промежуточное соединение 4.46b



Хлорид [2-фтор-4-(трифторметокси)фенил]-магния

По аналогии с синтезом **промежуточного соединения 4.1a** следующее соединение получают исходя из **промежуточного соединения 4.46a** 2-фтор-1-йод-4-трифторметоксибензола и комплекса хлорид изопропилмагния - хлорид лития (1.3 М раствор) при -50°C.

Промежуточное соединение 4.47a



3-Бром-2-дифторметоксипиридин

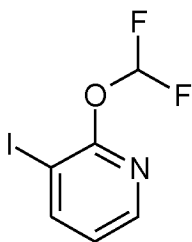
По аналогии с синтезом **промежуточного соединения 4.16a** следующее соединение получают исходя из 3-бром-2-гидроксипиридина и дифторфторсульфонилуксусной кислоты.

Выход: 450 мг (32 % от теории).

Масс-спектрометрия (ESI⁺): $m/z = 224$ $[M+H]^+$.

ВЭЖХ (Метод 2): Время удержания = 1.009 мин.

Промежуточное соединение 4.47b



2-Дифторметокси-3-йодпиридин

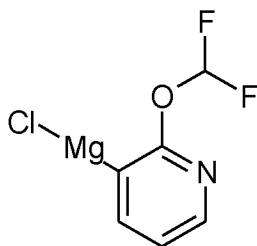
По аналогии с синтезом **промежуточного соединения 4.7а** следующее соединение получают исходя из **промежуточного соединения 4.47а** 3-бром-2-дифторметокси-3-йодпиридина. Экстрагируют этилацетатом и полунасыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Органические фазы сушат сульфатом натрия и концентрируют. Смесь очищают с помощью хроматографии с обращенной фазой - ВЭЖХ (модификатор: гидроксид аммония).

Выход: 370 мг (71 % от теории).

Масс-спектрометрия (ESI⁺): m/z = 272 [M+H]⁺.

ВЭЖХ (Метод 2): Время удержания = 1.031 мин.

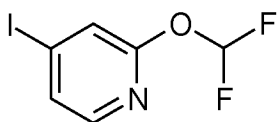
Промежуточное соединение 4.47с



Хлорид [2-(дифторметокси)пиридин-3-ил]-магния

По аналогии с синтезом **промежуточного соединения 4.1а** следующее соединение получают исходя из **промежуточного соединения 4.47b** 2-дифторметокси-3-йодпиридина и комплекса хлорид изопропилмагния - хлорид лития (1.3 М раствор) при -56°C.

Промежуточное соединение 4.48а



2-Дифторметокси-4-йодпиридин

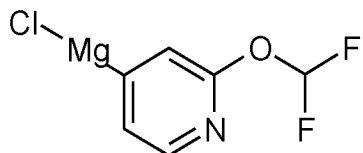
По аналогии с синтезом **промежуточного соединения 4.7а** следующее соединение получают исходя из 4-бром-2-(дифторметокси)пиридина, и перемешивают при 110°C в течение 20 часов. Добавляют водный аммиак (32%),

реакционную смесь выливают в воду и экстрагируют дихлорметаном, сушат сульфатом натрия и концентрируют.

Выход: 1.20 г (99 % от теории).

ВЭЖХ (Метод 3): Время удержания = 1.059 мин.

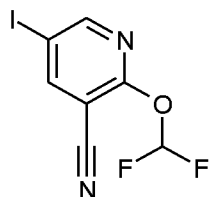
5 **Промежуточное соединение 4.48b**



Хлорид [2-(дифторметокси)пиридин-4-ил]-магния

10 По аналогии с синтезом **промежуточного соединения 4.1a** следующее соединение получают исходя из **промежуточного соединения 4.48a** 2-дифторметокси-4-йодпиридина и комплекса хлорид изопропилмагния - хлорид лития (1.3 М раствор) при -70°C.

Промежуточное соединение 4.49a



2-(Дифторметокси)-5-йодпиридин-3-карбонитрил

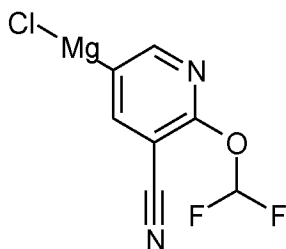
15 По аналогии с синтезом **промежуточного соединения 4.16a** следующее соединение получают исходя из 2-гидрокси-5-йодникотинонитрила и дифторфторсульфонилюксусной кислоты. Смесь очищают с помощью хроматографии с обращенной фазой - ВЭЖХ (модификатор: гидроксид аммония).

20 Выход: 271 мг (56 % от теории).

Масс-спектрометрия (ESI): $m/z = 295$ [M-H]⁻.

ВЭЖХ (Метод 1): Время удержания = 0.954 мин.

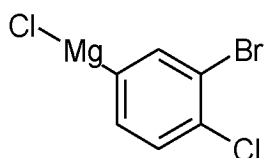
Промежуточное соединение 4.49b



Хлорид [5-циано-6-(дифторметокси)пиридин-3-ил]-магния

По аналогии с синтезом **промежуточного соединения 4.1a** следующее соединение получают исходя из **промежуточного соединения 4.49a** 2-(дифторметокси)-5-йодпиридин-3-карбонитрила и комплекса хлорид изопропилмагния - хлорид лития (1.3 М раствор) при -65°C.

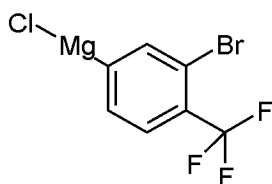
Промежуточное соединение 4.64a



Хлорид (3-бром-4-хлорфенил)магния

По аналогии с синтезом **промежуточного соединения 4.1a** следующее соединение получают исходя из 2-бром-1-хлор-4-йодбензола и комплекса хлорид изопропилмагния - хлорид лития (1.3 М раствор) при -50°C.

Промежуточное соединение 4.65a



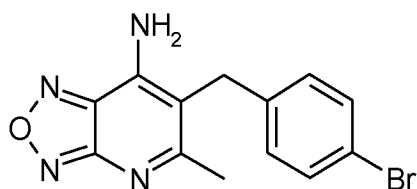
Хлорид 3-бром-4-(трифторметил)фенил]-магния

По аналогии с синтезом **промежуточного соединения 4.1a** следующее соединение получают исходя из 2-бром-4-йод-1-(трифторметил)бензола и комплекса хлорид изопропилмагния - хлорид лития (1.3 М раствор) при -50°C.

Получение конечных соединений:

Методика 5

Соединение 1.1



6-[(4-Бромфенил)метил]-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-b]пиридин-7-амин

Эту реакцию проводят в атмосфере азота. К смеси 4-амино-1,2,5-оксадиазол-3-карбонитрила (225 мг; 2.04 ммоль) и **промежуточного соединения 1.1b** 4-(4-бромфенил)-бутан-2-она (464 мг; 2.04 ммоль) в 10 мл толуола по каплям добавляют хлорид олова(IV) (478 мкл; 4.09 ммоль). Смесь перемешивают

в течение 30 минут при комнатной температуре и в течение 2 часов при нагревании с обратным холодильником. Растворитель упаривают и остаток вносят в гидроксид натрия (1 М водный раствор) и этилацетат, и фильтруют. Водный слой три раза экстрагируют этилацетатом. Объединенные органические

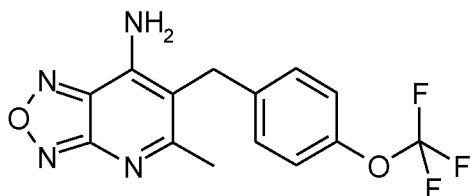
5 слои сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью хроматографии с обращенной фазой - ВЭЖХ (модификатор: NH_4OH).

Выход: 8.2 мг (1.3 % от теории).

Масс-спектрометрия (ESI^+): $m/z = 319/321$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10 ВЭЖХ (Метод 1): Время удержания = 0.978 мин.

Соединение 1.2



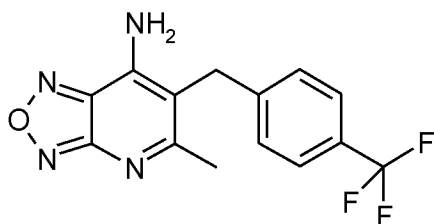
5-Метил-6-{[4-(трифторметокси)фенил]метил}-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-
b]пиридин-7-амин

15 По аналогии с синтезом **соединения 1.1** следующее соединение получают исходя из 4-амино-1,2,5-оксадиазол-3-карбонитрила и **промежуточного соединения 1.2b** 4-(4-трифторметоксифенил)-бутан-2-она.

Масс-спектрометрия (ESI^+): $m/z = 325$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

ВЭЖХ (Метод 1): Время удержания = 1.019 мин.

20 Соединение 1.3



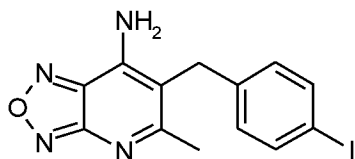
5-Метил-6-{[4-(трифторметил)фенил]метил}-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-
b]пиридин-7-амин

25 По аналогии с синтезом **соединения 1.1** следующее соединение получают исходя из 4-амино-1,2,5-оксадиазол-3-карбонитрила и **промежуточного соединения 1.3b** 4-(4-трифторметилфенил)-бутан-2-она.

Масс-спектрометрия (ESI^+): $m/z = 309$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

ВЭЖХ (Метод 1): Время удержания = 0.993 мин.

Соединение 1.4



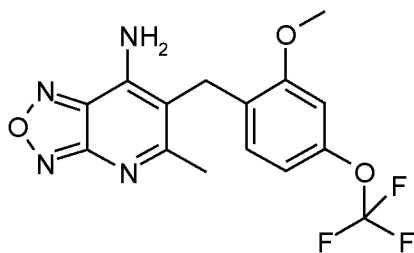
6-[(4-Йодфенил)метил]-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-*b*]пиридин-7-амин

5 По аналогии с синтезом **соединения 1.1** следующее соединение получают исходя из 4-амино-1,2,5-оксадиазол-3-карбонитрила и **промежуточного соединения 1.4b** 4-(4-йодфенил)-бутан-2-она. Смесь очищают с помощью хроматографии с обращенной фазой - ВЭЖХ (модификатор: трифторуксусная кислота).

10 Масс-спектрометрия (ESI⁺): $m/z = 367$ [M+H]⁺.

ВЭЖХ (Метод 2): Время удержания = 0.891 мин.

Соединение 2.1



6-{[2-Метокси-4-(трифторметокси)фенил]метил}-5-метил-

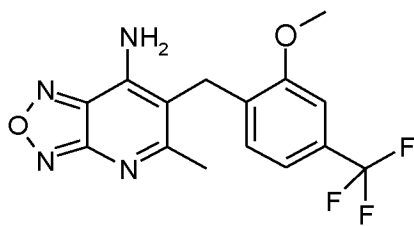
15 [1,2,5]оксадиазоло[3,4-*b*]пиридин-7-амин

По аналогии с синтезом **соединения 1.1** следующее соединение получают исходя из 4-амино-1,2,5-оксадиазол-3-карбонитрила и **промежуточного соединения 2.1a** 4-(2-метокси-4-трифторметоксифенил)-бутан-2-она. Смесь очищают с помощью хроматографии с обращенной фазой - ВЭЖХ (модификатор: NH₄OH) и второй раз - с использованием нехиральной колонки (колонка: Viridis2EthylPhyridine 5 мкм 30 x 100 мм; элюент: CO₂/метанол 5% -> 40%).

20 Масс-спектрометрия (ESI⁺): $m/z = 355$ [M+H]⁺.

ВЭЖХ (Метод 3): Время удержания = 1.027 мин.

25 **Соединение 2.2**



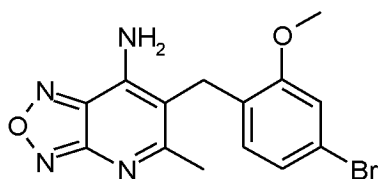
6-([2-Метокси-4-(трифторметил)фенил]метил)-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-*b*]пиридин-7-амин

По аналогии с синтезом **соединения 1.1** следующее соединение получают исходя из 4-амино-1,2,5-оксадиазол-3-карбонитрила и **промежуточного соединения 2.2a** 4-(2-метокси-4-трифторметилфенил)-бутан-2-она. Смесь очищают с помощью хроматографии с обращенной фазой - ВЭЖХ (модификатор: трифторуксусная кислота) и второй раз - с использованием нехиральной колонки (колонка: Viridis2EthylPhyridine 5 мкм 30 x 100 мм; элюент: CO₂/метанол 5% -> 40%).

Масс-спектрометрия (ESI⁺): m/z = 339 [M+H]⁺.

ВЭЖХ (Метод 3): Время удержания = 1.048 мин.

Соединение 2.3



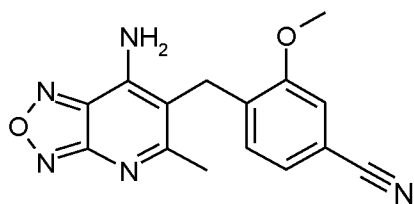
6-((4-Бром-2-метоксифенил)метил)-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-*b*]пиридин-7-амин

По аналогии с синтезом **соединения 1.1** следующее соединение получают исходя из 4-амино-1,2,5-оксадиазол-3-карбонитрила и **промежуточного соединения 2.3b** 4-(4-бром-2-метоксифенил)-бутан-2-она. Смесь очищают с помощью хроматографии с обращенной фазой - ВЭЖХ (модификатор: трифторуксусная кислота) и второй раз - с использованием нехиральной колонки (колонка: Viridis2EthylPhyridine 5 мкм 30 x 100 мм; элюент: CO₂/метанол 5% -> 40%).

Масс-спектрометрия (ESI⁺): m/z = 349/351 [M+H]⁺.

ВЭЖХ (Метод 3): Время удержания = 1.001 мин.

Соединение 2.4



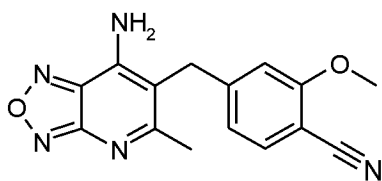
4-((7-Амино-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-*b*]пиридин-6-ил)метил)-3-метоксибензонитрил

По аналогии с синтезом **соединения 1.1** следующее соединение получают исходя из 4-амино-1,2,5-оксадиазол-3-карбонитрила и **промежуточного соединения 2.4а** 3-метокси-4-(3-оксобутил)-бензонитрила. Смесь очищают с помощью хроматографии с обращенной фазой - ВЭЖХ (модификатор: трифторуксусная кислота) и второй раз - с использованием нехиральной колонки (колонка: Viridis2EthylPyridine 5 мкм 30 x 100 мм; элюент: CO₂/метанол 5% -> 40%).

Масс-спектрометрия (ESI⁺): $m/z = 296$ [M+H]⁺.

ВЭЖХ (Метод 3): Время удержания = 0.9 мин.

Соединение 2.5



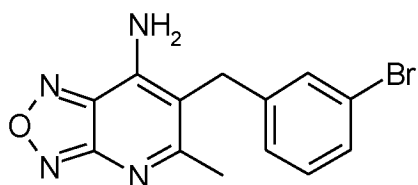
4-((7-Амино-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-*b*]пиридин-6-ил)метил)-2-метоксибензонитрил

По аналогии с синтезом **соединения 1.1** следующее соединение получают исходя из 4-амино-1,2,5-оксадиазол-3-карбонитрила и **промежуточного соединения 2.5а** 2-метокси-4-(3-оксобутил)-бензонитрила. Смесь очищают с помощью хроматографии с обращенной фазой - ВЭЖХ (модификатор: трифторуксусная кислота) и второй раз - с использованием нехиральной колонки (колонка: Viridis2EthylPyridine 5 мкм 30 x 100 мм; элюент: CO₂/метанол 5% -> 40%).

Масс-спектрометрия (ESI⁺): $m/z = 296$ [M+H]⁺.

ВЭЖХ (Метод 3): Время удержания = 0.864 мин.

Соединение 2.6



6-[(3-Бромфенил)метил]-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-*b*]пиридин-7-амин

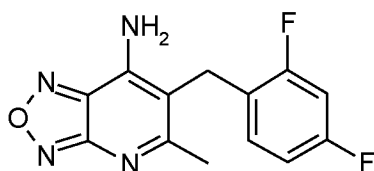
По аналогии с синтезом **соединения 1.1** следующее соединение получают исходя из 4-амино-1,2,5-оксадиазол-3-карбонитрила и **промежуточного**

5 **соединения 2.6a** 4-(3-бромфенил)-бутан-2-она. Смесь очищают с помощью хроматографии с обращенной фазой - ВЭЖХ (модификатор: трифторуксусная кислота).

Масс-спектрометрия (ESI⁺): $m/z = 319/321$ [M+H]⁺.

ВЭЖХ (Метод 3): Время удержания = 0.978 мин.

10 **Соединение 2.7**



6-[(2,4-Дифторфенил)метил]-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-*b*]пиридин-7-амин

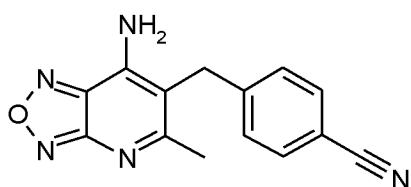
По аналогии с синтезом **соединения 1.1** следующее соединение получают исходя из 4-амино-1,2,5-оксадиазол-3-карбонитрила и **промежуточного**

15 **соединения 2.7a** 4-(2,4-дифторфенил)-бутан-2-она. Смесь очищают с помощью хроматографии с обращенной фазой - ВЭЖХ (модификатор: трифторуксусная кислота).

Масс-спектрометрия (ESI⁺): $m/z = 277$ [M+H]⁺.

20 ВЭЖХ (Метод 2): Время удержания = 0.809 мин.

Соединение 2.8



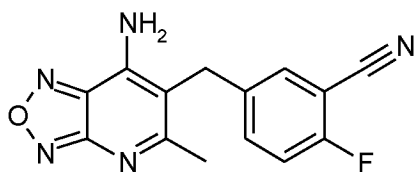
4-((7-Амино-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-*b*]пиридин-6-ил}метил)бензонитрил

По аналогии с синтезом **соединения 1.1** следующее соединение получают исходя из 4-амино-1,2,5-оксадиазол-3-карбонитрила и **промежуточного соединения 2.8а** 4-(3-оксобутил)-бензонитрила. Смесь очищают с помощью хроматографии с обращенной фазой - ВЭЖХ (модификатор: трифторуксусная кислота).

Масс-спектрометрия (ESI^+): $m/z = 266$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

ВЭЖХ (Метод 2): Время удержания = 0.721 мин.

Соединение 2.9



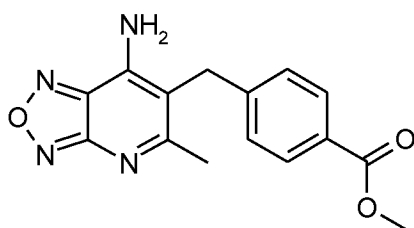
5-((7-Амино-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-*b*]пиридин-6-ил)метил)-2-фторбензонитрил

По аналогии с синтезом **соединения 1.1** следующее соединение получают исходя из 4-амино-1,2,5-оксадиазол-3-карбонитрила и **промежуточного соединения 2.9а** 2-фтор-5-(3-оксобутил)-бензонитрила. Смесь очищают с помощью хроматографии с обращенной фазой - ВЭЖХ (модификатор: трифторуксусная кислота).

Масс-спектрометрия (ESI^+): $m/z = 284$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

ВЭЖХ (Метод 3): Время удержания = 0.864 мин.

Соединение 2.10



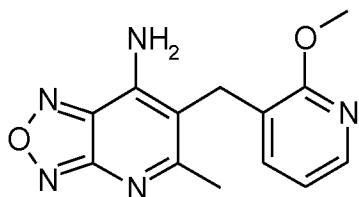
Метил 4-((7-амино-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-*b*]пиридин-6-ил)метил)бензоат

По аналогии с синтезом **соединения 1.1** следующее соединение получают исходя из 4-амино-1,2,5-оксадиазол-3-карбонитрила и **промежуточного соединения 2.10а** метил 4-(3-оксобутил)бензоата. Смесь очищают с помощью хроматографии с обращенной фазой - ВЭЖХ (модификатор: трифторуксусная кислота).

Масс-спектрометрия (ESI^+): $m/z = 299$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

ВЭЖХ (Метод 2): Время удержания = 0.772 мин.

Соединение 2.11



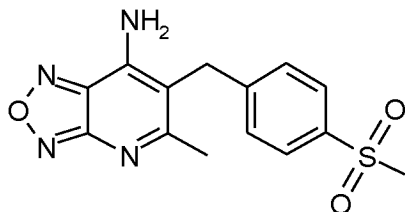
5 6-[(2-Метоксипиридин-3-ил)метил]-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-
b]пиридин-7-амин

По аналогии с синтезом **соединения 1.1** следующее соединение получают исходя из 4-амино-1,2,5-оксадиазол-3-карбонитрила и **промежуточного соединения 2.11a** 4-(2-метоксипиридин-3-ил)-бутан-2-она. Смесь очищают с
10 помощью хроматографии с обращенной фазой - ВЭЖХ (модификатор: трифторуксусная кислота).

Масс-спектрометрия (ESI^+): $m/z = 272$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

ВЭЖХ (Метод 2): Время удержания = 0.677 мин.

Соединение 2.12



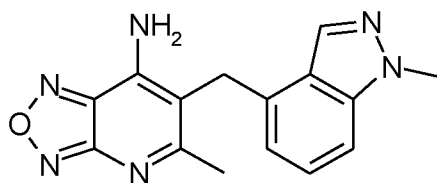
15 6-[(4-Метансульфонилфенил)метил]-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-
b]пиридин-7-амин

По аналогии с синтезом **соединения 1.1** следующее соединение получают исходя из 4-амино-1,2,5-оксадиазол-3-карбонитрила и **промежуточного соединения 2.12a** 4-(4-метансульфонилфенил)-бутан-2-она. Смесь очищают с
20 помощью хроматографии с обращенной фазой - ВЭЖХ (модификатор: трифторуксусная кислота).

Масс-спектрометрия (ESI^+): $m/z = 319$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

ВЭЖХ (Метод 3): Время удержания = 0.719 мин.

25 **Соединение 2.13**



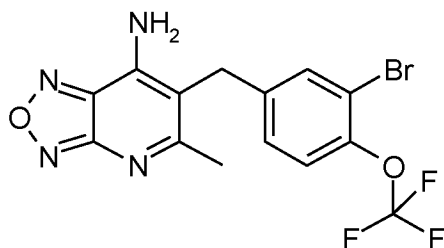
5-Метил-6-[(1-метил-1H-индазол-4-ил)метил]-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-b]пиридин-7-амин

По аналогии с синтезом **соединения 1.1** следующее соединение получают исходя из 4-амино-1,2,5-оксадиазол-3-карбонитрила и **промежуточного соединения 2.13a** 4-(1-метил-1H-индазол-4-ил)-бутан-2-она. Смесь очищают с помощью хроматографии с обращенной фазой - ВЭЖХ (модификатор: трифторуксусная кислота).

Масс-спектрометрия (ESI⁺): m/z = 295 [M+H]⁺.

ВЭЖХ (Метод 3): Время удержания = 0.822 мин.

Соединение 2.14



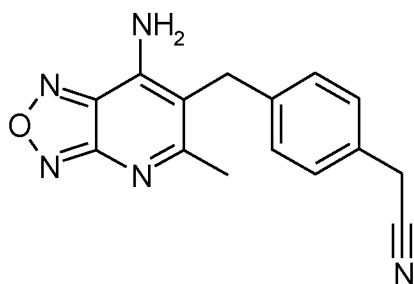
6-{{[3-Бром-4-(трифторметокси)фенил]метил}-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-b]пиридин-7-амин

По аналогии с синтезом **соединения 1.1** следующее соединение получают исходя из 4-амино-1,2,5-оксадиазол-3-карбонитрила и **промежуточного соединения 2.14b** 4-(3-бром-4-трифторметоксифенил)-бутан-2-она.

Масс-спектрометрия (ESI⁺): m/z = 403/405 [M+H]⁺.

ВЭЖХ (Метод 3): Время удержания = 1.081 мин.

Соединение 2.15



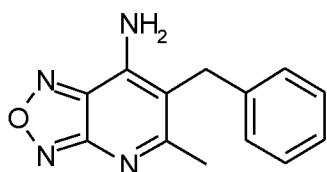
2-[4-(7-Амино-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-b]пиридин-6-ил)метил)фенил]ацетонитрил

По аналогии с синтезом **соединения 1.1** следующее соединение получают исходя из 4-амино-1,2,5-оксадиазол-3-карбонитрила и **промежуточного соединения 2.15с** 2-[4-(3-оксобутил)-фенил]-ацетонитрила.

Масс-спектрометрия (ESI⁺): m/z = 280 [M+H]⁺.

ВЭЖХ (Метод 3): Время удержания = 0.803 мин.

Соединение 2.16



6-Бензил-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-b]пиридин-7-амин

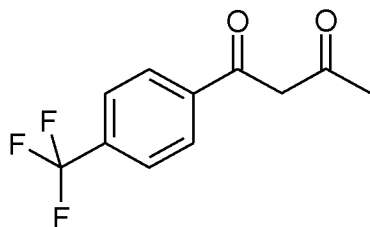
По аналогии с синтезом **соединения 1.1** следующее соединение получают исходя из 4-амино-1,2,5-оксадиазол-3-карбонитрила и 4-фенил-2-бутанона.

Масс-спектрометрия (ESI⁺): m/z = 241 [M+H]⁺.

ВЭЖХ (Метод 1): Время удержания = 0.891 мин.

Методика 6

Промежуточное соединение 3.1а



1-[4-(Трифторметил)фенил]бутан-1,3-дион

1-[4-(Трифторметил)фенил]этан-1-он (2 г; 10.63 ммоль) растворяют в 50 мл тетрагидрофурана и охлаждают до 0°C. Добавляют дисперсию гидрида натрия (60 %; 1.275 г; 31.89 ммоль) и реакционную смесь перемешивают в течение 30 минут. При 0°C добавляют этилацетат (безводный, 10.38 мл; 106.3 ммоль) и реакционную смесь перемешивают в течение ночи. Реакционную смесь концентрируют и затем гасят водой, подкисляют с помощью HCl (1 М водный раствор) и три раза экстрагируют этилацетатом.

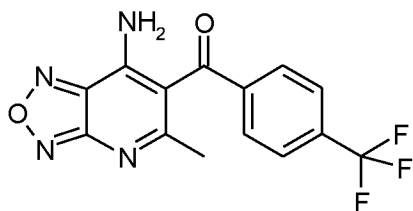
Органический слой сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью хроматографии на силикагеле (элюент: циклогексан/этилацетат 0 -> 30%).

Выход: 2.24 г (92 % от теории).

5 Масс-спектрометрия (ESI⁻): m/z = 229 [M-H]⁻.

ВЭЖХ (Метод 1): Время удержания = 0.679 мин.

Соединение 3.1



5-Метил-6-[4-(трифторметил)бензоил]-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-b]пиридин-7-

10 амин

Эту реакцию проводят в атмосфере азота. К смеси 4-амино-1,2,5-оксадиазол-3-карбонитрила (700 мг; 6.36 ммоль) и **промежуточного соединения 3.1a** 1-[4-(трифторметил)фенил]бутан-1,3-диона (2.295 г; 9.54 ммоль) в 10 мл толуола по каплям добавляют хлорид олова(IV) (1.494 мл; 12.72 ммоль). Смесь перемешивают в течение 30 минут при комнатной температуре и в течение ночи при нагревании с обратным холодильником. Растворитель упаривают и остаток очищают с помощью хроматографии на силикагеле (элюент: циклогексен/этилацетат 0 -> 50%). Полученный в результате продукт растворяют в небольшом количестве диоксана и добавляют воду.

20 Образовавшееся твердое вещество отфильтровывают, промывают водой и сушат.

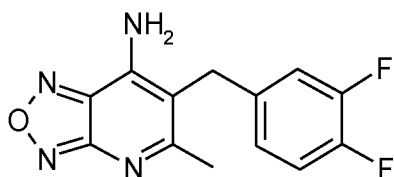
Выход: 330 мг (16 % от теории).

Масс-спектрометрия (ESI⁺): m/z = 323 [M+H]⁺.

ВЭЖХ (Метод 1): Время удержания = 0.959 мин.

Методика 7

25 **Соединение 4.0**



6-[(3,4-Дифторфенил)метил]-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-b]пиридин-7-

амин

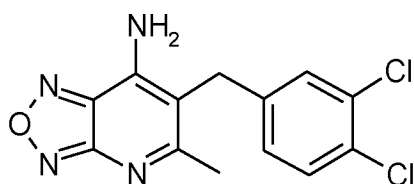
Реакцию проводят в атмосфере аргона. Бром-(3,4-дифторфенил)магний (3.63 мл; 1.81 ммоль) в 1 мл тетрагидрофурана охлаждают до -20°C и по каплям медленно добавляют **промежуточное соединение 3с** 6-хлорметил-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-*b*]пиридин-7-амин (100 мг; 0.45 ммоль) в 2 мл тетрагидрофурана. Вследствие неполного превращения добавляют дополнительный бром-(3,4-дифторфенил)магний (3 эквивалента) в 1 мл тетрагидрофурана при -20°C. Смесь очищают с помощью хроматографии с обращенной фазой - ВЭЖХ (модификатор: первый раз - трифторуксусная кислота и второй раз - NH₄OH).

Выход: 14.0 мг (11 % от теории).

Масс-спектрометрия (ESI⁺): $m/z = 277$ [M+H]⁺.

ВЭЖХ (Метод 3): Время удержания = 0.923 мин.

Соединение 4.1



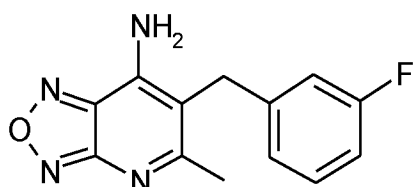
6-[(3,4-Дихлорфенил)метил]-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-*b*]пиридин-7-амин

По аналогии с синтезом **соединения 4.50** следующее соединение получают исходя из **промежуточного соединения 3с** 6-хлорметил-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-*b*]пиридин-7-амин и **промежуточного соединения 4.1а** хлорида 3,4-дихлорфенилмагния. Смесь очищают с помощью хроматографии с обращенной фазой - ВЭЖХ (модификатор: трифторуксусная кислота).

Масс-спектрометрия (ESI⁺): $m/z = 309$ [M+H]⁺.

ВЭЖХ (Метод 3): Время удержания = 1.010 мин.

Соединение 4.2



6-[(3-Фторфенил)метил]-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-*b*]пиридин-7-амин

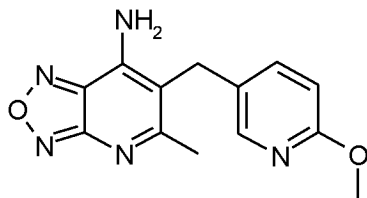
По аналогии с синтезом **соединения 4.50** следующее соединение получают исходя из **промежуточного соединения 3с** 6-хлорметил-5-метил-

[1,2,5]оксадиазоло[3,4-*b*]пиридин-7-амин и **промежуточного соединения 4.2а** хлорида (3-фторфенил)магния.

Масс-спектрометрия (ESI⁺): $m/z = 259$ [M+H]⁺.

ВЭЖХ (Метод 3): Время удержания = 0.900 мин.

5 **Соединение 4.3**



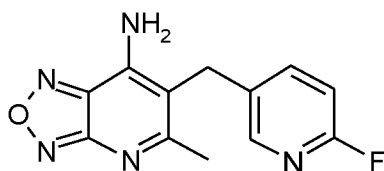
6-[(6-Метоксипиридин-3-ил)метил]-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-*b*]пиридин-7-амин

10 По аналогии с синтезом **соединения 4.50** следующее соединение получают исходя из **промежуточного соединения 3с** 6-хлорметил-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-*b*]пиридин-7-амин и **промежуточного соединения 4.3а** хлорида (6-метоксипиридин-3-ил)магния.

Масс-спектрометрия (ESI⁺): $m/z = 272$ [M+H]⁺.

ВЭЖХ (Метод 3): Время удержания = 0.764 мин.

15 **Соединение 4.4**



6-[(6-Фторпиридин-3-ил)метил]-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-*b*]пиридин-7-амин

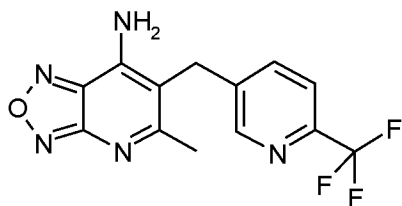
20 По аналогии с синтезом **соединения 4.50** следующее соединение получают исходя из **промежуточного соединения 3с** 6-хлорметил-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-*b*]пиридин-7-амин и **промежуточного соединения 4.4а** хлорида (6-фторпиридин-3-ил)магния. Смесь охлаждают до -60°C, а не до 0°C, и непосредственно очищают после гашения реакции. Смесь очищают с помощью хроматографии на силикагеле (элюент: циклогексан/этилацетат 0% -> 50%).

25 Выход: 770 мг (67% от теории).

Масс-спектрометрия (ESI⁺): $m/z = 260$ [M+H]⁺.

ВЭЖХ (Метод 1): Время удержания = 0.764 мин.

Соединение 4.5



5-Метил-6-{{[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]метил}-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-b]пиридин-7-амин

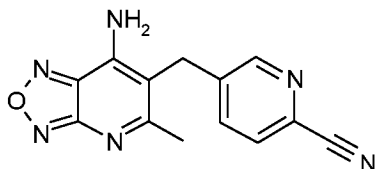
По аналогии с синтезом **соединения 4.50** следующее соединение получают исходя из **промежуточного соединения 3с** 6-хлорметил-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-b]пиридин-7-амин и **промежуточного соединения 4.5а** хлорида (6-трифторметилпиридин-3-ил)магния. Смесь охлаждают до -70°C, а не до 0°C, и непосредственно очищают после гашения реакции. Смесь очищают с помощью хроматографии с обращенной фазой - ВЭЖХ (модификатор: гидроксид аммония).

Выход: 18 мг (12% от теории).

Масс-спектрометрия (ESI⁺): m/z = 310 [M+H]⁺.

ВЭЖХ (Метод 1): Время удержания = 0.862 мин.

Соединение 4.6



5-({[7-Амино-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-b]пиридин-6-ил]метил}пиридин-2-карбонитрил

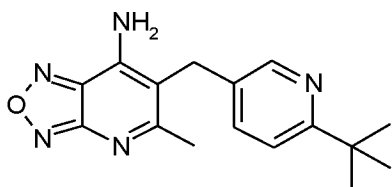
По аналогии с синтезом **соединения 4.50** следующее соединение получают исходя из **промежуточного соединения 3с** 6-хлорметил-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-b]пиридин-7-амин и **промежуточного соединения 4.6а** хлорида (6-цианопиридин-3-ил)магния. Смесь охлаждают до -65°C, а не до 0°C, и непосредственно очищают после гашения реакции. Смесь очищают с помощью хроматографии с обращенной фазой - ВЭЖХ (модификатор: гидроксид аммония).

Выход: 31 мг (23% от теории).

Масс-спектрометрия (ESI⁺): m/z = 267 [M+H]⁺.

ВЭЖХ (Метод 1): Время удержания = 0.734 мин.

Соединение 4.7



6-[(6-*tert*-Бутилпиридин-3-ил)метил]-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-b]пиридин-7-амин

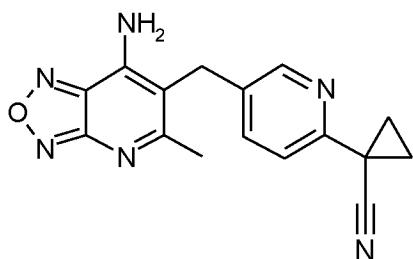
По аналогии с синтезом **соединения 4.50** следующее соединение получают
5 исходя из **промежуточного соединения 3с** 6-хлорметил-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-b]пиридин-7-амин и **промежуточного соединения 4.7b** хлорида (6-*tert*-бутилпиридин-3-ил)магния. Смесь охлаждают до -65°C, а не до 0°C, и непосредственно очищают после гашения реакции. Смесь очищают с помощью хроматографии с обращенной фазой - ВЭЖХ (модификатор: гидроксид
10 аммония).

Выход: 28 мг (19% от теории).

Масс-спектрометрия (ESI⁺): m/z = 298 [M+H]⁺.

ВЭЖХ (Метод 1): Время удержания = 0.920 мин.

Соединение 4.8



1-[5-({7-Амино-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-b]пиридин-6-ил}метил)пиридин-2-ил]циклопропан-1-карбонитрил

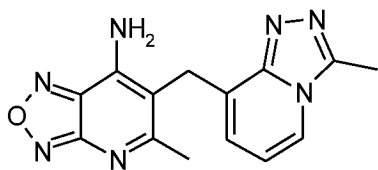
По аналогии с синтезом **соединения 4.50** следующее соединение получают
исходя из **промежуточного соединения 3с** 6-хлорметил-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-b]пиридин-7-амин и **промежуточного соединения 4.8с**
20 хлорида (6-(1-циклопропанкарбонитрил)-пиридин-3-ил)магния. Смесь охлаждают до -65°C, а не до 0°C, и непосредственно очищают после гашения реакции. Смесь очищают с помощью хроматографии на силикагеле (элюент: циклогексан/этилацетат 0% -> 50%).

25 Выход: 260 мг (34% от теории).

Масс-спектрометрия (ESI⁺): m/z = 307 [M+H]⁺.

ВЭЖХ (Метод 1): Время удержания = 0.828 мин.

Соединение 4.9



5-Метил-6-({3-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-8-ил}метил)-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-б]пиридин-7-амин

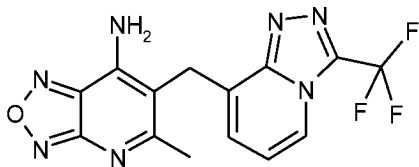
- 5 По аналогии с синтезом **соединения 4.50** следующее соединение получают исходя из **промежуточного соединения 3с** 6-хлорметил-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-б]пиридин-7-амин и **промежуточного соединения 4.9с** хлорида (3-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-8-ил)магния. Смесь охлаждают до -65°C, а не до 0°C, и непосредственно очищают после гашения реакции. Смесь
- 10 очищают с помощью хроматографии с обращенной фазой - ВЭЖХ (модификатор: гидроксид аммония).

Выход: 30 мг (25% от теории).

Масс-спектрометрия (ESI⁺): m/z = 296 [M+H]⁺.

ВЭЖХ (Метод 3): Время удержания = 0.677 мин.

15 Соединение 4.10



5-Метил-6-({3-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-8-ил}метил)-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-б]пиридин-7-амин

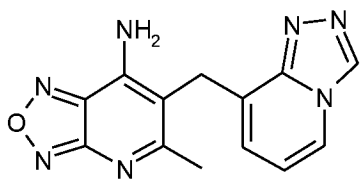
- 20 По аналогии с синтезом **соединения 4.50** следующее соединение получают исходя из **промежуточного соединения 3с** 6-хлорметил-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-б]пиридин-7-амин и **промежуточного соединения 4.10b** хлорида (3-трифторметил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-8-ил)магния. Смесь охлаждают до -65°C, а не до 0°C, и непосредственно очищают после гашения реакции. Смесь очищают с помощью хроматографии с обращенной фазой -
- 25 ВЭЖХ (модификатор: гидроксид аммония). Продукт затем вносят в MeOH и фильтруют через короткую набивку силикагеля для удаления солей аммония.

Выход: 45 мг (32% от теории).

Масс-спектрометрия (ESI⁺): m/z = 350 [M+H]⁺.

ВЭЖХ (Метод 1): Время удержания = 0.821 мин.

Соединение 4.11



5-Метил-6-({[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-8-ил}метил)-
[1,2,5]оксадиазоло[3,4-б]пиридин-7-амин

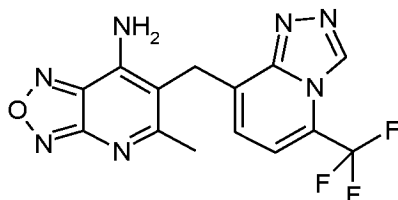
5 По аналогии с синтезом **соединения 4.50** следующее соединение получают исходя из **промежуточного соединения 3с** 6-хлорметил-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-б]пиридин-7-амин и **промежуточного соединения 4.11а** хлорида ([1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-8-ил)магния. Смесь охлаждают до -65°C, а не до 0°C, и непосредственно очищают после гашения реакции. Смесь
10 очищают с помощью хроматографии с обращенной фазой - ВЭЖХ (модификатор: гидроксид аммония).

Выход: 15 мг (13% от теории).

Масс-спектрометрия (ESI⁺): m/z = 282 [M+H]⁺.

ВЭЖХ (Метод 1): Время удержания = 0.639 мин.

15 Соединение 4.12



5-Метил-6-{{5-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-8-ил}метил}-
[1,2,5]оксадиазоло[3,4-б]пиридин-7-амин

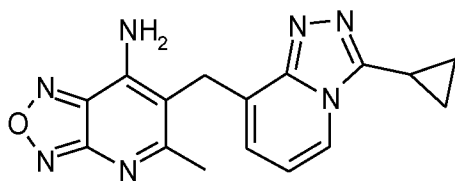
По аналогии с синтезом **соединения 4.50** следующее соединение получают
20 исходя из **промежуточного соединения 3с** 6-хлорметил-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-б]пиридин-7-амин и **промежуточного соединения 4.12с** хлорида (5-трифторметил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-8-ил)магния. Смесь охлаждают до -65°C, а не до 0°C, и непосредственно очищают после гашения реакции. Смесь очищают с помощью хроматографии с обращенной фазой -
25 ВЭЖХ (модификатор: трифторуксусная кислота).

Выход: 60 мг (36% от теории).

Масс-спектрометрия (ESI⁺): m/z = 350 [M+H]⁺.

ВЭЖХ (Метод 1): Время удержания = 0.799 мин.

Соединение 4.13



6-((3-Циклопропил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-8-ил}метил)-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-б]пиридин-7-амин

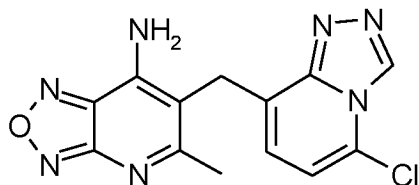
5 По аналогии с синтезом **соединения 4.50** следующее соединение получают исходя из **промежуточного соединения 3с** 6-хлорметил-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-б]пиридин-7-амин и **промежуточного соединения 4.13с** хлорида (3-циклопропил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-8-ил)-магния. Смесь охлаждают до -65°C, а не до 0°C, и непосредственно очищают после гашения
10 реакции. Смесь очищают с помощью хроматографии с обращенной фазой - ВЭЖХ (модификатор: гидроксид аммония).

Выход: 10 мг (6 % от теории).

Масс-спектрометрия (ESI⁺): m/z = 322 [M+H]⁺.

ВЭЖХ (Метод 1): Время удержания = 0.759 мин.

15 Соединение 4.14



6-((5-Хлор-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-8-ил}метил)-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-б]пиридин-7-амин

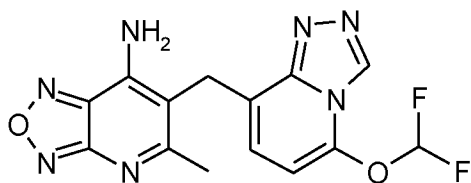
По аналогии с синтезом **соединения 4.50** следующее соединение получают
20 исходя из **промежуточного соединения 3с** 6-хлорметил-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-б]пиридин-7-амин и **промежуточного соединения 4.14с** хлорида (5-хлор[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-8-ил)-магния. Смесь охлаждают до -65°C, а не до 0°C, и экстрагируют этилацетатом после гашения реакции насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Органическую фазу сушат
25 путем пропускания через фазоразделительный картридж и концентрируют. Смесь очищают с помощью хроматографии с обращенной фазой - ВЭЖХ (модификатор: трифторуксусная кислота).

Выход: 16 мг (9 % от теории).

Масс-спектрометрия (ESI⁺): m/z = 316 [M+H]⁺.

ВЭЖХ (Метод 1): Время удержания = 0.717 мин.

Соединение 4.15



5 6-{[5-(Дифторметокси)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-8-ил]метил}-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-б]пиридин-7-амин

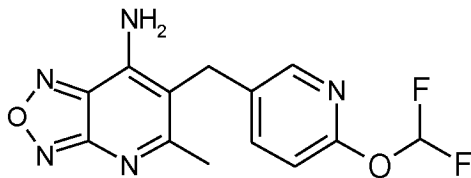
По аналогии с синтезом **соединения 4.50** следующее соединение получают исходя из **промежуточного соединения 3с** 6-хлорметил-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-б]пиридин-7-амин и **промежуточного соединения 4.15d** хлорида [5-(дифторметокси)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-8-ил]-магния. Смесь охлаждают до -65°C, а не до 0°C, и экстрагируют этилацетатом после гашения реакции насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Органическую фазу сушат путем пропускания через фазоразделительный картридж и концентрируют. Смесь очищают с помощью хроматографии на силикагеле (элюент: циклогексан/этилацетат 0% -> 30%; промывка элюентом дихлорметан/метанол 1/1). Смесь очищают с помощью хроматографии с обращенной фазой - ВЭЖХ (модификатор: гидроксид аммония).

Выход: 10 мг (5 % от теории).

Масс-спектрометрия (ESI⁺): m/z = 348 [M+H]⁺.

20 ВЭЖХ (Метод 1): Время удержания = 0.743 мин.

Соединение 4.16



25 6-{[6-(Дифторметокси)пиридин-3-ил]метил}-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-б]пиридин-7-амин

По аналогии с синтезом **соединения 4.50** следующее соединение получают исходя из **промежуточного соединения 3с** 6-хлорметил-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-б]пиридин-7-амин и **промежуточного соединения 4.16b** хлорида (2-дифторметоксипиридин-5-ил)магния. Смесь охлаждают до -25°C, а не

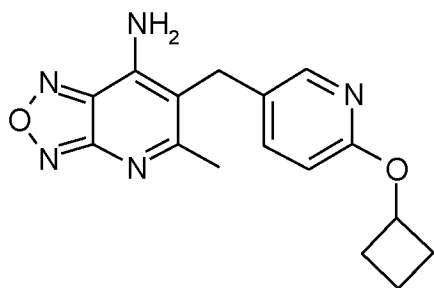
до 0°C, и непосредственно очищают после гашения реакции. Продукт затем распределяют между этилацетатом и насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Твердые вещества, присутствующие в смеси, отфильтровывают и органическую фазу сушат над сульфатом магния и концентрируют. Смесь очищают с помощью хроматографии с обращенной фазой - ВЭЖХ (модификатор: гидроксид аммония). Продукт дополнительно очищают с помощью хроматографии на силикагеле (элюент: циклогексан/этилацетат 0% -> 45%).

Выход: 2.19 г (41% от теории).

Масс-спектрометрия (ESI⁺): m/z = 308 [M+H]⁺.

ВЭЖХ (Метод 1): Время удержания = 0.882 мин.

Соединение 4.17



6-[(6-Циклобутоксипиридин-3-ил)метил]-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-b]пиридин-7-амин

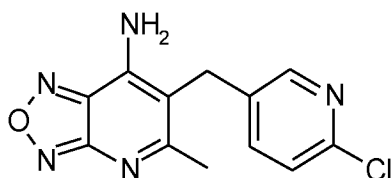
По аналогии с синтезом **соединения 4.50** следующее соединение получают исходя из **промежуточного соединения 3с** 6-хлорметил-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-b]пиридин-7-амин и **промежуточного соединения 4.17а** хлорида (2-циклобутоксипиридин-5-ил)магния. Смесь охлаждают до -60°C, а не до 0°C, и непосредственно очищают после гашения реакции. Смесь очищают с помощью хроматографии с обращенной фазой - ВЭЖХ (модификатор: гидроксид аммония).

Выход: 18 мг (12% от теории).

Масс-спектрометрия (ESI⁺): m/z = 312 [M+H]⁺.

ВЭЖХ (Метод 1): Время удержания = 0.874 мин.

Соединение 4.18



6-[(6-Хлорпиридин-3-ил)метил]-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-
b]пиридин-7-амин

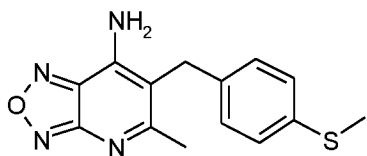
По аналогии с синтезом **соединения 4.50** следующее соединение получают исходя из **промежуточного соединения 3с** 6-хлорметил-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-**b**]пиридин-7-амин и **промежуточного соединения 4.18а** хлорида (2-хлорпиридин-5-ил)магния. Смесь охлаждают до -65°C, а не до 0°C, и непосредственно очищают после гашения реакции. Смесь очищают с помощью хроматографии на силикагеле (элюент: циклогексан/этилацетат 0% -> 50%).

Выход: 1.15 г (83% от теории).

Масс-спектрометрия (ESI⁺): m/z = 276 [M+H]⁺.

ВЭЖХ (Метод 1): Время удержания = 0.800 мин.

Соединение 4.19



5-Метил-6-{[4-(метилсульфанил)фенил]метил}-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-
b]пиридин-7-амин

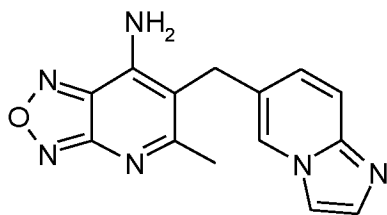
По аналогии с синтезом **соединения 4.50** следующее соединение получают исходя из **промежуточного соединения 3с** 6-хлорметил-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-**b**]пиридин-7-амин и **промежуточного соединения 4.19а** хлорида (4-метилсульфанилфенил)-магния. Смесь охлаждают до -55°C, а не до 0°C. Продукт гасят метанолом взамен использования насыщенного водного раствора бикарбоната натрия. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении и затем распределяют между дихлорметаном и полунасыщенным водным раствором хлорида аммония. Органическую фазу сушат над сульфатом магния и концентрируют. Смесь очищают с помощью хроматографии с обращенной фазой - ВЭЖХ (модификатор: трифторуксусная кислота).

Выход: 70 мг (22% от теории).

Масс-спектрометрия (ESI⁺): m/z = 287 [M+H]⁺.

ВЭЖХ (Метод 3): Время удержания = 0.946 мин.

Соединение 4.20



6-Имидазо[1,2-а]пиридин-6-илметил-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-

5 b]пиридин-7-иламин

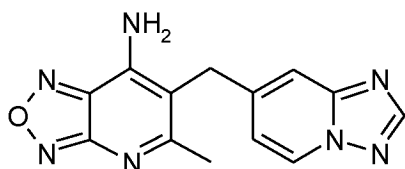
По аналогии с синтезом **соединения 4.50** следующее соединение получают исходя из **промежуточного соединения 3с** 6-хлорметил-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-b]пиридин-7-амина и **промежуточного соединения 4.20b** хлорида (имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-магния. Смесь охлаждают до -65°C, а не до 0°C, и экстрагируют этилацетатом после гашения реакции полунасыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Органическую фазу концентрируют. Смесь очищают с помощью хроматографии с обращенной фазой - ВЭЖХ (модификатор: гидроксид аммония).

Выход: 34 мг (24% от теории).

15 Масс-спектрометрия (ESI⁺): m/z = 281 [M+H]⁺.

ВЭЖХ (Метод 1): Время удержания = 0.731 мин.

Соединение 4.21



5-Метил-6-({[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}метил)-

20 [1,2,5]оксадиазоло[3,4-b]пиридин-7-амин

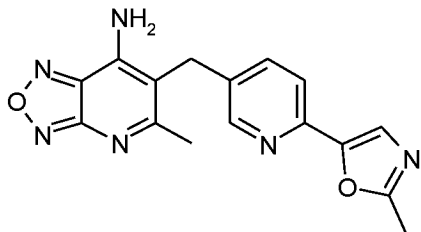
По аналогии с синтезом **соединения 4.50** следующее соединение получают исходя из **промежуточного соединения 3с** 6-хлорметил-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-b]пиридин-7-амина и **промежуточного соединения 4.21b** хлорида ([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-магния. Смесь охлаждают до -65°C, а не до 0°C, и экстрагируют этилацетатом после гашения реакции полунасыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Органическую фазу концентрируют. Смесь очищают с помощью хроматографии с обращенной фазой - ВЭЖХ (модификатор: гидроксид аммония).

Выход: 29 мг (20% от теории).

Масс-спектрометрия (ESI⁺): m/z = 282 [M+H]⁺.

ВЭЖХ (Метод 1): Время удержания = 0.652 мин.

Соединение 4.22



5

5-Метил-6-{{[6-(2-метил-1,3-оксазол-5-ил)пиридин-3-ил]метил}-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-б]пиридин-7-амин

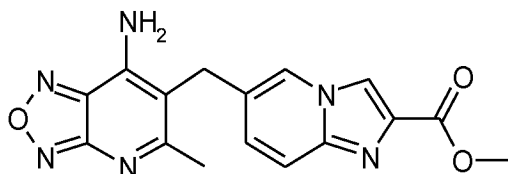
По аналогии с синтезом **соединения 4.50** следующее соединение получают исходя из **промежуточного соединения 3с** 6-хлорметил-5-метил-
10 [1,2,5]оксадиазоло[3,4-б]пиридин-7-амин и **промежуточного соединения 4.22с** хлорида [2-(2-метил-1,3-оксазол-5-ил)пиридин-5-ил]-магния. Смесь охлаждают до -65°C, а не до 0°C, и непосредственно очищают после гашения реакции. Смесь очищают с помощью хроматографии с обращенной фазой - ВЭЖХ (модификатор: гидроксид аммония).

15 Выход: 41 мг (25 % от теории).

Масс-спектрометрия (ESI⁺): m/z = 323 [M+H]⁺.

ВЭЖХ (Метод 1): Время удержания = 0.758 мин.

Соединение 4.23



20 Метил 6-({7-амино-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-б]пиридин-6-ил}метил)имидазо[1,2-а]пиридин-2-карбоксилат

По аналогии с синтезом **соединения 4.50** следующее соединение получают исходя из **промежуточного соединения 3с** 6-хлорметил-5-метил-
[1,2,5]оксадиазоло[3,4-б]пиридин-7-амин и **промежуточного соединения 4.23b**
25 хлорида (2-этоксикарбонилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-магния. Смесь охлаждают до -65°C, а не до 0°C, и непосредственно очищают после гашения

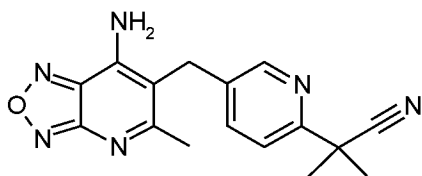
реакции. Смесь очищают с помощью хроматографии с обращенной фазой - ВЭЖХ (модификатор: гидроксид аммония).

Выход: 25 мг (14 % от теории).

Масс-спектрометрия (ESI^+): $m/z = 339$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5 ВЭЖХ (Метод 1): Время удержания = 0.718 мин.

Соединение 4.24



2-[5-({7-Амино-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-b]пиридин-6-ил}метил)пиридин-2-ил]-2-метилпропаннитрил

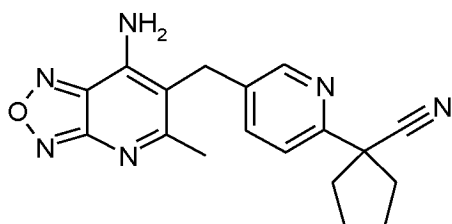
10 По аналогии с синтезом **соединения 4.50** следующее соединение получают исходя из **промежуточного соединения 3с** 6-хлорметил-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-b]пиридин-7-амин и **промежуточного соединения 4.24b** 2-[5-(хлормagneзио)пиридин-2-ил]-2-метилпропаннитрила. Смесь охлаждают до -65°C, а не до 0°C, и экстрагируют этилацетатом после гашения реакции
15 полунасыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Органическую фазу концентрируют. Смесь очищают с помощью хроматографии с обращенной фазой - ВЭЖХ (модификатор: гидроксид аммония).

Выход: 55 мг (18 % от теории).

Масс-спектрометрия (ESI^+): $m/z = 309$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

20 ВЭЖХ (Метод 1): Время удержания = 0.816 мин.

Соединение 4.25



2-[5-({7-Амино-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-b]пиридин-6-ил}метил)пиридин-2-ил]-2-этилбутаннитрил

25 По аналогии с синтезом **соединения 4.50** следующее соединение получают исходя из **промежуточного соединения 3с** 6-хлорметил-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-b]пиридин-7-амин и **промежуточного соединения 4.25b**

2-[5-(хлормagneзио)пиридин-2-ил]-2-этилбутаннитрила. Смесь охлаждают до -65°C, а не до 0°C, и экстрагируют этилацетатом после гашения реакции насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Органическую фазу концентрируют. Смесь очищают с помощью хроматографии с обращенной фазой

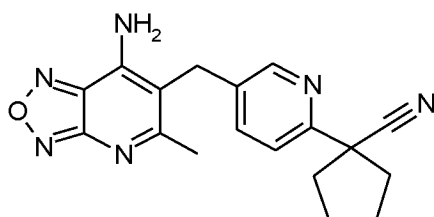
5 - ВЭЖХ (модификатор: гидроксид аммония).

Выход: 81 мг (43 % от теории).

Масс-спектрометрия (ESI⁺): m/z = 337 [M+H]⁺.

ВЭЖХ (Метод 1): Время удержания = 0.894 мин.

Соединение 4.26



10 1-[5-({7-Амино-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-b]пиридин-6-ил}метил)пиридин-2-ил]циклопентан-1-карбонитрил

По аналогии с синтезом **соединения 4.50** следующее соединение получают исходя из **промежуточного соединения 3с** 6-хлорметил-5-метил-
15 1-[5-(хлормagneзио)пиридин-2-ил]циклопентан-1-карбонитрила. Смесь

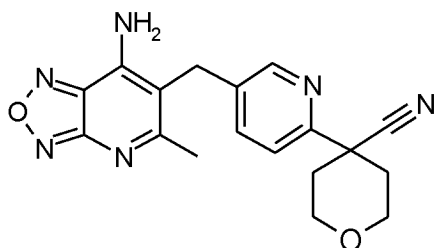
охлаждают до -65°C, а не до 0°C, и экстрагируют этилацетатом после гашения реакции полунасыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Органическую фазу концентрируют. Смесь очищают с помощью хроматографии
20 с обращенной фазой - ВЭЖХ (модификатор: гидроксид аммония).

Выход: 45 мг (24 % от теории).

Масс-спектрометрия (ESI⁺): m/z = 335 [M+H]⁺.

ВЭЖХ (Метод 3): Время удержания = 0.907 мин.

Соединение 4.27



4-[5-({7-Амино-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-b]пиридин-6-ил}метил)пиридин-2-ил]оксан-4-карбонитрил

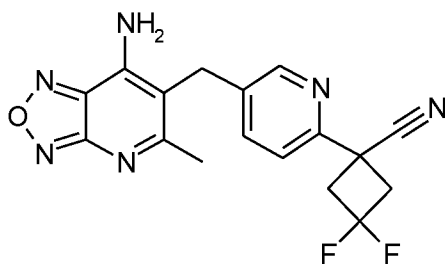
По аналогии с синтезом **соединения 4.50** следующее соединение получают исходя из **промежуточного соединения 3с** 6-хлорметил-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-b]пиридин-7-амин и **промежуточного соединения 4.27b** 4-[5-(хлормagneзио)пиридин-2-ил]оксан-4-карбонитрила. Смесь охлаждают до -65°C, а не до 0°C, и экстрагируют этилацетатом после гашения реакции полунасыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Органическую фазу концентрируют. Смесь очищают с помощью хроматографии с обращенной фазой - ВЭЖХ (модификатор: гидроксид аммония).

Выход: 54 мг (28 % от теории).

Масс-спектрометрия (ESI⁺): m/z = 351 [M+H]⁺.

ВЭЖХ (Метод 1): Время удержания = 0.777 мин.

Соединение 4.28



1-[5-({7-Амино-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-b]пиридин-6-ил}метил)пиридин-2-ил]-3,3-дифторциклобутан-1-карбонитрил

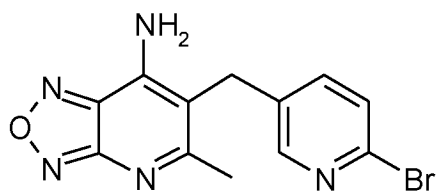
По аналогии с синтезом **соединения 4.50** следующее соединение получают исходя из **промежуточного соединения 3с** 6-хлорметил-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-b]пиридин-7-амин и **промежуточного соединения 4.28b** 1-[5-(хлормagneзио)пиридин-2-ил]-3,3-дифторциклобутан-1-карбонитрила. Смесь охлаждают до -65°C, а не до 0°C, и экстрагируют этилацетатом после гашения реакции полунасыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Органическую фазу концентрируют. Смесь очищают с помощью хроматографии с обращенной фазой - ВЭЖХ (модификатор: гидроксид аммония).

Выход: 64 мг (32 % от теории).

Масс-спектрометрия (ESI⁺): m/z = 357 [M+H]⁺.

ВЭЖХ (Метод 1): Время удержания = 0.870 мин.

Соединение 4.29



6-[(6-Бромпиридин-3-ил)метил]-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-b]пиридин-7-амин

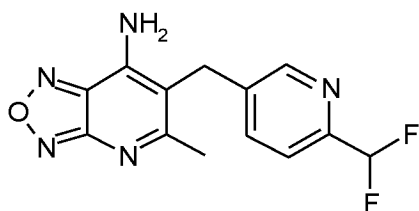
По аналогии с синтезом **соединения 4.50** следующее соединение получают
5 исходя из **промежуточного соединения 3с** 6-хлорметил-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-b]пиридин-7-амин и **промежуточного соединения 4.29а** 2-бром-5-(хлормagneзио)пиридина. Смесь охлаждают до -65°C, а не до 0°C, и экстрагируют этилацетатом после гашения реакции полунасыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Органическую фазу концентрируют. Смесь
10 очищают с помощью хроматографии на силикагеле (элюент: циклогексан/этилацетат 0% -> 50%).

Выход: 0.51 г (32 % от теории).

Масс-спектрометрия (ESI⁺): m/z = 320 [M+H]⁺.

ВЭЖХ (Метод 3): Время удержания = 0.81 мин.

15 **Соединение 4.30**



6-{[6-(Дифторметил)пиридин-3-ил]метил}-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-b]пиридин-7-амин

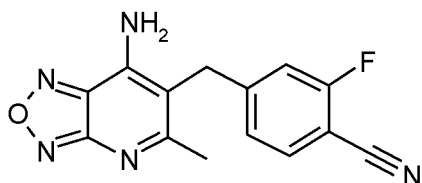
По аналогии с синтезом **соединения 4.50** следующее соединение получают
20 исходя из **промежуточного соединения 3с** 6-хлорметил-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-b]пиридин-7-амин и **промежуточного соединения 4.30b** 5-(хлормagneзио)-2-(дифторметил)пиридина. Смесь охлаждают до -25°C, а не до 0°C, и экстрагируют этилацетатом после гашения реакции полунасыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Органическую фазу концентрируют.
25 Смесь очищают с помощью хроматографии с обращенной фазой - ВЭЖХ (модификатор: гидроксид аммония).

Выход: 0.12 г (84 % от теории).

Масс-спектрометрия (ESI⁺): m/z = 292 [M+H]⁺.

ВЭЖХ (Метод 1): Время удержания = 0.685 мин.

Соединение 4.31



5 4-((7-Амино-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-*b*]пиридин-6-ил}метил)-2-фторбензонитрил

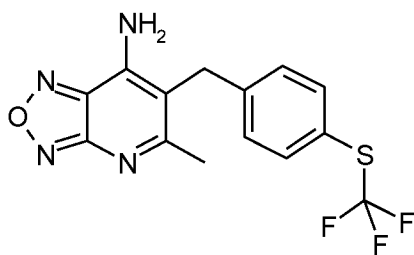
По аналогии с синтезом **соединения 4.50** следующее соединение получают исходя из **промежуточного соединения 3с** 6-хлорметил-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-*b*]пиридин-7-амин и **промежуточного соединения 4.31а**
10 4-(хлормagneзио)-2-фторбензонитрила. Смесь охлаждают до -65°C, а не до 0°C, и непосредственно очищают после гашения реакции. Смесь очищают с помощью хроматографии с обращенной фазой - ВЭЖХ (модификатор: гидроксид аммония).

Выход: 52 мг (33 % от теории).

15 Масс-спектрометрия (ESI⁺): m/z = 284 [M+H]⁺.

ВЭЖХ (Метод 1): Время удержания = 0.828 мин.

Соединение 4.32



20 5-Метил-6-((4-[(трифторметил)сульфанил]фенил}метил)-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-*b*]пиридин-7-амин

По аналогии с синтезом **соединения 4.50** следующее соединение получают исходя из **промежуточного соединения 3с** 6-хлорметил-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-*b*]пиридин-7-амин и **промежуточного соединения 4.32а**
25 хлорида [4-(трифторметилсульфанил)фенил]-магния. Смесь охлаждают до -65°C, а не до 0°C. Продукт гасят метанолом взамен использования насыщенного водного раствора бикарбоната натрия. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении и затем распределяют между дихлорметаном и водой.

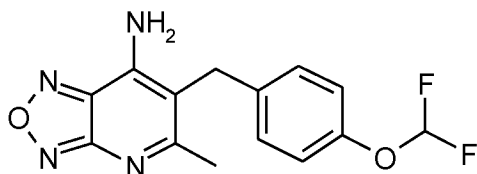
Органическую фазу сушат и концентрируют. Смесь очищают с помощью хроматографии с обращенной фазой - ВЭЖХ (модификатор: гидроксид аммония).

Выход: 72 мг (33% от теории).

5 Масс-спектрометрия (ESI⁺): m/z = 341 [M+H]⁺.

ВЭЖХ (Метод 1): Время удержания = 1.023 мин.

Соединение 4.33



6-{[4-(Дифторметокси)фенил]метил}-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-
10 b]пиридин-7-амин

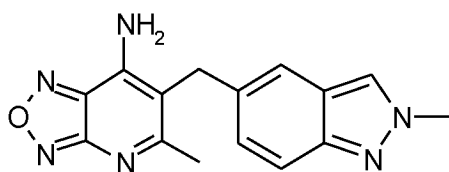
По аналогии с синтезом **соединения 4.50** следующее соединение получают исходя из **промежуточного соединения 3с** 6-хлорметил-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-b]пиридин-7-амин и **промежуточного соединения 4.33а** хлорида [4-(дифторметокси)фенил]-магния. Смесь охлаждают до -55°C, а не до 15 0°C. Продукт гасят метанолом взамен использования насыщенного водного раствора бикарбоната натрия. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении и затем распределяют между дихлорметаном и водой. Органическую фазу сушат и концентрируют. Смесь очищают с помощью хроматографии с обращенной фазой - ВЭЖХ (модификатор: гидроксид 20 аммония).

Выход: 41 мг (26% от теории).

Масс-спектрометрия (ESI⁺): m/z = 307 [M+H]⁺.

ВЭЖХ (Метод 1): Время удержания = 0.900 мин.

Соединение 4.34



25 5-Метил-6-[(2-метил-2Н-индазол-5-ил)метил]-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-
b]пиридин-7-амин

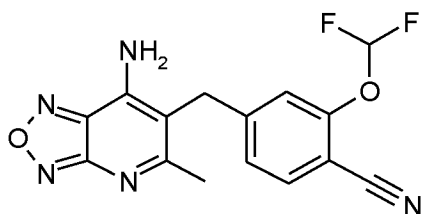
По аналогии с синтезом **соединения 4.50** следующее соединение получают исходя из **промежуточного соединения 3с** 6-хлорметил-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-*b*]пиридин-7-амин и **промежуточного соединения 4.34b** 5-(хлормagneзио)-2-метил-2H-индазола. Смесь охлаждают до -25°C, а не до 0°C, и экстрагируют этилацетатом после гашения реакции полунасыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Органическую фазу сушат и концентрируют. Смесь очищают с помощью хроматографии с обращенной фазой - ВЭЖХ (модификатор: трифторуксусная кислота).

Выход: 14 мг (9 % от теории).

Масс-спектрометрия (ESI⁺): $m/z = 295$ [M+H]⁺.

ВЭЖХ (Метод 3): Время удержания = 0.755 мин.

Соединение 4.35



4-((7-Амино-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-*b*]пиридин-6-ил)метил)-2-(дифторметокси)бензонитрил

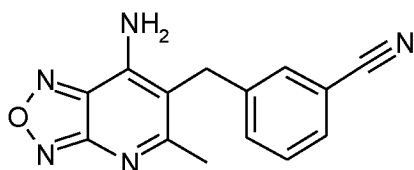
По аналогии с синтезом **соединения 4.50** следующее соединение получают исходя из **промежуточного соединения 3с** 6-хлорметил-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-*b*]пиридин-7-амин и **промежуточного соединения 4.35с** хлорида [4-циано-3-(дифторметокси)фенил]-магния. Смесь охлаждают до -25°C, а не до 0°C, и экстрагируют этилацетатом после гашения реакции полунасыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Органическую фазу сушат и концентрируют. Смесь очищают с помощью хроматографии с обращенной фазой - ВЭЖХ (модификатор: гидроксид аммония).

Выход: 67 мг (40 % от теории).

Масс-спектрометрия (ESI⁺): $m/z = 332$ [M+H]⁺.

ВЭЖХ (Метод 1): Время удержания = 0.872 мин.

Соединение 4.36



3-(7-Амино-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-b]пиридин-6-илметил)-
бензонитрил

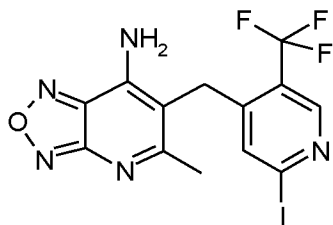
По аналогии с синтезом **соединения 4.50** следующее соединение получают исходя из **промежуточного соединения 3с** 6-хлорметил-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-b]пиридин-7-амин и **промежуточного соединения 4.36а** хлорида (3-цианофенил)-магния. Смесь охлаждают до -70°C, а не до 0°C, гасят метанолом и наносят на силикагель. Смесь очищают с помощью хроматографии на силикагеле (элюент: циклогексан/этилацетат 0% -> 50%).

Выход: 850 мг (58 % от теории).

Масс-спектрометрия (ESI⁺): m/z = 266 [M+H]⁺.

ВЭЖХ (Метод 1): Время удержания = 0.822 мин.

Соединение 4.37



6-([2-Йод-5-(трифторметил)пиридин-4-ил]метил)-5-метил-
[1,2,5]оксадиазоло[3,4-b]пиридин-7-амин

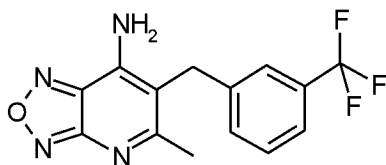
По аналогии с синтезом **соединения 4.50** следующее соединение получают исходя из **промежуточного соединения 3с** 6-хлорметил-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-b]пиридин-7-амин и **промежуточного соединения 4.37b** 4-(хлормagneзио)-2-йод-5-(трифторметил)пиридина. Смесь охлаждают до -78°C, а не до 0°C, и гасят метанолом взамен использования насыщенного водного раствора бикарбоната натрия. Смесь очищают с помощью хроматографии с обращенной фазой - ВЭЖХ (модификатор: гидроксид аммония).

Выход: 100 мг (21 % от теории).

Масс-спектрометрия (ESI⁺): m/z = 436 [M+H]⁺.

ВЭЖХ (Метод 1): Время удержания = 0.943 мин.

Соединение 4.38



5-Метил-6-{[3-(трифторметил)фенил]метил}-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-b]пиридин-7-амин

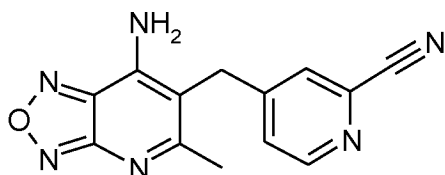
По аналогии с синтезом **соединения 4.50** следующее соединение получают исходя из **промежуточного соединения 3с** 6-хлорметил-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-b]пиридин-7-амин и **промежуточного соединения 4.38а** хлорида [3-(трифторметил)фенил]-магния. Смесь охлаждают до -65°C, а не до 0°C, гасят метанолом и наносят на силикагель. Смесь очищают с помощью хроматографии на силикагеле (элюент: циклогексан/этилацетат 0% -> 70%). Остаток кристаллизуют из диэтилового эфира и отфильтровывают.

Выход: 125 мг (24 % от теории).

Масс-спектрометрия (ESI⁺): m/z = 309 [M+H]⁺.

ВЭЖХ (Метод 3): Время удержания = 1.006 мин.

Соединение 4.39



4-({7-Амино-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-b]пиридин-6-ил}метил)пиридин-2-карбонитрил

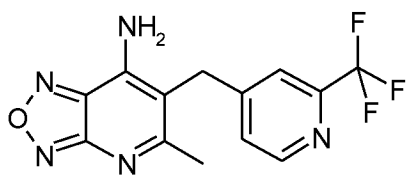
По аналогии с синтезом **соединения 4.50** следующее соединение получают исходя из **промежуточного соединения 3с** 6-хлорметил-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-b]пиридин-7-амин и **промежуточного соединения 4.39b** 4-(хлормagneзио)пиридин-2-карбонитрила. Смесь охлаждают до -70°C, а не до 0°C, гасят метанолом и наносят на силикагель. Смесь очищают с помощью хроматографии на силикагеле (элюент: циклогексан/этилацетат 0% -> 100%). Остаток кристаллизуют из этилацетата и отфильтровывают.

Выход: 125 мг (28 % от теории).

Масс-спектрометрия (ESI⁺): m/z = 267 [M+H]⁺.

ВЭЖХ (Метод 3): Время удержания = 0.730 мин.

Соединение 4.40



5-Метил-6-{[2-(трифторметил)пиридин-4-ил]метил}-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-b]пиридин-7-амин

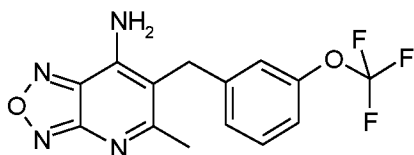
По аналогии с синтезом **соединения 4.50** следующее соединение получают исходя из **промежуточного соединения 3с** 6-хлорметил-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-b]пиридин-7-амин и **промежуточного соединения 4.40а** 4-(хлормagneзио)-2-(трифторметил)пиридина. Смесь охлаждают до -70°C, а не до 0°C, гасят метанолом и наносят на силикагель. Смесь очищают с помощью хроматографии на силикагеле (элюент: циклогексан/этилацетат 0% -> 80%). Остаток кристаллизуют из диэтилового эфира и отфильтровывают.

Выход: 42 мг (49 % от теории).

Масс-спектрометрия (ESI⁺): m/z = 310 [M+H]⁺.

ВЭЖХ (Метод 4): Время удержания = 0.866 мин.

Соединение 4.41



5-Метил-6-{[3-(трифторметокси)фенил]метил}-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-b]пиридин-7-амин

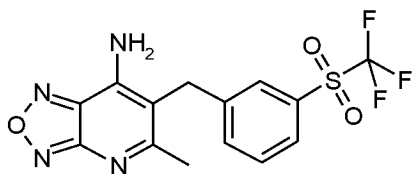
По аналогии с синтезом **соединения 4.50** следующее соединение получают исходя из **промежуточного соединения 3с** 6-хлорметил-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-b]пиридин-7-амин и **промежуточного соединения 4.41b** хлорида [3-(трифторметокси)фенил]-магния. Смесь охлаждают до -65°C, а не до 0°C, гасят метанолом и наносят на силикагель. Смесь очищают с помощью хроматографии на силикагеле (элюент: циклогексан/этилацетат 0% -> 80%). Остаток кристаллизуют из диэтилового эфира и отфильтровывают.

Выход: 34 мг (19 % от теории).

Масс-спектрометрия (ESI⁺): m/z = 325 [M+H]⁺.

ВЭЖХ (Метод 3): Время удержания = 1.026 мин.

Соединение 4.42



5-Метил-6-[(3-трифторметансульфонилфенил)метил]-
[1,2,5]оксадиазоло[3,4-b]пиридин-7-амин

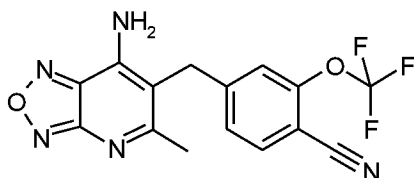
По аналогии с синтезом **соединения 4.50** следующее соединение получают исходя из **промежуточного соединения 3с** 6-хлорметил-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-b]пиридин-7-амин и **промежуточного соединения 4.42b** хлорида [3-(трифторметилсульфонил)фенил]-магния. Смесь охлаждают до -65°C, а не до 0°C, гасят метанолом и наносят на силикагель. Смесь очищают с помощью хроматографии на силикагеле (элюент: циклогексан/этилацетат 0% -> 40%). Остаток кристаллизуют из диэтилового эфира и отфильтровывают.

Выход: 74 мг (36 % от теории).

Масс-спектрометрия (ESI⁺): m/z = 373 [M+H]⁺.

ВЭЖХ (Метод 3): Время удержания = 0.990 мин.

Соединение 4.43



4-((7-Амино-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-b]пиридин-6-ил}метил)-2-
(трифторметокси)бензонитрил

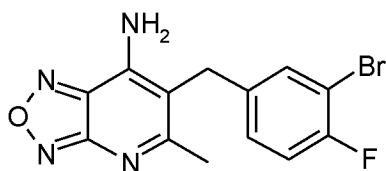
По аналогии с синтезом **соединения 4.50** следующее соединение получают исходя из **промежуточного соединения 3с** 6-хлорметил-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-b]пиридин-7-амин и **промежуточного соединения 4.43b** 4-(хлормagneзио)-2-(трифторметокси)бензонитрила. Смесь охлаждают до -80 °C, а не до 0°C, и гасят метанолом взамен использования насыщенного водного раствора бикарбоната натрия, и концентрируют. Смесь очищают с помощью хроматографии с обращенной фазой - ВЭЖХ (модификатор: гидроксид аммония).

Выход: 25 мг (23 % от теории).

Масс-спектрометрия (ESI⁺): m/z = 350 [M+H]⁺.

ВЭЖХ (Метод 1): Время удержания = 0.936 мин.

Соединение 4.44



6-(3-Бром-4-фторбензил)-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-*b*]пиридин-7-иламин

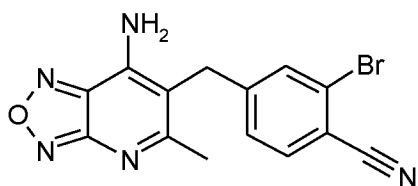
По аналогии с синтезом **соединения 4.50** следующее соединение получают исходя из **промежуточного соединения 3с** 6-хлорметил-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-*b*]пиридин-7-амин и **промежуточного соединения 4.44а** хлорида (3-бром-4-фторфенил)-магния. Смесь охлаждают до -65°C, а не до 0°C, гасят метанолом и наносят на силикагель. Смесь очищают с помощью хроматографии на силикагеле (элюент: циклогексан/этилацетат 0% -> 40%).

Выход: 82 мг (44 % от теории).

Масс-спектрометрия (ESI⁺): $m/z = 337 [M+H]^+$.

ВЭЖХ (Метод 3): Время удержания = 0.953 мин.

Соединение 4.45



4-(7-Амино-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-*b*]пиридин-6-илметил)-2-бром-бензонитрил

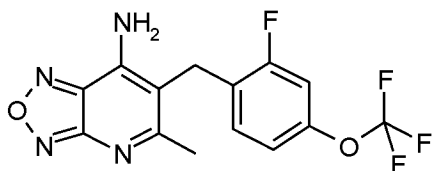
По аналогии с синтезом **соединения 4.50** следующее соединение получают исходя из **промежуточного соединения 3с** 6-хлорметил-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-*b*]пиридин-7-амин и **промежуточного соединения 4.45а** хлорида (3-бром-4-цианофенил)-магния. Смесь охлаждают до -65°C, а не до 0°C, гасят метанолом и наносят на силикагель. Смесь очищают с помощью хроматографии на силикагеле (элюент: циклогексан/этилацетат 0% -> 40%).

Выход: 37 мг (38 % от теории).

Масс-спектрометрия (ESI⁺): $m/z = 344 [M+H]^+$.

ВЭЖХ (Метод 1): Время удержания = 0.873 мин.

Соединение 4.46



6-(2-Фтор-4-трифторметоксибензил)-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-b]пиридин-7-иламин

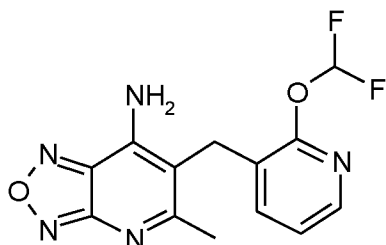
По аналогии с синтезом **соединения 4.50** следующее соединение получают исходя из **промежуточного соединения 3с** 6-хлорметил-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-b]пиридин-7-амин и **промежуточного соединения 4.46b** хлорида [2-фтор-4-(трифторметокси)фенил]-магния. Смесь охлаждают до -65°C, а не до 0°C, гасят метанолом и концентрируют. Смесь экстрагируют дихлорметаном и полунасыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Органическую фазу сушат сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Смесь очищают с помощью хроматографии с обращенной фазой - ВЭЖХ (модификатор: гидроксид аммония).

Выход: 115 мг (33 % от теории).

Масс-спектрометрия (ESI⁺): m/z = 343 [M+H]⁺.

ВЭЖХ (Метод 1): Время удержания = 1.028 мин.

Соединение 4.47



6-{[2-(Дифторметокси)пиридин-3-ил]метил}-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-b]пиридин-7-амин

По аналогии с синтезом **соединения 4.50** следующее соединение получают исходя из **промежуточного соединения 3с** 6-хлорметил-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-b]пиридин-7-амин и **промежуточного соединения 4.47с** хлорида [2-(дифторметокси)пиридин-3-ил]-магния. Смесь охлаждают до -55°C, а не до 0°C, гасят метанолом и концентрируют. Смесь экстрагируют дихлорметаном и полунасыщенным водным раствором хлорида аммония и один раз насыщенным водным раствором хлорида натрия. Органическую фазу сушат сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Смесь очищают

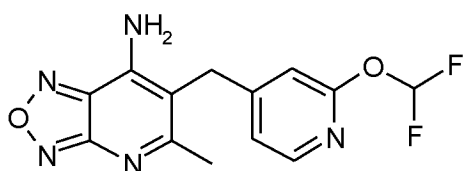
с помощью хроматографии с обращенной фазой - ВЭЖХ (модификатор: гидроксид аммония).

Выход: 6 мг (2 % от теории).

Масс-спектрометрия (ESI^+): $m/z = 308 [\text{M}+\text{H}]^+$.

5 ВЭЖХ (Метод 1): Время удержания = 0.899 мин.

Соединение 4.48



6-(2-Дифторметоксипиридин-4-илметил)-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-b]пиридин-7-иламин

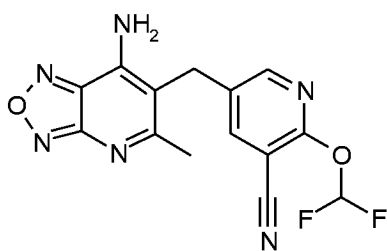
10 По аналогии с синтезом **соединения 4.50** следующее соединение получают исходя из **промежуточного соединения 3с** 6-хлорметил-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-b]пиридин-7-амин и **промежуточного соединения 4.48b** 2-дифторметокси-4-йодпиридина. Смесь охлаждают до -70°C , а не до 0°C , гасят метанолом и наносят на силикагель. Смесь очищают с помощью хроматографии на силикагеле (элюент: циклогексан/этилацетат 0% $\rightarrow$ 80%).

15 Выход: 14 мг (16 % от теории).

Масс-спектрометрия (ESI^+): $m/z = 308 [\text{M}+\text{H}]^+$.

ВЭЖХ (Метод 3): Время удержания = 0.883 мин.

Соединение 4.49



20 5-((7-Амино-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-b]пиридин-6-ил)метил)-2-(дифторметокси)пиридин-3-карбонитрил

25 По аналогии с синтезом **соединения 4.50** следующее соединение получают исходя из **промежуточного соединения 3с** 6-хлорметил-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-b]пиридин-7-амин и **промежуточного соединения 4.49b** хлорида [5-циано-6-(дифторметокси)пиридин-3-ил]-магния. Смесь охлаждают до -65°C , а не до 0°C , и гасят метанолом взамен использования насыщенного

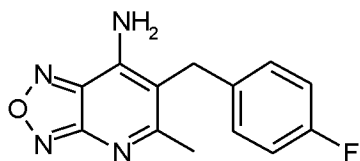
водного раствора бикарбоната натрия, и концентрируют. Остаток растворяют и смесь очищают с помощью хроматографии с обращенной фазой - ВЭЖХ (модификатор: гидроксид аммония).

Выход: 36 мг (43 % от теории).

5 Масс-спектрометрия (ESI⁺): m/z = 333 [M+H]⁺.

ВЭЖХ (Метод 1): Время удержания = 0.862 мин.

Соединение 4.50



6-[(4-Фторфенил)метил]-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-b]пиридин-7-амин

10 Бромид 4-фторфенилмагния (300 мкл; 0.60 ммоль) в 0.5 мл тетрагидрофурана охлаждают до -12°C. Добавляют комплекс цианид меди(I) - ди(хлорид лития) (120 мг; 0.12 ммоль) в 0.5 мл тетрагидрофурана и перемешивают в течение короткого времени. Вслед за этим по каплям добавляют **промежуточное соединение 3с** 6-хлорметил-5-метил-

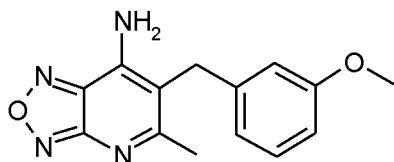
15 [1,2,5]оксадиазоло[3,4-b]пиридин-7-амин (95.3 мг; 0.48 ммоль) в 1 мл N-метилпирролидинона. После перемешивания в течение 1 часа при -10°C смеси дают нагреться до комнатной температуры. Смесь разбавляют водой и метанолом и очищают с помощью хроматографии с обращенной фазой - ВЭЖХ (модификатор: трифторуксусная кислота).

20 Выход: 33.0 мг (21 % от теории).

Масс-спектрометрия (ESI⁺): m/z = 259 [M+H]⁺.

ВЭЖХ (Метод 3): Время удержания = 0.881 мин.

Соединение 4.51



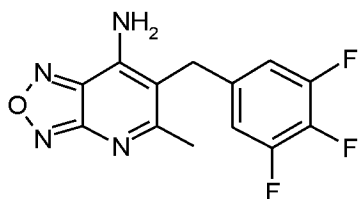
25 6-[(3-Метоксифенил)метил]-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-b]пиридин-7-амин

По аналогии с синтезом **соединения 4.50** следующее соединение получают исходя из **промежуточного соединения 3с** 6-хлорметил-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-b]пиридин-7-амин и бромида 3-метоксифенилмагния.

Масс-спектрометрия (ESI⁺): m/z = 271 [M+H]⁺.

ВЭЖХ (Метод 3): Время удержания = 0.982 мин.

Соединение 4.52



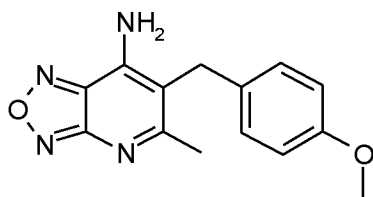
5 5-Метил-6-[(3,4,5-трифторфенил)метил]-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-*b*]пиридин-7-амин

По аналогии с синтезом **соединения 4.50** следующее соединение получают исходя из **промежуточного соединения 3с** 6-хлорметил-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-*b*]пиридин-7-амина и бромида 3,4,5-трифторфенилмагния.

10 Масс-спектрометрия (ESI⁺): m/z = 295 [M+H]⁺.

ВЭЖХ (Метод 3): Время удержания = 0.949 мин.

Соединение 4.53



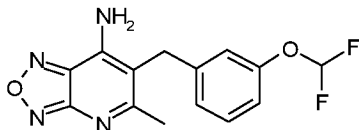
15 6-[(4-Метоксифенил)метил]-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-*b*]пиридин-7-амин

По аналогии с синтезом **соединения 4.50** следующее соединение получают исходя из **промежуточного соединения 3с** 6-хлорметил-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-*b*]пиридин-7-амина и бромида 4-метоксифенилмагния.

Масс-спектрометрия (ESI⁺): m/z = 271 [M+H]⁺.

20 ВЭЖХ (Метод 3): Время удержания = 0.857 мин.

Соединение 4.54



6-{[3-(Дифторметокси)фенил]метил}-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-*b*]пиридин-7-амин

25 1-(Дифторметокси)-3-йодбензол (350 мг; 1.30 ммоль) вносят в 10 мл тетрагидрофурана и охлаждают до -70°C. По каплям добавляют комплекс хлорид

изопропилмагния - хлорид лития (1.3 М раствор в тетрагидрофуране; 0.997 мл; 1.30 ммоль). После перемешивания в течение 30 минут при -70°C смесь далее используют в виде сырого продукта.

Выход: 263 мг (100 % от теории).

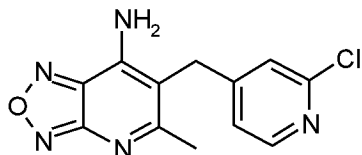
5	Промежуточное	соединение	3с	6-хлорметил-5-метил-
	[1,2,5]оксадиазоло[3,4-б]пиридин-7-амин	(55 мг; 0.28 ммоль)	в 90 мл	
	тетрагидрофурана	охлаждают до -70°C.	Добавляют	хлор[3-
	(дифторметокси)фенил]магний (260 мг; 1.28 ммоль), который предварительно			
	охлаждают до -70 °C с последующим добавлением к нему комплекса цианид			
10	меди(I) - ди(хлорид лития) (1.0 М в тетрагидрофуране; 0.111 мл; 0.11 ммоль), и			
	реакционную смесь перемешивают в течение 5 минут. Вслед за этим смесь гасят			
	метанолом и очищают с помощью хроматографии на силикагеле (элюент:			
	циклогексен/этилацетат 0 -> 50%).			

Выход: 57.0 мг (67 % от теории).

15 Масс-спектрометрия (ESI⁺): m/z = 307 [M+H]⁺.

ВЭЖХ (Метод 1): Время удержания = 0.930 мин.

Соединение 4.55



20 6-[(2-Хлорпиридин-4-ил)метил]-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-b]пиридин-
7-амин

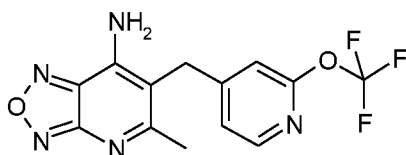
По аналогии с синтезом **соединения 4.54** следующее соединение получают исходя из **промежуточного соединения 3с** 6-хлорметил-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-*b*]пиридин-7-аминa и 2-хлор-4-йодпиридина.

Выход: 44.0 мг (58 % от теории).

25 Масс-спектрометрия (ESI⁺): m/z = 276 [M+H]⁺.

ВЭЖХ (Метод 1): Время удержания = 0.784 мин.

Соединение 4.56



5-Метил-6-{[2-(трифторметокси)пиридин-4-ил]метил}-
[1,2,5]оксадиазоло[3,4-b]пиридин-7-амин

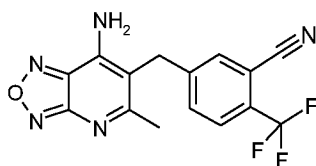
По аналогии с синтезом **соединения 4.54** следующее соединение получают исходя из **промежуточного соединения 3с** 6-хлорметил-5-метил-
5 [1,2,5]оксадиазоло[3,4-b]пиридин-7-амин и 4-йод-2-(трифторметокси)пиридина.

Выход: 60.0 мг (67 % от теории).

Масс-спектрометрия (ESI⁺): m/z = 326 [M+H]⁺.

ВЭЖХ (Метод 1): Время удержания = 0.894 мин.

Соединение 4.57



5-((7-Амино-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-b]пиридин-6-ил)метил)-2-
(трифторметил)бензонитрил

5-Йод-2-(трифторметил)бензонитрил (300 мг; 1.01 ммоль) вносят в 4 мл тетрагидрофурана и охлаждают до -65°C. По каплям добавляют комплекс хлорид
15 изопропилмагния - хлорид лития (1.3 М раствор в тетрагидрофуране; 0.855 мл; 1.11 ммоль) и перемешивают в течение 5 минут при -65°C.

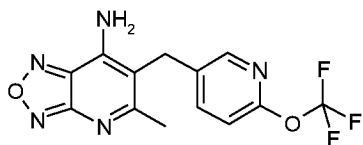
Добавляют раствор **промежуточного соединения 3с** 6-хлорметил-5-метил-
[1,2,5]оксадиазоло[3,4-b]пиридин-7-амин (100 мг; 0.50 ммоль) и комплекса
20 цианид меди(I) - ди(хлорид лития) (1.0 М в тетрагидрофуране; 0.201 мл; 0.20 ммоль) в 4 мл тетрагидрофурана при -65 °C. Реакцию гасят метанолом и очищают с помощью хроматографии с обращенной фазой - ВЭЖХ (модификатор: гидроксид аммония).

Выход: 39 мг (23 % от теории).

Масс-спектрометрия (ESI⁺): m/z = 334 [M+H]⁺.

ВЭЖХ (Метод 1): Время удержания = 0.927 мин.

Соединение 4.58



5-Метил-6-{[6-(трифторметокси)пиридин-3-ил]метил}-
[1,2,5]оксадиазоло[3,4-b]пиридин-7-амин

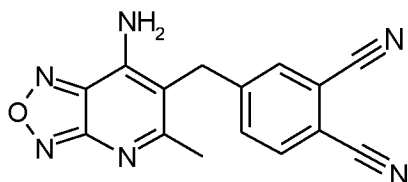
По аналогии с синтезом **соединения 4.57** следующее соединение получают исходя из **промежуточного соединения 3с** 6-хлорметил-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-*b*]пиридин-7-амин и 5-йод-2-(трифторметокси)пиридина.

Выход: 11.0 мг (22 % от теории).

5 Масс-спектрометрия (ESI⁺): $m/z = 326$ [M+H]⁺.

ВЭЖХ (Метод 1): Время удержания = 0.907 мин.

Соединение 4.59



10 4-((7-Амино-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-*b*]пиридин-6-ил)метил)бензол-1,2-дикарбонитрил

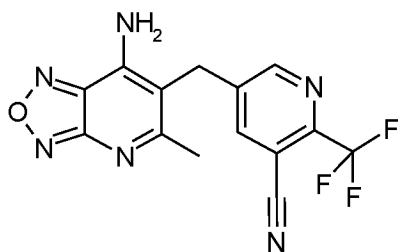
По аналогии с синтезом **соединения 4.57** следующее соединение получают исходя из **промежуточного соединения 3с** 6-хлорметил-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-*b*]пиридин-7-амин и 4-йодбензол-1,2-дикарбонитрила.

Выход: 35.0 мг (24 % от теории).

15 Масс-спектрометрия (ESI⁺): $m/z = 291$ [M+H]⁺.

ВЭЖХ (Метод 1): Время удержания = 0.795 мин.

Соединение 4.60



20 5-((7-Амино-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-*b*]пиридин-6-ил)метил)-2-(трифторметил)пиридин-3-карбонитрил

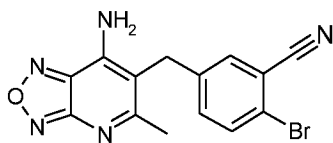
По аналогии с синтезом **соединения 4.57** следующее соединение получают исходя из **промежуточного соединения 3с** 6-хлорметил-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-*b*]пиридин-7-амин и 5-йод-2-(трифторметил)пиридин-3-карбонитрила.

25 Выход: 34.0 мг (31 % от теории).

Масс-спектрометрия (ESI⁺): $m/z = 335$ [M+H]⁺.

ВЭЖХ (Метод 1): Время удержания = 0.876 мин.

Соединение 4.61



5-((7-Амино-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-*b*]пиридин-6-ил}метил)-2-бромбензонитрил

- 5 По аналогии с синтезом **соединения 4.57** следующее соединение получают исходя из **промежуточного соединения 3с** 6-хлорметил-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-*b*]пиридин-7-амин и 2-бром-5-йодбензонитрила.

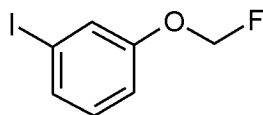
Выход: 31.0 мг (7 % от теории).

Масс-спектрометрия (ESI⁺): $m/z = 344$ [M+H]⁺.

- 10 ВЭЖХ (Метод 1): Время удержания = 0.908 мин.

Методика 8

Промежуточное соединение 8.1а



1-(Фторметокси)-3-йодбензол

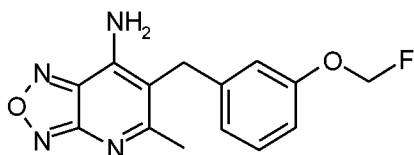
- 15 3-Йодфенол (2.200 г; 10.000 ммоль) растворяют в 5 мл N,N-диметилформамида. Добавляют карбонат калия (1.659 г; 12.000 ммоль). Смесь перемешивают в течение 10 минут. Добавляют бром(фтор)метан (5.500 мл; 11.000 ммоль). Смесь перемешивают 10 минут при 80°C и в течение ночи при комнатной температуре. Затем смесь перемешивают два часа при 80°C. Смесь
- 20 фильтруют. Растворитель упаривают при пониженном давлении. Остаток растворяют в этилацетате и промывают один раз водой, два раза гидроксидом натрия (1 М водный раствор) и один раз соляным раствором. Органическую фазу сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют.

Выход: 1.250 г (50 % от теории).

- 25 Масс-спектрометрия (EI): $m/z = 252$ [M*]⁺.

ВЭЖХ (Метод 3): Время удержания = 0.465 мин.

Соединение 8.1



6-{[3-(Фторметокси)фенил]метил}-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-b]пиридин-7-амин

Промежуточное соединение 8.1a 1-(фторметокси)-3-йодбензол (1.20 г; 4.76 ммоль) вносят в 8 мл тетрагидрофурана и охлаждают до -60°C. По каплям добавляют комплекс хлорид изопропилмагния - хлорид лития (1.3 М раствор в тетрагидрофуране; 4.14 мл; 5.38 ммоль) и перемешивают в течение 5 минут при -65°C.

Раствор **промежуточного соединения 3d** {7-амино-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-b]пиридин-6-ил}метил ацетата (300 мг; 1.35 ммоль) и комплекса цианид меди(I) - ди(хлорид лития) (1.0 М в тетрагидрофуране; 0.540 мл; 0.54 ммоль) охлаждают до -65 °C. К этому раствору добавляют раствор реактива Гриньяра и реакцию смесь перемешивают в течение 10 минут.

Реакцию гасят NaHCO_3 (насыщенный водный раствор), добавляют этилацетат и образовавшееся твердое вещество отфильтровывают и промывают этилацетатом. Фильтрат промывают с помощью NaHCO_3 (насыщенный водный раствор), водой и соляным раствором. Растворитель упаривают и остаток очищают с помощью хроматографии с обращенной фазой (модификатор: гидроксид аммония).

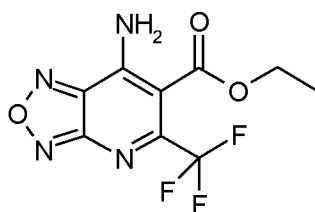
Выход: 51 мг (13 % от теории).

Масс-спектрометрия (ESI⁺): $m/z = 289$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

ВЭЖХ (Метод 1): Время удержания = 0.892 мин.

Методика 9

Промежуточное соединение 9a



Этил 7-амино-5-(трифторметил)-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-b]пиридин-6-карбоксилат

К смеси 4-амино-1,2,5-оксадиазол-3-карбонитрила (2.5 г; 22.71 ммоль) и этил 4,4,4-трифтор-3-оксобутаноата (4.18 г; 22.71 ммоль) в 25 мл толуола по каплям добавляют хлорид олова(IV) (3.99 мл; 34.07 ммоль). Смесь перемешивают в течение 30 минут при нагревании с обратным холодильником.

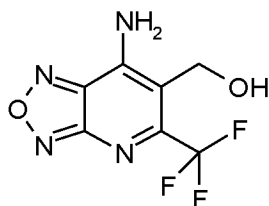
Реакцию гасят NaHCO_3 (полунасыщенный водный раствор) и два раза экстрагируют дихлорметаном. Органический слой сушат и концентрируют при пониженном давлении. Остаток далее используют в виде сырого продукта.

Выход: 5.78 мг (92 % от теории).

5 Масс-спектрометрия (ESI^+): $m/z = 277$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

ВЭЖХ (Метод 1): Время удержания = 0.688 мин.

Промежуточное соединение 9b



[7-Амино-5-(трифторметил)-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-b]пиридин-6-

10 ил]метанол

Промежуточное соединение 9a [этил 7-амино-5-(трифторметил)-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-b]пиридин-6-карбоксилат] (500 мг; 1.81 ммоль) растворяют в 5 мл тетрагидрофурана и охлаждают до 8 °С. По каплям добавляют алюмогидрид лития (10% раствор в тетрагидрофуране) (5 мл; 62.34 ммоль) при температуре между 8-10 °С. Смесь перемешивают в течение 5 минут и затем реакцию гасят 40 мл Na_2SO_4 (насыщенный водный раствор) и энергично перемешивают. Образовавшееся твердое вещество отфильтровывают через Целит. Фильтрат промывают три раза с помощью Na_2SO_4 (насыщенный водный раствор), сушат и концентрируют при пониженном давлении. Остаток

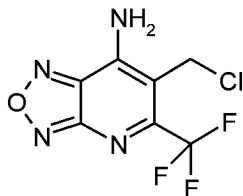
15

20 далее используют в виде сырого продукта.

Масс-спектрометрия (ESI^-): $m/z = 233$ $[\text{M}-\text{H}]^-$.

ВЭЖХ (Метод 1): Время удержания = 0.672 мин.

Промежуточное соединение 9c



25 6-(Хлорметил)-5-(трифторметил)-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-b]пиридин-7-амин

Промежуточное соединение 9b [7-амино-5-(трифторметил)-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-b]пиридин-6-ил]метанол (125 мг; 0.53 ммоль)

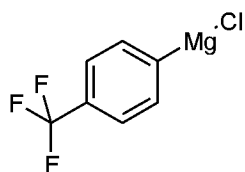
суспендируют в 4 мл тетрагидрофурана. Добавляют оксалилхлорид (60 мкл; 0.69 ммоль) и перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. Остаток далее используют в виде сырого продукта.

Выход: 135 мг (100 % от теории).

- 5 Масс-спектрометрия (ESI⁺): $m/z = 249$ [M+H]⁺, сложный метиловый эфир ВЭЖХ (Метод 1): Время удержания = 0.830 мин.

Промежуточное соединение 9d

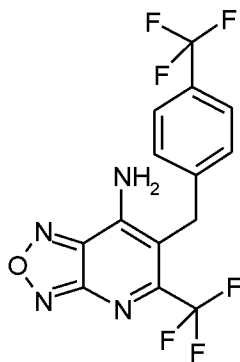
Хлорид 4-(трифторметил)фенилмагния



- 10 1-Йод-4-(трифторметил)бензол (500 мг; 1.84 ммоль) вносят в 10 мл тетрагидрофурана и охлаждают до -60°C. По каплям добавляют комплекс хлорид изопропилмагния - хлорид лития (1.3 М раствор в тетрагидрофуране; 2.12 мл; 2.76 ммоль). После перемешивания в течение 15 минут при -60°C смесь далее используют в виде сырого продукта.

- 15 Выход: 377 мг (100 % от теории).

Соединение 9.1



5-(Трифторметил)-6-{[4-(трифторметил)фенил]метил}-
[1,2,5]оксадиазоло[3,4-b]пиридин-7-амин

- 20 **Промежуточное соединение 9с** 6-(хлорметил)-5-(трифторметил)-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-b]пиридин-7-амин (135 мг; 0.53 ммоль) в 4 мл тетрагидрофурана охлаждают до -65°C. В отдельной колбе **промежуточное соединение 9d** хлорид 4-(трифторметил)фенилмагния (377 мг; 1.84 ммоль) в ТГФ охлаждают до -65 °С, добавляют комплекс цианид меди(I) - ди(хлорид
- 25 лития) (1.0 М в тетрагидрофуране; 0.214 мл; 0.21 ммоль) и перемешивают в

течение 5 минут. Этот раствор затем переносят в предварительно полученный хлорид (промежуточное соединение 9C) при -65°C и перемешивают в течение 5 минут. Смеси дают нагреться до комнатной температуры, разбавляют этилацетатом и промывают с помощью NaHCO_3 (насыщенный водный раствор).

- 5 Органический слой сушат и концентрируют при пониженном давлении. Сырой продукт очищают с помощью хроматографии с обращенной фазой - ВЭЖХ (модификатор: гидроксид аммония).

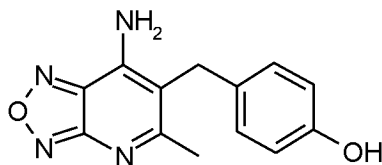
Выход: 61 мг (32 % от теории).

Масс-спектрометрия (ESI^+): $m/z = 363$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

- 10 ВЭЖХ (Метод 1): Время удержания = 1.074 мин.

Методика 10

Соединение 10.1



4-(7-Амино-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-*b*]пиридин-6-илметил)-фенол

- 15 К промежуточному соединению 3с 6-хлорметил-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-*b*]пиридин-7-амину (457 мг, 2.30 ммоль) в ТГФ при -40°C медленно добавляют бромид (4-(триметилсилилокси)фенил)цинка (0.5 моль/л раствор; 11.5 мл, 5.75 ммоль), и смесь перемешивают при -25°C в течение 20 мин. Продукт гасят метанолом и концентрируют. Остаток разбавляют
- 20 этилацетатом и водой. Органическую фазу экстрагируют один раз насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушат сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют. Остаток растворяют в минимальном количестве метанола и очищают с помощью хроматографии с обращенной фазой - ВЭЖХ (модификатор: гидроксид аммония).

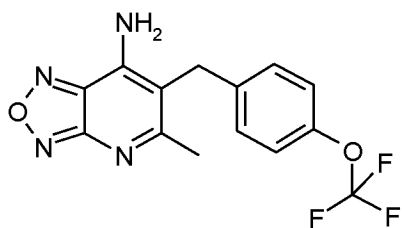
- 25 Выход: 210 мг (35 % от теории).

Масс-спектрометрия (ESI^+): $m/z = 257$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

ВЭЖХ (Метод 1): Время удержания = 0.702 мин.

Методика 11

Промежуточное соединение 11a



5-Метил-6-{[4-(трифторметокси)фенил]метил}-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-b]пиридин-7-амин

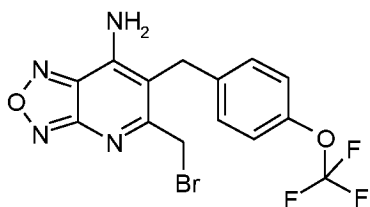
- Промежуточное соединение 3с** 6-хлорметил-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-b]пиридин-7-амин (3.8 г; 19.13 ммоль) растворяют в 80 мл тетрагидрофурана и охлаждают до -40°C. Добавляют бром[4-(трифторметокси)фенил]цинк (0.5 М в тетрагидрофуране; 95.6 мл; 47.83 ммоль) при температуре от -40° до -20°C. Смеси дают нагреться до комнатной температуры и перемешивают в течение 2 часов.
- 10 Смесь концентрируют и очищают с помощью хроматографии на силикагеле (элюент: циклогексан/этилацетат 0 -> 40%).

Выход: 1.35 г (22 % от теории).

Масс-спектрометрия (ESI⁺): m/z = 325 [M+H]⁺.

ВЭЖХ (Метод 3): Время удержания = 1.015 мин.

- 15 **Промежуточное соединение 11b**



5-(Бромметил)-6-{[4-(трифторметокси)фенил]метил}-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-b]пиридин-7-амин

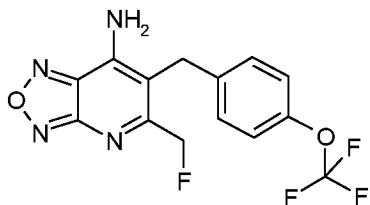
- Промежуточное соединение 11a** 5-метил-6-{[4-(трифторметокси)фенил]метил}-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-b]пиридин-7-амин (1.2 г; 3.70 ммоль) растворяют в 10 мл ДМФА и добавляют N-бромсукцинимид (658 мг; 3.70 ммоль). Перемешивают при комнатной температуре в течение 18 часов. Растворитель упаривают и остаток очищают с помощью хроматографии с обращенной фазой - ВЭЖХ (модификатор: трифторуксусная кислота).
- 25 Ацетонитрил удаляют и к водному слою добавляют NaHCO₃, доводя значение pH до щелочного. Водный слой 3 раза экстрагируют этилацетатом, сушат и концентрируют при пониженном давлении.

Выход: 870 мг (58 % от теории).

Масс-спектрометрия (ESI⁺): m/z = 403 [M+H]⁺.

ВЭЖХ (Метод 3): Время удержания = 1.086 мин.

Соединение 11.1



5-(Фторметил)-6-{[4-(трифторметокси)фенил]метил}-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-b]пиридин-7-амин

Реакцию проводят в атмосфере аргона. **Промежуточное соединение 11b** 5-(бромметил)-6-{[4-(трифторметокси)фенил]метил}-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-b]пиридин-7-амин (200 мг; 0.50 ммоль), фторид цезия (113 мг; 0.74 ммоль) и 12-CROWN-4 (120 мкл; 0.74 ммоль) суспендируют в 4 мл ацетонитрила. Реакционную смесь перемешивают в течение 45 минут при 100°C в микроволновой печи. Смесь выливают в ледяную воду и 3 раза экстрагируют этилацетатом, сушат и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью хроматографии с обращенной фазой (модификатор: гидроксид аммония).

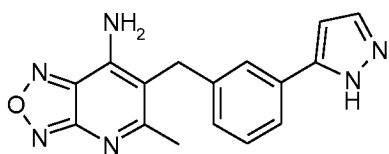
Выход: 8 мг (5 % от теории).

Масс-спектрометрия (ESI⁺): m/z = 343 [M+H]⁺.

ВЭЖХ (Метод 3): Время удержания = 1.050 мин.

Методика 12

Соединение 12.1



5-Метил-6-{[3-(1H-пиразол-5-ил)фенил]метил}-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-b]пиридин-7-амин

К смеси соединения 2.6 6-[(3-бромфенил)метил]-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-b]пиридин-7-амин (50.0 мг; 0.16 ммоль) и 1H-пиразол-3-илбороновой кислоты (26.3 мг; 0.24 ммоль) в 1.5 мл диоксана добавляют карбонат натрия (2М водный раствор; 1.00 мл). Вслед за этим добавляют 1,1'-

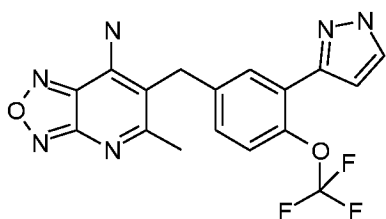
бис(дифенилфосфино)ферроцендихлорпалладий(II) (7.50 мг; 0.07 ммоль), и смесь перемешивают при 150°C в течение 30 минут в микроволновой печи. Смесь разбавляют водой и три раза экстрагируют дихлорметаном. Объединенные органические слои сушат и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью хроматографии с обращенной фазой - ВЭЖХ (модификатор: трифторуксусная кислота).

Выход: 43.0 мг (90 % от теории).

Масс-спектрометрия (ESI⁺): m/z = 307 [M+H]⁺.

ВЭЖХ (Метод 3): Время удержания = 0.810 мин.

Соединение 12.2



5-Метил-6-[3-(1H-пиразол-3-ил)-4-трифторметоксибензил]-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-b]пиридин-7-иламин

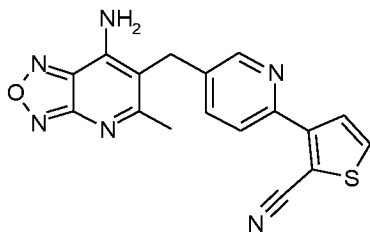
По аналогии с синтезом **соединения 12.1** следующее соединение получают исходя из **соединения 2.14** 6-{[3-бром-4-(трифторметокси)фенил]метил}-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-b]пиридин-7-амин и 1H-пиразол-3-илбороновой кислоты.

Масс-спектрометрия (ESI⁺): m/z = 391 [M+H]⁺.

Выход: 13.0 мг (38 % от теории).

ВЭЖХ (Метод 3): Время удержания = 0.943 мин.

Соединение 12.3



3-[5-(7-Амино-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-b]пиридин-6-илметил)-пиридин-2-ил]-тиофен-2-карбонитрил

По аналогии с синтезом **соединения 12.1** следующее соединение получают исходя из **соединения 4.18** 6-[(6-хлорпиридин-3-ил)метил]-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-b]пиридин-7-амин и сложного пинаколового эфира 2-

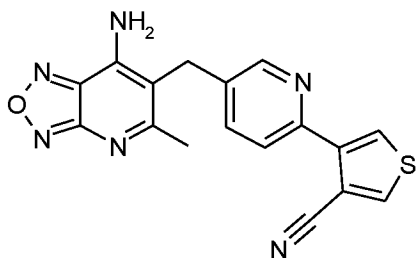
цианотиофен-3-бороновой кислоты. Используют карбонат калия взамен карбоната натрия. Смесь очищают с помощью хроматографии с обращенной фазой - ВЭЖХ (модификатор: гидроксид аммония).

Выход: 31 мг (49 % от теории).

5 Масс-спектрометрия (ESI⁺): m/z = 349 [M+H]⁺.

ВЭЖХ (Метод 1): Время удержания = 0.885 мин.

Соединение 12.4



4-[5-(7-Амино-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-b]пиридин-6-илметил)-
10 пиридин-2-ил]-тиофен-3-карбонитрил

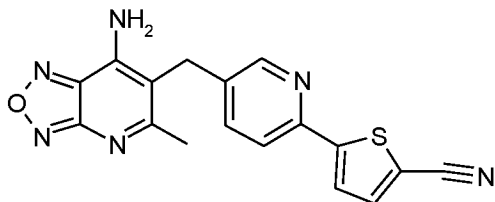
По аналогии с синтезом **соединения 12.1** следующее соединение получают исходя из **соединения 4.18** 6-[(6-хлорпиридин-3-ил)метил]-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-b]пиридин-7-амин и сложного пинаколового эфира 4-цианотиофен-3-бороновой кислоты. Используют карбонат калия взамен
15 карбоната натрия. Смесь очищают с помощью хроматографии с обращенной фазой - ВЭЖХ (модификатор: гидроксид аммония).

Выход: 3 мг (4.7 % от теории).

Масс-спектрометрия (ESI⁺): m/z = 349 [M+H]⁺.

ВЭЖХ (Метод 1): Время удержания = 0.85 мин.

Соединение 12.5



5-[5-(7-Амино-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-b]пиридин-6-илметил)-
20 пиридин-2-ил]-тиофен-2-карбонитрил

По аналогии с синтезом **соединения 12.1** следующее соединение получают исходя из **соединения 4.18** 6-[(6-хлорпиридин-3-ил)метил]-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-b]пиридин-7-амин и 5-цианотиофен-2-бороновой
25

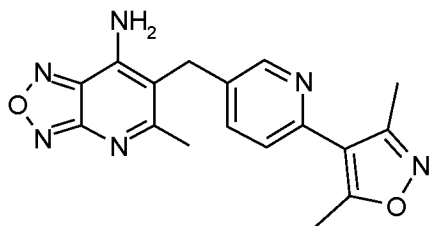
кислоты. Используют карбонат калия взамен карбоната натрия. Смесь очищают с помощью хроматографии с обращенной фазой - ВЭЖХ (модификатор: гидроксид аммония).

Выход: 9 мг (15 % от теории).

5 Масс-спектрометрия (ESI⁺): m/z = 349 [M+H]⁺.

ВЭЖХ (Метод 1): Время удержания = 0.910 мин.

Соединение 12.6



10 6-({6-[(3,5-Диметил-1,2-оксазол-4-ил)пиридин-3-ил]метил}-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-b]пиридин-7-амин

По аналогии с синтезом **соединения 12.1** следующее соединение получают исходя из **соединения 4.18** 6-[(6-хлорпиридин-3-ил)метил]-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-b]пиридин-7-амин и (3,5-диметил-1,2-оксазол-4-ил)бороновой кислоты. Используют карбонат калия взамен карбоната натрия.

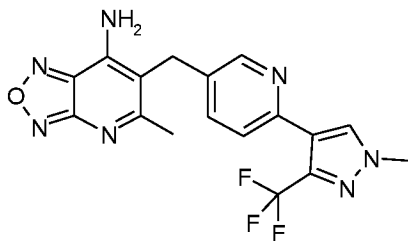
15 Смесь очищают с помощью хроматографии с обращенной фазой - ВЭЖХ (модификатор: гидроксид аммония).

Выход: 23 мг (37 % от теории).

Масс-спектрометрия (ESI⁺): m/z = 337 [M+H]⁺.

ВЭЖХ (Метод 1): Время удержания = 0.816 мин.

20 Соединение 12.7



5-Метил-6-({6-[1-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-4-ил]пиридин-3-ил}метил)-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-b]пиридин-7-амин

25 По аналогии с синтезом **соединения 12.1** следующее соединение получают исходя из **соединения 4.18** 6-[(6-хлорпиридин-3-ил)метил]-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-b]пиридин-7-амин и 1-метил-3-трифторметилпиразол-4-

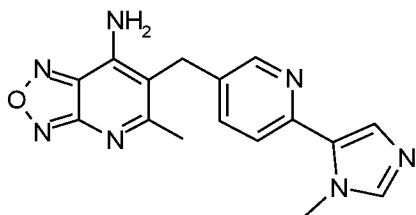
бороновой кислоты. Используют карбонат калия взамен карбоната натрия. Смесь очищают с помощью хроматографии с обращенной фазой - ВЭЖХ (модификатор: гидроксид аммония).

Выход: 23 мг (32 % от теории).

5 Масс-спектрометрия (ESI⁺): m/z = 390 [M+H]⁺.

ВЭЖХ (Метод 1): Время удержания = 0.869 мин.

Соединение 12.8



5-Метил-6-{{[6-(1-метил-1H-имидазол-5-ил)пиридин-3-ил]метил}-

10 [1,2,5]оксадиазоло[3,4-b]пиридин-7-амин

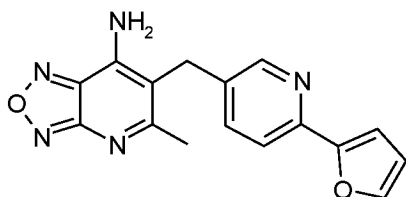
По аналогии с синтезом **соединения 12.1** следующее соединение получают исходя из **соединения 4.18** 6-[(6-хлорпиридин-3-ил)метил]-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-b]пиридин-7-амин и сложного пинаколового эфира (1-метил-1H-имидазол-5-ил)бороновой кислоты. Используют карбонат калия
15 взамен карбоната натрия. Смесь очищают с помощью хроматографии с обращенной фазой - ВЭЖХ (модификатор: гидроксид аммония).

Выход: 11 мг (19 % от теории).

Масс-спектрометрия (ESI⁺): m/z = 322 [M+H]⁺.

ВЭЖХ (Метод 1): Время удержания = 0.724 мин.

20 Соединение 12.9



6-{{[6-(Фуран-2-ил)пиридин-3-ил]метил}-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-
b]пиридин-7-амин

По аналогии с синтезом **соединения 12.1** следующее соединение получают
25 исходя из **соединения 4.18** 6-[(6-хлорпиридин-3-ил)метил]-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-b]пиридин-7-амин и 2-фуранбороновой кислоты. Используют карбонат калия взамен карбоната натрия. Смесь очищают с

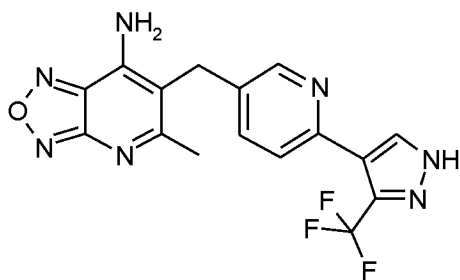
помощью хроматографии с обращенной фазой - ВЭЖХ (модификатор: гидроксид аммония).

Выход: 15 мг (27 % от теории).

Масс-спектрометрия (ESI^+): $m/z = 308$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5 ВЭЖХ (Метод 1): Время удержания = 0.852 мин.

Соединение 12.10



5-Метил-6-({6-[3-(трифторметил)-1H-пиразол-4-ил]пиридин-3-ил}метил)-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-b]пиридин-7-амин

10 По аналогии с синтезом **соединения 12.1** следующее соединение получают исходя из **соединения 4.18** 6-[(6-хлорпиридин-3-ил)метил]-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-b]пиридин-7-амин и 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3-(трифторметил)-1H-пиразола. Используют карбонат калия взамен карбоната натрия. Смесь очищают с помощью хроматографии с

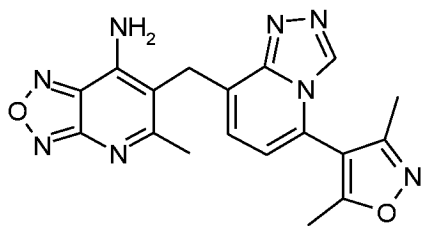
15 обращенной фазой - ВЭЖХ (модификатор: гидроксид аммония).

Выход: 3 мг (4 % от теории).

Масс-спектрометрия (ESI^+): $m/z = 376$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

ВЭЖХ (Метод 1): Время удержания = 0.794 мин.

Соединение 12.11



6-({5-(3,5-Диметил-1,2-оксазол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-8-ил}метил)-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-b]пиридин-7-амин

20 По аналогии с синтезом **соединения 12.1** следующее соединение получают исходя из **соединения 4.14** 6-({5-хлор-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-8-ил}метил)-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-b]пиридин-7-амин и 3,5-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)изоксазола. Используют

25

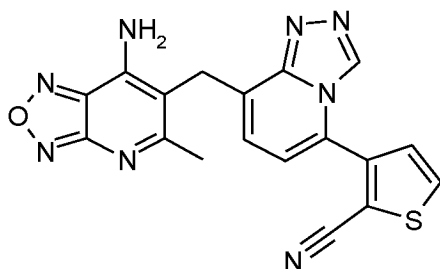
тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) взамен 1,1'-
бис(дифенилфосфино)ферроцендихлорпалладия(II). Смесь очищают с помощью
хроматографии на силикагеле (элюент: этилацетат/этанол 0% -> 15%).

Выход: 7.00 мг (13 % от теории).

5 Масс-спектрометрия (ESI⁺): m/z = 377 [M+H]⁺.

ВЭЖХ (Метод 1): Время удержания = 0.790 мин.

Соединение 12.12



10 3-[8-({7-Амино-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-b]пиридин-6-ил} метил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-5-ил]тиофен-2-карбонитрил

По аналогии с синтезом **соединения 12.1** следующее соединение получают
исходя из **соединения 4.14** 6-({5-хлор-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-8-
ил} метил)-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-b]пиридин-7-амин и 3-(4,4,5,5-
тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-тиофен-2-карбонитрила. Используют

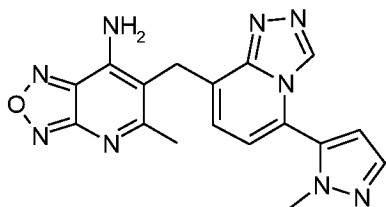
15 тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) взамен 1,1'-
бис(дифенилфосфино)ферроцендихлорпалладия(II). Смесь очищают с помощью
хроматографии с обращенной фазой - ВЭЖХ (модификатор: гидроксид
аммония).

Выход: 4.00 мг (5 % от теории).

20 Масс-спектрометрия (ESI⁺): m/z = 389 [M+H]⁺.

ВЭЖХ (Метод 1): Время удержания = 0.810 мин.

Соединение 12.13



25 5-Метил-6-[5-(2-метил-2Н-пиразол-3-ил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-8-илметил]-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-b]пиридин-7-иламин

По аналогии с синтезом **соединения 12.1** следующее соединение получают исходя из **соединения 4.14** 6-({5-хлор-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-8-ил}метил)-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-*b*]пиридин-7-амин и 1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксиборолан-2-ил)-1Н-пиразола. Используют

5 тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) взамен 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцендихлорпалладия(II). Смесь фильтруют через силикагель и концентрируют. Смесь очищают с помощью хроматографии с обращенной фазой - ВЭЖХ (модификатор: трифторуксусная кислота).

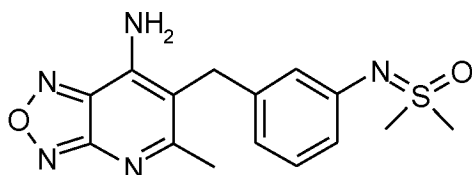
Выход: 36.00 мг (52 % от теории).

10 Масс-спектрометрия (ESI⁺): $m/z = 362$ [M+H]⁺.

ВЭЖХ (Метод 12): Время удержания = 0.592 мин.

Методика 13

Соединение 13.1



15 {[3-(7-Амино-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-*b*]пиридин-6-ил}метил)фенил]имино}диметил-λ⁶-сульфанон

Реакцию проводят в атмосфере аргона. Смесь **соединения 2.6** 6-[(3-бромфенил)метил]-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-*b*]пиридин-7-амин (50.0 мг; 0.16 ммоль), (метилсульфонимидоил)метана (18.2 мг; 0.20 ммоль), 2-(ди-*трет*-бутилфосфино)бифенила (9.35 мг; 0.03 ммоль) и *трет*-бутоксид натрия (22.6 мг; 0.23 ммоль) в 2 мл N,N-диметилформамида продувают аргоном. Добавляют трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (11.5 мг; 0.01 ммоль), и смесь перемешивают при 80°C в течение 2 часов. Вслед за этим смесь фильтруют и фильтрат очищают с помощью хроматографии с обращенной фазой - ВЭЖХ

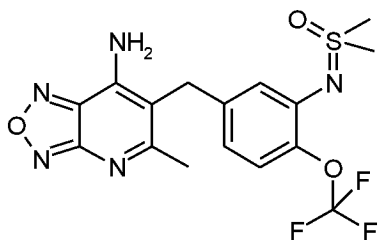
25 (модификатор: трифторуксусная кислота).

Выход: 14.7 мг (28 % от теории).

Масс-спектрометрия (ESI⁺): $m/z = 332$ [M+H]⁺.

ВЭЖХ (Метод 3): Время удержания = 0.700 мин.

Соединение 13.2



{[5-(7-Амино-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-б]пиридин-6-ил}метил)-2-(трифторметокси)фенил]имино}диметил-λ⁶-сульфанон

По аналогии с синтезом **соединения 13.1** следующее соединение получают исходя из **соединения 2.14** 6-{[3-бром-4-(трифторметокси)фенил]метил}-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-б]пиридин-7-амин и (метилсульфонимидоил)метана. Смесь очищают с помощью хроматографии с обращенной фазой - ВЭЖХ (модификатор: NH₄OH).

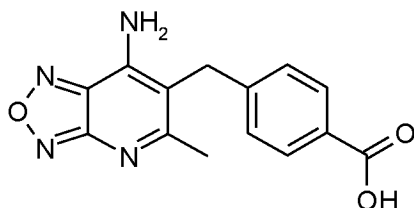
Выход: 4 мг (13 % от теории).

Масс-спектрометрия (ESI⁺): m/z = 416 [M+H]⁺.

ВЭЖХ (Метод 1): Время удержания = 0.972 мин.

Методика 14

Промежуточное соединение 14а



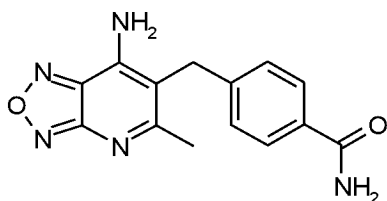
4-(7-Амино-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-б]пиридин-6-ил)метил)бензойная кислота

По аналогии с синтезом **промежуточного соединения 3а** следующее соединение получают исходя из **соединения 2.10** метил 4-({7-амино-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-б]пиридин-6-ил}метил)бензоата и гидроксида лития (2 М водный раствор). Смесь очищают путем экстрагирования между лимонной кислотой и этилацетатом. Органический слой упаривают и остаток перемешивают в смеси метанол/этилацетат, отфильтровывают и сушат.

Масс-спектрометрия (ESI⁺): m/z = 285 [M+H]⁺.

ВЭЖХ (Метод 3): Время удержания = 0.730 мин.

Соединение 14.1



4-((7-Амино-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-*b*]пиридин-6-ил}метил)бензамид

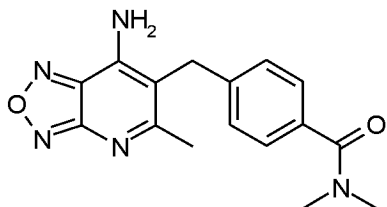
К приготовленному раствору **промежуточного соединения 14а** 4-((7-амино-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-*b*]пиридин-6-ил}метил)бензойной кислоты (50 мг; 0.18 ммоль), *N,N*-диизопропилэтиламина (71 мкл; 0.39 ммоль) и гексафторфосфата *O*-(7-азабензотриазол-1-ил)-*N,N,N',N'*-тетраметилурония (73.5 мг; 0.19 ммоль) в 0.5 мл *N,N*-диметилформамида через 5 минут добавляют аммиак (0.5 М раствор в диоксане, 0.70 мл; 0.35 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение трех часов при комнатной температуре и очищают с помощью хроматографии с обращенной фазой (модификатор: гидроксид аммония).

Выход: 20.4 мг (41 % от теории).

Масс-спектрометрия (ESI^+): $m/z = 284$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

ВЭЖХ (Метод 5): Время удержания = 0.46 мин.

Соединение 14.2



4-((7-Амино-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-*b*]пиридин-6-ил}метил)-*N,N*-диметилбензамид

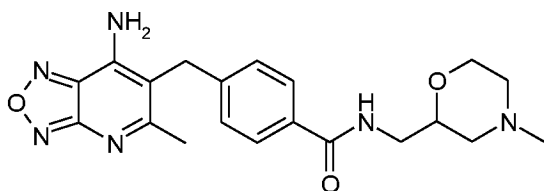
По аналогии с синтезом **соединения 14.1** следующее соединение получают исходя из **промежуточного соединения 14а** 4-((7-амино-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-*b*]пиридин-6-ил}метил)бензойной кислоты и диметиламина (2 М раствор в тетрагидрофуране).

Выход: 18.6 мг (34 % от теории).

Масс-спектрометрия (ESI^+): $m/z = 312$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

ВЭЖХ (Метод 5): Время удержания = 0.55 мин.

Соединение 14.3



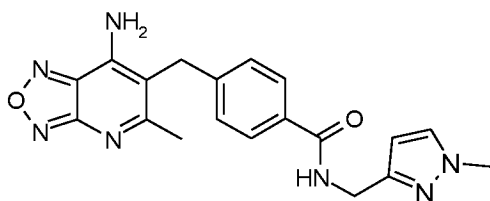
4-((7-Амино-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-*b*]пиридин-6-ил)метил)-*N*-[(4-метилморфолин-2-ил)метил]бензамид

По аналогии с синтезом **соединения 14.1** следующее соединение получают исходя из **промежуточного соединения 14а** 4-((7-амино-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-*b*]пиридин-6-ил)метил)бензойной кислоты и *C*-(4-метилморфолин-2-ил)-метиламина. Используют триэтиламин взамен *N,N*-диизопропилэтиламина.

Масс-спектрометрия (ESI⁺): $m/z = 397$ [M+H]⁺.

ВЭЖХ (Метод 1): Время удержания = 0.76 мин.

Соединение 14.4



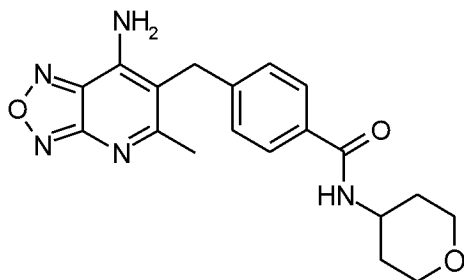
4-((7-Амино-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-*b*]пиридин-6-ил)метил)-*N*-[(1-метил-1*H*-пиразол-3-ил)метил]бензамид

По аналогии с синтезом **соединения 14.1** следующее соединение получают исходя из **промежуточного соединения 14а** 4-((7-амино-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-*b*]пиридин-6-ил)метил)бензойной кислоты и *C*-(1-метил-1*H*-пиразол-3-ил)-метиламина. Используют триэтиламин взамен *N,N*-диизопропилэтиламина.

Масс-спектрометрия (ESI⁺): $m/z = 378$ [M+H]⁺.

ВЭЖХ (Метод 6): Время удержания = 0.438 мин.

Соединение 14.5



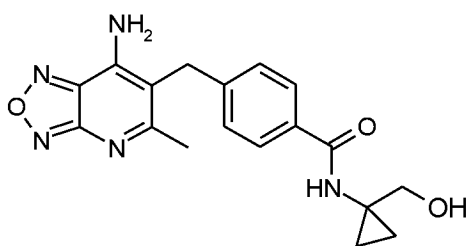
4-({7-Амино-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-b]пиридин-6-ил}метил)-N-(оксан-4-ил)бензамид

По аналогии с синтезом **соединения 14.1** следующее соединение получают исходя из **промежуточного соединения 14а** 4-({7-амино-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-b]пиридин-6-ил}метил)бензойной кислоты и 4-аминотетрагидропирана. Используют триэтиламин взамен N,N-диизопропилэтиламина.

Масс-спектрометрия (ESI^+): $m/z = 368 [\text{M}+\text{H}]^+$.

ВЭЖХ (Метод 6): Время удержания = 0.445 мин.

Соединение 14.6



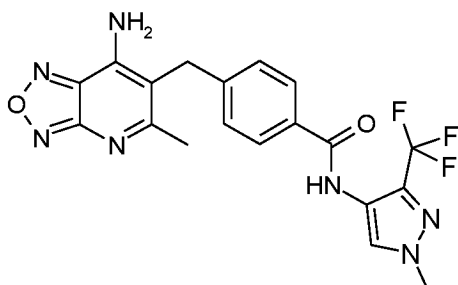
4-({7-Амино-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-b]пиридин-6-ил}метил)-N-[1-(гидроксиметил)циклопропил]бензамид

По аналогии с синтезом **соединения 14.1** следующее соединение получают исходя из **промежуточного соединения 14а** 4-({7-амино-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-b]пиридин-6-ил}метил)бензойной кислоты и 1-аминоциклопропанметанола. Используют триэтиламин взамен N,N-диизопропилэтиламина.

Масс-спектрометрия (ESI^+): $m/z = 354 [\text{M}+\text{H}]^+$.

ВЭЖХ (Метод 6): Время удержания = 0.399 мин.

Соединение 14.7



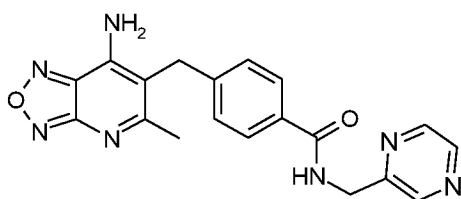
4-({7-Амино-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-b]пиридин-6-ил}метил)-N-[1-метил-3-(трифтометил)-1Н-пиразол-4-ил]бензамид

По аналогии с синтезом **соединения 14.1** следующее соединение получают исходя из **промежуточного соединения 14а** 4-({7-амино-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-*b*]пиридин-6-ил}метил)бензойной кислоты и 1-метил-3-трифторметил-1Н-пиразол-4-иламина. Используют триэтиламин взамен N,N-диизопропилэтиламина.

Масс-спектрометрия (ESI⁺): $m/z = 432$ [M+H]⁺.

ВЭЖХ (Метод 6): Время удержания = 0.590 мин.

Соединение 14.8



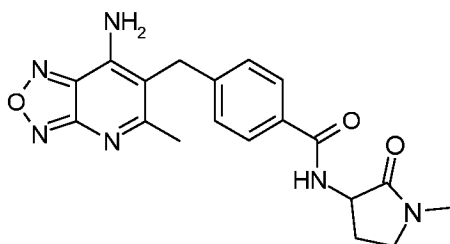
4-({7-Амино-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-*b*]пиридин-6-ил}метил)-N-[(пиразин-2-ил)метил]бензамид

По аналогии с синтезом **соединения 14.1** следующее соединение получают исходя из **промежуточного соединения 14а** 4-({7-амино-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-*b*]пиридин-6-ил}метил)бензойной кислоты и 2-аминометилпиразина. Используют триэтиламин взамен N,N-диизопропилэтиламина.

Масс-спектрометрия (ESI⁺): $m/z = 376$ [M+H]⁺.

ВЭЖХ (Метод 6): Время удержания = 0.412 мин.

Соединение 14.9



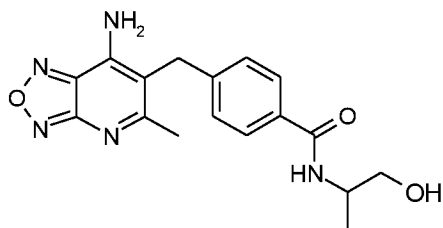
4-({7-Амино-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-*b*]пиридин-6-ил}метил)-N-(1-метил-2-оксопирролидин-3-ил)бензамид

По аналогии с синтезом **соединения 14.1** следующее соединение получают исходя из **промежуточного соединения 14а** 4-({7-амино-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-*b*]пиридин-6-ил}метил)бензойной кислоты и 3-амино-1-метилпирролидин-2-она. Используют триэтиламин взамен N,N-диизопропилэтиламина.

Масс-спектрометрия (ESI^+): $m/z = 381$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

ВЭЖХ (Метод 6): Время удержания = 0.337 мин.

Соединение 14.10



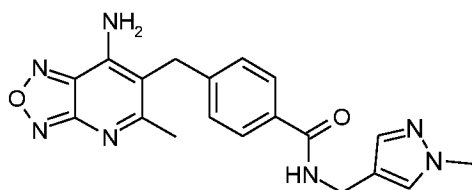
5 4-((7-Амино-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-*b*]пиридин-6-ил)метил)-N-(1-гидроксипропан-2-ил)бензамид

По аналогии с синтезом **соединения 14.1** следующее соединение получают исходя из **промежуточного соединения 14а** 4-((7-амино-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-*b*]пиридин-6-ил)метил)бензойной кислоты и 2-амино-1-пропанола. Используют триэтиламин взамен *N,N*-диизопропилэтиламина.

Масс-спектрометрия (ESI^+): $m/z = 342$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

ВЭЖХ (Метод 6): Время удержания = 0.339 мин.

Соединение 14.11



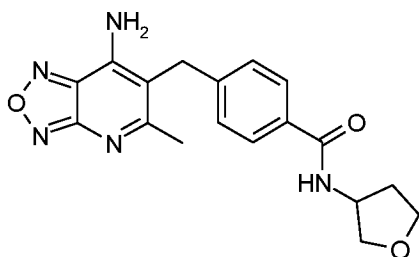
15 4-((7-Амино-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-*b*]пиридин-6-ил)метил)-N-[(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)метил]бензамид

По аналогии с синтезом **соединения 14.1** следующее соединение получают исходя из **промежуточного соединения 14а** 4-((7-амино-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-*b*]пиридин-6-ил)метил)бензойной кислоты и 1-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)метанамина. Используют триэтиламин взамен *N,N*-диизопропилэтиламина.

Масс-спектрометрия (ESI^+): $m/z = 378$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

ВЭЖХ (Метод 6): Время удержания = 0.376 мин.

Соединение 14.12



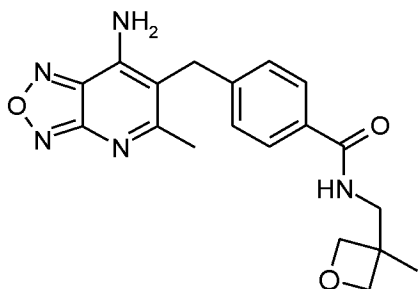
4-((7-Амино-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-*b*]пиридин-6-ил}метил)-N-(оксолан-3-ил)бензамид

По аналогии с синтезом **соединения 14.1** следующее соединение получают исходя из **промежуточного соединения 14а** 4-((7-амино-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-*b*]пиридин-6-ил}метил)бензойной кислоты и тетрагидрофуран-3-иламина. Используют триэтиламин взамен *N,N*-диизопропилэтиламина.

Масс-спектрометрия (ESI⁺): *m/z* = 354 [M+H]⁺.

ВЭЖХ (Метод 6): Время удержания = 0.420 мин.

Соединение 14.13



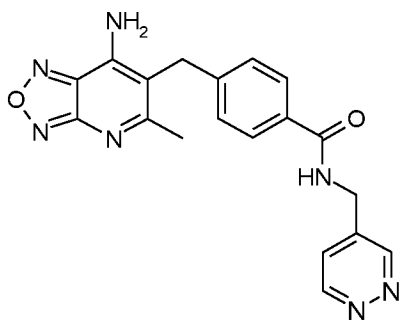
4-((7-Амино-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-*b*]пиридин-6-ил}метил)-N-[(3-метилоксетан-3-ил)метил]бензамид

По аналогии с синтезом **соединения 14.1** следующее соединение получают исходя из **промежуточного соединения 14а** 4-((7-амино-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-*b*]пиридин-6-ил}метил)бензойной кислоты и *C*-(3-метилоксетан-3-ил)-метиламина. Используют триэтиламин взамен *N,N*-диизопропилэтиламина.

Масс-спектрометрия (ESI⁺): *m/z* = 368 [M+H]⁺.

ВЭЖХ (Метод 6): Время удержания = 0.446 мин.

Соединение 14.14



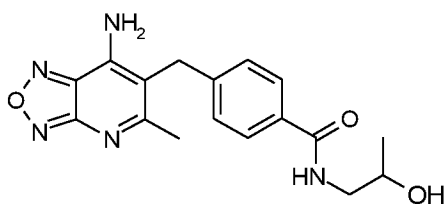
4-({7-Амино-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-*b*]пиридин-6-ил}метил)-N-[(пиридазин-4-ил)метил]бензамид

По аналогии с синтезом **соединения 14.1** следующее соединение получают исходя из **промежуточного соединения 14а** 4-({7-амино-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-*b*]пиридин-6-ил}метил)бензойной кислоты и 4-пиридазинметанамина. Используют триэтиламин взамен *N,N*-диизопропилэтиламина.

Масс-спектрометрия (ESI⁺): *m/z* = 376 [M+H]⁺.

ВЭЖХ (Метод 6): Время удержания = 0.362 мин.

Соединение 14.15



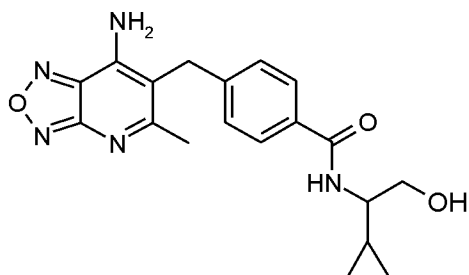
4-({7-Амино-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-*b*]пиридин-6-ил}метил)-N-(2-гидроксипропил)бензамид

По аналогии с синтезом **соединения 14.1** следующее соединение получают исходя из **промежуточного соединения 14а** 4-({7-амино-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-*b*]пиридин-6-ил}метил)бензойной кислоты и 1-амино-2-пропанола. Используют триэтиламин взамен *N,N*-диизопропилэтиламина.

Масс-спектрометрия (ESI⁺): *m/z* = 342 [M+H]⁺.

ВЭЖХ (Метод 6): Время удержания = 0.386 мин.

Соединение 14.16



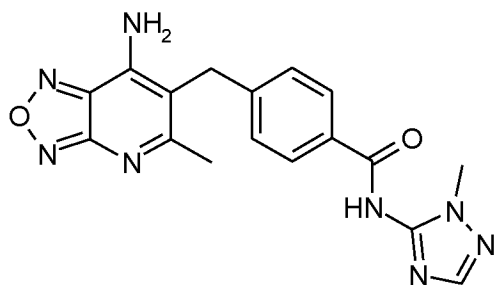
4-((7-Амино-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-*b*]пиридин-6-ил}метил)-N-(1-циклопропил-2-гидроксиэтил)бензамид

По аналогии с синтезом **соединения 14.1** следующее соединение получают исходя из **промежуточного соединения 14а** 4-((7-амино-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-*b*]пиридин-6-ил}метил)бензойной кислоты и 2-амино-2-циклопропилэтан-1-ола. Используют триэтиламин взамен N,N-диизопропилэтиламина.

Масс-спектрометрия (ESI⁺): $m/z = 368$ [M+H]⁺.

ВЭЖХ (Метод 6): Время удержания = 0.455 мин.

Соединение 14.17



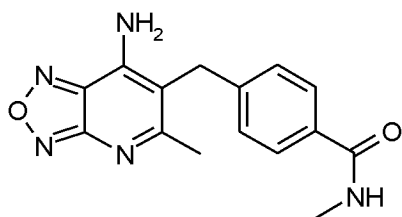
4-((7-Амино-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-*b*]пиридин-6-ил}метил)-N-(1-метил-1Н-1,2,4-триазол-5-ил)бензамид

По аналогии с синтезом **соединения 14.1** следующее соединение получают исходя из **промежуточного соединения 14а** 4-((7-амино-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-*b*]пиридин-6-ил}метил)бензойной кислоты и 1-метил-1Н-1,2,4-триазол-5-амина. Используют триэтиламин взамен N,N-диизопропилэтиламина.

Масс-спектрометрия (ESI⁺): $m/z = 365$ [M+H]⁺.

ВЭЖХ (Метод 7): Время удержания = 0.585 мин.

Соединение 14.18



4-((7-Амино-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-*b*]пиридин-6-ил}метил)-N-метилбензамид

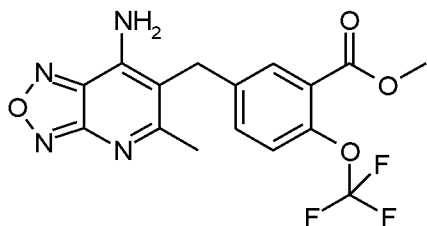
По аналогии с синтезом **соединения 14.1** следующее соединение получают исходя из **промежуточного соединения 14а** 4-((7-амино-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-*b*]пиридин-6-ил}метил)бензойной кислоты и метиламина (2 М раствор в тетрагидрофуране).

Масс-спектрометрия (ESI⁺): $m/z = 298$ [M+H]⁺.

ВЭЖХ (Метод 5): Время удержания = 0.51 мин.

Методика 15

Промежуточное соединение 15а



Метил 5-((7-амино-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-*b*]пиридин-6-ил}метил)-2-(трифторметокси)бензоат

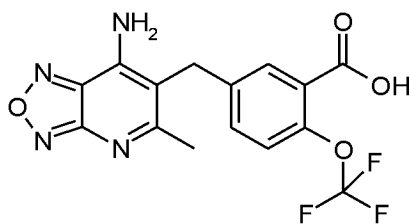
Соединение 2.14 6-{[3-бром-4-(трифторметокси)фенил]метил}-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-*b*]пиридин-7-амин (0.17 г; 0.422 ммоль) растворяют в 5 мл метанола. Добавляют триэтиламин (0.175 мл; 1.265 ммоль), ацетат палладия(II) (14.2 мг; 0.063 ммоль) и 1,1'-бис-(дифенилфосфино)-ферроцен (35.065 мг; 0.063 ммоль). Смесь перемешивают в течение ночи при 80°C в атмосфере оксида углерода при давлении 5 бар. Смесь фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью хроматографии с обращенной фазой - ВЭЖХ (модификатор: трифторуксусная кислота).

Выход: 0.10 г (62 % от теории).

Масс-спектрометрия (ESI⁺): $m/z = 383$ [M+H]⁺.

ВЭЖХ (Метод 3): Время удержания = 0.996 мин.

Промежуточное соединение 15b



5-((7-Амино-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-*b*]пиридин-6-ил)метил)-2-(трифторметокси)бензойная кислота

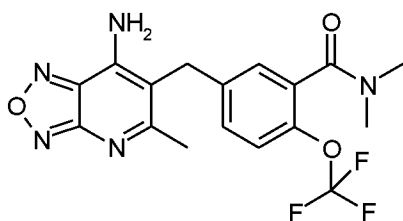
По аналогии с синтезом **промежуточного соединения 3а** следующее соединение получают исходя из **промежуточного соединения 15а** метил 5-((7-амино-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-*b*]пиридин-6-ил)метил)-2-(трифторметокси)бензоата и гидроксида лития (2 М водный раствор). Смесь перемешивают в течение ночи, а не 2 ч. Остаток подкисляют с помощью конц. HCl.

Выход: 55 мг (57 % от теории).

Масс-спектрометрия (ESI⁺): $m/z = 369$ [M+H]⁺.

ВЭЖХ (Метод 3): Время удержания = 0.896 мин.

Соединение 15.1



5-((7-Амино-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-*b*]пиридин-6-ил)метил)-N,N-диметил-2-(трифторметокси)бензамид

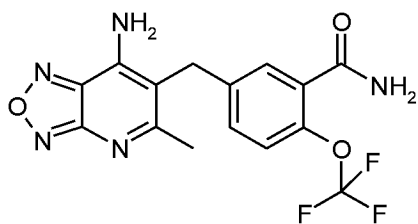
По аналогии с синтезом **соединения 14.1** следующее соединение получают исходя из **промежуточного соединения 15b** 5-((7-амино-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-*b*]пиридин-6-ил)метил)-2-(трифторметокси)бензойной кислоты и диметиламина (2 М раствор в тетрагидрофуране).

Выход: 5 мг (21% от теории).

Масс-спектрометрия (ESI⁺): $m/z = 396$ [M+H]⁺.

ВЭЖХ (Метод 1): Время удержания = 0.795 мин.

Соединение 15.2



5-({7-Амино-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-б]пиридин-6-ил}метил)-2-(трифторметокси)бензамид

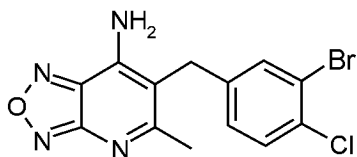
По аналогии с синтезом **соединения 14.1** следующее соединение получают исходя из **промежуточного соединения 15b** 5-({7-амино-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-б]пиридин-6-ил}метил)-2-(трифторметокси)бензойной кислоты и аммиака (32%).

Выход: 70 мг (91% от теории).

Масс-спектрометрия (ESI^+): $m/z = 368$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

ВЭЖХ (Метод 3): Время удержания = 0.782 мин.

Промежуточное соединение 15c



6-[(3-Бром-4-хлорфенил)метил]-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-б]пиридин-7-амин

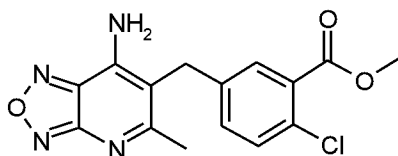
По аналогии с синтезом **соединения 4.50** следующее соединение получают исходя из **промежуточного соединения 3c** 6-хлорметил-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-б]пиридин-7-амин и **промежуточного соединения 4.64a** хлорида (3-бром-4-хлорфенил)магния. Смесь охлаждают до -55°C , а не до -40°C , гасят метанолом и наносят на силикагель. Смесь очищают с помощью хроматографии на силикагеле (элюент: циклогексан/этилацетат 0% $\rightarrow$ 70%).

Выход: 2.587 г (66 % от теории).

Масс-спектрометрия (ESI^+): $m/z = 353$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

ВЭЖХ (Метод 1): Время удержания = 1.004 мин.

Промежуточное соединение 15d



Метил 5-({7-амино-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-b]пиридин-6-ил}метил)-2-хлорбензоат

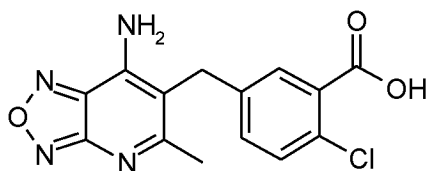
По аналогии с синтезом **промежуточного соединения 15a** следующее соединение получают исходя из **промежуточного соединения 15c** 6-[(3-бром-4-хлорфенил)метил]-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-b]пиридин-7-амин. Смесь только концентрируют и не очищают с помощью хроматографии с обращенной фазой – ВЭЖХ.

Выход: 160 мг (94 % от теории).

Масс-спектрометрия (ESI⁺): m/z = 333 [M+H]⁺.

ВЭЖХ (Метод 3): Время удержания = 0.908 мин.

Промежуточное соединение 15e



5-({7-Амино-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-b]пиридин-6-ил}метил)-2-хлорбензойная кислота

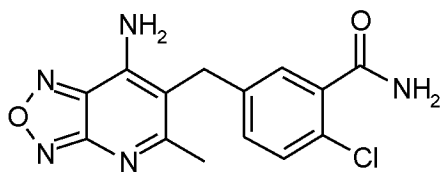
По аналогии с синтезом **промежуточного соединения 3a** следующее соединение получают исходя из **промежуточного соединения 15d** метил 5-({7-амино-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-b]пиридин-6-ил}метил)-2-хлорбензоата и гидроксида лития (2 М водный раствор). Смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре и в течение 4 ч при 40°C, а не 2 ч. Смесь концентрируют и очищают с помощью хроматографии с обращенной фазой - ВЭЖХ (модификатор: NH₄OH).

Выход: 100 мг (65 % от теории).

Масс-спектрометрия (ESI⁺): m/z = 319 [M+H]⁺.

ВЭЖХ (Метод 1): Время удержания = 0.515 мин.

Соединение 15.3



5-({7-Амино-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-b]пиридин-6-ил}метил)-2-хлорбензамид

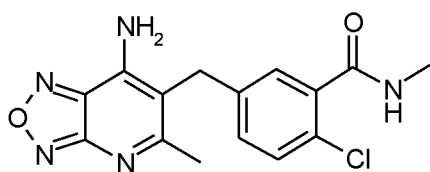
По аналогии с синтезом **соединения 14.1** следующее соединение получают исходя из **промежуточного соединения 15e** 5-({7-амино-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-b]пиридин-6-ил}метил)-2-хлорбензойной кислоты и аммиака (7 моль/л в метаноле).

5 Выход: 24 мг (24% от теории).

Масс-спектрометрия (ESI⁺): m/z = 318 [M+H]⁺.

ВЭЖХ (Метод 1): Время удержания = 0.703 мин.

Соединение 15.4



10 5-({7-Амино-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-b]пиридин-6-ил}метил)-2-хлор-N-метилбензамид

По аналогии с синтезом **соединения 14.1** следующее соединение получают исходя из **промежуточного соединения 15e** 5-({7-амино-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-b]пиридин-6-ил}метил)-2-хлорбензойной кислоты и метиламина (2 М раствор в тетрагидрофуране).

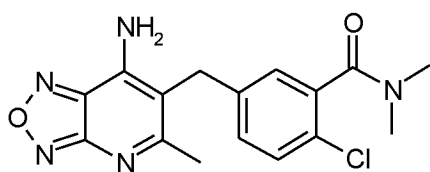
15

Выход: 13 мг (27% от теории).

Масс-спектрометрия (ESI⁺): m/z = 332 [M+H]⁺.

ВЭЖХ (Метод 1): Время удержания = 0.750 мин.

Соединение 15.5



20 5-({7-Амино-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-b]пиридин-6-ил}метил)-2-хлор-N,N-диметилбензамид

По аналогии с синтезом **соединения 14.1** следующее соединение получают исходя из **промежуточного соединения 15e** 5-({7-амино-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-b]пиридин-6-ил}метил)-2-хлорбензойной кислоты и диметиламина (2 М раствор в тетрагидрофуране).

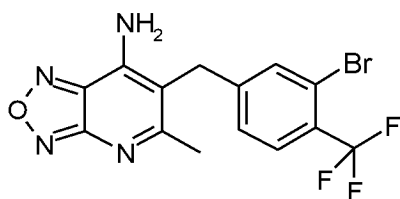
25

Выход: 10 мг (20% от теории).

Масс-спектрометрия (ESI⁺): m/z = 346 [M+H]⁺.

ВЭЖХ (Метод 1): Время удержания = 0.823 мин.

Промежуточное соединение 15f



6-{{3-Бром-4-(трифторметил)фенил}метил}-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-b]пиридин-7-амин

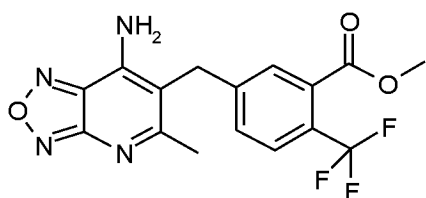
5 По аналогии с синтезом **соединения 4.50** следующее соединение получают исходя из **промежуточного соединения 3с** 6-хлорметил-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-b]пиридин-7-амин и **промежуточного соединения 4.65а** хлорида 3-бром-4-(трифторметил)фенил]-магния. Смесь охлаждают до -55°C, а не до -40°C, гасят метанолом и растворитель упаривают. Остаток вносят в
10 дихлорметан и промывают насыщенным водным раствором хлорида аммония. Органический слой сушат и концентрируют. Остаток растворяют в ацетонитриле и воде и очищают с помощью хроматографии с обращенной фазой - ВЭЖХ (модификатор: гидроксид аммония).

Выход: 0.108 г (17 % от теории).

15 Масс-спектрометрия (ESI⁺): m/z = 387 [M+H]⁺.

ВЭЖХ (Метод 3): Время удержания = 1.052 мин.

Промежуточное соединение 15g



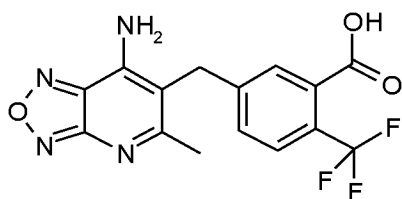
Метил 5-({7-амино-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-b]пиридин-6-ил}метил)-2-(трифторметил)бензоат

20 По аналогии с синтезом **промежуточного соединения 15а** следующее соединение получают исходя из **промежуточного соединения 15f** 6-{{3-бром-4-(трифторметил)фенил}метил}-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-b]пиридин-7-амин.

25 Выход: 24 мг (23 % от теории).

ВЭЖХ (Метод 3): Время удержания = 0.986 мин.

Промежуточное соединение 15h



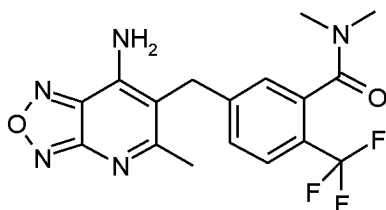
5-({7-Амино-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-б]пиридин-6-ил}метил)-2-(трифторметил)бензойная кислота

По аналогии с синтезом **промежуточного соединения 3а** следующее соединение получают исходя из **промежуточного соединения 15g** метил 5-({7-амино-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-б]пиридин-6-ил}метил)-2-(трифторметил)бензоата и гидроксида лития (2 М водный раствор). Значение pH доводили до 1 взамен 6.

Выход: 17 мг (73 % от теории).

ВЭЖХ (Метод 3): Время удержания = 0.885 мин.

Соединение 15.6



5-({7-Амино-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-б]пиридин-6-ил}метил)-N,N-диметил-2-(трифторметил)бензамид

По аналогии с синтезом **соединения 14.1** следующее соединение получают исходя из **промежуточного соединения 15h** 5-({7-амино-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-б]пиридин-6-ил}метил)-2-(трифторметил)бензойной кислоты и диметиламина (2 М раствор в тетрагидрофуране).

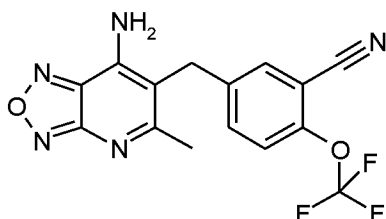
Выход: 3 мг (18% от теории).

Масс-спектрометрия (ESI⁺): m/z = 380 [M+H]⁺.

ВЭЖХ (Метод 1): Время удержания = 0.863 мин.

Методика 16

Соединение 16.1



5-({7-Амино-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-b]пиридин-6-ил}метил)-2-(трифторметокси)бензонитрил

Соединение 2.14 6-{{3-бром-4-(трифторметокси)фенил}метил}-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-b]пиридин-7-амин (30.0 мг; 0.07 ммоль) и цианид цинка (21.8 мг; 0.19 ммоль) растворяют в 1 мл N,N-диметилформамида и продувают аргоном в течение 10 минут. Добавляют тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (51.6 мг; 0.04 ммоль) и смесь продувают аргоном в течение 5 минут. После перемешивания в течение 30 минут при 110°C, 45 минут при 160°C и 45 минут при 200°C в микроволновой печи смесь очищают с помощью хроматографии с обращенной фазой - ВЭЖХ (модификатор: трифторуксусная кислота).

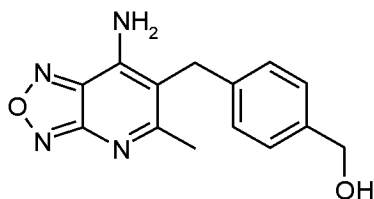
Выход: 9.00 мг (35 % от теории).

Масс-спектрометрия (ESI⁺): m/z = 350 [M+H]⁺.

ВЭЖХ (Метод 3): Время удержания = 0.972 мин.

Методика 17

Соединение 17.1



4-({7-Амино-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-b]пиридин-6-ил}метил)фенил]метанол

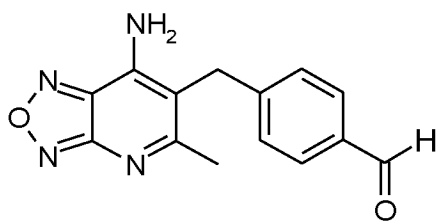
1,1'-Карбонилдиимидазол (274 мг; 1.69 ммоль) добавляют к **промежуточному соединению 14а** 4-({7-амино-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-b]пиридин-6-ил}метил)бензойной кислоте (400 мг; 1.41 ммоль) в 15 мл тетрагидрофурана. После перемешивания при комнатной температуре в течение 18 часов добавляют борогидрид натрия (63.9 мг; 1.69 ммоль). После дополнительных 18 часов перемешивания смесь выливают в воду и три раза экстрагируют дихлорметаном. Объединенные органические слои сушат и упаривают. Остаток очищают с помощью хроматографии с обращенной фазой - ВЭЖХ (модификатор: трифторуксусная кислота).

Выход: 105 мг (28 % от теории).

Масс-спектрометрия (ESI⁺): m/z = 271 [M+H]⁺.

ВЭЖХ (Метод 2): Время удержания = 0.608 мин.

Промежуточное соединение 17а



4-({7-Амино-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-b]пиридин-6-ил}метил)бензальдегид

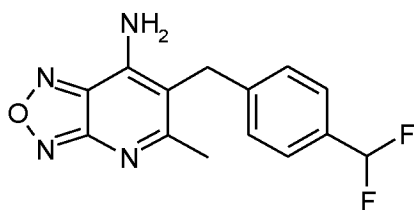
Соединение 17.1 [4-({7-амино-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-b]пиридин-6-ил}метил)фенил]метанол (560 мг; 2.07 ммоль) растворяют в 20 мл дихлорметана и добавляют периодиан Десса-Мартина (1.23 г; 2.90 ммоль) при комнатной температуре. После перемешивания в течение 18 часов смесь очищают с помощью хроматографии на силикагеле (элюент: петролейный эфир/этилацетат 0% -> 40%).

Выход: 80.0 мг (14 % от теории).

Масс-спектрометрия (ESI^+): $m/z = 269$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

ВЭЖХ (Метод 3): Время удержания = 0.785 мин.

Соединение 17.2



6-{{4-(Дифторметил)фенил}метил}-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-b]пиридин-7-амин

Промежуточное соединение 17a 4-({7-амино-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-b]пиридин-6-ил}метил)бензальдегид (40.0 мг; 0.15 ммоль) растворяют в 1 мл дихлорметана и охлаждают до -60°C . Добавляют трифторид диэтиламиносеры (23.6 мкл, 0.18 ммоль) и смеси дают нагреться до комнатной температуры и перемешивают в течение 18 часов. Смесь выливают в ледяную воду и подщелачивают с помощью NaHCO_3 . Водный слой три раза экстрагируют этилацетатом. Объединенные органические слои сушат, упаривают и очищают с помощью хроматографии с обращенной фазой - ВЭЖХ (модификатор: трифторуксусная кислота).

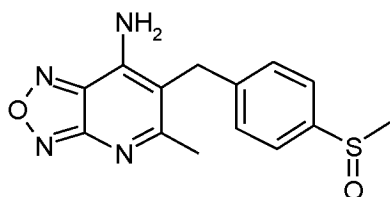
Выход: 20.0 мг (46 % от теории).

Масс-спектрометрия (ESI^+): $m/z = 291$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

ВЭЖХ (Метод 3): Время удержания = 0.934 мин.

Методика 18

Соединение 18.1



5 6-[(4-Метансульфинилфенил)метил]-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-b]пиридин-7-амин

Соединение 4.19 5-метил-6-{[4-(метилсульфанил)фенил]метил}-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-b]пиридин-7-амин (50.00 мг; 0.175 ммоль) и 3-хлорпероксибензойную кислоту (33.15 мг; 0.192 ммоль) в 1 мл хлороформа
10 перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Смесь экстрагируют дихлорметаном и насыщенным водным раствором карбоната натрия и органическую фазу сушат и концентрируют. Смесь разбавляют водой и ацетонитрилом и очищают с помощью хроматографии с обращенной фазой - ВЭЖХ (модификатор: гидроксид аммония).

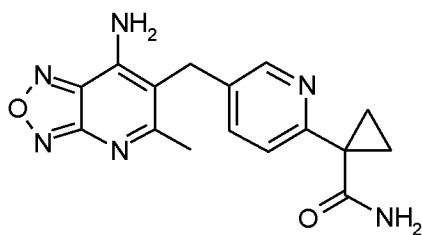
15 Выход: 5 мг (10 % от теории).

Масс-спектрометрия (ESI^+): $m/z = 303 [\text{M}+\text{H}]^+$.

ВЭЖХ (Метод 1): Время удержания = 0.696 мин.

Методика 19

Соединение 19.1



20 1-[5-({7-Амино-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-b]пиридин-6-ил}метил)пиридин-2-ил]циклопропан-1-карбоксамид

Соединение 4.8 1-[5-({7-амино-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-b]пиридин-6-ил}метил)пиридин-2-ил]циклопропан-1-карбонитрил (210.0 мг; 0.548 ммоль) и
25 4 М гидроксид натрия (600 мкл; 2.400 ммоль) в 1 мл этанола перемешивают при 100°C в течение 2.5 ч. Охлаждают до комнатной температуры, добавляют 4 М

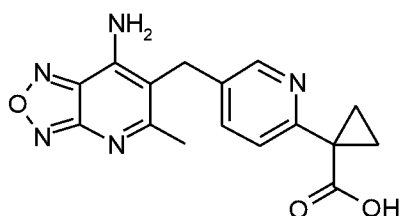
соляную кислоту (400 мкл; 1.600 ммоль) и очищают с помощью хроматографии с обращенной фазой - ВЭЖХ (модификатор: гидроксид аммония).

Выход: 63 мг (35 % от теории).

Масс-спектрометрия (ESI^+): $m/z = 325$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5 ВЭЖХ (Метод 3): Время удержания = 0.605 мин.

Соединение 19.2



1-[5-({7-Амино-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-b]пиридин-6-ил}метил)пиридин-2-ил]циклопропан-1-карбоновая кислота

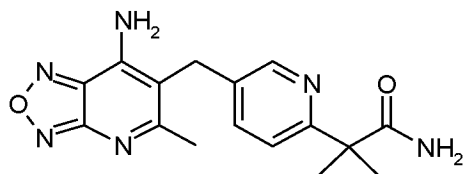
10 По аналогии с синтезом **соединения 19.1** следующее соединение получают исходя из **соединения 4.8** 1-[5-({7-амино-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-b]пиридин-6-ил}метил)пиридин-2-ил]циклопропан-1-карбонитрила.

Выход: 13 мг (30 % от теории).

Масс-спектрометрия (ESI^+): $m/z = 326$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

15 ВЭЖХ (Метод 1): Время удержания = 0.517 мин.

Соединение 19.3



2-[5-({7-Амино-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-b]пиридин-6-ил}метил)пиридин-2-ил]-2-метилпропанамид

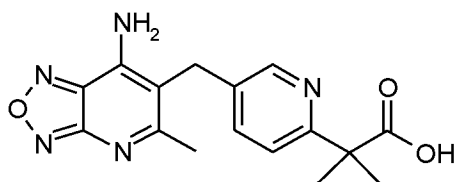
20 По аналогии с синтезом **соединения 19.1** следующее соединение получают исходя из **соединения 4.24** 2-[5-({7-амино-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-b]пиридин-6-ил}метил)пиридин-2-ил]-2-метилпропаннитрила.

Выход: 24 мг (22 % от теории).

Масс-спектрометрия (ESI^+): $m/z = 327$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

25 ВЭЖХ (Метод 1): Время удержания = 0.706 мин.

Соединение 19.4



2-[5-({7-Амино-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-б]пиридин-6-ил}метил)пиридин-2-ил]-2-метилпропановая кислота

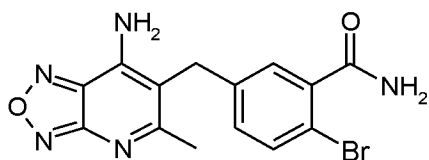
По аналогии с синтезом **соединения 19.1** следующее соединение получают исходя из **соединения 4.24** 2-[5-({7-амино-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-б]пиридин-6-ил}метил)пиридин-2-ил]-2-метилпропаннитрила.

Выход: 5 мг (5 % от теории).

Масс-спектрометрия (ESI⁺): m/z = 328 [M+H]⁺.

ВЭЖХ (Метод 1): Время удержания = 0.540 мин.

Соединение 19.5



5-({7-Амино-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-б]пиридин-6-ил}метил)-2-бромбензамид

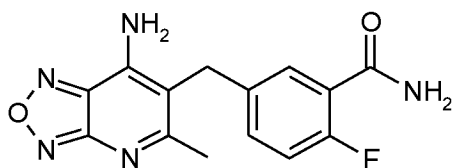
Соединение 4.61 5-({7-амино-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-б]пиридин-6-ил}метил)-2-бромбензонитрил (50 мг; 0.15 ммоль) растворяют в 1 мл метанола и 2 мл ацетонитрила. Добавляют гидроксид натрия (4 М в воде; 0.182 мл; 0.73 ммоль) и перемешивают при 60°C в течение ночи. Реакционную смесь очищают с помощью хроматографии с обращенной фазой (модификатор: гидроксид аммония).

Выход: 22 мг (42 % от теории).

Масс-спектрометрия (ESI⁺): m/z = 362 [M+H]⁺.

ВЭЖХ (Метод 1): Время удержания = 0.717 мин.

Соединение 19.6



5-({7-Амино-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-б]пиридин-6-ил}метил)-2-фторбензамид

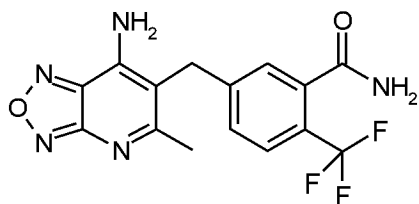
По аналогии с синтезом **соединения 19.5** следующее соединение получают исходя из **соединения 2.9** 5-({7-амино-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-b]пиридин-6-ил}метил)-2-фторбензонитрила.

Выход: 20 мг (24 % от теории).

5 Масс-спектрометрия (ESI⁺): m/z = 302 [M+H]⁺.

ВЭЖХ (Метод 1): Время удержания = 0.697 мин.

Соединение 19.7



5-({7-Амино-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-b]пиридин-6-ил}метил)-2-

10 (трифторметил) бензамид

Соединение 4.57 5-({7-амино-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-b]пиридин-6-ил}метил)-2-(трифторметил)бензонитрил (25 мг; 0.08 ммоль) растворяют в 500 мкл серной кислоты и перемешивают при комнатной температуре в течение ночи и при 40°C в течение 6 часов. Реакцию гасят охлажденным Na₂CO₃ (насыщенный водный раствор) и три раза экстрагируют дихлорметаном, сушат и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью хроматографии с обращенной фазой (модификатор: трифторуксусная кислота).

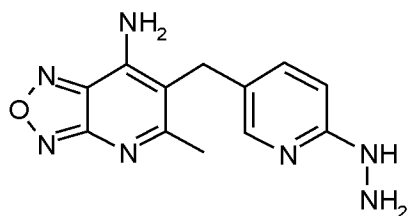
Выход: 9 мг (34 % от теории).

Масс-спектрометрия (ESI⁺): m/z = 352 [M+H]⁺.

20 ВЭЖХ (Метод 1): Время удержания = 0.774 мин.

Методика 20

Промежуточное соединение 20а



6-[(6-Гидразирилпиридин-3-ил)метил]-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-

25 b]пиридин-7-амин

По аналогии с синтезом **промежуточного соединения 4.12а** следующее соединение получают исходя из **соединения 4.4** 6-[(6-фторпиридин-3-ил)метил]-

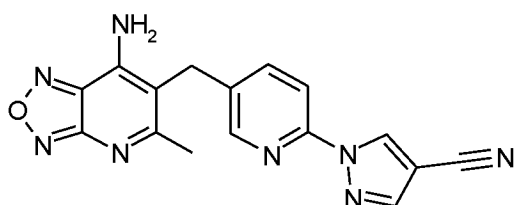
5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-b]пиридин-7-амин и без использования этанола, энергично перемешивая смесь в течение ночи.

Выход: 0.368 г (88 % от теории).

Масс-спектрометрия (ESI^+): $m/z = 272$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5 ВЭЖХ (Метод 1): Время удержания = 0.644 мин.

Соединение 20.1



1-[5-({7-Амино-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-b]пиридин-6-ил}метил)пиридин-2-ил]-1Н-пиразол-4-карбонитрил, соль с трифторуксусной кислотой

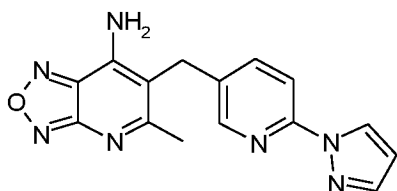
10 К раствору **промежуточного соединения 20а** 6-[(6-гидразинилпиридин-3-ил)метил]-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-b]пиридин-7-амин (15.0 мг; 0.06 ммоль) в этаноле (1.0 мл) добавляют 3-диметиламино-2-формилакрилонитрил (6.9 мг; 0.06 ммоль) и концентрированную HCl (18 мкл; 0.08 ммоль). Смесь
15 перемешивают при 100°C в течение 10 минут, затем непосредственно очищают с помощью хроматографии с обращенной фазой - ВЭЖХ (модификатор: трифторуксусная кислота).

Выход: 19 мг (77 % от теории).

Масс-спектрометрия (ESI^+): $m/z = 333$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

20 ВЭЖХ (Метод 3): Время удержания = 0.875 мин.

Соединение 20.2



5-Метил-6-{[6-(1Н-пиразол-1-ил)пиридин-3-ил]метил}-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-b]пиридин-7-амин, соль с трифторуксусной кислотой

25 Указанное соединение получают исходя из **промежуточного соединения 20а** 6-[(6-гидразинилпиридин-3-ил)метил]-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-b]пиридин-7-амин и 1,1,3,3-тетраметоксипропана, используя соляную кислоту

взамен уксусной кислоты. Смесь очищают с помощью хроматографии с обращенной фазой - ВЭЖХ (модификатор: трифторуксусная кислота).

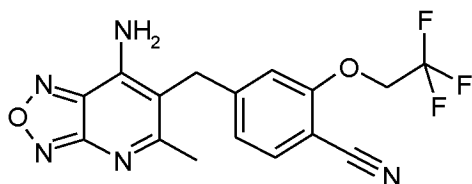
Выход: 74 мг (95 % от теории).

Масс-спектрометрия (ESI^+): $m/z = 308 [\text{M}+\text{H}]^+$.

5 ВЭЖХ (Метод 3): Время удержания = 0.829 мин.

Методика 21

Соединение 21.1



4-((7-Амино-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-*b*]пиридин-6-ил)метил)-2-

10 (2,2,2-трифторэтокс)бензонитрил

Соединение 4.31 4-((7-амино-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-*b*]пиридин-6-ил)метил)-2-фторбензонитрил (25.00 мг; 0.088 ммоль), 2,2,2-трифторэтанол (0.500 мл; 6.945 ммоль) и карбонат цезия (71.89 мг; 0.221 ммоль) растворяют в 1 мл тетрагидрофурана. Смесь перемешивают при 100°C в течение 30 минут.

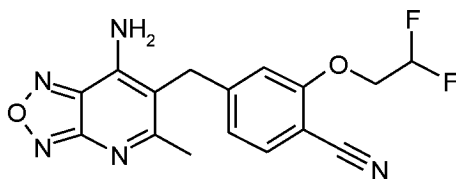
15 Смесь очищают с помощью хроматографии с обращенной фазой - ВЭЖХ (модификатор: гидроксид аммония).

Выход: 20 мг (62 % от теории).

Масс-спектрометрия (ESI^+): $m/z = 364 [\text{M}+\text{H}]^+$.

ВЭЖХ (Метод 1): Время удержания = 0.959 мин.

20 **Соединение 21.2**



4-((7-Амино-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-*b*]пиридин-6-ил)метил)-2-(2,2-дифторэтокси)бензонитрил

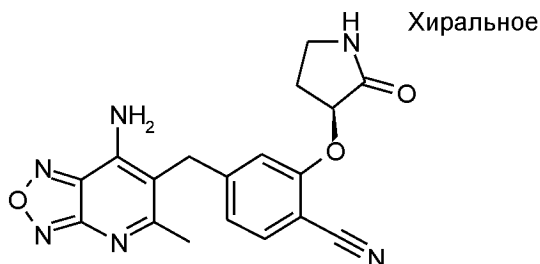
По аналогии с синтезом **соединения 21.1** следующее соединение получают исходя из **соединения 4.31** 4-((7-амино-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-*b*]пиридин-6-ил)метил)-2-фторбензонитрила и 2,2-дифторэтанола.

Выход: 18 мг (59 % от теории).

Масс-спектрометрия (ESI^+): $m/z = 346 [\text{M}+\text{H}]^+$.

ВЭЖХ (Метод 1): Время удержания = 0.918 мин.

Соединение 21.3



5 4-((7-Амино-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-*b*]пиридин-6-ил}метил)-2-
{[(3*S*)-2-оксопирролидин-3-ил]окси}бензонитрил

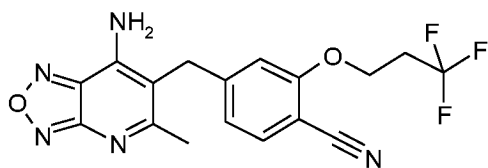
По аналогии с синтезом **соединения 21.1** следующее соединение получают исходя из **соединения 4.31** 4-((7-амино-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-*b*]пиридин-6-ил}метил)-2-фторбензонитрила и (S)-3-гидроксипирролидин-2-она.

Выход: 17 мг (53 % от теории).

10 Масс-спектрометрия (ESI⁺): $m/z = 365$ [M+H]⁺.

ВЭЖХ (Метод 1): Время удержания = 0.761 мин.

Соединение 21.4



15 4-((7-Амино-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-*b*]пиридин-6-ил}метил)-2-
(3,3,3-трифторпропокси)бензонитрил

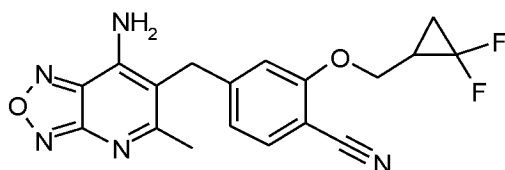
По аналогии с синтезом **соединения 21.1** следующее соединение получают исходя из **соединения 4.31** 4-((7-амино-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-*b*]пиридин-6-ил}метил)-2-фторбензонитрила и 3,3,3-трифтор-1-пропанола.

Выход: 11 мг (33 % от теории).

20 Масс-спектрометрия (ESI⁺): $m/z = 378$ [M+H]⁺.

ВЭЖХ (Метод 1): Время удержания = 0.920 мин.

Соединение 21.5



4-({7-Амино-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-b]пиридин-6-ил}метил)-2-[(2,2-дифторциклопропил)метокси]бензонитрил

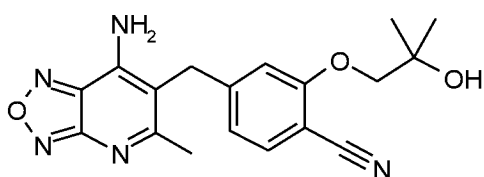
По аналогии с синтезом **соединения 21.1** следующее соединение получают исходя из **соединения 4.31** 4-({7-амино-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-b]пиридин-6-ил}метил)-2-фторбензонитрила и (2,2-дифторциклопропил)метанола.

Выход: 18 мг (56 % от теории).

Масс-спектрометрия (ESI⁺): m/z = 372 [M+H]⁺.

ВЭЖХ (Метод 1): Время удержания = 0.918 мин.

Соединение 21.6



4-({7-Амино-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-b]пиридин-6-ил}метил)-2-(2-гидрокси-2-метилпропокси)бензонитрил

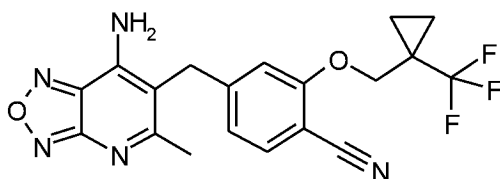
По аналогии с синтезом **соединения 21.1** следующее соединение получают исходя из **соединения 4.31** 4-({7-амино-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-b]пиридин-6-ил}метил)-2-фторбензонитрила и 2-метилпропан-1,2-диола.

Выход: 11 мг (35 % от теории).

Масс-спектрометрия (ESI⁺): m/z = 354 [M+H]⁺.

ВЭЖХ (Метод 1): Время удержания = 0.829 мин.

Соединение 21.7



4-({7-Амино-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-b]пиридин-6-ил}метил)-2-{[1-(трифторметил)циклопропил]метокси}бензонитрил

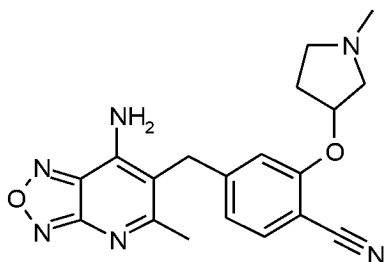
По аналогии с синтезом **соединения 21.1** следующее соединение получают исходя из **соединения 4.31** 4-({7-амино-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-b]пиридин-6-ил}метил)-2-фторбензонитрила и [1-(трифторметил)циклопропил]метанола.

Выход: 15 мг (43 % от теории).

Масс-спектрометрия (ESI^+): $m/z = 404 [\text{M}+\text{H}]^+$.

ВЭЖХ (Метод 1): Время удержания = 0.977 мин.

Соединение 21.8



5 4-((7-Амино-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-*b*]пиридин-6-илметил)-2-(1-метилпирролидин-3-илокси)-бензонитрил

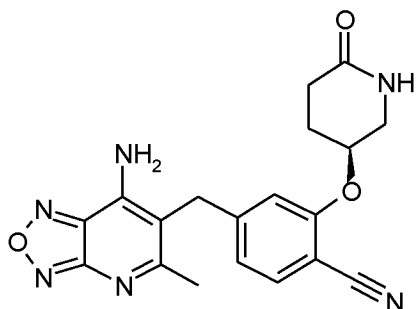
По аналогии с синтезом **соединения 21.1** следующее соединение получают исходя из **соединения 4.31** 4-((7-амино-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-*b*]пиридин-6-ил)метил)-2-фторбензонитрила и 1-метилпирролидин-3-ола. Диметилсульфоксид используют взамен тетрагидрофурана, и бутилат калия используют взамен карбоната цезия.

Выход: 12 мг (37 % от теории).

Масс-спектрометрия (ESI^+): $m/z = 365 [\text{M}+\text{H}]^+$.

ВЭЖХ (Метод 1): Время удержания = 0.828 мин.

Соединение 21.9



15 4-((7-Амино-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-*b*]пиридин-6-ил)метил)-2-[[*(3S)*]-6-оксопиперидин-3-ил]окси}бензонитрил

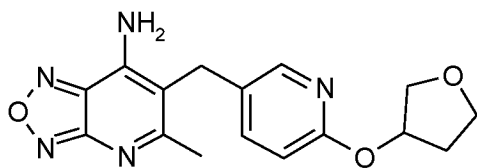
По аналогии с синтезом **соединения 21.1** следующее соединение получают исходя из **соединения 4.31** 4-((7-амино-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-*b*]пиридин-6-ил)метил)-2-фторбензонитрила и (*S*)-5-гидроксипиперидин-2-она.

Выход: 6 мг (18 % от теории).

Масс-спектрометрия (ESI^+): $m/z = 379 [\text{M}+\text{H}]^+$.

ВЭЖХ (Метод 1): Время удержания = 0.759 мин.

Соединение 21.10



5-Метил-6-{[6-(оксолан-3-илокси)пиридин-3-ил]метил}-
[1,2,5]оксадиазоло[3,4-*b*]пиридин-7-амин

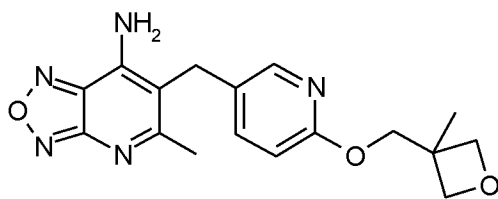
- 5 По аналогии с синтезом **соединения 21.1** следующее соединение получают исходя из **соединения 4.4** 6-[(6-фторпиридин-3-ил)метил]-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-*b*]пиридин-7-амин и 3-гидрокситетрагидрофурана.

Выход: 4 мг (10 % от теории).

Масс-спектрометрия (ESI⁺): $m/z = 328$ [M+H]⁺.

- 10 ВЭЖХ (Метод 5): Время удержания = 0.61 мин.

Соединение 21.11



5-Метил-6-({6-[(3-метилоксетан-3-ил)метокси]пиридин-3-ил}метил)-
[1,2,5]оксадиазоло[3,4-*b*]пиридин-7-амин

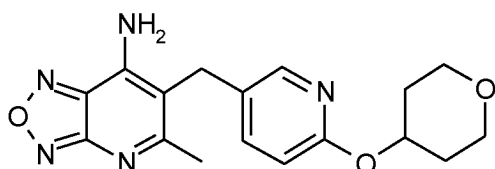
- 15 По аналогии с синтезом **соединения 21.1** следующее соединение получают исходя из **соединения 4.4** 6-[(6-фторпиридин-3-ил)метил]-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-*b*]пиридин-7-амин, 3-метил-3-оксетанметанола и гидрида натрия взамен карбоната цезия.

Выход: 38 мг (58 % от теории).

- 20 Масс-спектрометрия (ESI⁺): $m/z = 342$ [M+H]⁺.

ВЭЖХ (Метод 14): Время удержания = 0.63 мин.

Соединение 21.12



5-Метил-6-[6-(тетрагидропиран-4-илокси)-пиридин-3-илметил]-
[1,2,5]оксадиазоло[3,4-*b*]пиридин-7-иламин

- 25

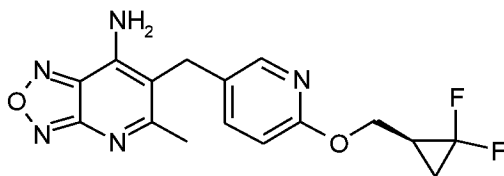
По аналогии с синтезом **соединения 21.1** следующее соединение получают исходя из **соединения 4.4** 6-[(6-фторпиридин-3-ил)метил]-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-b]пиридин-7-амин, тетрагидро-4Н-пиран-4-ола и гидрида натрия взамен карбоната цезия. Перемешивают при комнатной температуре в течение ночи и затем в течение 4.5 ч при 90°C. Охлаждают, разбавляют метанолом и фильтруют. Смесь очищают с помощью хроматографии с обращенной фазой - ВЭЖХ (модификатор: трифторуксусная кислота).

Выход: 17 мг (27 % от теории).

Масс-спектрометрия (ESI⁺): m/z = 342 [M+H]⁺.

ВЭЖХ (Метод 13): Время удержания = 0.39 мин.

Соединение 21.13



6-[(6-{[(1R)-2,2-Дифторциклопропил]метокси}пиридин-3-ил)метил]-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-b]пиридин-7-амин

По аналогии с синтезом **соединения 21.1** следующее соединение получают исходя из **соединения 4.4** 6-[(6-фторпиридин-3-ил)метил]-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-b]пиридин-7-амин, [(1S)-2,2-дифторциклопропил]метанола и гидрида натрия взамен карбоната цезия. Перемешивают при 90°C в течение 5 ч, охлаждают и разбавляют метанолом. Смесь очищают с помощью хроматографии с обращенной фазой - ВЭЖХ (модификатор: гидроксид аммония).

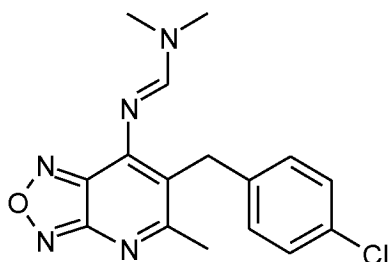
Выход: 21 мг (31 % от теории).

Масс-спектрометрия (ESI⁺): m/z = 348 [M+H]⁺.

ВЭЖХ (Метод 10): Время удержания = 0.78 мин.

Методика 22

Промежуточное соединение 22a



(E)-N'-{6-[(4-Хлорфенил)метил]-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-b]пиридин-7-ил}-N,N-диметилметанимидамид

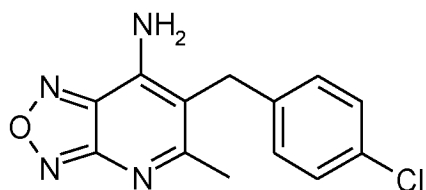
Промежуточное соединение 3g (E)-N'-(6-йод-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-b]пиридин-7-ил)-N,N-диметилметанимидамид (50 мг; 0.151 ммоль), 2-(4-хлорбензил)-4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан (0.076 мг; 0.302 ммоль) и карбонат цезия (147 мг; 0.453 ммоль) растворяют в 2 мл смеси тетрагидрофуран/вода (9/1). В смесь барботируют аргон и добавляют дихлорид [1,1'-бис(ди-*трет*-бутилфосфино)-ферроцен]палладия(II) (147 мг; 0.453 ммоль), и смесь перемешивают при 80°C в течение 18 ч. Смесь очищают с помощью хроматографии на силикагеле (элюент: циклогексан/этилацетат 0% -> 80%).

Выход: 18 мг (37 % от теории).

Масс-спектрометрия (ESI⁺): m/z = 330 [M+H]⁺.

ВЭЖХ (Метод 1): Время удержания = 1.101 мин.

Соединение 22.1



6-[(4-Хлорфенил)метил]-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-b]пиридин-7-амин

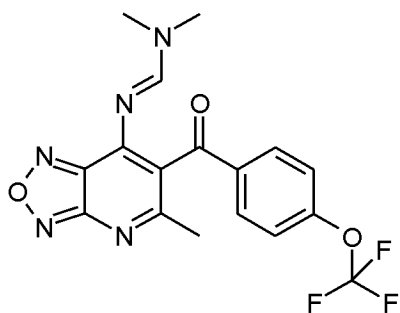
Промежуточное соединение 22a (E)-N'-{6-[(4-хлорфенил)метил]-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-b]пиридин-7-ил}-N,N-диметилметанимидамид (18.00 мг; 0.05 ммоль) растворяют в 10 мл метанола, добавляют 1 мл конц. соляной кислоты и смесь перемешивают в течение 18 ч при 50°C. Растворитель упаривают и остаток очищают с помощью хроматографии с обращенной фазой (модификатор: гидроксид аммония).

Выход: 13 мг (86 % от теории).

Масс-спектрометрия (ESI⁺): m/z = 275 [M+H]⁺.

ВЭЖХ (Метод 1): Время удержания = 0.937 мин.

Промежуточное соединение 22b



(E)-N,N-Диметил-N'-{5-метил-6-[4-(трифторметокси)бензоил]-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-b]пиридин-7-ил}метанимидаид

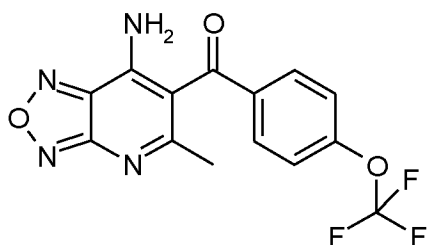
Реакцию проводят в атмосфере аргона. К смеси **промежуточного**
соединения 3g (E)-N'-{(6-йод-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-b]пиридин-7-ил)-
 N,N-диметилметанимидаид (100 мг; 0.30 ммоль), [4-(
 трифторметокси)фенил]бороновой кислоты (124.38 мг; 0.60 ммоль), карбоната
 калия (127.77 мг; 0.91 ммоль) и гексакARBонилмолибдена (122.03 мг; 0.45 ммоль)
 в 4.5 мл анизол добавляют PEPPSI-IPrTM катализатор дихлорид [1,3-бис(2,6-
 диизопропилфенил)имидазол-2-илиден](3-хлорпиридил)палладия(II) (21 мг; 0.03
 ммоль) и перемешивают в течение 45 минут при 140°C в микроволновой печи.
 Анизол удаляют и остаток фильтруют через Alox и промывают этилацетатом.
 Органический слой концентрируют при пониженном давлении и очищают с
 помощью хроматографии с обращенной фазой (модификатор: гидроксид
 аммония).

Выход: 6.0 мг (5 % от теории).

Масс-спектрометрия (ESI⁺): m/z = 394 [M+H]⁺.

ВЭЖХ (Метод 1): Время удержания = 1.083 мин.

Соединение 22.2



5-Метил-6-[4-(трифторметокси)бензоил]-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-b]пиридин-7-амин

Промежуточное соединение 22b (E)-N,N-диметил-N'-{5-метил-6-[4-(
 трифторметокси)бензоил]-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-b]пиридин-7-
 ил}метанимидаид (10 мг; 0.03 ммоль) растворяют в 5 мл метанола и добавляют

0.5 мл конц. HCl. Смесь перемешивают в течение 2 часов при 60 °С. Реакцию гасят с помощью NaHCO₃ (насыщенный водный раствор) и три раза экстрагируют этилацетатом. Органический слой сушат и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью хроматографии с
5 обращенной фазой (модификатор: гидроксид аммония).

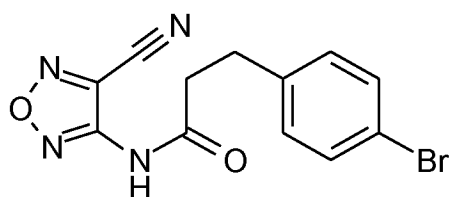
Выход: 5.2 мг (60 % от теории).

Масс-спектрометрия (ESI⁺): m/z = 339 [M+H]⁺.

ВЭЖХ (Метод 1): Время удержания = 0.963 мин.

Методика 23

Промежуточное соединение 23.1a



3-(4-Бромфенил)-N-(4-циано-1,2,5-оксадиазол-3-ил)пропанамид

4-Амино-1,2,5-оксадиазол-3-карбонитрил (200 мг; 1.82 ммоль) вносят в 5 мл тетрагидрофурана и триэтиламина (505 мкл; 3.63 ммоль). Добавляют 3-(4-
15 бромфенил)пропановую кислоту (0.416; 1.8 ммоль) и перемешивают при комнатной температуре в течение нескольких минут.

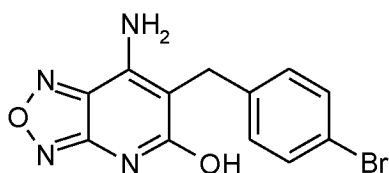
Добавляют циклический ангидрид 1-пропанфосфоновой кислоты (PPA 50% в этилацетате) (1.89 мл; 3.18 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение ночи смесь разбавляют этилацетатом и промывают с
20 помощью NaHCO₃ (насыщенный водный раствор), водой и соляным раствором. Органический слой сушат и концентрируют при пониженном давлении. Остаток растворяют в диоксане и лиофилизируют.

Выход: 174 мг (30 % от теории).

Масс-спектрометрия (ESI⁻): m/z = 320 [M-H]⁻.

ВЭЖХ (Метод 3): Время удержания = 1.059 мин.

Промежуточное соединение 23.1b



7-Амино-6-[(4-бромфенил)метил]-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-b]пиридин-5-ол

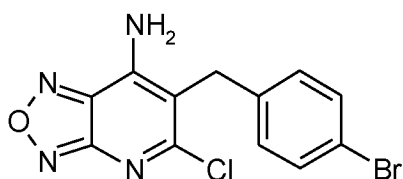
Смесь **промежуточного соединения 23.1a** [3-(4-бромфенил)-N-(4-циано-1,2,5-оксадиазол-3-ил)пропанамида] (120 мг; 0.37 ммоль) и 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ена (DBU) (171 мг; 1.12 ммоль) в 3 мл диметилсульфоксида перемешивают при 140°C в течение ночи. Смесь очищают с помощью хроматографии с обращенной фазой (модификатор: гидроксид аммония).

Выход: 50 мг (42% от теории).

Масс-спектрометрия (ESI⁻): m/z = 320 [M-H]⁻.

ВЭЖХ (Метод 3): Время удержания = 0.916 мин.

Соединение 23.1



6-[(4-Бромфенил)метил]-5-хлор-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-b]пиридин-7-амин

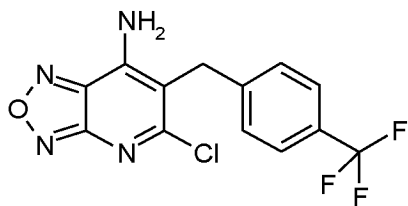
Промежуточное соединение 23.1b [7-амино-6-[(4-бромфенил)метил]-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-b]пиридин-5-ол] (50 мг; 0.16 ммоль) и 2 мл оксихлорида фосфора перемешивают при 100°C в течение 1 часа. Остаток очищают с помощью хроматографии с обращенной фазой (модификатор: трифторуксусная кислота).

Выход: 0.21 г (40 % от теории).

Масс-спектрометрия (ESI⁺): m/z = 339 [M+H]⁺.

ВЭЖХ (Метод 3): Время удержания = 1.089 мин.

Соединение 23.2



5-Хлор-6-{[4-(трифторметил)фенил]метил}-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-b]пиридин-7-амин

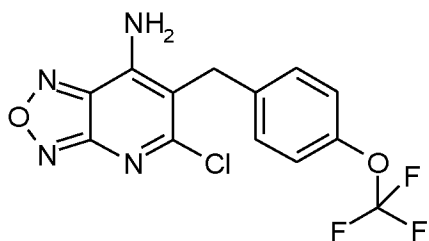
По аналогии с синтезом **соединения 23.1** следующее соединение получают исходя из 4-амино-1,2,5-оксадиазол-3-карбонитрила и 3-[4-(трифторметил)фенил]пропановой кислоты.

Выход: 24 мг (76 % от теории).

Масс-спектрометрия (ESI⁺): m/z = 329 [M+H]⁺.

ВЭЖХ (Метод 3): Время удержания = 1.100 мин.

Соединение 23.3



5 5-Хлор-6-{{[4-(трифторметокси)фенил]метил}-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-b]пиридин-7-амин}

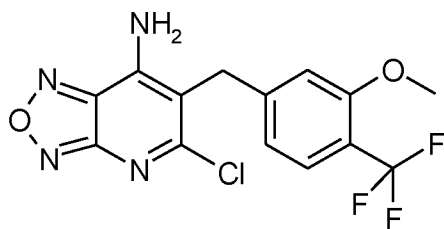
По аналогии с синтезом **соединения 23.1** следующее соединение получают исходя из 4-амино-1,2,5-оксадиазол-3-карбонитрила и 3-[4-(трифторметокси)фенил]пропановой кислоты.

10 Выход: 26 мг (74 % от теории).

Масс-спектрометрия (ESI⁺): m/z = 345 [M+H]⁺.

ВЭЖХ (Метод 3): Время удержания = 1.117 мин.

Соединение 23.4



15 5-Хлор-6-{{[3-метокси-4-(трифторметил)фенил]метил}-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-b]пиридин-7-амин}

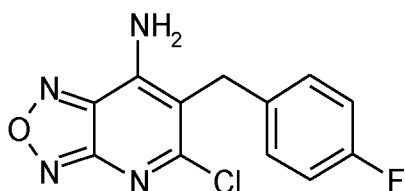
По аналогии с синтезом **соединения 23.1** следующее соединение получают исходя из 4-амино-1,2,5-оксадиазол-3-карбонитрила и 3-[3-метокси-4-(трифторметил)фенил]пропановой кислоты.

20 Выход: 4.7 мг (4 % от теории).

Масс-спектрометрия (ESI⁺): m/z = 359 [M+H]⁺.

ВЭЖХ (Метод 3): Время удержания = 1.048 мин.

Соединение 23.5



5-Хлор-6-[(4-фторфенил)метил]-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-*b*]пиридин-7-амин

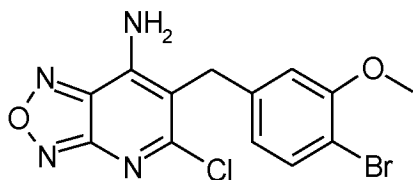
По аналогии с синтезом **соединения 23.1** следующее соединение получают исходя из 4-амино-1,2,5-оксадиазол-3-карбонитрила и 3-(4-фторфенил)пропановой кислоты.

Выход: 19.8 мг (35 % от теории).

Масс-спектрометрия (ESI⁺): $m/z = 279$ [M+H]⁺.

ВЭЖХ (Метод 3): Время удержания = 1.006 мин.

Соединение 23.6



6-[(4-Бром-3-метоксифенил)метил]-5-хлор-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-*b*]пиридин-7-амин

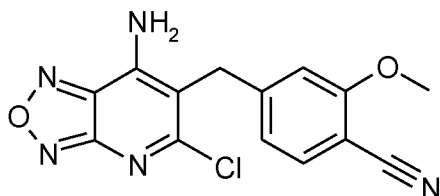
По аналогии с синтезом **соединения 23.1** следующее соединение получают исходя из 4-амино-1,2,5-оксадиазол-3-карбонитрила и 3-(4-бром-3-метоксифенил)пропановой кислоты.

Выход: 12.6 мг (80 % от теории).

Масс-спектрометрия (ESI⁺): $m/z = 369$ [M+H]⁺.

ВЭЖХ (Метод 3): Время удержания = 1.063 мин.

Соединение 23.7



4-((7-Амино-5-хлор-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-*b*]пиридин-6-ил)метил)-2-метоксибензонитрил

По аналогии с синтезом **соединения 23.1** следующее соединение получают исходя из 4-амино-1,2,5-оксадиазол-3-карбонитрила и 3-(4-циано-3-метоксифенил)пропановой кислоты.

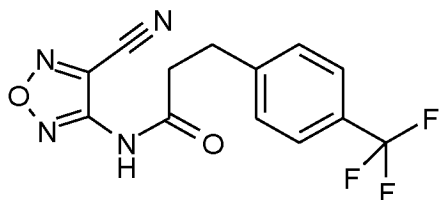
Выход: 3.5 мг (19 % от теории).

Масс-спектрометрия (ESI⁺): m/z = 316 [M+H]⁺.

ВЭЖХ (Метод 2): Время удержания = 0.851 мин.

Методика 24

5 Промежуточное соединение 24а



N-(4-Циано-1,2,5-оксадиазол-3-ил)-3-[4-(трифторметил)фенил]пропанамид

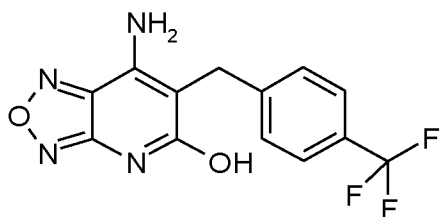
10 Циклический ангидрид 1-пропанфосфоновой кислоты (PPA 50% в этилацетате) (23.66 мл; 39.75 ммоль) и 3-[4-(трифторметил)фенил]пропановую кислоту (4.955 г; 22.71 ммоль) перемешивают в течение 15 минут при комнатной температуре. Добавляют 4-амино-1,2,5-оксадиазол-3-карбонитрил (2.5 г; 22.11 ммоль). Этилацетат удаляют при пониженном давлении и остаток перемешивают в течение 2 часов при 90 °С. Реакцию гасят ледяной водой, осадок отфильтровывают и сушат.

15 Выход: 6.97 г (99 % от теории).

Масс-спектрометрия (ESI⁺): m/z = 309 [M-H]⁺.

ВЭЖХ (Метод 3): Время удержания = 1.071 мин.

Промежуточное соединение 24b



20 7-Амино-6-{[4-(трифторметил)фенил]метил}-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-b]пиридин-5-ол

25 Смесь промежуточного соединения 24а N-(4-циано-1,2,5-оксадиазол-3-ил)-3-[4-(трифторметил)фенил]пропанамид (6.97 г; 22.47 ммоль) и 1,8-дизабицикло[5.4.0]ундец-7-ена (DBU) (8.40 мл; 56.17 ммоль) в 200 мл диметилсульфоксида перемешивают при 140°C в течение 18 часов. Реакцию гасят ледяной водой и подкисляют с помощью HCl (1 М водный раствор).

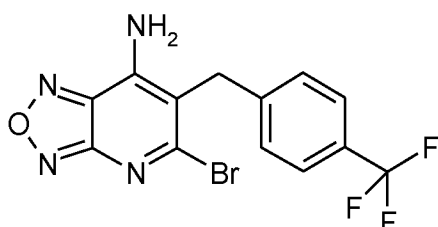
Осадок отфильтровывают и сушат. Смесь очищают с помощью хроматографии на силикагеле (элюент: циклогексен/этилацетат 0 -> 50%).

Выход: 3.4 г (49% от теории).

Масс-спектрометрия (ESI^+): $m/z = 311 [M+H]^+$.

5 ВЭЖХ (Метод 3): Время удержания = 0.954 мин.

Соединение 24.1



5-Бром-6-{{4-(трифторметил)фенил}метил}-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-b]пиридин-7-амин

10 **Промежуточное соединение 24b** 7-амино-6-{{4-(трифторметил)фенил}метил}-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-b]пиридин-5-ол (1.5 г; 4.84 ммоль) и 5 мл оксидибромида фосфора перемешивают при 90°C в течение 45 минут. Реакцию гасят водой, три раза экстрагируют этилацетатом, сушат и концентрируют при пониженном давлении. Смесь очищают с помощью

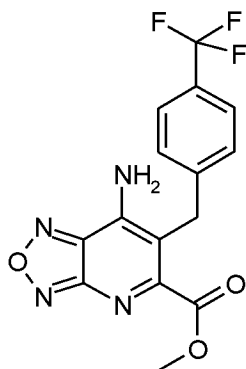
15 хроматографии на силикагеле (элюент: циклогексен/этилацетат 0 -> 50%).

Выход: 1.40 г (77 % от теории).

Масс-спектрометрия (ESI^+): $m/z = 373 [M+H]^+$.

ВЭЖХ (Метод 3): Время удержания = 1.106 мин.

Промежуточное соединение 24c



20 Метил 7-амино-6-{{4-(трифторметил)фенил}метил}-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксилат

Соединение 24.1 5-бром-6-{{4-(трифторметил)фенил}метил}-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-b]пиридин-7-амин (400 мг; 1.07 ммоль), ацетат натрия

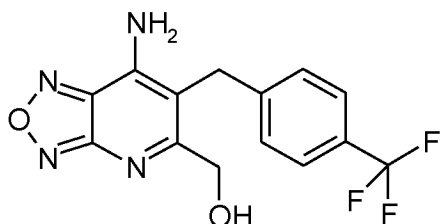
(203 мг; 2.48 ммоль) и 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцендихлорпалладий(II) (20.3 мг; 0.03 ммоль) растворяют в 15 мл метанола. Реакционную смесь перемешивают в атмосфере СО при давлении 5 бар в течение 2 дней при комнатной температуре. Смесь очищают с помощью хроматографии на силикагеле (элюент: циклогексен/этилацетат 0 -> 40%).

Выход: 200 мг (53 % от теории).

Масс-спектрометрия (ESI⁺): m/z = 353 [M+H]⁺.

ВЭЖХ (Метод 3): Время удержания = 1.023 мин.

Соединение 24.2



(7-Амино-6-{[4-(трифторметил)фенил]метил}-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-b]пиридин-5-ил)метанол

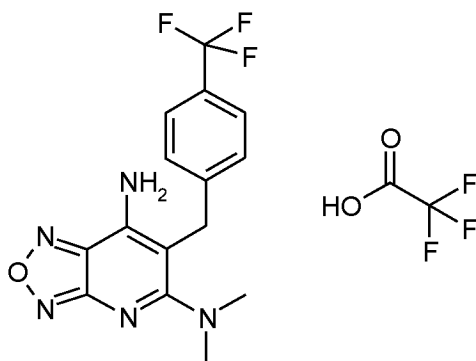
Промежуточное соединение 24с метил 7-амино-6-{[4-(трифторметил)фенил]метил}-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксилат (250 мг; 0.71 ммоль) растворяют в 2 мл толуола и 4 мл тетрагидрофурана. При 0°C добавляют бис(2-метоксиэтокси)алюмогидрид натрия ((Red-Al) 65% в толуоле; 0.43 мл; 1.42 ммоль) и перемешивают в течение 2 часов при 0°C. В реакционную смесь прикапывают раствор тартрата натрия-калия и водный слой три раза экстрагируют этилацетатом, сушат и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью хроматографии с обращенной фазой (модификатор: трифторуксусная кислота) и с помощью хроматографии с обращенной фазой (модификатор: гидроксид аммония).

Выход: 31 мг (13 % от теории).

Масс-спектрометрия (ESI⁺): m/z = 325 [M+H]⁺.

ВЭЖХ (Метод 1): Время удержания = 0.945 мин.

Соединение 24.3



N5,N5-Диметил-6-{[4-(трифторметил)фенил]метил}-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-b]пиридин-5,7-диамин, соль с трифторуксусной кислотой

Соединение 24.1 5-бром-6-{[4-(трифторметил)фенил]метил}-

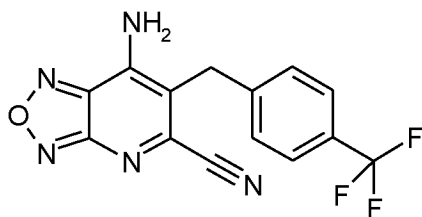
5 [1,2,5]оксадиазоло[3,4-b]пиридин-7-амин] (100 мг; 0.27 ммоль), цианид цинка (31.5 мг; 0.27 ммоль) и 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен (6.56 мг; 0.01 ммоль) растворяют в 1 мл N,N-диметилацетамида, перемешивают в течение 1.5 ч при 150°C и в течение 1.5 ч при 180°C. Смесь очищают с помощью хроматографии на силикагеле (элюент: циклогексен/этилацетат 0 -> 500%) и с помощью хроматографии с обращенной фазой (модификатор: трифторуксусная кислота).

Выход: 17 мг (14 % от теории).

Масс-спектрометрия (ESI⁺): m/z = 338 [M+H]⁺.

ВЭЖХ (Метод 3): Время удержания = 1.071 мин.

Соединение 24.4



7-Амино-6-{[4-(трифторметил)фенил]метил}-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-b]пиридин-5-карбонитрил

Соединение 24.1 5-бром-6-{[4-(трифторметил)фенил]метил}-

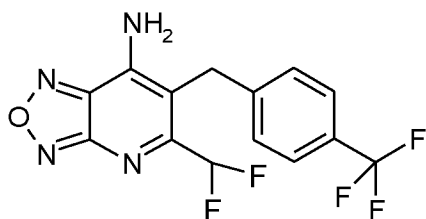
20 [1,2,5]оксадиазоло[3,4-b]пиридин-7-амин (50 мг; 0.13 ммоль) и цианид калия (10.5 мг; 0.16 ммоль) растворяют в 0.5 мл N-метилпирролидина и перемешивают в течение 30 минут при 130°C. Реакционную смесь очищают с помощью хроматографии с обращенной фазой (модификатор: трифторуксусная кислота).

Выход: 12.7 мг (30 % от теории).

Масс-спектрометрия (ESI⁺): m/z = 320 [M+H]⁺.

ВЭЖХ (Метод 3): Время удержания = 1.062 мин.

Соединение 24.5



5 5-(Дифторметил)-6-{{[4-(трифторметил)фенил]метил}-
[1,2,5]оксадиазоло[3,4-*b*]пиридин-7-амин

Соединение 24.1 5-бром-6-{{[4-(трифторметил)фенил]метил}-

[1,2,5]оксадиазоло[3,4-*b*]пиридин-7-амин (100 мг; 0.27 ммоль) и этил 2-бром-2,2-
дифторацетат (130 мг; 0.64 ммоль) растворяют в 1 мл диметилсульфоксида и
добавляют бронзовый порошок (67.9 мг; 1.07 ммоль). Реакционную смесь
перемешивают в течение 5 часов при 50°C. Смесь фильтруют и фильтрат
очищают с помощью хроматографии с обращенной фазой (модификатор:
трифторуксусная кислота). Продукт растворяют в 4 мл метанола и добавляют
гидроксид натрия (1М водный раствор) (528 мкл; 0.53 ммоль). Реакционную
смесь перемешивают в течение 5 часов при комнатной температуре. Раствор
подкисляют трифторуксусной кислотой и очищают с помощью хроматографии с
обращенной фазой (модификатор: трифторуксусная кислота).

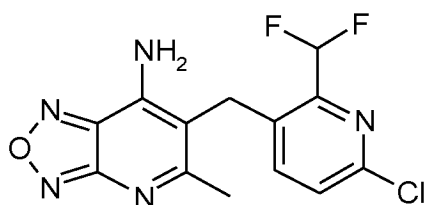
Выход: 37 мг (41 % от теории).

Масс-спектрометрия (ESI⁺): m/z = 345 [M+H]⁺.

ВЭЖХ (Метод 3): Время удержания = 1.090 мин.

Методика 25

Соединение 25.1



6-{{[6-Хлор-2-(дифторметил)пиридин-3-ил]метил}-5-метил-

[1,2,5]оксадиазоло[3,4-*b*]пиридин-7-амин

Соединение 4.18 6-[(6-хлорпиридин-3-ил)метил]-5-метил-

[1,2,5]оксадиазоло[3,4-*b*]пиридин-7-амин (350 мг; 1.27 ммоль) растворяют в 9 мл

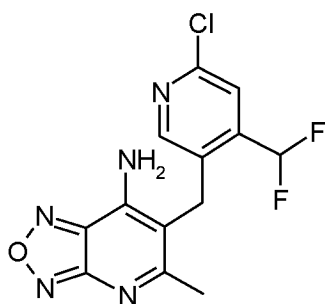
дихлорметана и 3 мл воды. Добавляют (дифторметансульфонилокси)цинкио дифторметансульфонат (1.123 г; 3.43 ммоль), трифторуксусную кислоту (102 мкл; 1.32 ммоль) и 2-метилпропан-2-пероксол (517 мг; 6.35 ммоль), и смесь перемешивают в течение 18 часов при комнатной температуре. Растворитель упаривают и остаток очищают с помощью хроматографии на силикагеле (элюент: циклогексен/этилацетат 0 -> 40%).

Выход: 53 г (13 % от теории).

Масс-спектрометрия (ESI^+): $m/z = 326 [\text{M}+\text{H}]^+$.

ВЭЖХ (Метод 1): Время удержания = 0.914 мин.

Соединение 25.2



6-([6-Хлор-4-(дифторметил)пиридин-3-ил]метил)-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-*b*]пиридин-7-амин

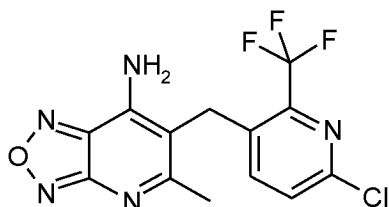
По аналогии с синтезом **соединения 25.1** следующее соединение получают исходя из **соединения 4.18** 6-[(6-хлорпиридин-3-ил)метил]-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-*b*]пиридин-7-амин и (дифторметансульфонилокси)цинкио дифторметансульфоната.

Выход: 30 мг (7 % от теории).

Масс-спектрометрия (ESI^+): $m/z = 326 [\text{M}+\text{H}]^+$.

ВЭЖХ (Метод 1): Время удержания = 0.892 мин.

Соединение 25.3



6-([6-Хлор-2-(трифторметил)пиридин-3-ил]метил)-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-*b*]пиридин-7-амин

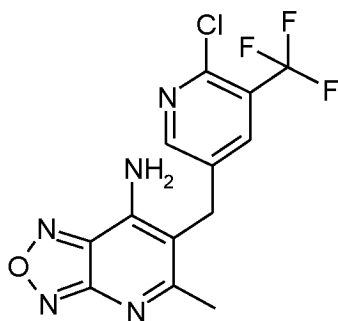
По аналогии с синтезом **соединения 25.1** следующее соединение получают исходя из **соединения 4.18** 6-[(6-хлорпиридин-3-ил)метил]-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-b]пиридин-7-амин и (трифторметансульфинилокси)цинкио трифторметансульфината.

5 Выход: 39.5 мг (9 % от теории).

Масс-спектрометрия (ESI^+): $m/z = 344$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

ВЭЖХ (Метод 1): Время удержания = 0.913 мин.

Соединение 25.4



10 6-[(6-Хлор-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил]-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-b]пиридин-7-амин

По аналогии с синтезом **соединения 25.1** следующее соединение получают исходя из **соединения 4.18** 6-[(6-хлорпиридин-3-ил)метил]-5-метил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-b]пиридин-7-амин и (трифторметансульфинилокси)цинкио трифторметансульфината.

15

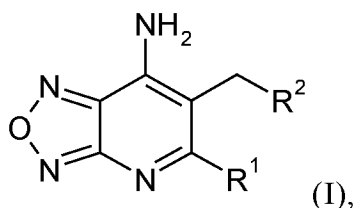
Выход: 16.0 мг (4 % от теории).

Масс-спектрометрия (ESI^+): $m/z = 344$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

ВЭЖХ (Метод 1): Время удержания = 0.942 мин.

ПЕРВОНАЧАЛЬНАЯ ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы



где

R^1 выбирают из группы, состоящей из Cl, Br, CN, CH_3 и $-N(CH_3)_2$,

где группа CH_3 необязательно замещена 1-3 атомами F или одной группой OH;

R^2 выбирают из группы, состоящей из:

а) фенильной, пиридин-3-ильной или пиридин-4-ильной группы, необязательно замещенной 1-3 заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, состоящей из F, Cl, Br, I, CN, C_{1-6} -алкила, C_{3-7} -циклоалкила, OH, $-O-(C_{1-6}$ -алкила), $-O-(C_{1-3}$ -алкил)-(C_{3-7} -циклоалкила), $-O-(C_{1-3}$ -алкил)-гетероциклила, $-O-(C_{3-7}$ -циклоалкила), $-O$ -гетероциклила, $-S-(C_{1-3}$ -алкила), $-SO-(C_{1-3}$ -алкила), $-SO_2-(C_{1-3}$ -алкила), $-C(=O)-NR^{N1}R^{N2}$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)-O-(C_{1-4}$ -алкила) и $-N=S(=O)(C_{1-3}$ -алкила) $_2$ и гетероарила,

где R^{N1} выбирают из группы, состоящей из H, C_{1-6} -алкила, $-(C_{1-3}$ -алкил)-(C_{3-7} -циклоалкила), $-(C_{1-3}$ -алкил)-гетероциклила, $-(C_{1-3}$ -алкил)-гетероарила, C_{3-7} -циклоалкила, гетероциклила и гетероарила;

и R^{N2} означает H или C_{1-4} -алкил, и

где каждая алкильная группа необязательно замещена 1-3 атомами F или одной группой OH, CN, COOH или $-C(=O)-NH_2$;

где каждая циклоалкильная группа необязательно замещена одним или двумя атомами F и/или одной группой CN, COOH, $-C(=O)-NH_2$ или $-CH_3$, которая необязательно замещена 1-3 атомами F или одной группой OH;

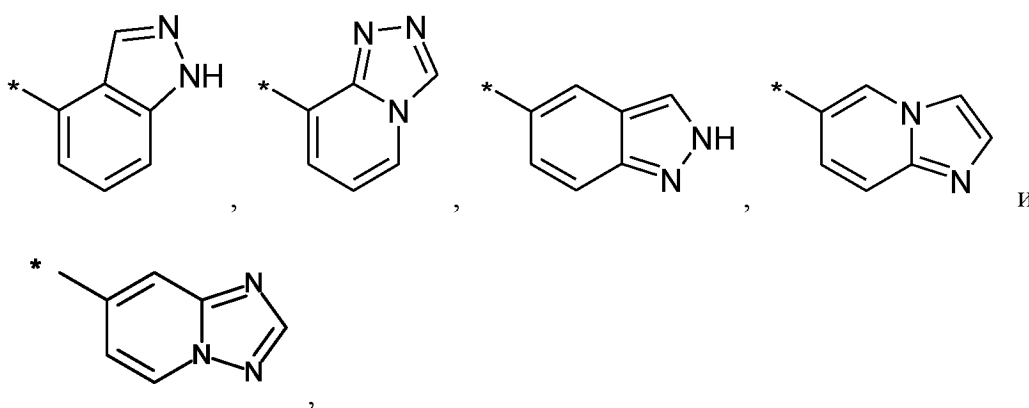
где каждую гетероциклильную группу выбирают из моно- или спироциклической 4-7-членной циклоалкильной группы, в которой 1, 2 или 3 группы CH_2 независимо друг от друга заменены на O, S, NH или C=O, и

где каждая гетероциклильная группа необязательно замещена 1 или 2 заместителями, независимо друг от друга выбранными из F, CN, OH и C_{1-3} -алкила,

где каждую гетероарильную группу выбирают из 5-членного ароматического цикла, содержащего 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, или из 6-членного ароматического цикла, содержащего 1 или 2 N, и

5 где каждая гетероарильная группа необязательно замещена 1 или 2 заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, состоящей из F, CN и C₁₋₃-алкила, который необязательно замещен одним или несколькими атомами F;

10 б) бициклического гетероарила, выбранного из группы, состоящей из следующих:



каждый из которых необязательно замещен одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из Cl, C₁₋₃-алкила, циклопропила, -O-(C₁₋₃-алкила-), -C(=O)-O-(C₁₋₄-алкила) и гетероарила,

15 где каждая алкильная группа необязательно замещена 1-3 атомами F;

где каждую гетероарильную группу выбирают из 5-членного ароматического цикла, содержащего 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S; и

20 где каждая гетероарильная группа необязательно замещена 1 или 2 группами CH₃ или одной группой CN;

где каждая из вышеупомянутых алкильных групп может быть замещена одним или несколькими атомами F;

или его соль.

2. Соединение формулы (I) по пункту 1, где группу R^2 независимо друг от друга выбирают из группы, состоящей из:

а1) фенильной группы, необязательно замещенной 1-3 заместителями R^3 , независимо друг от друга выбранными из группы R^3 -G2, состоящей из F, Cl, Br, I, CN, C_{1-6} -алкила, OH, -O-(C_{1-6} -алкила-), -O-(C_{1-3} -алкил)-(C₃₋₇-циклоалкила), -O-гетероциклила, -S-(C_{1-3} -алкила), -SO-(C_{1-3} -алкила), -SO₂-(C_{1-3} -алкила), -C(=O)-NR^{N1}R^{N2}, -C(=O)OH, -C(=O)-O-(C_{1-4} -алкила) и -N=S(=O)(C_{1-3} -алкила)₂;

где R^{N1} выбирают из группы, состоящей из H, C_{1-6} -алкила, -(C_{1-3} -алкил)-(C₃₋₇-циклоалкила), -(C_{1-3} -алкил)-гетероциклила, -(C_{1-3} -алкил)-гетероарила, C₃₋₇-циклоалкила, гетероциклила и гетероарила;

и R^{N2} означает H или C_{1-4} -алкил, и

где каждая алкильная группа необязательно замещена 1-3 атомами F или одной группой OH или CN;

где каждая циклоалкильная группа необязательно замещена одним или двумя атомами F или одной группой -CH₃, которая необязательно замещена 1-3 атомами F или одной группой OH;

где каждую гетероциклильную группу выбирают из моно- или спироциклической 4-7-членной циклоалкильной группы, в которой 1, 2 или 3 группы CH₂ независимо друг от друга заменены на O, S, NH или C=O, и

где каждая гетероциклильная группа необязательно замещена 1 или 2 заместителями, независимо друг от друга выбранными из F, OH и C_{1-3} -алкила,

где каждую гетероарильную группу выбирают из 5-членного ароматического цикла, содержащего 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, или из 6-членного ароматического цикла, содержащего 1 или 2 N, и

где каждая гетероарильная группа необязательно замещена 1 или 2 заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, состоящей из F, CN и C_{1-3} -алкила, который необязательно замещен одним или несколькими атомами F;

а2) пиридин-3-ильной или пиридин-4-ильной группы, необязательно замещенной 1-3 заместителями R^3 , независимо друг от друга выбранными из группы R^3 -G3, состоящей из F, Cl, Br, I, CN, C_{1-6} -алкила, C₃₋₇-циклоалкила, OH, -O-(C_{1-6} -алкила), -O-(C_{1-3} -алкил)-(C₃₋₇-циклоалкила), -O-(C_{1-3} -алкил)-гетероциклила, -O-(C₃₋₇-циклоалкила), -O-гетероциклила и гетероарила,

где каждая алкильная группа необязательно замещена 1-3 атомами F или одной группой OH, CN, COOH или $-C(=O)-NH_2$;

где каждая циклоалкильная группа необязательно замещена одним или двумя атомами F и/или одной группой CN, COOH, $-C(=O)-NH_2$ или $-CH_3$,

5 которая необязательно замещена 1-3 атомами F или одной группой OH;

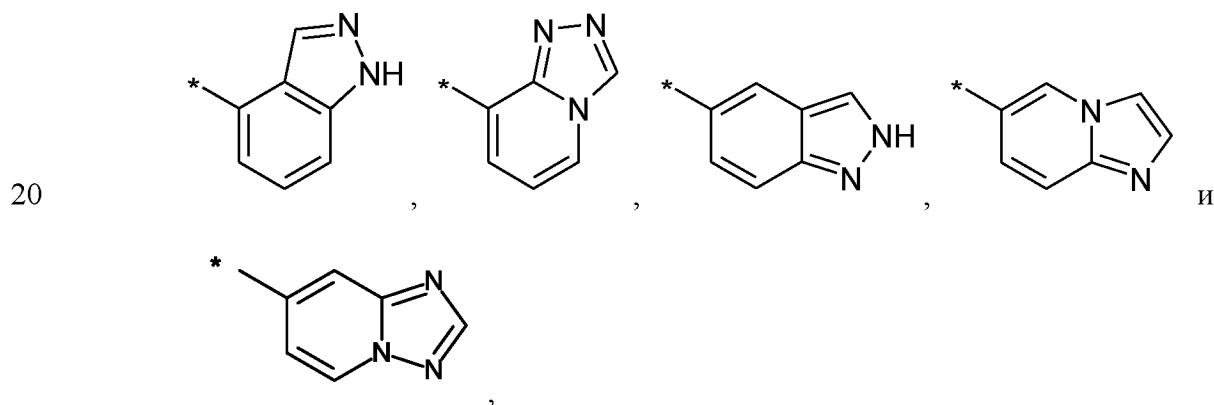
где каждую гетероциклическую группу выбирают из моно- или спироциклической 4-7-членной циклоалкильной группы, в которой 1, 2 или 3 группы CH_2 независимо друг от друга заменены на O, S, NH или C=O, и

10 где каждая гетероциклическая группа необязательно замещена 1 или 2 заместителями, независимо друг от друга выбранными из CN и C_{1-3} -алкила,

где каждую гетероарильную группу выбирают из 5-членного ароматического цикла, содержащего 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, и

15 где каждая гетероарильная группа необязательно замещена 1 или 2 заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, состоящей из CN и C_{1-3} -алкила, который необязательно замещен одним или несколькими атомами F; или

b) бициклического гетероарила, выбранного из группы, состоящей из следующих:



каждый из которых необязательно замещен одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из Cl, C_{1-3} -алкила, циклопропила, $-O-(C_{1-3}$ -алкил-), $-C(=O)-O-(C_{1-4}$ -алкила) и гетероарила,

25 где каждая алкильная группа необязательно замещена 1-3 атомами F;

где каждую гетероарильную группу выбирают из 5-членного ароматического цикла, содержащего 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S; и

где каждая гетероарильная группа обязательно замещена 1 или 2 группами CH_3 или одной группой CN .

3. Соединение формулы (I) по пункту 2, где группу R^2 независимо друг от друга выбирают из группы, состоящей из:

a1) фенильной группы, обязательно замещенной 1-3 заместителями R^3 , независимо друг от друга выбранными из группы $\text{R}^3\text{-G4}$, состоящей из F, Cl, Br, I, CN, CH_3 , OH, $-\text{O}-(\text{C}_{1-4}\text{-алкила})$, $-\text{O}-(\text{CH}_2)\text{-циклопропила}$, $-\text{O-гетероциклила}$, $-\text{SCH}_3$, $-\text{SO-CH}_3$, $-\text{SO}_2\text{-CH}_3$, $-\text{C(=O)-NR}^{\text{N1}}\text{R}^{\text{N2}}$, $-\text{C(=O)OH}$, $-\text{C(=O)-O-CH}_3$ и $-\text{N=S(=O)(CH}_3)_2$;

где R^{N1} выбирают из группы, состоящей из H, $\text{C}_{1-5}\text{-алкила}$, $-\text{CH}_2\text{-циклопропила}$, $-\text{CH}_2\text{-гетероциклила}$, $-\text{CH}_2\text{-гетероарила}$, циклопропила, гетероциклила и гетероарила;

и R^{N2} означает H или CH_3 , и

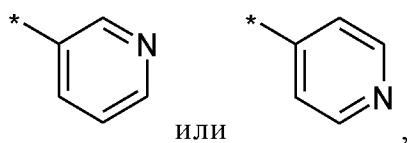
где каждая алкильная группа в рамках заместителей R^2 , в рамках R^{N1} и в рамках R^{N2} обязательно замещена 1-3 атомами F или одной группой OH или CN;

где каждая циклопропильная группа в рамках заместителей R^2 и в рамках R^{N1} обязательно замещена одним или двумя атомами F или одной группой $-\text{CH}_3$, которая обязательно замещена 1-3 атомами F или одной группой OH;

где каждую гетероциклическую группу выбирают из группы, состоящей из пирролидинила, пиперидинила, оксетанила, тетрагидрофуранила, тетрагидропиридила и морфолинила, где одна группа CH_2 обязательно заменена на C=O , и/или где каждая гетероциклическая группа обязательно замещена одной группой CH_3 ,

где каждую гетероарильную группу выбирают из группы, состоящей из пиразолила, триазолила, пиридазинила и пиразинила, где каждая гетероарильная группа обязательно замещена 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из CF_3 и CH_3 ; или

a2) группы



каждая из которых может быть замещена 1 или 2 заместителями R^3 , независимо друг от друга выбранными из группы, состоящей из F, Cl, Br, I, CN, C_{1-6} -алкила, C_{3-6} -циклоалкила, $-O-CH_3$, $-O-CH_2$ -циклопропила, $-O-CH_2$ -гетероциклила, $-O$ -циклобутила, $-O$ -гетероциклила и гетероарила,

5 где каждая алкильная группа необязательно замещена 1-3 атомами F или одной группой CN, COOH или $-C(=O)-NH_2$;

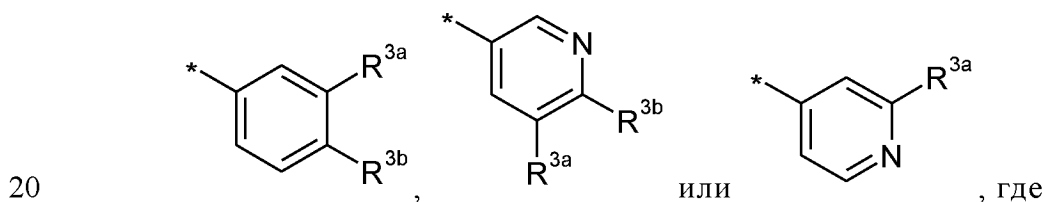
где каждая циклоалкильная группа необязательно замещена одним или двумя атомами F и/или одной группой CN, COOH или $-C(=O)-NH_2$;

10 где каждую гетероциклическую группу выбирают из группы, состоящей из оксетанила, тетрагидрофуранила и тетрагидропиридила, каждый из которых может быть замещен одной группой CN или CH_3 ,

где каждую гетероарильную группу выбирают из группы, состоящей из фуридила, пиразолила, имидазолила, тиенила, оксазолила и изоксазолила, где каждая гетероарильная группа необязательно замещена 1 или 2 заместителями, 15 независимо друг от друга выбранными из CN, CF_3 и CH_3 .

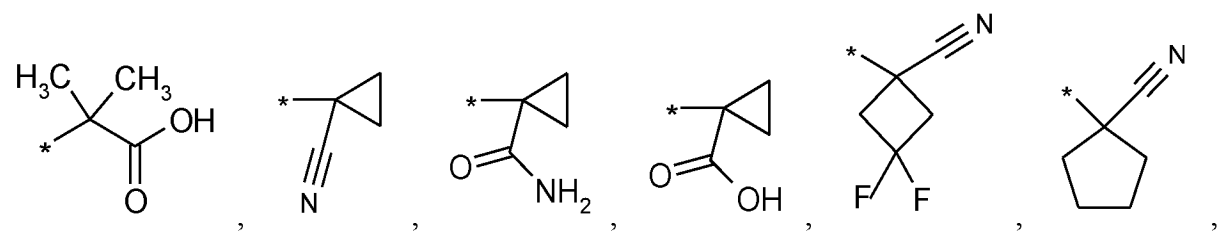
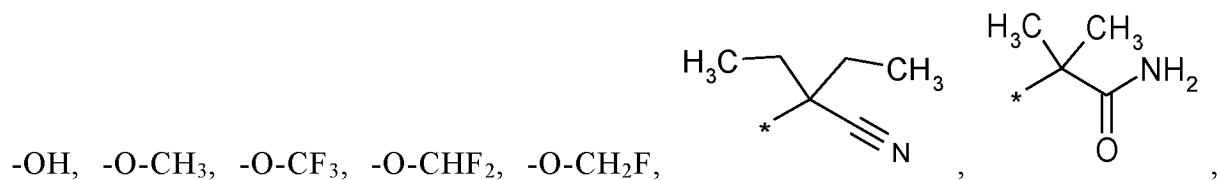
4. Соединение формулы (I) по пункту 3, где R^2 независимо выбирают из группы, состоящей из:

арильной группы, выбранной из группы, состоящей из:

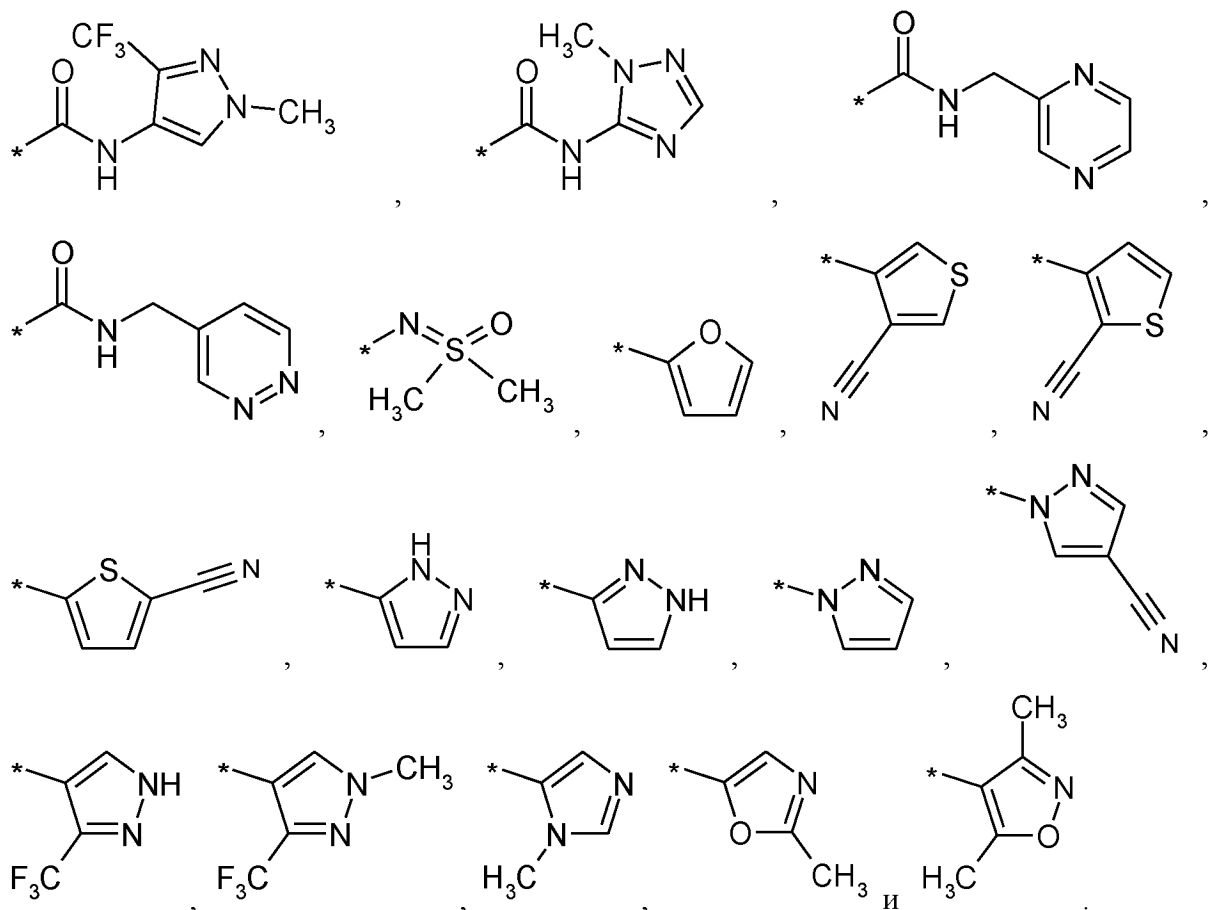


R^{3a} и R^{3b} независимо друг от друга выбирают из группы, состоящей из:

H, F, Cl, Br, I, -CN, $-CH_3$, $-C(CH_3)_3$, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-CH_2-CN$, $-CH_2OH$,







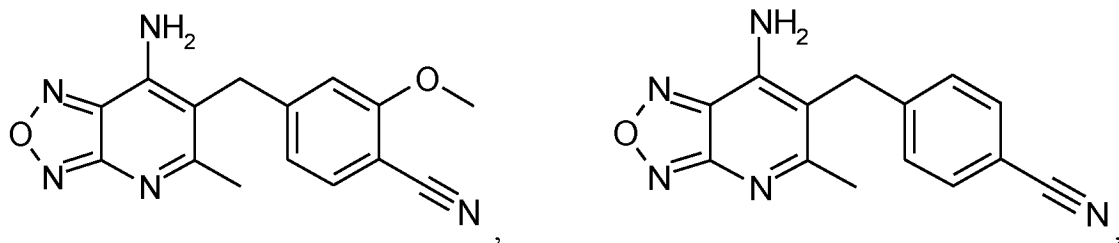
5

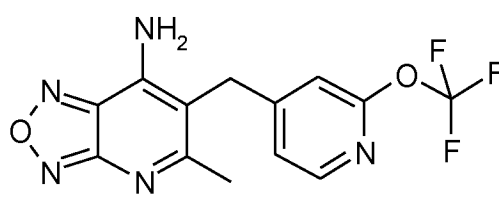
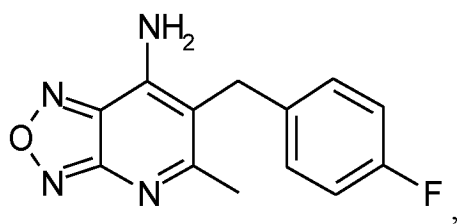
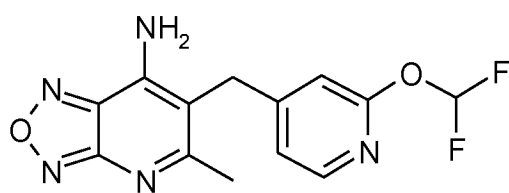
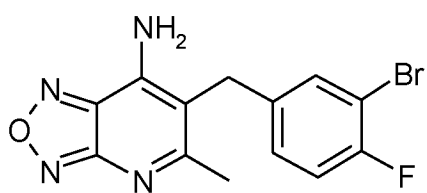
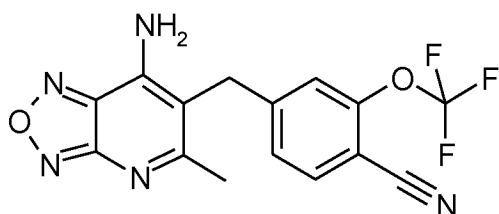
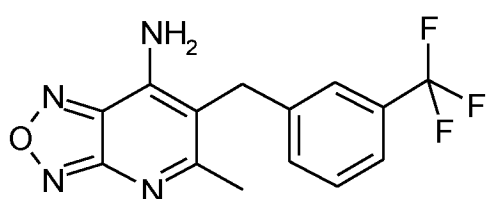
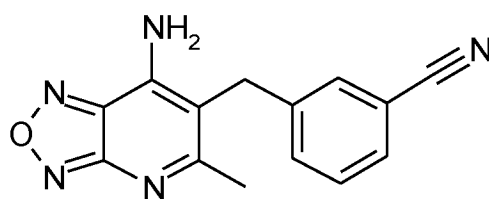
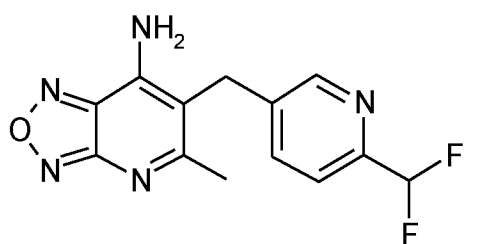
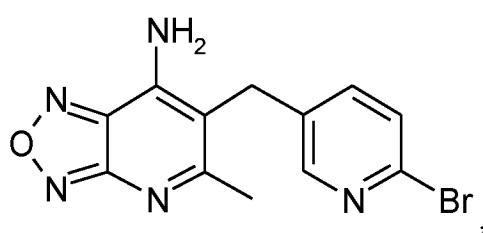
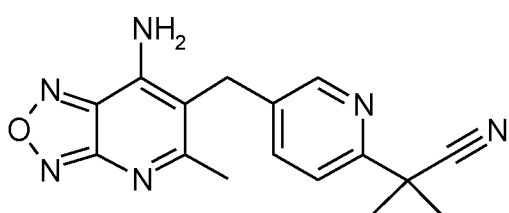
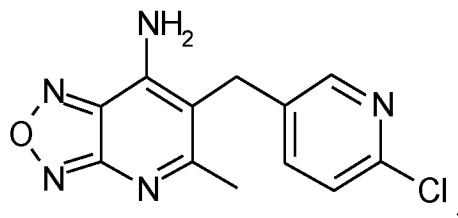
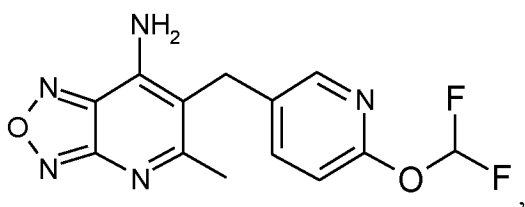
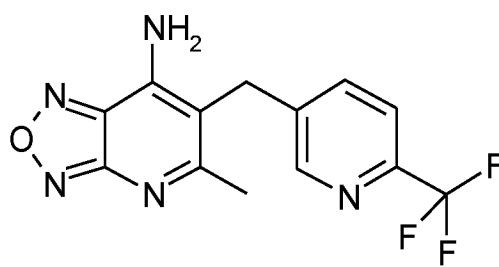
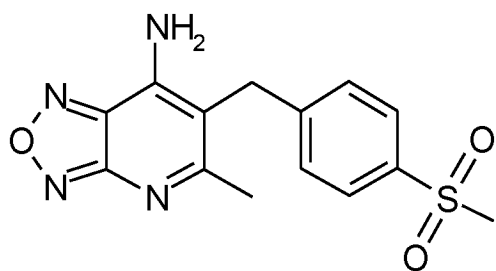
5. Соединение формулы (I) по любому одному из пунктов 1 - 4, где R^1 выбирают из группы, состоящей из Cl, Br, CN, CH_3 , $-CH_2F$, $-CHF_2$, CF_3 , $-CH_2OH$ и $-N(CH_3)_2$.

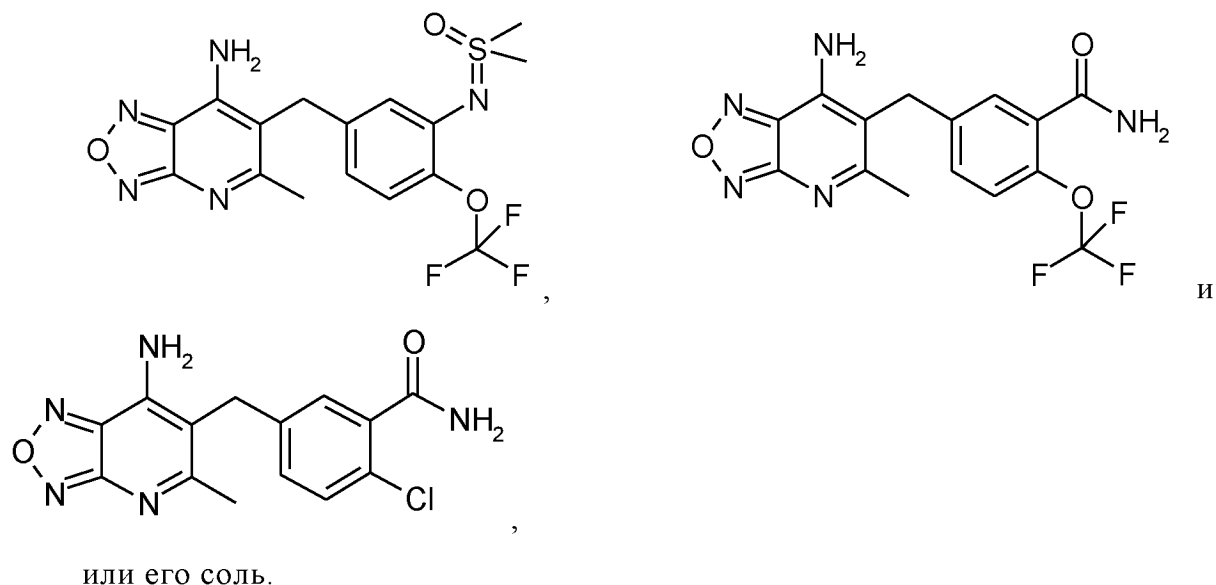
10

6. Соединение формулы (I) по любому одному из пунктов 1 - 4, где R^1 означает $-CH_3$.

7. Соединение по пункту 1, выбранное из:







5 8. Фармацевтически приемлемая соль соединения по любому одному из пунктов 1 - 7.

9. Соединение по любому одному из пунктов 1 - 7 или его фармацевтически приемлемая соль для применения в качестве лекарственного средства.

10 10. Соединение по любому одному из пунктов 1 - 7 или его фармацевтически приемлемая соль для применения в способе лечения ожирения, сахарного диабета 2 типа, резистентности к инсулину и/или ожирения у пациентов, страдающих от синдрома Прадера-Вилли.

15 11. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому одному из пунктов 1 - 7 или его фармацевтически приемлемую соль, необязательно вместе с одним или несколькими инертными носителями и/или разбавителями.

20 12. Способ лечения заболевания или состояния, которое опосредовано ингибированием активности грелин-О-ацилтрансферазы (GOAT), отличающийся тем, что соединение по любому одному из пунктов 1 - 7 или его фармацевтически приемлемую соль вводят нуждающемуся в этом пациенту.

25

13. Фармацевтическая композиция, содержащая одно или несколько соединений по одному или нескольким пунктам 1 - 7 или его фармацевтически приемлемую соль и одно или несколько дополнительных терапевтических средств, необязательно вместе с одним или несколькими инертными носителями и/или разбавителями.

14. Применение соединения по любому одному из пунктов 1 - 7 или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для лечения ожирения, включая ожирение у пациентов, страдающих от синдрома Прадера-Вилли, сахарного диабета 2 типа или резистентности к инсулину.