

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202190064** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2021.03.29

(22) Дата подачи заявки
2019.06.18

(51) Int. Cl. **C07D 401/14** (2006.01)
C07D 403/06 (2006.01)
A61K 31/4196 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61P 33/02 (2006.01)

(54) ЦИАНОТРИАЗОЛОВЫЕ СОЕДИНЕНИЯ И ВАРИАНТЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

(31) 62/687,045

(32) 2018.06.19

(33) US

(86) PCT/IB2019/055123

(87) WO 2019/244049 2019.12.26

(71) Заявитель:
НОВАРТИС АГ (CH)

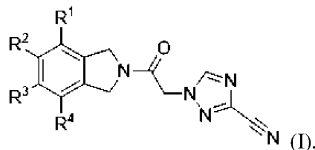
(72) Изобретатель:

**Йирицек Ян, Нг Шуи Пирли, Рао
Сриниваса П С (US)**

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) В настоящем изобретении предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль



где R¹, R², R³ и R⁴ определены в данном документе. В настоящем изобретении дополнительно предусмотрены варианты терапевтического применения таких соединений, например, для лечения африканского трипаносомоза человека; фармацевтические композиции, содержащие такие соединения, и композиции, содержащие такие соединения с совместно применяемым терапевтическим средством.

202190064

A1

A1

202190064

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-565910RU/022

ЦИАНОТРИАЗОЛОВЫЕ СОЕДИНЕНИЯ И ВАРИАНТЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

Настоящая заявка испрашивает приоритет заявки на патент США с регистрационным номером 62/687045, поданной 19 июня 2018 г., содержание которой включено в данный документ посредством ссылки.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

Настоящее изобретение относится к цианотриазоловым соединениям, композициям, содержащим такие соединения, и их применению в лечении заболеваний, вызываемых кинетопластидами, в частности африканского трипаносомоза человека (НАТ), болезни Шагаса и лейшманиоза.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Африканский трипаносомоз человека (НАТ), также известный как сонная болезнь, представляет собой паразитарное заболевание, обусловленное простейшим паразитом *Trypanosoma brucei* (T.b), который переносится через укусы мухи цеце. Более 95% зарегистрированных случаев сонной болезни вызваны T.b. gambiense, и менее 5% случаев вызваны T.b. rhodesiense. Заболевание является эндемическим в 36 странах Африки к югу от Сахары, и ВОЗ недавно сообщила, что менее 5000 новых случаев заболевания было выявлено в 2016 г., но вполне вероятно, что значительное количество случаев остаются незарегистрированными. После передачи НАТ проявляется в 2 стадии, когда паразит размножается и когда распространяется внутри хозяина. Паразиты сначала обитают в кровотоке (стадия 1); при отсутствии лечения они в конечном итоге проникают в центральную нервную систему (ЦНС), что приводит к заболеванию 2 стадии, вызывающему тяжелые неврологические нарушения, которые в конечном итоге приводят к смерти.

Для лечения сонной болезни зарегистрированы четыре лекарственных средства. Протокол зависит от стадии заболевания. В настоящее время стандартное лечение заболевания на первой стадии предусматривает внутривенное или внутримышечное введение пентамидина (в случае T.b. gambiense) или внутривенное введение сурамина (в случае T.b. rhodesiense). В настоящее время стандартное лечение заболевания на второй стадии предусматривает: внутривенное введение меларсопрола или внутривенное введение меларсопрола в комбинации с пероральным введением нифуртимокса, внутривенным введением отдельно эфлорнитина или эфлорнитина в комбинации с нифуртимоксом. Все лекарственные средства обладают нежелательными или иногда опасными побочными эффектами. Например, у 3-10% пациентов, которым вводили посредством инъекции меларсопрол (Arsobal), развивалась реактивная энцефалопатия (конвульсии, прогрессирующая кома или психотические реакции), и 10-70% таких случаев приводят к смерти.

Текущий общепризнанный метод лечения НАТ (NECT) представляет собой

комбинацию из 7 дней введения эфлорнитина (2 инфузии/день) и 10 дней перорального введения нифуртимокса. Введение данного средства лечения является сложной задачей, так как требует инфузии, которую чрезвычайно сложно обеспечивать в условиях нехватки ресурсов. Введение NECT также привело к значительному увеличению стоимости лечения НАТ, что заставило ВОЗ усомниться в рациональности применения NECT в долгосрочной перспективе. В частности, очевидно, что применяемые в настоящее время средства терапии не будут практичными для масштабирования программ контроля заболеваемости и в конечном итоге программ устранения заболевания. Следовательно, существует острая потребность в более безопасных, более эффективных и "простых в применении" пероральных лекарственных средствах для лечения НАТ.

Наиболее перспективной новой молекулой является фексинидазол, клинический кандидат для DNDi, испытания которого на стадии II продолжаются для определения безопасности и эффективности перорального режима введения доз, составляющих 1800 мг, в течение 4 суток с последующим приемом 1200 мг в течение 6 суток. Промежуточный анализ безопасности с участием 300 пациентов демонстрирует, что это соединение по меньшей мере так же эффективно, как применяемое в настоящее время средство терапии NECT. Хотя новый опытный препарат фексинидазола может потенциально успешно заменить инфузии, необходимые для лечения с помощью NECT, по неподтвержденным данным описываемый низкий предел безопасности и введение доз с большим количеством таблеток в течение 10 суток по-прежнему обуславливают сложную схему в условиях нехватки ресурсов. Таким образом, очень важно найти новое средство для пероральной терапии с краткосрочным курсом применения без необходимости в отслеживании его безопасности. Авторы настоящего изобретения будут постоянно оценивать возможность комбинировать разработанные авторами новые лекарственные средства-кандидаты с фексинидазолом (и SCYX-7158), поскольку любые пероральные средства, которые в комбинации с данными соединениями могут повысить их эффективность и/или улучшить пределы безопасности, могут значительно улучшить схему лечения.

Болезнь Шагаса, также называемая американским трипаносомозом, представляет собой тропическое паразитарное заболевание, вызываемое простейшим класса жгутиковые *Trypanosoma cruzi*. *T. cruzi* обычно передается людям и другим млекопитающим кровососущими "поцелуйными клопами" из подсемейства *Triatominae* (семейство *Reduviida*).

Болезнь Шагаса чаще всего встречается в Северной и Южной Америке. Он эндемичен в двадцать одной стране Центральной и Латинской Америки; особенно в бедных сельских районах Мексики, Центральной Америки и Южной Америки. Масштабные перемещения населения из сельских в городские районы Латинской Америки и в другие регионы мира увеличили географическое распространение болезни Шагаса, и случаи заболевания были зарегистрированы во многих странах, в частности в Европе. Хотя в США есть триатомовые клопы, лишь крайне редко были

задокументированы случаи трансмиссивной болезни Шагаса.

Ежегодно предположительно от 10 до 15 миллионов людей по всему миру инфицируются болезнью Шагаса, большинство из которых не знают, что они инфицированы. Ежегодно 14000 людей умирают вследствие заболевания. В Центральной и Южной Америке от болезни Шагаса умирает больше людей, чем от любого другого заболевания, вызванного паразитами, в том числе от малярии. Путем применения опубликованных данных о доминировании серотипа в отношении иммигрантов CDC оценивает, что в США живет более 300000 человек, инфицированных *Trypanosoma cruzi*. Большинство людей с болезнью Шагаса в США заразились в эндемичных странах.

Болезнь Шагаса имеет острую и хроническую фазу. При отсутствии лечения инфекция сохраняется на всю жизнь. Острая фаза болезни Шагаса возникает сразу после заражения и может длиться до нескольких недель или месяцев, и в циркулирующей крови могут быть обнаружены паразиты. Инфекция может быть слабовыраженной или бессимптомной. Вокруг места заражения (там, где паразит попал в кожу или слизистую оболочку) может наблюдаться повышение температуры или отек. В редких случаях острая инфекция может привести к серьезному воспалению сердечной мышцы или головного мозга и оболочки головного мозга. Начальная острая фаза является восприимчивой к антипаразитарным средствам лечения со значениями частоты выздоровления 60-90%. После острой фазы у большинства инфицированных людей наступает длительная бессимптомная форма заболевания (так называемая "хроническая промежуточная"), во время которой в крови обнаруживается мало паразитов или не обнаруживается совсем. В это время большинство людей не подозревают о своей инфекции. Множество людей могут оставаться бессимптомными носителями на всю жизнь и у них никогда не развиваются симптомы, связанные с болезнью Шагаса. Однако, по оценкам, у 20-30% инфицированных людей будут развиваться тяжело протекающие и иногда угрожающие жизни медицинские проблемы на протяжении их жизни.

Симптомы болезни Шагаса изменяются в ходе протекания инфекции. На ранней, острой стадии симптомы являются слабовыраженными и обычно вызывают не более чем местный отек в месте инфицирования. Начальная острая фаза является восприимчивой к антипаразитарным средствам лечения со значениями частоты выздоровления 60-90%. Через 4-8 недель у индивидуумов с активной инфекцией болезнь Шагаса переходит в хроническую фазу, которая является бессимптомной у 60-80% индивидуумов с хронической инфекцией в течение их жизни.

Вакцины против болезни Шагаса не существует. Лечение болезни Шагаса сосредоточено на уничтожении паразита и на сдерживании признаков и симптомов.

Доступными в настоящее время лекарственными средствами, которые применяют для лечения во время острой фазы болезни Шагаса, являются бензнидазол и нифуртимокс. После того, как болезнь Шагаса переходит в хроническую фазу, лекарственные препараты перестают быть эффективными для излечения заболевания. Вместо этого лечение зависит от конкретных признаков и симптомов. Однако проблемы, связанные с такими средствами

терапии, применяемыми в настоящее время, включают их различные побочные эффекты, длительность лечения и необходимость в медицинском наблюдении во время лечения.

Лейшманиоз представляет собой заболевание, вызываемое паразитами, представляющими собой простейшие, которые относятся к роду *Leishmania*, и передаваемое при укусах некоторых видов moskitov.

Лейшманиоз в основном представляет собой болезнь развивающихся стран, и в развитых странах она редко встречается, за исключением небольшого числа случаев, в основном в тех случаях, когда войска дислоцируются вдали от своих стран. Лейшманиоз может передаваться во многих тропических и субтропических странах и встречается в некоторых частях примерно 88 стран. Примерно 350 миллионов человек проживает в этих районах. Условия, в которых встречается лейшманиоз, варьируются от тропических лесов в Центральной и Южной Америке до пустынь в Западной Азии и на Ближнем Востоке. Он поражает до 12 миллионов людей по всему миру, при этом каждый год регистрируют 1,5-2 миллиона новых случаев. Частота возникновения висцеральной формы лейшманиоза по оценкам составляет 500000 новых случаев, и она является причиной 60000 смертей ежегодно. Более 90 процентов случаев висцерального лейшманиоза в мире приходится на Индию, Бангладеш, Непал, Судан и Бразилию. По оценкам Кабул является крупнейшим центром распространения кожного лейшманиоза в мире, где по состоянию на 2004 г. было зарегистрировано примерно 67500 случаев.

Существует четыре основных формы лейшманиоза. Кожный лейшманиоз является наиболее распространенной формой лейшманиоза. Висцеральный лейшманиоз, также называемый кала-азар, представляет собой наиболее опасную форму, при которой паразиты мигрируют в жизненно важные органы. Висцеральный лейшманиоз вызывается паразитом *Leishmania donovani* и при отсутствии лечения может привести к летальному исходу. В настоящее время нет вакцин, которые бы широко применялись.

Двумя основными средствами терапии висцерального лейшманиоза являются производные сурьмы стибоглюконат натрия (PENTOSTAM®) и антимоцинат меглюмина (GLUCANTIM®). Стибоглюконат натрия применяют в течение приблизительно 70 лет, и все более значимой проблемой является устойчивость к данному лекарственному средству. Кроме того, лечение является относительно длительным и болезненным и может обуславливать нежелательные побочные эффекты. На данный момент предпочтительным средством лечения является амфотерицин (AmBisome). Другими альтернативными средствами лечения являются милтефозин (Impravido) и паромоцин. Известно, что эти лекарственные средства приводят к окончательному излечению у более чем 90% пациентов. Амфотерицин (AmBisome) является дорогостоящим средством, и его следует вводить внутривенно; при этом он является недоступным с финансовой точки зрения для большинства пациентов. Паромоцин, хоть и является доступным, предусматривает внутримышечные инъекции в течение 3 недель; большую проблему представляет собой соблюдение режима лечения. Милтефозин является лекарственным средством, предназначенным для перорального применения, и было показано, что он является более

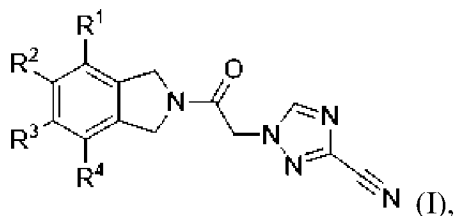
эффективным и лучше переносимым, чем другие лекарственные средства. Однако существуют проблемы, связанные с применением милтефозина, которые обуславливаются его тератогенностью и фармакокинетикой. Было показано, что милтефозин намного более медленно выводится из организма, и его все еще можно было обнаружить через пять месяцев после окончания лечения. Присутствие субтерапевтических концентраций милтефозина в крови через более чем пять месяцев после лечения может способствовать отбору устойчивых паразитов, и, более того, необходимо пересматривать меры в отношении предотвращения тератогенных рисков милтефозина. Это привело к некоторому нежеланию пораженных групп населения принимать милтефозин.

Ввиду вышеизложенного необходимо разработать новые соединения в качестве антипаразитарных средств. Настоящее изобретение удовлетворяет эти потребности.

Novartis провела скрининг высокой производительности с использованием цельных клеток с применением ~ 2 миллионов соединений и получила ~ 28000 совпадений, демонстрирующих более 50% ингибирования роста *T. brucei brucei* (Tbb) при концентрациях 10 мкМ. Дополнительное определение биоцентрических характеристик совпадений с использованием группы биологических анализов позволило идентифицировать текущий ряд цианотриазолов как один из наиболее эффективных "зависимых от концентрации и времени" цидных ингибиторов *T. brucei brucei*. Этот ряд соединений был активен не только в отношении *T.b. gambiense* и *T.b. rhodesiense*, но также активен в отношении *T. cruzi*, возбудителя болезни Шагаса, и *L. donovani*, возбудителя висцерального лейшманиоза.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ

Настоящее изобретение относится к соединению формулы (I),



где R¹, R², R³ и R⁴ являются такими, как определено в данном документе, в том числе к его стереоизомерам, таутомерам, фармацевтически приемлемым солям, полиморфам или сольватам, которые являются применимыми для лечения африканского трипаномоза человека.

Настоящее изобретение также относится к способам и промежуточным соединениям для получения соединений по настоящему изобретению.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим по меньшей мере одно из соединений по настоящему изобретению и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или вспомогательное вещество. Фармацевтическая композиция может дополнительно содержать по меньшей мере одно дополнительное терапевтическое средство. Особый интерес представляют дополнительные терапевтические средства, выбранные из

фексинидазола и SCYX-7158, и их комбинации.

Соединения по настоящему изобретению можно применять в лечении африканского трипаносомоза человека.

Соединения по настоящему изобретению можно применять в терапии.

Соединения по настоящему изобретению можно применять для изготовления лекарственного препарата для лечения африканского трипаносомоза человека.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения африканского трипаносомоза человека, включающему введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества первого терапевтического средства, необязательно вместе со вторым терапевтическим средством, где первое терапевтическое средство представляет собой соединение по настоящему изобретению, и второе терапевтическое средство представляет собой терапевтическое средство другого типа.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения африканского трипаносомоза человека, включающему введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению и необязательно вместе со вторым терапевтическим средством, которое представляет собой терапевтическое средство другого типа.

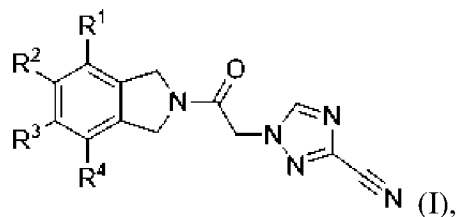
Соединения по настоящему изобретению можно применять отдельно, в комбинации с другими соединениями по настоящему изобретению или в комбинации с одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя другими средствами, одновременно или последовательно.

Другие признаки и преимущества настоящего изобретения будут очевидны из следующего подробного описания и формулы изобретения.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

I. СОЕДИНЕНИЯ

В первом варианте осуществления в настоящем изобретении представлено, *inter alia*, соединение формулы (I),



или его фармацевтически приемлемая соль, где

R¹, R² и R⁴ независимо представляют собой H, галоген или C₁-C₄-алкил;

R³ независимо выбран из фенила и 5-6-членного гетероарила, содержащего атомы углерода и 1-4 гетероатома, выбранные из N, NR^a, O и S(O)_p; где указанный фенил и гетероарил замещены 0-4 R^{3A};

каждый R^{3A} независимо выбран из галогена, CN, OH, C₁-C₆-алкила, C₂-C₆-алкенила, C₂-C₆-алкинила, C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-галогеналкила, C₁-C₆-галогеналкокси, C(O)-C₁-C₄-алкила и фенила;

R^1 , R^2 и R^4 независимо представляют собой H, галоген или C_1 - C_4 -алкил;
каждый R^a независимо выбран из H и C_1 - C_4 -алкила; и
каждый p независимо выбран из 0, 1 и 2.

Во втором варианте осуществления настоящее изобретение включает соединение, описанное в любом из вариантов осуществления в данном документе, или его фармацевтически приемлемую соль, где R^3 представляет собой фенил.

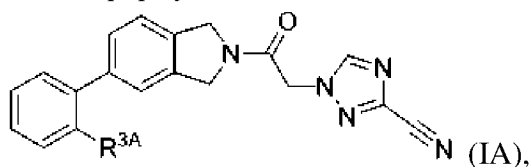
В другом варианте осуществления настоящее изобретение включает соединение, описанное в любом из вариантов осуществления в данном документе, или его фармацевтически приемлемую соль, где R^3 выбран из Ph, 2-F-Ph, 3-F-Ph, 4-F-Ph, 2-Cl-Ph, 3-Cl-Ph, 4-Cl-Ph, 4-Br-Ph, 3-CF₃-Ph, 4-CF₃-Ph, 2-OMe-Ph, 3-OMe-Ph, 4-OMe-Ph, 2-OCF₃-Ph, 4-OCF₃-Ph, 2-CN-Ph, 3-CN-Ph, 4-CN-Ph, 2-C(O)Me-Ph, 1,1'-бифенил-2-ила, 3,4-ди-F-Ph, 3,5-ди-F-Ph, 2-F-4-Cl-Ph, 3-F-4-Cl-Ph, 2-Cl-4-F-Ph, 3-Cl-4-F-Ph, 2,4-ди-Cl-Ph, 2-CF₃-4-F-Ph, 2-CF₃-5-F-Ph, 2-CN-4-F-Ph, 2-F-3-CN-Ph, 2-F-5-CN-Ph, 2-CN-4-F-Ph, 2-OMe-4-F-Ph, 2-OMe-5-F-Ph, 2-Cl-4-OMe-Ph, 2-OMe-5-Cl-Ph, 2-OMe-4-OMe-Ph, 2-OMe-5-OMe-Ph, 3-Me-4-CF₃-Ph, 2-CF₃-4-F-Ph, 2-CF₃-4-OMe-Ph, 2-OMe-5-OCF₃-Ph, 2,4,5-три-F-Ph, 2-Cl-4,5-ди-F-Ph, 2,6-ди-Cl-Ph, 2-CF₃-Ph, 2-Cl-4-CF₃-Ph, 2,4-ди-F-Ph и 4-этинил-Ph, где Ph представляет собой фенил.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение включает соединение, описанное в любом из вариантов осуществления в данном документе, или его фармацевтически приемлемую соль, где R^3 представляет собой пиридинил.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение включает соединение, описанное в любом из вариантов осуществления в данном документе, или его фармацевтически приемлемую соль, где R^3 выбран из пирид-4-ила, 2-F-пирид-3-ила, 6-F-пирид-3-ила, 2-F-пирид-4-ила, 3-F-пирид-4-ила, 2-Cl-пирид-3-ила, 2-Cl-пирид-4-ила, 2-CF₃-пирид-4-ила, 3-Cl-пирид-4-ила, 3-CF₃-пирид-4-ила, 2-CF₃-пирид-3-ила и 4-CF₃-пирид-3-ила.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение включает соединение, описанное в любом из вариантов осуществления в данном документе, или его фармацевтически приемлемую соль, где по меньшей мере один из R^1 , R^2 или R^3 представляет собой H.

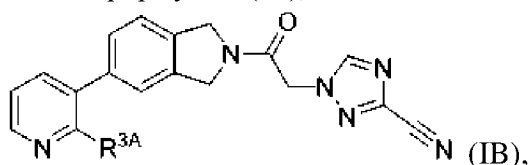
В другом варианте осуществления настоящее изобретение включает соединение, описанное в любом из вариантов осуществления в данном документе, где соединение представлено формулой IA,



или его фармацевтически приемлемую соль.

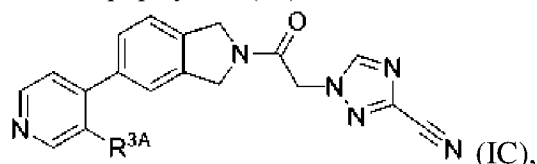
В другом варианте осуществления настоящее изобретение включает соединение, описанное в любом из вариантов осуществления в данном документе, где соединение

представлено формулой (IB),



или его фармацевтически приемлемую соль.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение включает соединение, описанное в любом из вариантов осуществления в данном документе, где соединение представлено формулой (IC),



или его фармацевтически приемлемую соль.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение включает соединение, описанное в любом из вариантов осуществления в данном документе, или его фармацевтически приемлемую соль, где R^{3A} независимо выбран из -Me, -OH, -F, -Cl, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CH₂CF₃, -OMe, -OCF₃ и -O-CH₂-CF₃.

В другом варианте осуществления соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемая соль, выбраны из следующего: 1-(2-(5-(2-(дифторметил)пиридин-3-ил)изоиндолин-2-ил)-2-оксоэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрил; 1-(2-(5-(3-хлор-5-(трифторметил)пиридин-4-ил)изоиндолин-2-ил)-2-оксоэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрил; 1-(2-(5-(5-хлор-2-фторпиридин-4-ил)изоиндолин-2-ил)-2-оксоэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрил; 1-(2-(5-(3-хлор-2-(трифторметил)фенил)изоиндолин-2-ил)-2-оксоэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрил; 1-(2-оксо-2-(5-(2-(2,2,2-трифторэтокси)пиридин-3-ил)изоиндолин-2-ил)этил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрил; 1-(2-(5-(6-метил-2-(трифторметил)пиридин-3-ил)изоиндолин-2-ил)-2-оксоэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрил; 1-(2-(5-(5-фтор-2-(трифторметил)пиридин-3-ил)изоиндолин-2-ил)-2-оксоэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрил; 1-(2-(5-(5-фтор-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)изоиндолин-2-ил)-2-оксоэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрил; 1-(2-(5-(2-хлор-4,6-дифторфенил)изоиндолин-2-ил)-2-оксоэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрил; 1-(2-(5-(4-фтор-2-(пирролидин-1-ил)фенил)изоиндолин-2-ил)-2-оксоэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрил; 1-(2-(5-(2-фтор-6-(трифторметил)фенил)изоиндолин-2-ил)-2-оксоэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрил; 1-(2-(5-(2-метилпиридин-3-ил)изоиндолин-2-ил)-2-оксоэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрил; 1-(2-(5-(6-метокси-2-(трифторметил)пиридин-3-ил)изоиндолин-2-ил)-2-оксоэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрил; 1-(2-(5-(2-хлор-3,6-дифторфенил)изоиндолин-2-ил)-2-оксоэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрил; 1-(2-(5-(3-фтор-5-(трифторметил)пиридин-4-ил)изоиндолин-2-ил)-2-оксоэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрил; 1-(2-оксо-2-(5-(2-(трифторметокси)пиридин-3-ил)изоиндолин-2-ил)этил)-

[illegible]

В настоящем изобретении предусмотрен новый класс соединений,

фармацевтические композиции, содержащие такие соединения и способы применения таких соединений для лечения или предупреждения заболеваний или нарушений, ассоциированных с паразитом. В частности, соединения можно применять для лечения лейшманиоза, трипаносомоза человека и/или болезни Шагаса. Соединения по настоящему изобретению являются эффективными для подавления, снижения тяжести или устранения патологии и/или совокупности симптомов заболевания, вызванного паразитом.

В другом варианте осуществления соединения по настоящему изобретению демонстрируют значения IC_{50} , составляющие ≤ 10 мкМ, при применении анализов подавления роста, раскрытых в данном документе, предпочтительно значения IC_{50} , составляющие ≤ 5 мкМ, более предпочтительно значения IC_{50} , составляющие $\leq 1,0$ мкМ, еще более предпочтительно значения IC_{50} , составляющие $\leq 0,5$ мкМ.

II. ДРУГИЕ ВАРИАНТЫ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ

В другом варианте осуществления в настоящем изобретении предусмотрена композиция, содержащая по меньшей мере одно из соединений по настоящему изобретению или их фармацевтически приемлемых солей.

В другом варианте осуществления в настоящем изобретении предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая по меньшей мере одно из соединений по настоящему изобретению или их фармацевтически приемлемых солей и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или вспомогательное вещество.

В другом варианте осуществления в настоящем изобретении предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество по меньшей мере одного из соединений по настоящему изобретению или их фармацевтически приемлемых солей и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или вспомогательное вещество.

Фармацевтическая композиция применима в лечении или предупреждении заболеваний или нарушений, ассоциированных с паразитом.

Фармацевтическая композиция применима в лечении или предупреждении лейшманиоза.

Фармацевтическая композиция применима в лечении или предупреждении африканского трипаносомоза человека.

Фармацевтическая композиция применима в лечении или предупреждении болезни Шагаса.

В другом варианте осуществления в настоящем изобретении предусмотрена фармацевтическая композиция, как описано выше, дополнительно содержащая дополнительное(-ые) терапевтическое(-ие) средство(-а).

В другом варианте осуществления в настоящем изобретении предусмотрен способ получения соединения по настоящему изобретению.

В другом варианте осуществления в настоящем изобретении предусмотрено промежуточное соединение, предназначенное для получения соединения по настоящему

изобретению.

В другом варианте осуществления в настоящем изобретении предусмотрено соединение по настоящему изобретению для применения в терапии, отдельно или необязательно в комбинации с другим соединением по настоящему изобретению и/или терапевтическим средством по меньшей мере одного другого типа.

В другом варианте осуществления в настоящем изобретении предусмотрено соединение по настоящему изобретению для применения в терапии, для лечения лейшманиоза, африканского трипаносомоза человека или болезни Шагаса, отдельно или необязательно в комбинации с другим соединением по настоящему изобретению и/или терапевтическим средством по меньшей мере одного другого типа.

В другом варианте осуществления в настоящем изобретении предусмотрен способ лечения лейшманиоза, африканского трипаносомоза человека или болезни Шагаса, включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного из соединений по настоящему изобретению отдельно или необязательно в комбинации с другим соединением по настоящему изобретению и/или терапевтическим средством по меньшей мере одного другого типа.

В другом варианте осуществления в настоящем изобретении предусмотрен способ лечения лейшманиоза, африканского трипаносомоза человека или болезни Шагаса, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества первого и второго терапевтического средства, где первое терапевтическое средство представляет собой соединение по настоящему изобретению, и второе терапевтическое средство представляет собой терапевтическое средство другого типа.

В другом варианте осуществления в настоящем изобретении также предусмотрено применение соединения по настоящему изобретению для изготовления лекарственного препарата, предназначенного для лечения лейшманиоза, африканского трипаносомоза человека или болезни Шагаса, отдельно или необязательно в комбинации с другим соединением по настоящему изобретению и/или терапевтическим средством по меньшей мере одного другого типа.

В другом варианте осуществления в настоящем изобретении предусмотрен комбинированный препарат на основе соединения по настоящему изобретению и дополнительного(-ых) терапевтического(-их) средства(-ств) для одновременного, раздельного или последовательного применения в терапии.

В другом варианте осуществления в настоящем изобретении предусмотрен комбинированный препарат на основе соединения по настоящему изобретению и дополнительного(-ых) терапевтического(-их) средства(-ств) для одновременного, раздельного или последовательного применения в лечении лейшманиоза, африканского трипаносомоза человека или болезни Шагаса. Соединение можно вводить в виде фармацевтической композиции, описанной в данном документе.

В другом варианте осуществления в настоящем изобретении предусмотрен способ

лечения лейшманиоза, африканского трипаносомоза человека или болезни Шагаса, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению и необязательно со вторым терапевтическим средством, которое представляет собой терапевтическое средство другого типа.

В другом варианте осуществления дополнительное(-ые) терапевтическое(-ие) средство(-а), используемое(-ые) в комбинированных фармацевтических композициях, или комбинированных способах, или комбинированных вариантах применения, выбрано из одного или нескольких, предпочтительно одного - трех из следующих терапевтических средств: для лечения лейшманиоза - из меглюмина антимоноата, стибоглюконата, амфотерицина, милтефозина и паромомицина; для лечения африканского трипаносомоза человека - из пентамидина, сурамина, меларсопрола, эфлорнитина, фексинидазола и SCYX-7158 и для лечения болезни Шагаса - из бензнидазола, нифуртимокса и амфотерицина b.

Различные (перечисленные) варианты осуществления настоящего изобретения описаны в данном документе. Необходимо понимать, что признаки, описанные в каждом варианте осуществления, можно объединять с другими описанными признаками с получением дополнительных вариантов осуществления настоящего изобретения. Также понятно, что каждый отдельный элемент в вариантах осуществления является своим собственным независимым вариантом осуществления.

Другие признаки настоящего изобретения должны стать очевидными в ходе приведенных выше описаний иллюстративных вариантов осуществления, которые приведены в качестве иллюстрации настоящего изобретения и не предназначены для его ограничения.

III. ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Общие термины, используемые выше и далее в данном документе, предпочтительно имеют следующие значения в контексте данного изобретения, если не указано иное, где более общие термины, используемые где-либо еще, независимо друг от друга могут быть заменены на более конкретные определения или оставаться без изменения, определяя таким образом более подробные варианты осуществления настоящего изобретения.

Все способы, описанные в данном документе, можно осуществлять в любом подходящем порядке, если в данном документе не указано иное или нет иного явного противоречия по контексту. Применение любых и всех примеров или примерных формулировок (например, "такой как") в данном документе предназначено только для лучшего объяснения настоящего изобретения и не предполагает ограничения объема настоящего изобретения, заявленного иным образом.

Форма единственного числа и аналогичные формы, используемые в контексте настоящего изобретения (в частности, в контексте формулы изобретения), следует истолковывать как охватывающие как форму единственного числа, так и форму

множественного числа, если в данном документе не указано иное или нет явного противоречия с контекстом.

Используемый в данном документе термин "гетероатомы" относится к атомам азота (N), кислорода (O) или серы (S), в частности азота или кислорода. Если не указано иное, считается, что любой гетероатом с незаполненными валентностями связан с атомами водорода, количество которых достаточно для заполнения этих валентностей.

Используемый в данном документе термин "алкил" относится к углеводородному радикалу общей формулы C_nH_{2n+1} . Алкановый радикал может быть прямым или разветвленным. Например, термин "C₁-C₁₀-алкил" или "от C₁- до C₁₀-алкил" означает одновалентную, прямую или разветвленную алифатическую группу, содержащую от 1 до 10 атомов углерода (например, метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил, 1-метилбутил, 2-метилбутил, 3-метилбутил, неопентил, 3,3-диметилпропил, гексил, 2-метилпентил, гептил и т. п.).

Термин "алкилен" относится к двухвалентной алкильной группе. Например, термин "C₁-C₆-алкилен" или "от C₁- до C₆-алкилен" означает двухвалентную, прямую или разветвленную алифатическую группу, содержащую от 1 до 6 атомов углерода (например, метилен (-CH₂-), этилен (-CH₂CH₂-), н-пропилен (-CH₂CH₂CH₂-), изопропилен (-CH(CH₃)CH₂-), н-бутилен, втор-бутилен, изобутилен, трет-бутилен, н-пентилен, изопентилен, неопентилен, н-гексилен и т. п.).

Термин "алкокси" относится к алкилу, связанному с кислородом, который также может быть представлен в виде -O-R или -OR, где R представляет собой алкильную группу. Предполагается, что "C₁-C₆-алкокси" или "от C₁- до C₆-алкокси" включает C₁-, C₂-, C₃-, C₄-, C₅- и C₆-алкоксигруппы. Примеры алкоксигрупп включают без ограничения метокси, этокси, пропокси (например, н-пропокси- и изопропоксигруппу) и *трет*-бутокси. Аналогично "алкилтио" или "тиоалкокси" обозначает алкильную группу, определенную выше, с указанным числом атомов углерода, присоединенную через серный мостик; например, метил-S- и этил-S-.

"Галоген" или "галогено" может представлять собой фтор, хлор, бром или йод (предпочтительные галогены в качестве заместителей представляют собой фтор и хлор).

"Галогеналкил" предназначен для включения насыщенных алифатических углеводородных групп как с разветвленной, так и с прямой цепью, содержащих определенное число атомов углерода, замещенных одним или несколькими атомами галогена. Примеры галогеналкилов включают без ограничения фторметил, дифторметил, трифторметил, трихлорметил, пентафторэтил, пентахлорэтил, 2,2,2-трифторэтил, гептафторпропил и гептахлорпропил. Примеры галогеналкилов также включают "фторалкил", который предназначен для включения насыщенных алифатических углеводородных групп как с разветвленной, так и с прямой цепью, содержащих определенное число атомов углерода, замещенных одним или несколькими атомами фтора.

"Галогеналкокси" представляет собой галогеналкильную группу, определенную

выше, с определенным числом атомов углерода, присоединенную через кислородный мостик. Например, предполагается, что "C₁-C₆-галогеналкокси" или "от C₁- до C₆-галогеналкокси" включает C₁-, C₂-, C₃-, C₄-, C₅- и C₆-галогеналкоксигруппы. Примеры галогеналкокси включают без ограничения трифторметокси, 2,2,2-трифторэтокси и пентафторэтокси. Аналогично "галогеналкилтио" или "тиогалогеналкокси" обозначает галогеналкильную группу, определенную выше, с указанным числом атомов углерода, присоединенную через серный мостик; например, трифторметил-S- и пентафторэтил-S-.

Термин "оксо" или -C(O)- означает карбонильную группу. Например, кетон, альдегид или часть кислоты, сложного эфира, амидной, лактонной или лактамной группы.

Термин "циклоалкил" означает неароматическое карбоциклическое кольцо, которое представляет собой полностью гидрогенизированное кольцо, включая моно-, би- или полициклические кольцевые системы. Предполагается, что "C₃-C₈-циклоалкил" или "от C₃- до C₈-циклоалкил" включает C₃-, C₄-, C₅-, C₆-, C₇- и C₈-циклоалкильные группы. Примеры циклоалкильных групп включают без ограничения циклопропил, циклобутил, цикlopентил, циклогексил и норборнил.

Термин "арил" означает 6-10-членные ароматические карбоциклические фрагменты, содержащие одиночную (например, фенил) или конденсированную кольцевую систему (например, нафталин). Типичной арильной группой является фенильная группа.

Термин "бензил", используемый в данном документе, означает метильную группу, в которой один из атомов водорода заменен фенильной группой.

"Гетероциклоалкил" означает циклоалкил, определенный в настоящей заявке, при условии, что один или несколько из указанных атомов углерода кольца замещен фрагментом, выбранным из -O-, -N=, -NR-, -C(O)-, -S-, -S(O)- и -S(O)₂-, где R представляет собой водород, C₁₋₄-алкил или защитную группу азота (например, карбобензилокси, параметоксибензилкарбонил, трет-бутоксикарбонил, ацетил, бензоил, бензил, параметоксибензил, пара-метоксифенил, 3,4-диметоксибензил и т. п.). Например, 3-8-членный гетероциклоалкил включает эпокси, азиридирил, азетидинил, имидазолидинил, пиразолидинил, тетрагидрофуранил, тетрагидротиенил, тетрагидротиенил-1,1-диоксид, оксазолидинил, тиазолидинил, пирролидинил, пирролидинил-2-он, морфолино, пиперазинил, пиперидинил, пиперидинилон, пиразолидинил, гексагидропиримидинил, 1,4-диокса-8-аза-спиро[4,5]дец-8-ил, тиоморфолино, сульфаноморфолино, сульфономорфолино, октагидропирроло[3,2-b]пирролил и т. п.

Термин "частично насыщенный гетероцикл" означает неароматическое кольцо, которое является частично гидрогенизированным и может существовать в форме одиночного кольца, бициклического кольца (включая конденсированные кольца). Если не указано иное, указанное гетероциклическое кольцо, как правило, представляет собой 5-10-членное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из -O-, -N=, -NR- и -S-, (предпочтительно 1 или 2 гетероатома). Частично насыщенные гетероциклические кольца включают группы, такие как дигидрофуранил, дигидрооксазолил, дигидропиридинил,

имидазолинил, 1Н-дигидроимидазолил, 2Н-пиранил, 4Н-пиранил, 2Н-хроменил, оксазинил и т. п. Частично насыщенное гетероциклическое кольцо также включает группы, в которых гетероциклическое кольцо конденсировано с арильным или гетероарильным кольцом (например, 2,3-дигидробензофуранил, индолинил (или 2,3-дигидроиндолил), 2,3-дигидробензотиофенил, 2,3-дигидробензотиазолил, 1,2,3,4-тетрагидрохинолинил, 1,2,3,4-тетрагидроизохинолинил, 5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-*b*]пиазинил и т. п.).

Термин "частично или полностью насыщенный гетероцикл" означает неароматическое кольцо, которое является или частично, или полностью гидрогенизированным и может существовать в форме одиночного кольца, бициклического кольца (включая сочлененные кольца) или спирального кольца. Если не указано иное, гетероциклическое кольцо обычно представляет собой 3-12-членное кольцо, содержащее от 1 до 3 гетероатомов (предпочтительно 1 или 2 гетероатома), независимо выбранных из серы, кислорода и/или азота. Когда используется термин "частично или полностью насыщенный гетероцикл", предполагается, что он включает "гетероциклоалкил" и "частично насыщенный гетероцикл". Примеры спиральных колец включают 2,6-диазаспиро[3.3]гептанил, 3-азаспиро[5.5]ундеканил, 3,9-диазаспиро[5.5]ундеканил и т. п.

Термин "гетероарил" относится к ароматическим фрагментам, содержащим по меньшей мере один гетероатом (например, кислород, серу, азот или их комбинации) в 5-10-членной ароматической кольцевой системе (например, пирролил, пиридил, пиразолил, индолил, индазолил, тиенил, фуранил, бензофуранил, оксазолил, изоксазолил, имидазолил, триазолил, тетразолил, триазинил, пиримидинил, пиазинил, тиазолил, пуринил, бензимидазолил, хинолинил, изохинолинил, хиноксалинил, бензопиранил, бензотиофенил, бензоимидазолил, бензоксазолил, 1Н-бензо[*d*][1,2,3]триазолил и т. п.). Гетероароматический фрагмент может состоять из одиночной или конденсированной кольцевой системы. Типичное одиночное гетероарильное кольцо представляет собой 5-6-членное кольцо, содержащее от одного до четырех гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, серы и азота, а типичная конденсированная гетероарильная кольцевая система представляет собой 9-10-членную кольцевую систему, содержащую от одного до четырех гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, серы и азота. Конденсированная гетероарильная кольцевая система может состоять из двух гетероарильных колец, конденсированных друг с другом, или из гетероарила, конденсированного с арилом (например, фенилом).

Если используется термин "гетероцикл", предполагается, что он включает "гетероциклоалкил", "частично или полностью насыщенный гетероцикл", "частично насыщенный гетероцикл", "полностью насыщенный гетероцикл" и "гетероарил".

Термин "противоион" применяют для обозначения отрицательно заряженной частицы, такой как хлорид, бромид, гидроксид, ацетат и сульфат, или положительно заряженной частицы, такой как натрий (Na^+), калий (K^+), аммоний (R_nNH_m^+ , где $n=0-4$, $m=0-4$, и $m+n=4$) и т. п.

Если внутри кольцевой структуры содержится пунктирное кольцо, это указывает на то, что структура кольца может быть насыщенной, частично насыщенной или ненасыщенной.

Используемый в данном документе термин "замещенный" означает, что по меньшей мере один атом водорода заменен группой, отличной от водорода, при условии, что поддерживаются нормальные валентности, и что замещение приводит к образованию стабильного соединения. Если заместителем является кетогруппа (т. е. $=O$), то при атоме заменены 2 атома водорода. Кетозаместители не присутствуют в ароматических фрагментах. Если кольцевая система (например, карбоциклическая или гетероциклическая) является, как указано, замещенной карбонильной группой или двойной связью, предполагается, что карбонильная группа или двойная связь является частью (т. е. расположена внутри) кольца. Выражение двойные связи кольца, используемое в данном документе, представляет собой двойные связи, которые образуются между двумя смежными атомами кольца (например, $C=C$, $C=N$ или $N=N$).

В тех случаях, когда присутствуют атомы азота (например, в аминах) в соединениях по настоящему изобретению, их можно превращать в N-оксиды путем обработки окисляющим средством (например, mCPBA и/или пероксидами водорода) с получением других соединений по настоящему изобретению. Таки образом, предполагается, что показанные и заявляемые атомы азота, охватывают как показанный азот, так и его N-оксидное ($N \rightarrow O$) производное.

Если какая-либо переменная встречается более одного раза в любой составляющей или формуле соединения, ее определение в каждом случае является независимым от ее определения в каждом другом случае. Таким образом, например, если показано, что группа замещена 0-3 группами R, то указанная группа может быть незамещенной или замещенной не более чем тремя группами R, и в каждом случае R выбран независимо от определения R.

Если показано, что связь с заместителем пересекает связь, соединяющую два атома в кольце, то такой заместитель может быть связан с любым атомом в кольце. Если заместитель перечислен без указания атома, через который такой заместитель связан с остальной частью соединения данной формулы, то такой заместитель может быть связан через любой атом в таком заместителе.

Комбинации заместителей и/или переменных допустимы, только если такие комбинации обеспечивают стабильные соединения.

Специалисту в данной области техники будет понятно, что, например, кетонная группа ($-CH-C=O$) в молекуле может путем таутомерного превращения переходить в свою енольную форму ($-C=C-OH$). Таким образом, подразумевается, что настоящее изобретение охватывает все возможные таутомеры, даже если структура изображает лишь один из них.

Фраза "фармацевтически приемлемый" указывает на то, что вещество или композиция должны быть совместимы химически и/или токсикологически с другими ингредиентами, содержащимися в составе, и/или с млекопитающим, подвергающимся

лечению с помощью них.

Если не указано иное, выражение "соединения по настоящему изобретению" или "соединения по настоящему изобретению" означает соединения формулы (IA), а также изомеры, такие как стереоизомеры (включая диастереоизомеры, энантиомеры и рацематы), геометрические изомеры, конформационные изомеры (включая ротамеры и атропоизомеры), таутомеры, изотопно-меченные соединения (включая замещенные дейтерием) и исходно образованные фрагменты (например, полиморфы, сольваты и/или гидраты). Если присутствует фрагмент, способный к образованию соли, то также включены соли, в частности, фармацевтически приемлемые соли.

Специалистам в данной области техники будет понятно, что соединения по настоящему изобретению могут содержать хиральные центры и по этой причине могут существовать в различных изомерных формах. Используемый в данном документе термин "изомеры" относится к разным соединениям, которые имеют одинаковую молекулярную формулу, но различаются расположением и конфигурацией атомов.

"Энантиомеры" представляют собой пару стереоизомеров, которые являются несовпадающими при наложении зеркальными отображениями друг друга. Смесь 1:1 пары энантиомеров представляет собой "рацемическую" смесь. Термин используют для обозначения рацемической смеси, если это необходимо. При обозначении стереохимии для соединений по настоящему изобретению один стереоизомер с известной относительной и абсолютной конфигурацией двух хиральных центров обозначают с применением общепринятой системы RS (например, (1S,2S)); один стереоизомер с известной относительной конфигурацией, но неизвестной абсолютной конфигурацией обозначают звездочками (например, (1R*,2R*)); а рацемат двумя буквами (например, (1RS,2RS)) означает рацемическую смесь (1R,2R) и (1S,2S); (1RS,2SR) означает рацемическую смесь (1R,2S) и (1S,2R)). "Диастереоизомеры" представляют собой стереоизомеры, которые имеют по меньшей мере два асимметрических атома, но которые не являются зеркальными отображениями друг друга. Абсолютная стереохимия указана в соответствии с системой R-S Кана-Ингольда-Прелога. Если соединение представляет собой чистый энантиомер, стереохимия при каждом хиральном углероде может быть указана либо как R, либо как S. Разделенные соединения, абсолютная конфигурация которых является неизвестной, могут быть обозначены как (+) или как (-) в зависимости от направления (право- или левовращающее), в котором они вращают плоскополяризованный свет при длине волны D-линии натрия. В качестве альтернативы разделенные соединения можно определить с помощью соответствующих значений времени удерживания для соответствующих энантиомеров/диастереоизомеров с помощью хиральной HPLC.

Некоторые из соединений, описанных в данном документе, содержат один или несколько асимметрических центров или осей и таким образом могут образовывать энантиомеры, диастереоизомеры и другие стереоизомерные формы, которые можно определить, с точки зрения абсолютной стереохимии, как (R)- или (S)-.

Геометрические изомеры могут образовываться в том случае, когда соединение содержит двойную связь или имеет какую-то другую особенность, придающую молекуле определенную степень структурной жесткости. Если соединение содержит двойную связь, заместитель может иметь E- или Z-конфигурацию. Если соединение содержит двузамещенный циклоалкил, циклоалкильный заместитель может иметь цис- или транс-конфигурацию.

Конформационные изомеры (или конформеры) представляют собой изомеры, которые могут различаться вращением вокруг одной или нескольких связей. Ротамеры представляют собой конформеры, которые различаются вращением вокруг только одной связи.

Термин "атропоизомер" относится к структурному изомеру на основе аксиальной или плоскостной хиральности, возникающей в результате ограниченного вращения в молекуле.

Если не указано иное, соединения по настоящему изобретению подразумевают включение всех таких возможных изомеров, в том числе рацемических смесей, оптически чистых форм и смесей промежуточных соединений. Оптически активные (R)- и (S)-изомеры можно получать с использованием хиральных синтонов или хиральных реагентов или выделять с использованием общепринятых методик (например, разделять в колонках для хиральной хроматографии SFC или HPLC, таких как **CHIRALPAK®** и **CHIRALCEL®**, доступных от **DAICEL Corp.**, с применением подходящего растворителя или смеси растворителей для достижения надлежащего разделения).

Соединения по настоящему изобретению могут быть выделены в оптически активных или рацемических формах. Оптически активные формы можно получить путем разделения рацемических форм или путем синтеза из оптически активных исходных материалов. Все способы, используемые для получения соединений по настоящему изобретению, и промежуточные соединения, полученные в пределах этих способов, считаются частью настоящего изобретения. При получении энантиомерных или диастереомерных продуктов, они могут быть разделены с помощью общепринятых способов, например с помощью хроматографии или фракционной кристаллизации.

В зависимости от условий процесса конечные продукты по настоящему изобретению получают или в свободной (нейтральной) форме, или в форме соли. Как свободная форма, так и соли этих конечных продуктов охватываются объемом настоящего изобретения. Если требуется, одну форму соединения можно превращать в другую форму. Свободное основание или кислота могут быть превращены в соль; соль может быть превращена в свободное соединение или другую соль; смесь изомерных соединений по настоящему изобретению может быть разделена на отдельные изомеры.

Фармацевтически приемлемые соли являются предпочтительными. Однако могут быть применимы и другие соли, например, на стадиях выделения или очистки, последние могут быть использованы в ходе получения, и, таким образом, они охватываются объемом настоящего изобретения.

Используемые в данном документе "фармацевтически приемлемые соли" обозначают производные раскрываемых соединений, где исходное соединение модифицируют путем превращения его в кислотные или основные соли. Например, фармацевтически приемлемые соли включают без ограничения солевые формы: ацетат, аскорбат, адипат, аспартат, бензоат, безилат, бромид/гидробромид, бикарбонат/карбонат, бисульфат/сульфат, камфорсульфонат, капрат, хлорид/гидрохлорид, хлортеофиллонат, цитрат, этандисульфонат, фумарат, глюцептат, глюконат, глюкуронат, глутамат, глутарат, гликолят, гиппурат, гидроиодид/иодид, изетионат, лактат, лактобионат, лаурилсульфат, малат, малеат, малонат/гидроксималонат, манделат, мезилат, метилсульфат, соль муциновой кислоты, нафтоат, напсилат, никотинат, нитрат, октадеканоат, олеат, оксалат, пальмитат, памоат, фенилацетат, фосфат/гидрофосфат/дигидрофосфат, полигалактуронат, пропионат, салицилаты, стеарат, сукцинат, сульфамат, сульфосалицилат, тартрат, тозилат, трифторацетат или ксинафоат.

Фармацевтически приемлемые соли присоединения кислоты могут быть образованы с использованием неорганических кислот и органических кислот. Неорганические кислоты, с помощью которых могут быть получены соли, включают, например, хлористоводородную кислоту, бромистоводородную кислоту, серную кислоту, азотную кислоту, фосфорную кислоту и т. п. Органические кислоты, с помощью которых могут быть получены соли, включают, например, уксусную кислоту, пропионовую кислоту, гликолевую кислоту, щавелевую кислоту, малеиновую кислоту, малоновую кислоту, янтарную кислоту, фумаровую кислоту, винную кислоту, лимонную кислоту, бензойную кислоту, миндальную кислоту, метансульфоновую кислоту, этансульфоновую кислоту, толуолсульфоновую кислоту, сульфосалициловую кислоту и т. п.

Фармацевтически приемлемые соли присоединения основания могут быть образованы с использованием неорганических и органических оснований. Неорганические основания, с помощью которых могут быть получены соли, включают, например, соли аммония и металлов из групп I-XII периодической таблицы элементов. В определенных вариантах осуществления соли получают с использованием натрия, калия, аммония, кальция, магния, железа, серебра, цинка и меди; в частности, подходящие соли включают аммониевые, калиевые, натриевые, кальциевые и магниевые соли. Органические основания, с помощью которых могут быть получены соли, включают, например, первичные, вторичные и третичные амины, замещенные амины, в том числе встречающиеся в природе замещенные амины, циклические амины, основные ионообменные смолы и т. п. Определенные органические амины включают изопропиламин, бензатин, холинат, диэтанолламин, диэтиламин, лизин, меглюмин, пиперазин и трометамин.

Фармацевтически приемлемые соли по настоящему изобретению можно синтезировать из исходного соединения, содержащего основной или кислотный фрагмент, с помощью общепринятых химических способов. Как правило, такие соли могут быть получены путем приведения в реакцию свободных кислотных или основных

форм этих соединений со стехиометрическим количеством соответствующих оснований или кислоты в воде или в органическом растворителе или в их смеси; как правило, предпочтительными являются неводные среды, такие как простой эфир, этилацетат, этанол, изопропанол или ацетонитрил. Перечни пригодных солей можно найти в Allen, L.V., Jr., ed., Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 22nd Edition, Pharmaceutical Press, London, UK (2012), раскрытие которого включено в данный документ посредством ссылки.

Соединения по настоящему изобретению, которые содержат группы, способные действовать в качестве доноров и/или акцепторов в отношении водородных связей, могут быть способны к образованию сокристаллов с подходящими средствами для образования сокристаллов. Такие сокристаллы можно получать из соединений по настоящему изобретению посредством известных процедур образования сокристаллов. Такие процедуры включают измельчение, нагревание, совместную сублимацию, совместное плавление или приведение в контакт в растворе соединений по настоящему изобретению со средством для образования сокристаллов в условиях кристаллизации и выделение сокристаллов, образованных таким образом. Подходящие средства для образования сокристаллов включают средства, описанные в WO 2004/078163. Следовательно, в настоящем изобретении дополнительно предусмотрены сокристаллы, содержащие соединение по настоящему изобретению.

Любая формула, приведенная в данном документе, также подразумевает присутствие немеченных форм, а также меченных изотопом форм соединений. Меченные изотопом соединения имеют структуры, изображенные с помощью формул, приведенных в данном документе, за исключением того, что один или несколько атомов заменены атомом, характеризующимся выбранными атомной массой или массовым числом. Примеры изотопов, которые могут быть включены в соединения согласно настоящему изобретению, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, фтора и хлора, такие как ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}F , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{125}I соответственно. В настоящее изобретение включены различные меченные изотопами соединения, определенные в данном документе, например соединения, в которых присутствуют такие радиоактивные изотопы, как ^3H , ^{13}C и ^{14}C . Такие меченные изотопом соединения применимы в метаболических исследованиях (с использованием ^{14}C), исследованиях кинетических параметров реакций (например, с использованием ^2H или ^3H), методиках обнаружения или визуализации, таких как позитронно-эмиссионная томография (PET) или однофотонная эмиссионная компьютерная томография (SPECT), включая анализы распределения лекарственного средства или субстрата в тканях, или в лучевой терапии пациентов. В частности, ^{18}F или меченое соединение может быть особенно востребованными для исследований с помощью PET или SPECT. Меченные изотопами соединения по настоящему изобретению, как правило, можно получать путем осуществления процедур, раскрытых в схемах или в примерах и вариантах получения, описанных ниже, путем замены легко доступным меченым изотопом реагентом реагента,

не меченного изотопом.

Кроме того, замещение более тяжелыми изотопами, в частности дейтерием (т. е. ^2H или D), может обеспечивать определенные терапевтические преимущества, что обусловлено более высокой метаболической стабильностью, например, увеличение периода полувыведения *in vivo*, или снижение требований в отношении дозировки, или улучшение в отношении терапевтического индекса. Понятно, что дейтерий в данном контексте рассматривается в качестве заместителя в соединении по настоящему изобретению. Концентрация такого более тяжелого изотопа, в частности дейтерия, может быть определена посредством коэффициента изотопного обогащения. Используемый в данном документе термин "коэффициент изотопного обогащения" означает соотношение распространенности изотопа и распространенности в природе указанного изотопа. В случае если заместитель в соединении по настоящему изобретению представляет собой указанный дейтерий, такое соединение характеризуется коэффициентом изотопного обогащения для каждого обозначенного атома дейтерия, составляющим по меньшей мере 3500 (введение 52,5% дейтерия при каждом обозначенном атоме дейтерия), по меньшей мере 4000 (введение 60% дейтерия), по меньшей мере 4500 (введение 67,5% дейтерия), по меньшей мере 5000 (введение 75% дейтерия), по меньшей мере 5500 (введение 82,5% дейтерия), по меньшей мере 6000 (введение 90% дейтерия), по меньшей мере 6333,3 (введение 95% дейтерия), по меньшей мере 6466,7 (введение 97% дейтерия), по меньшей мере 6600 (введение 99% дейтерия) или по меньшей мере 6633,3 (введение 99,5% дейтерия).

Меченные изотопом соединения по настоящему изобретению, как правило, можно получать с помощью традиционных методик, известных специалистам в данной области техники, или с помощью способов, аналогичных способам, описанным в данном документе, с использованием соответствующего меченного изотопом реагента вместо немеченого реагента, используемого ранее. Такие соединения характеризуются рядом потенциальных вариантов применения, например, в качестве стандартов и реагентов при определении способности потенциального фармацевтического соединения связываться с белками-мишенями или целевыми рецепторами или для визуализации связывания соединений по настоящему изобретению с биологическими рецепторами *in vivo* или *in vitro*.

"Стабильное соединение" или "стабильная структура" означает соединение, которое достаточно устойчиво для того, чтобы выдержать выделение из реакционной смеси с необходимой степенью чистоты и составление в эффективное терапевтическое средство. Предпочтительно, чтобы соединения по настоящему изобретению не содержали группу N-галоген, $\text{S}(\text{O})_2\text{H}$ или $\text{S}(\text{O})\text{H}$.

Термин "сольват" означает физическое объединение соединения по настоящему изобретению с одной или несколькими молекулами органического или неорганического растворителя. Это физическое объединение включает образование водородных связей. В определенных случаях сольват можно выделять, например, в тех случаях, когда одна или

несколько молекул растворителя включены в кристаллическую решетку кристаллического твердого вещества. Молекулы растворителя в сольвате могут находиться в упорядоченном расположении и/или в неупорядоченном расположении. Сольват может содержать стехиометрическое или нестехиометрическое количество молекул растворителя. "Сольват" охватывает как фазу раствора, так и отдельные сольваты. Иллюстративные сольваты включают без ограничения гидраты, этанолаты, метанолаты и изопропанолаты. Способы сольватирования в целом известны из уровня техники.

Используемый в данном документе термин "полиморф(-ы)" относится к кристаллической(-им) форме(-ам), имеющей(-им) одну и ту же химическую структуру/композицию, но отличающейся(-имися) пространственным расположением молекул и/или ионов, образующих кристаллы. Соединения по настоящему изобретению могут быть получены в виде аморфных твердых веществ или кристаллических твердых веществ. Для получения соединения по настоящему изобретению в виде твердого вещества можно использовать сублимационную сушку.

Используемый в данном документе термин "пациент" охватывает все виды млекопитающих.

Используемый в данном документе термин "субъект" относится к животному. Как правило, животное является млекопитающим. "Субъект" также относится к любому человеку или организму, отличающемуся от человека, который потенциально может получить пользу от лечения соединением по настоящему изобретению. Субъект также относится, например, к приматам (например, людям), коровам, овцам, козам, лошадям, собакам, кошкам, кроликам, крысам, мышам, рыбам, птицам и т. п. В определенных вариантах осуществления субъектом является примат. В других вариантах осуществления субъектом является человек. Иллюстративные субъекты включают людей любого возраста с факторами риска развития инфекционных заболеваний.

Используемый в данном документе субъект "нуждается" в лечении, если от такого лечения такой субъект (предпочтительно человек) получит пользу с биологической, медицинской точки зрения или с точки зрения качества его жизни.

Используемые в данном документе термины "подавлять", "подавление" или "подавляющий" означают снижение или ослабление данного состояния, симптома, или нарушения, или заболевания или значительное снижение исходной активности в отношении биологической активности или процесса.

Используемые в настоящем документе термины "лечить", "осуществлять лечение" или "лечение" любого заболевания/нарушения обозначают лечение заболевания/нарушения у млекопитающего, в частности человека, и включают: (a) улучшение состояния при заболевании/нарушении, (т. е. замедление, или остановку, или уменьшение интенсивности развития заболевания/нарушения или по меньшей мере одного из его клинических симптомов); (b) облегчение или модулирование течения заболевания/нарушения, (т. е. обеспечение регрессии заболевания/нарушения либо физически, (например путем стабилизации явного симптома), либо физиологически

(например, путем стабилизации физического параметра), либо посредством того и другого); (с) облегчение или улучшение по меньшей мере одного физического параметра, включая параметры, которые не могут быть различимы субъектом; и/или (d) предупреждение или задержку начала проявления развития или прогрессирования заболевания или нарушения у млекопитающего, в частности, когда такое млекопитающее предрасположено к заболеванию или нарушению, но его наличие еще не было диагностировано.

Используемое в данном документе выражение "предупреждать" или "предупреждение" охватывает профилактическое лечение (т. е. профилактику и/или уменьшение риска) доклинической стадии заболевания у млекопитающего, в частности у человека, направленное на снижение вероятности возникновения клинической стадии заболевания. Пациенты отбираются для профилактической терапии исходя из факторов, которые, как известно, увеличивают риск развития клинической стадии заболевания по сравнению с населением в целом. "Профилактические" варианты терапии можно подразделять на (a) первичную профилактику и

(b) вторичную профилактику. Первичная профилактика представляет собой лечение субъекта, у которого еще не наблюдается клиническая стадия заболевания, при этом вторичная профилактика представляет собой предупреждение повторного проявления такой же или аналогичной клинической стадии заболевания.

Используемое в данном документе выражение "снижение риска" или "снижать риск" охватывает варианты терапии, которые уменьшают частоту случаев развития клинической стадии заболевания. Как таковые, первичная и вторичная профилактические терапии являются примерами снижения риска.

Понятие "терапевтически эффективное количество" предусмотрено как включающее количество соединения по настоящему изобретению, которое будет вызывать биологический или медицинский ответ у субъекта, например снижение уровней или ингибирование EED и/или PRC2, или улучшать симптомы, облегчать состояния, замедлять или задерживать прогрессирование заболевания или предупреждать заболевание или нарушение, опосредованное PRC2. Касательно комбинации термин относится к объединенным количествам активных ингредиентов, которые приводят к профилактическому или терапевтическому эффекту, независимо от того, вводятся ли они в комбинации, последовательно или одновременно.

Сокращения, используемые в данном документе, определены следующим образом: "1x" означает один раз, "2x" означает дважды, "3x" означает трижды, "°C" означает градусы Цельсия, "водн." означает водный, "Col" означает колонку, "экв." означает эквивалент или эквиваленты, "г" означает грамм или граммы, "мг" означает миллиграмм или миллиграммы, "л" означает литр или литры, "мл" означает миллилитр или миллилитры, "мкл" означает микролитр или микролитры, "н." означает нормальный, "М" означает молярный, "нМ" означает наномолярный, "моль" означает моль или моли, "ммоль" означает миллимоль или миллимоли, "мин." означает минуту или минуты, "ч."

означает час или часы, "к. т." означает комнатную температуру, "ON" означает в течение ночи, "атм." означает атмосферу, "фунтов/кв. дюйм" означает фунтов на квадратный дюйм, "конц." означает концентрированный, "водн." означает водный, "нас." или "насыщ." означает насыщенный, "MW" означает молекулярную массу, "mw" или " μ wave" означает микроволновое излучение, "т. пл." означает точку плавления, "Wt" означает вес, "MS" или "Mass Spec" означает масс-спектрометрию, "ESI" означает масс-спектрометрию с ионизацией электрораспылением, "HR" означает высокое разрешение, "HRMS" означает масс-спектрометрию высокого разрешения, "LCMS" означает жидкостную хроматографию с масс-спектрометрией, "HPLC" означает жидкостную хроматографию высокого давления, "RP HPLC" означает HPLC с обращенной фазой, "TLC" или "tlc" означает тонкослойную хроматографию, "ЯМР" означает ядерную магнитно-резонансную спектроскопию, "nOe" означает спектроскопию ядерного эффекта Оверхаузера, " ^1H " означает протон, " δ " означает дельта, "s" означает синглет, "d" означает дуплет, "t" означает триплет, "q" означает квартет, "m" означает мультиплет, "br" означает широкий, "Гц" означает герц, "ее" означает "энантиомерный избыток", и " α ", " β ", "R", "S", "E" и "Z" являются стереохимическими обозначениями, известными специалисту в данной области техники.

Следующие сокращения, применяемые в данном документе ниже, имеют соответствующие значения:

водн. водный
 AIBN азобисизобутиронитрил
 Bn бензил
 Boc *tert*-бутоксикарбонил
 Boc₂O ди-*tert*-бутилдикарбонат
 Bu бутил
 Cs₂CO₃ безводный карбонат цезия
 CHCl₃ хлороформ
 DAST трифторид диэтиламиносеры
 DBU 2,3,4,6,7,8,9,10-октагидропиримидо[1,2-а]азепин
 DCM дихлорметан
 DIPEA диизопропилэтиламин
 DMAP 4-диметиламинопиридин
 DME 1,2-диметоксиэтан
 DMF диметилформамид
 DMSO диметилсульфоксид
 DPPA дифенилфосфорилазид
 EA этилацетат
 Экв. эквивалент
 Et этил
 Et₃N триэтиламин

Et₂O диэтиловый эфир

EtOH этанол

EtOAc этилацетат

HATU 2-(7-аза-1Н-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония гексафторфосфат

HCl хлористоводородная кислота

i-Bu изобутил

i-Pr изопропил

KOAc ацетат калия

LiAlH₄ алюмогидрид лития

Me метил

MeOH метанол

mCPBA 3-хлорпероксибензойная кислота

MeCN ацетонитрил

MnO₂ диоксид марганца

N₂ азот

NaBH₄ борогидрид натрия

NaHCO₃ бикарбонат натрия

Na₂SO₄ сульфат натрия

NBS N-бромсукцинимид

Ph фенил

PPh₃ трифенилфосфин

Ph₃P=O трифенилфосфиноксид

R_f фактор удерживания

к. т. комнатная температура (°C)

t-Bu или Bu^t *трет*-бутил

T3P[®] ангидрид пропанфосфоновой кислоты

TEA триэтиламин

TFA трифторуксусная кислота

THF тетрагидрофуран

IV. СИНТЕЗ

Соединения по настоящему изобретению можно получать с помощью ряда способов, известных специалисту в области органического синтеза, с учетом способов, схем реакций и примеров, представленных в данном документе. Соединения по настоящему изобретению могут быть синтезированы с применением способов, описанных ниже, наряду со способами синтеза, известными в области химии органического синтеза, или с помощью их вариаций, как понятно специалистам в данной области техники. Предпочтительные способы включают без ограничения способы, что описаны ниже. Реакции осуществляют в растворителе или смеси растворителей, соответствующих используемым реагентам и материалам и пригодных для выполняемых превращений. Специалистам в области органического синтеза будет понятно, что функциональная

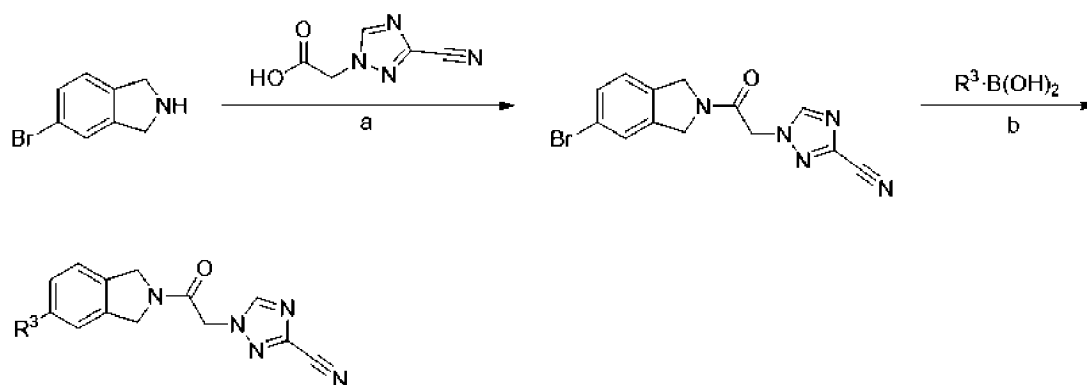
группа, присутствующая в молекуле, должна соответствовать представленным превращениям. Иногда это потребует информированного решения об изменении порядка стадий синтеза или о выборе одной конкретной схемы процесса, а не другой, с целью получения необходимого соединения по настоящему изобретению.

Исходные материалы обычно доступны из коммерческих источников, таких как Aldrich Chemicals (Милуоки, Висконсин), или являются легко получаемыми с применением способов, хорошо известных специалистам в данной области техники (например, получаемыми с помощью способов, в целом описанных в Louis F. Fieser and Mary Fieser, *Reagents for Organic Synthesis*, v. 1-19, Wiley, New York (1967-1999 ed.), Larock, R.C., *Comprehensive Organic Transformations*, 2nd-ed., Wiley-VCH Weinheim, Germany (1999) или Beilsteins *Handbuch der organischen Chemie*, 4, Aufl. ed. Springer-Verlag, Berlin, включая дополнения (также доступные с помощью онлайн-базы данных Beilstein)).

Для иллюстративных целей схемы реакций, изображенные ниже, обеспечивают возможные пути синтеза соединений по настоящему изобретению, а также ключевых промежуточных соединений. Для более подробного описания отдельных стадий реакции см. раздел "Примеры" ниже. Специалистам в данной области техники будет понятно, что могут применяться другие пути синтеза для синтеза соединений в соответствии с настоящим изобретением. Хотя конкретные исходные материалы и реагенты изображены на схемах и рассмотрены ниже, они могут быть легко заменены другими исходными материалами и реагентами для обеспечения разнообразия производных и/или условий реакции. Кроме того, многие из соединений, получаемых посредством описанных ниже способов, можно дополнительно модифицировать с учетом настоящего изобретения с применением общепринятых химических методик, широко известных специалистам в данной области техники.

При получении соединений по настоящему изобретению может потребоваться введение защитных групп для отдаленных функциональных групп промежуточных соединений. Необходимость такого введения защитных групп будет варьироваться в зависимости от природы отдаленной функциональной группы и условий способов получения. Необходимость такого введения защитных групп легко определяется специалистом в данной области техники. Для общего описания защитных групп и их применения см. Greene, T.W. et al., *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 4th Ed., Wiley (2007). Защитные группы, используемые в ходе получения соединений по настоящему изобретению, такие как тритильная защитная группа, могут быть представлены в виде одного региоизомера, но также могут существовать в виде смеси региоизомеров.

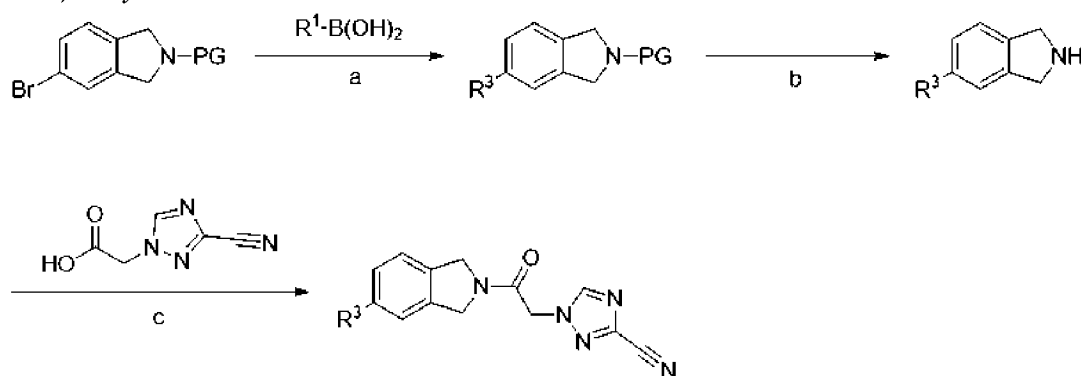
Общий путь синтеза 1



Условия реакции:

- амидное сочетание с использованием реагентов для реакции сочетания в полярных апротонных растворителях;
- реакция сочетания по Сузуки с использованием различных катализаторов на основе Pd в присутствии неорганических оснований, таких как Na_2CO_3 или K_3PO_4 .

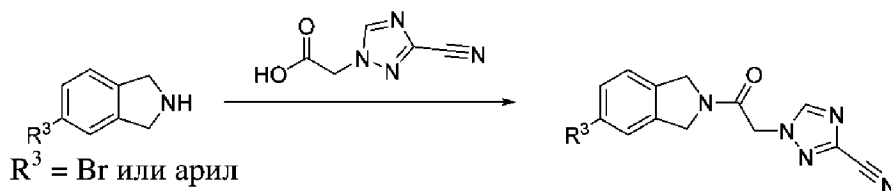
Общий путь синтеза 2



Условия реакции:

- реакция сочетания по Сузуки с использованием различных катализаторов на основе Pd в присутствии неорганических оснований, таких как Na_2CO_3 или K_3PO_4 ;
- удаление защитной группы с помощью кислот на полимерной подложке или TFA;
- амидное сочетание с использованием реагентов для реакции сочетания в полярных апротонных растворителях.

Общие процедуры осуществления амидного сочетания



V. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ И КОМБИНАЦИИ

Соединения по настоящему изобретению, как правило, применяют в виде фармацевтической композиции (например, соединение по настоящему изобретению и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель). "Фармацевтически приемлемый носитель (разбавитель или вспомогательное вещество)" относится к средам,

как правило, обычно применяемым в данной области техники для доставки биологически активных средств животным, в частности млекопитающим, включая обычно считающиеся безопасными (GRAS) растворители, дисперсионные среды, покрытия, поверхностно-активные вещества, антиоксиданты, консерванты (например, антибактериальные средства, противогрибковые средства), изотонические средства, замедляющие абсорбцию средства, соли, консерванты, стабилизаторы лекарственных средств, связующие, буферные средства (например, малеиновая кислота, винная кислота, молочная кислота, лимонная кислота, уксусная кислота, бикарбонат натрия, фосфат натрия и т. п.), разрыхляющие средства, смазывающие вещества, подсластители, ароматизаторы, красители и т. п. и их комбинации, как это известно специалистам в данной области техники (см., например, Allen, L.V., Jr. et al., Remington: The Science and Practice of Pharmacy (2 Volumes), 22nd Edition, Pharmaceutical Press (2012)). Для целей настоящего изобретения сольваты и гидраты рассматриваются как фармацевтические композиции, содержащие соединение по настоящему изобретению и растворитель (т. е. сольват) или воду (т. е. гидрат).

Составы можно получать путем применения общепринятых процедур растворения и смешивания. Например, нерасфасованное лекарственное вещество (т. е. соединение по настоящему изобретению или стабилизированную форму соединения (например, комплекс с производным циклодекстрина или другим известным комплексообразующим средством)) растворяют в подходящем растворителе в присутствии одного или нескольких из вспомогательных веществ, описанных выше.

Соединения по настоящему изобретению можно вводить при любом из вариантов применения, описанных в данном документе, любым подходящим образом, например, перорально, например, в виде таблеток, капсул (каждая из которых содержит составы с замедленным или отложенным высвобождением), пилюль, порошков, гранул, крепких настоев, настоек, суспензий (в том числе наносуспензий, микросуспензий, высушенных распылением дисперсий), сиропов и эмульсий; сублингвально; буккально; парентерально, например, путем подкожной, внутривенной, внутримышечной или внутривентрикулярной инъекции или с помощью инфузионных методик (например, в виде стерильных инъекционных водных или неводных растворов или суспензий); назально, включая введение через слизистую оболочку носовой полости, например, путем ингаляции спрея; местно, например, в виде крема или мази; или ректально, например, в виде суппозитория. Их можно вводить отдельно, но обычно их вводят с фармацевтическим носителем, выбранным в соответствии с выбранным путем введения и стандартной фармацевтической практикой.

Соединение по настоящему изобретению, как правило, составляют в фармацевтических лекарственных формах для обеспечения легко контролируемого дозирования лекарственного средства и обеспечения пациента простым и легким в применении продуктом. Схема дозирования для соединений по настоящему изобретению естественно будет варьироваться в зависимости от известных факторов, таких как фармакодинамические характеристики конкретного средства, а также способ и путь его

введения; вид, возраст, пол, состояние здоровья, медицинское показание и вес реципиента; природа и степень выраженности симптомов; вид сопутствующего лечения; частота лечения; путь введения, функция почек и печени пациента и необходимый эффект. Соединения по настоящему изобретению можно вводить в виде однократной суточной дозы или общую суточную дозу можно вводить разделенными дозами два, три или четыре раза в сутки.

В определенных случаях может быть преимущественным введение соединения по настоящему изобретению в комбинации с по меньшей мере одним дополнительным фармацевтическим (или терапевтическим) средством, например, для лечения африканского трипаносомоза человека: с пентамидином, сурамином, меларсопролом, эфлорнитином, фексинидазолом и акозиборолом; и для лечения болезни Шагаса: с бензнидазолом, нифуртимоксом и амфотерицином b; для лечения лейшманиоза: с меглюмина антимономатом, стибоглюконатом, амфотерицином, милтефозином, паромомицином или другими новыми ингибиторами при проведении клинической оценки.

Термин "комбинированная терапия" относится к введению двух или более терапевтических средств для лечения терапевтического заболевания, нарушения или состояния, описанного в настоящем изобретении. Такое введение включает совместное введение этих терапевтических средств по существу одновременно, например, в одной капсуле, имеющей фиксированное соотношение активных ингредиентов. В качестве альтернативы такое введение охватывает совместное введение в составных или в отдельных контейнерах (например в капсулах, порошках и жидкостях) для каждого активного ингредиента. Соединение по настоящему изобретению и дополнительные терапевтические средства можно вводить одним и тем же путем введения или разными путями введения. Порошки и/или жидкости могут быть растворены или разбавлены до необходимой дозы перед введением. Кроме того, такое введение также охватывает применение каждого типа терапевтического средства последовательно примерно в одно и то же время либо в разное время. В любом случае режим лечения будет обеспечивать благоприятные эффекты комбинации лекарственных средств при лечении состояний или нарушений, описанных в данном документе.

Структура активных соединений, определяемая кодовыми номерами, тривиальными названиями или торговыми марками, может быть взята из актуального издания стандартного сборника "The Merck Index" или из баз данных, например, Patents International (например, IMS World Publications).

В одном варианте осуществления в настоящем изобретении предусмотрены фармацевтические композиции, содержащие по меньшей мере одно соединение по настоящему изобретению (например, соединение по настоящему изобретению) или его фармацевтически приемлемую соль совместно с фармацевтически приемлемым носителем, подходящим для введения субъекту-человеку или субъекту-животному либо отдельно, либо совместно с другими противомикробными средствами.

В одном варианте осуществления в еще одном аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения, предупреждения, подавления, снижения тяжести или устранения патологии и/или совокупности симптомов заболевания, вызванного паразитом. Способ предусматривает введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения или фармацевтической композиции в соответствии с указанными выше вариантами осуществления и вариациями.

В одном варианте осуществления указанного выше способа лечения, предупреждения, подавления, снижения тяжести или устранения патологии и/или совокупности симптомов заболевания, вызванного паразитом, соединение по настоящему изобретению имеет способность к ингибированию протеолитической активности протеасомы паразита, вызывающего паразитарное заболевание.

В другом варианте осуществления указанного выше способа лечения, предупреждения, подавления, снижения тяжести или устранения патологии и/или совокупности симптомов заболевания, вызванного паразитом, соединение по настоящему изобретению имеет способность к ингибированию химотрипсин-подобной протеолитической активности протеасом паразита, вызывающего паразитарное заболевание.

В другом варианте осуществления способа по настоящему изобретению заболевание, подлежащее лечению, представляет собой африканский трипаносомоз человека, болезнь Шагаса или лейшманиоз.

В еще одном варианте осуществления способа по настоящему изобретению заболевание, подлежащее лечению, представляет собой африканский трипаносомоз человека, вызываемый *Trypanosoma brucei*, в частности подвидом *T.b. gambiense* или *T.b. rhodesiense*.

В еще одном варианте осуществления способа по настоящему изобретению заболевание, подлежащее лечению, представляет собой болезнь Шагаса (также называемую американским трипаносомозом), вызываемую *Trypanosoma cruzi*.

В еще одном варианте осуществления способа по настоящему изобретению заболевание, подлежащее лечению, представляет собой лейшманиоз, вызываемый паразитом *Leishmania donovani*, *Leishmania infantum*, *Leishmania braziliensis*, *Leishmania panamensis*, *Leishmania guayanensis*, *Leishmania amazonensis*, *Leishmania mexicana*, *Leishmania tropica* или *Leishmania major*.

В еще одном варианте осуществления способа по настоящему изобретению заболевание, подлежащее лечению, представляет собой висцеральный лейшманиоз, вызываемый паразитом *Leishmania donovani*.

В настоящем изобретении предусмотрены способы лечения субъекта-человека или субъекта-животного, нуждающихся в таком лечении, предусматривающие введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению (например, соединения по настоящему изобретению) или его фармацевтически приемлемой соли либо отдельно, либо в комбинации с другими

противоинфекционными средствами.

В частности, композиции будут либо составлены вместе в виде комбинированного терапевтического средства, либо вводиться отдельно.

При комбинированной терапии для лечения инфекционных заболеваний соединение по настоящему изобретению и другое(-ие) противоинфекционное(-ые) средство(-а) можно вводить одновременно, параллельно или последовательно без определенных временных ограничений, при этом такое введение обеспечивает терапевтически эффективные уровни двух соединений в организме субъекта.

В предпочтительном варианте осуществления соединение по настоящему изобретению и другое(-ие) противоинфекционное(-ые) средство(-а), как правило, вводят последовательно в любом порядке путем инфузии или перорально. Схема дозирования может варьироваться в зависимости от стадии заболевания, физического состояния пациента, профилей безопасности отдельных лекарственных средств и переносимости отдельных лекарственных средств, а также от других критериев, хорошо известных лечащему врачу и медицинскому(-им) работнику(-ам), вводящему(-им) эту комбинацию. Соединение по настоящему изобретению и другое(-ие) противоинфекционное(-ые) средство(-а) можно вводить в пределах минутных интервалов друг от друга, с интервалом, составляющим часы, сутки или даже недели, в зависимости от определенного цикла, используемого для лечения. Кроме того, цикл может включать более частое введение одного лекарственного средства по сравнению с другим в ходе цикла лечения и в различных дозах на одно введение лекарственного средства.

В другом аспекте настоящего изобретения предусмотрены наборы, которые содержат одно или несколько соединений по настоящему изобретению и средство-партнер по комбинации, как раскрыто в данном документе. Иллюстративные наборы содержат (а) соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль, (b) по меньшей мере одно средство-партнер по комбинации, например, указанное выше, при этом такой набор может содержать листок-вкладыш или другую этикетку, включая инструкции по введению.

В другом аспекте настоящего изобретения предусмотрены наборы, которые содержат одно или несколько соединений по настоящему изобретению и средство-партнер по комбинации, как раскрыто в данном документе. Иллюстративные наборы содержат (а) соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль, (b) по меньшей мере одно средство-партнер по комбинации, например, указанное выше, при этом такой набор может содержать листок-вкладыш или другую этикетку, включая инструкции по введению.

В видах комбинированной терапии по настоящему изобретению соединение по настоящему изобретению и другое терапевтическое средство могут быть изготовлены и/или составлены одним и тем же или различными производителями. Более того, соединение по настоящему изобретению и другое терапевтическое средство (или фармацевтическое) средство можно совмещать в комбинированной терапии: (i) до того,

как комбинированный продукт попадает к врачам (например, в случае набора, содержащего соединение по настоящему изобретению и другое терапевтическое средство); (ii) самими врачами (или под наблюдением врача) незадолго до введения; (iii) самими пациентами, например, во время последовательного введения соединения по настоящему изобретению и другого терапевтического средства.

Фармацевтическая композиция (или состав) для применения может быть упакована различными способами в зависимости от способа, применяемого для введения лекарственного средства. Как правило, изделие для распространения включает контейнер, в который помещен фармацевтический состав в соответствующей форме. Подходящие контейнеры хорошо известны специалистам в данной области техники и предусматривают такие материалы, как бутылки (пластиковые и стеклянные), саше, ампулы, пластиковые пакеты, металлические цилиндры и т. п. Контейнер также может предусматривать сборку с индикацией вскрытия для предотвращения несанкционированного доступа к содержимому упаковки. Кроме того, на контейнер нанесена этикетка, которая описывает содержимое контейнера. Этикетка также может содержать соответствующие предупреждения.

ОБЩИЕ СПОСОБЫ

В иллюстративных примерах применяли следующие способы, если не указано иное.

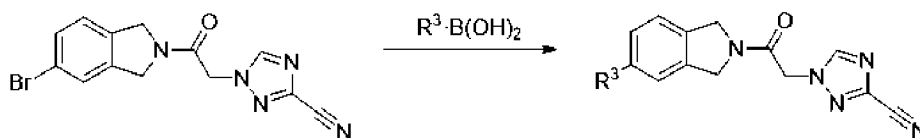
Процедура А осуществления амидного сочетания: $T_3P^{\text{®}}$ и Et_3N , CH_2Cl_2/DMF

К суспензии амина (1,0 экв.) в 5:1 CH_2Cl_2/DMF (0,1 молярный) добавляли 2-(3-циано-1H-1,2,4-триазол-1-ил)уксусную кислоту (1,0 экв.), T_3P (50% раствор в DMF, 1,0 экв.) и Et_3N (3,0 экв.). Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 18 часов, после чего ее разбавляли с помощью CH_2Cl_2 и промывали с помощью H_2O (дважды), 10% раствора $LiCl$ (дважды) и солевого раствора. Органические слои высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением неочищенного материала, который очищали посредством препаративной HPLC с обращенной фазой или хроматографии на силикагеле с получением необходимого продукта.

Процедура В осуществления амидного сочетания: $EDC \cdot HCl$, $HOBT$, $DIPEA$, DMF

К перемешиваемому раствору 2-(3-циано-1H-1,2,4-триазол-1-ил)уксусной кислоты (1,5 экв.) в DMF (0,23 молярный) добавляли $DIPEA$ (3,2 экв.), $EDC \cdot HCl$ (1,5 экв.) и $HOBT$ (1,5 экв.). Смесь перемешивали при к. т. в течение 30 мин. перед добавлением амина (1,0 экв.). Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 12 ч., после чего ее разбавляли водой и экстрагировали с помощью $EtOAc$ (дважды). Объединенные органические слои промывали водой, затем солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением неочищенного материала, который очищали посредством препаративной HPLC с обращенной фазой или хроматографии на силикагеле с получением необходимого продукта.

Общие процедуры сочетания по Сузуки



Процедура А сочетания по Сузуки: $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, Xphos, Na_2CO_3 , MeCN/DMF

В сосуд для микроволновой обработки загружали арилбромид (0,20 ммоль), арилбороновую кислоту (1,0 экв.), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (5 мол. %) и Xphos (15 мол. %), сольватированный в дегазированной смеси 2:1 безводный MeCN/DMF (1,5 мл). 1 М водн. раствор Na_2CO_3 (2,0 экв.) добавляли к реакционной смеси и полученную смесь подвергали микроволновому нагреванию при 120°C в течение 15 мин. Реакционную смесь разбавляли с помощью минимального объема DMSO (0,5-1 мл) и фильтровали через 13-мм шприц-фильтр GHO Acrodisc от Pall и подвергали непосредственно очистке с помощью препаративной HPLC с обращенной фазой.

Процедура В сочетания по Сузуки: $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$, Na_2CO_3 , DMF

В сосуд для микроволновой обработки загружали арилбромид (0,15 ммоль), арилбороновую кислоту (1,0 экв.), аддукт $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (5 мол. %), 1 М водн. раствор Na_2CO_3 (2,0 экв.) и DMF (1,7 мл). Обеспечивали продувание полученной реакционной смеси аргоном в течение нескольких минут, после чего реакционную пробирку закрывали и подвергали микроволновому нагреванию при 120°C в течение 30 мин. Полученную смесь разбавляли с помощью DMSO (2 мл) и фильтровали через 13-мм шприц-фильтр GHO Acrodisc от Pall и подвергали непосредственно очистке с помощью препаративной HPLC с обращенной фазой.

Процедура С сочетания по Сузуки: $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, Na_2CO_3 , 1,4-диоксан

Арилбромид (0,064 ммоль), арилбороновую кислоту (1,3 экв.) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (5 мол. %) отвешивали в сосуд для микроволновой обработки и сосуд для микроволновой обработки вакуумировали и заполняли аргоном. Добавляли безводный 1,4-диоксан (0,1 молярный) и добавляли 1 М водн. раствор Na_2CO_3 (2,0 экв.). Реакционную смесь подвергали микроволновому нагреванию при 120°C в течение 20 мин. Полученную смесь пропускали через 2-г картридж Si-карбонат (предварительно уравновешенный метанолом) с захватом избыточного исходного материала, представляющего собой бороновую кислоту. Картридж промывали с помощью MeOH (10 мл) и элюент собирали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал сольватировали в MeOH (1 мл), фильтровали через 13-мм шприц-фильтр GHO Acrodisc от Pall и подвергали непосредственно очистке с помощью препаративной HPLC с обращенной фазой.

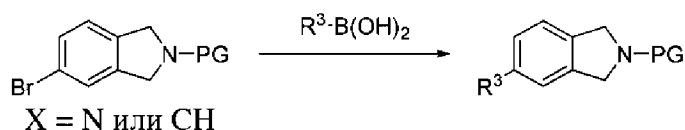
Процедура D сочетания по Сузуки: $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, Xphos, Na_2CO_3 , THF/DMF

Арилбромид (0,090 ммоль), сольватированный в безводном THF (0,5 мл) и DMF (0,25 мл), добавляли в сосуд для микроволновой обработки, содержащий арилбороновую кислоту (1,3 экв.). $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (10 мол. %) и Xphos (30 мол. %), сольватированный в безводном THF (0,5 мл) и DMF (0,25 мл), добавляли к реакционной смеси, затем добавляли 1 М водн. раствор Na_2CO_3 (2,5 экв.). Реакционную смесь подвергали микроволновому нагреванию при 120°C в течение 10 мин., после чего полученную смесь

фильтровали через 13-мм шприц-фильтр GHO Acrodisc от Pall и подвергали непосредственно очистке с помощью препаративной HPLC с обращенной фазой.

Процедура Е сочетания по Сузуки: $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, Xphos, Na_2CO_3 , MeCN/DMF

Арилбромид (0,090 ммоль), сольватированный в безводном MeCN (0,8 мл) и DMF (0,4 мл) добавляли в сосуд для микроволновой обработки, содержащий арилбороновую кислоту (1,3 экв.). Добавляли 1 М водн. раствор Na_2CO_3 (2,0 экв.), затем добавляли $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (10 мол. %) и Xphos (30 мол. %), сольватированный в безводном THF (0,1 мл) и DMF (0,1 мл). Реакционную смесь подвергали микроволновому нагреванию при 100°C в течение 10 мин., после чего полученную смесь фильтровали через 13-мм шприц-фильтр GHO Acrodisc от Pall и подвергали непосредственно очистке с помощью препаративной HPLC с обращенной фазой.



Процедура F сочетания по Сузуки: $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$, K_3PO_4 , 1,4-диоксан/ H_2O

В герметизированную пробирку, содержащую арилбромид (1,0 экв.) в смеси 7:3 1,4-диоксан/ H_2O (0,23 молярная), добавляли K_3PO_4 (1,5 экв.), арилбороновую кислоту (1,5 экв.) и $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (5 мол. %). Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 6 ч., после чего ее разбавляли с помощью H_2O и экстрагировали с помощью EtOAc (дважды). Объединенные органические слои промывали с помощью H_2O , затем солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением неочищенного материала, который очищали посредством хроматографии на силикагеле с получением необходимого продукта.

Процедура G сочетания по Сузуки: $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$, Na_2CO_3 , 1,4-диоксан/ H_2O

В герметизированную пробирку, содержащую арилбромид (1,0 экв.) в смеси 7:3 1,4-диоксан/ H_2O , добавляли Na_2CO_3 (1,5-3,0 экв.), арилбороновую кислоту/сложный эфир (1,5 экв.) и $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (5 мол. %). Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 6 ч., после чего ее разбавляли с помощью H_2O и экстрагировали с помощью EtOAc (дважды). Объединенные органические слои промывали с помощью H_2O , затем солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением неочищенного материала, который очищали посредством хроматографии на силикагеле с получением необходимого продукта.

Процедура H сочетания по Сузуки: $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, K_2CO_3 , DMF/ H_2O

В герметизированную пробирку, содержащую арилбромид (1,0 экв.) в смеси 1:1 DMF/ H_2O добавляли K_2CO_3 (3,0 экв.), арилбороновую кислоту/сложный эфир (1,2 экв.) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (5 мол. %). Реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 5 ч., после чего ее разбавляли с помощью H_2O и экстрагировали с помощью EtOAc (дважды). Объединенные органические слои промывали с помощью H_2O , затем солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением

неочищенного материала, который очищали посредством хроматографии на силикагеле с получением необходимого продукта.

Процедура I сочетания по Сузуки: $\text{Pd}(\text{dtbpf})\text{Cl}_2$, K_3PO_4 , диоксан/ H_2O

Арилбромид (1,0 экв.), сольватированный в смеси 4:1 диоксане/ H_2O , добавляли в сосуд для микроволновой обработки, содержащий арилбороновую кислоту/сложный эфир (1,3 экв.). K_3PO_4 (2,5 экв.) добавляли к реакционной смеси, затем добавляли $\text{Pd}(\text{dtbpf})\text{Cl}_2$ (10 мол. %). Реакционную смесь подвергали микроволновому нагреванию при 120°C в течение 30 мин., после чего полученную смесь фильтровали через слой целита и фильтрат выпаривали под вакуумом с получением неочищенного материала, который очищали посредством хроматографии на силикагеле с получением конечного продукта.

Процедура J сочетания по Сузуки: $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$, TEA, MeOH

В герметизированную пробирку, содержащую арилбромид (1,0 экв.) в MeOH (40 об.) добавляли TEA (2,5 экв.), арилбороновую кислоту/сложный эфир (1,0 экв.) и $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (10 мол. %). Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 10 ч., после чего ее разбавляли с помощью H_2O и экстрагировали с помощью EtOAc (дважды). Объединенные органические слои промывали с помощью H_2O , затем солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением неочищенного материала, который очищали посредством хроматографии на силикагеле с получением необходимого продукта.

Процедура K сочетания по Сузуки: $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, K_2CO_3 , 1,4-диоксан/ H_2O

В герметизированную пробирку, содержащую арилбромид (1,0 экв.) в смеси 4:1 1,4-диоксан/ H_2O , добавляли $\text{K}_2\text{CO}_3/\text{K}_3\text{PO}_4$ (1,5 экв.), арилбороновую кислоту/сложный эфир (1,5 экв.) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (5 мол. %). Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 6 ч., после чего ее разбавляли с помощью H_2O и экстрагировали с помощью EtOAc (дважды). Объединенные органические слои промывали с помощью H_2O , затем солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением неочищенного материала, который очищали посредством хроматографии на силикагеле с получением необходимого продукта.

Общие процедуры удаления защитной группы



Процедура A удаления защитной группы: смола SCX-2, CH_2Cl_2

Смолу SCX-2 (0,6 ммоль/г, 1,5 экв.) добавляли к Вос-защищенному амину (1,0 экв.), сольватированному в CH_2Cl_2 (0,20 молярном). Смесь нагревали при 60°C в течение 1 часа, после чего ее фильтровали через пустой картридж. Смолу SCX-2 собирали и промывали с помощью CH_2Cl_2 (дважды) с удалением присутствующих примесей, после чего конечный продукт был выделен из смолы с использованием 2 М NH_3 в EtOH (5 мл). Элюент собирали и концентрировали под пониженным давлением с получением свободного

амина.

Процедура В удаления защитной группы: TFA, CH₂Cl₂

Трифторуксусную кислоту (20 экв.) добавляли к Вос-защищенному амину (1,0 экв.), сольватированному в CH₂Cl₂ (0,17 молярном). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 часов, после чего ее добавляли к насыщенному раствору NaHCO₃. Органический продукт экстрагировали с помощью CH₂Cl₂ (трижды) и органические слои объединяли, промывали с помощью H₂O и разделяли с помощью картриджа для разделения фаз. Органический слой концентрировали под пониженным давлением с получением свободного амина.

Процедура С удаления защитной группы: TFA, CH₂Cl₂/MeOH

Тритил-защищенный амин (1,0 экв.) растворяли в смеси 1:1 CH₂Cl₂/MeOH (0,20 молярной) и добавляли трифторуксусную кислоту (30 экв.) при 0°C. Полученную смесь нагревали до к. т. и перемешивали при к. т. в течение 2 часов, после чего ее концентрировали под вакуумом. Неочищенный материал промывали с помощью 10% Et₂O в н-пентане с получением продукта в виде TFA-соли.

Очистку промежуточных соединений и конечных продуктов осуществляли с помощью хроматографии либо с нормальной фазой, либо с обращенной фазой. Хроматографию с нормальной фазой осуществляли с использованием предварительно набитых SiO₂ картриджей с элюированием либо градиентами гексанов и этилацетата, либо DCM и MeOH, если не указано иное. Для высокополярных аминов использовали градиенты DCM и 1 М NH₃ в MeOH. Препаративную HPLC с обращенной фазой осуществляли с использованием колонок C18 с УФ-визуализацией при длинах волн 214 нм и 254 нм или с детектированием препаративной LCMS с элюированием градиентами растворителя А (вода с 0,1% TFA) и растворителя В (ацетонитрил с 0,1% TFA), или градиентами растворителя А (вода с 0,05% TFA) и растворителя В (ацетонитрил с 0,05% TFA), или градиентами растворителя А (вода с 0,05% аммиака) и растворителя В (ацетонитрил с 0,05% аммиака).

Способы LC/MS, применяемые для определения характеристик примеров

Аналитическую HPLC/MS с обращенной фазой выполняли на системе Waters Acquity UPLC, соединенной с детектором ZQ (способ А), или на системе Shimadzu LCMS-8030 (способ В).

Способ А: Линейный градиент от 5% до 98% В за 1,4 мин. с удерживанием 0,4 мин. при 98% В с последующим линейным градиентом от 98% до 5% В за 0,2 мин.;

УФ-визуализация при 214 нм и 254 нм

Колонка: Acquity HSS T3, 1,8 мкм, 2,1×50 мм при 60°C

Скорость потока: 1,0 мл/мин.

Растворитель А: 0,05% муравьиной кислоты, 99,95% воды

Растворитель В: 0,04% муравьиной кислоты, 99,96% ацетонитрила.

Способ В: Линейный градиент от 5% до 95% В за 0,5 мин. с удерживанием 0,5 мин. при 95% В с последующим линейным градиентом от 95% до 5% В за 0,5 мин.;

УФ-визуализация при 214 нм и 254 нм

Колонка: Mercury MS Synergi 2,5-мкм C18, 20×4,0 мм при 40°C

Скорость потока: 2,0 мл/мин.

Растворитель А: 0,1% муравьиной кислоты, 99,9% воды

Растворитель В: ацетонитрил

Способы препаративной HPLC, применяемые для очистки примеров

Препаративную HPLC с обращенной фазой выполняли на системе Agilent 1200 Series (Способ А, В, С, D и Е) и системе масс-направленной автоочистки WATERS (Способ F-I).

Способ А: Линейный градиент от 50% до 60% В за 2,0 мин. с последующим линейным градиентом от 60% до 80% В за 3,0 мин.;

УФ-визуализация при 210 нм

Колонка: KINETEX EVO 5-мкм C18 (21,2 мм x 150 мм)

Скорость потока: 18,0 мл/мин.

Растворитель А: вода

Растворитель В: ацетонитрил

Способ В: Линейный градиент от 30% до 35% В за 2,0 мин. с последующим линейным градиентом от 35% до 60% В за 8,0 мин.;

УФ-визуализация при 210 нм

Колонка: ZORBAX 5-мкм C18 (21,2 мм x 150 мм)

Скорость потока: 20,0 мл/мин.

Растворитель А: вода

Растворитель В: ацетонитрил

Способ С: Линейный градиент от 30% до 35% В за 2,0 мин. с последующим линейным градиентом от 35% до 60% В за 8,0 мин.;

УФ-визуализация при 210 нм

Колонка: X BRIDGE 5-мкм C18 (21,2 мм x 150 мм)

Скорость потока: 20,0 мл/мин.

Растворитель А: вода

Растворитель В: ацетонитрил

Способ D: Линейный градиент от 20% до 30% В за 2,0 мин. с последующим линейным градиентом от 30% до 70% В за 7,0 мин.;

УФ-визуализация при 210 нм

Колонка: WATERS XBRIDGE C18 (21,2 мм x 150 мм)

Скорость потока: 20,0 мл/мин.

Растворитель А: вода

Растворитель В: ацетонитрил

Способ Е: Линейный градиент от 20% до 30% В за 2,0 мин. с последующим линейным градиентом от 30% до 80% В за 6,0 мин.;

УФ-визуализация при 210 нм

Колонка: kinetex 5-мкм C18 (21,2 мм x 150 мм)

Скорость потока: 20,0 мл/мин.

Растворитель А: вода

Растворитель В: ацетонитрил

Способ F: Удерживание 1,0 мин. при 40% В, затем линейный градиент от 40% до 70% В за 6,0 мин., затем линейный градиент от 70% до 100% В за 0,1 мин. с удерживанием 0,8 мин. при 100% В с последующим линейным градиентом от 100% до 5% В за 0,1 мин.;

УФ-визуализация при 254 нм

Колонка: WATERS Xselect CSH Prep C18 OBD, 5 мкм, 30×100 мм

Скорость потока: 50,0 мл/мин.

Растворитель А: 5% муравьиной кислоты, 95% воды

Растворитель В: ацетонитрил

Способ G: Удерживание 1,0 мин. при 40% В, затем линейный градиент от 40% до 70% В за 6,0 мин., затем линейный градиент от 70% до 100% В за 0,1 мин. с удерживанием 0,8 мин. при 100% В с последующим линейным градиентом от 100% до 5% В за 0,1 мин.;

УФ-визуализация при 254 нм

Колонка: WATERS Sunfire Prep C18 OBD, 5 мкм, 19×100 мм

Скорость потока: 20,0 мл/мин.

Растворитель А: 0,1% муравьиной кислоты, 99,9% воды

Растворитель В: ацетонитрил

Способ H: Удерживание 1,0 мин. при 30% В, затем линейный градиент от 30% до 55% В за 6,0 мин., затем линейный градиент от 55% до 100% В за 0,1 мин. с удерживанием 0,8 мин. при 100% В с последующим линейным градиентом от 100% до 5% В за 0,1 мин.;

УФ-визуализация при 254 нм

Колонка: WATERS XBridge Prep C18 OBD, 5 мкм, 19×100 мм

Скорость потока: 20,0 мл/мин.

Растворитель А: 0,1% муравьиной кислоты, 99,9% воды

Растворитель В: ацетонитрил

Способ I: Удерживание 1,0 мин. при 60% В, затем линейный градиент от 60% до 85% В за 6,0 мин., затем линейный градиент от 85% до 100% В за 0,1 мин. с удерживанием 0,8 мин. при 100% В с последующим линейным градиентом от 100% до 5% В за 0,1 мин.;

УФ-визуализация при 254 нм

Колонка: WATERS Sunfire Prep C18 OBD, 5 мкм, 19×100 мм

Скорость потока: 20,0 мл/мин.

Растворитель А: 0,1% муравьиной кислоты, 99,9% воды

Растворитель В: ацетонитрил

ЯМР, применяемая для определения характеристик примеров

Спектры ^1H ЯМР получали на спектрометрах Bruker с преобразованием Фурье при следующих частотах: ^1H ЯМР: 400 МГц (Bruker); ^{13}C ЯМР: 100 МГц (Bruker). Спектральные данные приведены в формате: химический сдвиг (мультиплетность, число атомов водорода). Химические сдвиги указаны в ppm в сторону слабого поля от внутреннего стандарта в виде тетраметилсилана (единицы δ , тетраметилсилан=0 ppm) и/или относительно пиков растворителя, которые в спектрах ^1H ЯМР видны при 2,49 ppm для $\text{CD}_2\text{HSOCD}_3$, 3,30 ppm для CD_2HOD , 1,94 для CD_3CN и 7,24 ppm для CDCl_3 , и которые в спектрах ^{13}C ЯМР видны при 39,7 ppm для CD_3SOCD_3 , 49,0 ppm для CD_3OD и 77,0 ppm для CDCl_3 . Все спектры ^{13}C ЯМР снимали в режиме подавления спин-спинового взаимодействия с протонами.

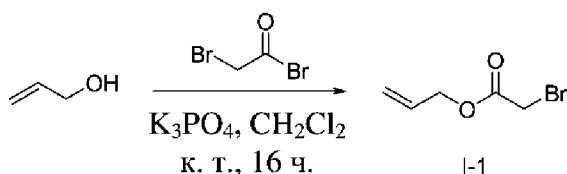
V. ПРИМЕРЫ

Следующие примеры были получены, выделены и охарактеризованы с использованием способов, раскрытых в данном документе. Следующие примеры демонстрируют частичный объем настоящего изобретения и не предназначены для ограничения объема настоящего изобретения.

Если не указано иное, то исходные материалы обычно доступны из коммерческих источников, которые не являются исключительными, таких как TCI Fine Chemicals (Япония), Shanghai Chemhere Co., Ltd. (Шанхай, Китай), Aurora Fine Chemicals LLC (Сан-Диего, Калифорния), FCH Group (Украина), Aldrich Chemicals Co. (Милуоки, Висконсин), Lancaster Synthesis, Inc. (Виндхем, Нью-Гемпшир), Acros Organics (Фейр-Лоун, Нью-Джерси), Maybridge Chemical Company, Ltd. (Корнуолл, Англия), Tyger Scientific (Принстон, Нью-Джерси), AstraZeneca Pharmaceuticals (Лондон, Англия), Chembridge Corporation (США), Matrix Scientific (США), Conier Chem & Pharm Co., Ltd (Китай), Enamine Ltd (Украина), Combi-Blocks, Inc. (Сан-Диего, США), Oakwood Products, Inc. (США), Apollo Scientific Ltd. (Великобритания), Allichem LLC. (США) и Ukrorgsyntez Ltd (Латвия).

Синтез промежуточных соединений

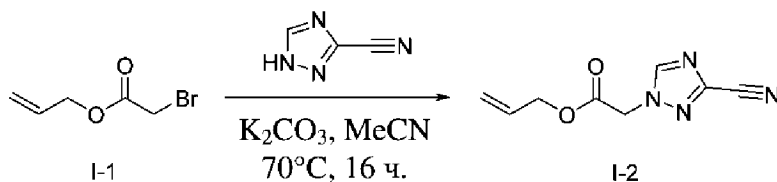
Промежуточное соединение I-1: синтез аллил-2-бромацетата



К перемешиваемому раствору аллилового спирта (26,8 г, 461 ммоль) в CH_2Cl_2 (200 мл) добавляли K_3PO_4 (245 г, 1154 ммоль, 2,5 экв.) и 2-бромацетилбромид (139 г, 689 ммоль, 1,5 экв.) при 0°C . Обеспечивали нагревание полученной смеси до к. т. и перемешивали при к. т. в течение 16 часов, после чего ее фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали под вакуумом с получением соединения I-1 (75,0 г, выход 91%) в виде бесцветного масла. Неочищенный материал применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. $R_f=0,80$ (30% EtOAc/гексаны); ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ

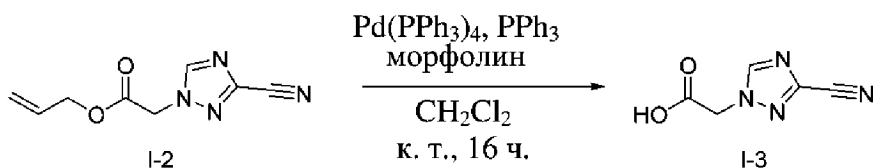
5,98-5,85 (m, 1H), 5,40-5,26 (m, 2H), 4,68-4,65 (m, 2H), 3,86 (s, 2H).

Промежуточное соединение I-2: синтез аллил-2-(3-циано-1H-1,2,4-триазол-1-ил)ацетата



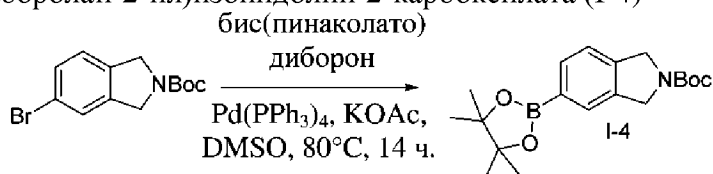
К перемешиваемому раствору 1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрила (25,0 г, 266 ммоль) в MeCN (300 мл) добавляли K_2CO_3 (73,5 г, 532 ммоль, 2,0 экв.) и соединение I-1 (52,4 г, 293 ммоль, 1,1 экв.) при 0°C. Полученную смесь нагревали при 70°C в течение 16 часов, после чего ее фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали под вакуумом с получением неочищенного материала, который очищали с помощью хроматографии на силикагеле с получением соединения I-2 (25,0 г, выход 49%) в виде белого твердого вещества. $R_f=0,50$ (30% EtOAc/гексаны); ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,32 (s, 1H), 5,97-5,83 (m, 1H), 5,39-5,30 (m, 2H), 5,07 (s, 2H), 4,73-4,69 (m, 2H).

Промежуточное соединение I-3: синтез 2-(3-циано-1H-1,2,4-триазол-1-ил)уксусной кислоты



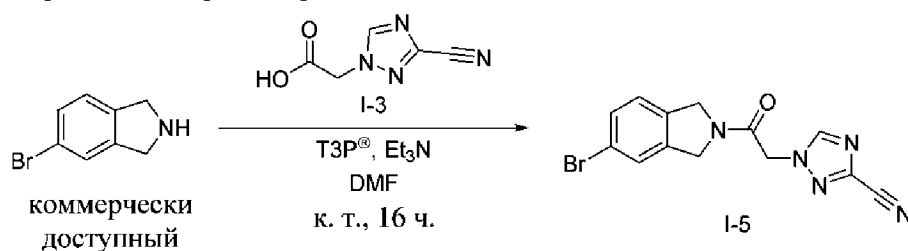
К раствору соединения I-2 (25,0 г, 130 ммоль) в CH_2Cl_2 (550 мл) добавляли морфолин (11,4 мл, 130 ммоль, 1,0 экв.), PPh_3 (17,0 г, 65,0 ммоль, 0,5 экв.) и $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (15,0 г, 13 ммоль, 0,1 экв.). Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 часов, после чего ее концентрировали под вакуумом. Остаток растворяли в ацетоне (200 мл) и фильтровали через слой целита для удаления трифенилфосфониевой соли. Фильтрат концентрировали под вакуумом с получением частично очищенного продукта, который затем растворяли в H_2O (500 мл) и экстрагировали в помощью EtOAc (2×500 мл). Водный слой подкисляли до pH ~6 с помощью лимонной кислоты в виде твердого вещества и экстрагировали с помощью 10% MeOH в CH_2Cl_2 (2×500 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением соединения I-3 (15,0 г, выход 76%) со следами соли TPP в виде коричневого остатка. $R_f=0,23$ (10% MeOH/ CH_2Cl_2); ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,32 (s, 1H), 5,0 (s, 2H); LC-MS масса/заряд 151 [M-H]⁻ (Способ В).

Промежуточное соединение I-4: синтез трет-бутил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изоиндолин-2-карбоксилата (I-4)



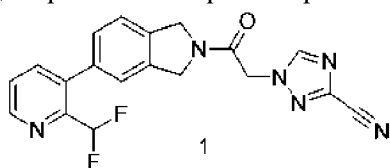
В герметизированную пробирку, содержащую трет-бутил-5-бромизоиндолин-2-карбоксилат (20 г, 67,09 ммоль, 1,0 экв.) в DMSO (200 мл), добавляли KOAc (26,34 г, 286,36 ммоль, 4,0 экв.), биспинаколатодиборон (34,07 г, 134,18 ммоль, 2,0 экв.) и дегазировали аргоном в течение 10 мин. Добавляли $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (7,75 г, 6,70 ммоль, 10 мол. %), герметично закрывали пробирку и реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 10 часов, после чего ее разбавляли с помощью H_2O и экстрагировали с помощью EtOAc (дважды). Объединенные органические слои промывали с помощью H_2O , затем соевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением неочищенного материала, который очищали с помощью хроматографии на силикагеле с применением 5% EtOAc в гексанах с получением 22,0 г (95,03%) необходимого продукта I-4 в виде белого твердого вещества. $R_f=0,6$ (10% EtOAc в гексане). ^1H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-d) δ 7,75-7,65 (m, 2H), 7,30-7,20 (m, 1H), 4,77-4,57 (m, 4H), 1,51 (s, 9H), 1,34 (s, 12H); HPLC: 95,62%, время удерживания=6,38 минуты (Способ D).

Промежуточное соединение I-5: синтез 1-(2-(5-бромизоиндолин-2-ил)-2-оксоэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрила

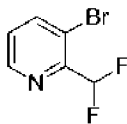


К раствору амина (2,46 г, 12,4 ммоль) в DMF (25 мл) добавляли соединение I-3, представляющее собой кислоту (1,89 г, 12,4 ммоль, 1,0 экв.), T3P® (9,61 мл, 50% раствор в DMF, 1,3 экв.) и Et_3N (3,46 мл, 24,8 ммоль, 2,0 экв.). Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 часов, после чего добавляли 10% раствор LiCl. Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (5×100 мл) и объединенные органические слои промывали соевым раствором, высушивали над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле (20% MeOH/ CH_2Cl_2) с получением соединения I-5 (2,37 г, выход 55%) в виде серого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 8,87 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,64 (d, $J=5,8$ Гц, 1H), 7,52 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,37 (dd, $J=8,2, 4,2$ Гц, 1H), 5,49 (s, 2H), 4,94 (d, $J=15,9$ Гц, 2H), 4,68 (d, $J=17,9$ Гц, 2H); LC-MS масса/заряд 332, 334 $[\text{M}+\text{H}]^+$, время удерживания=0,90 минуты (Способ A).

Пример 1: 1-(2-(5-(2-(дифторметил)пиридин-3-ил)изоиндолин-2-ил)-2-оксоэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрил

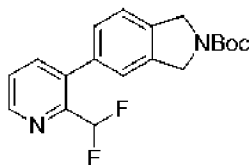


Получение 3-бром-2-(дифторметил)пиридина



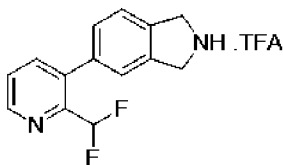
К раствору 3-бромпиридина (0,50 г, 2,68 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавляли по каплям трифторид диэтиламинсера (DAST, 0,86 г, 5,37 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 3 часов при 0°C. Затем ее очень осторожно гасили с помощью насыщенного раствора бикарбоната натрия при 0°C и экстрагировали дихлорметаном (10 мл × 3). Объединенный органический слой высушивали над сульфатом натрия и концентрировали *in vacuo*. Неочищенное соединение очищали с помощью колоночной хроматографии с использованием 0-30% EtOAc в н-гексане с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветной жидкости (0,25 г, 44,84%), $R_f=0,9$ (30% EtOAc в н-гексане); $R_f=0,90$ (30% EtOAc в н-гексане); ^1H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-d) δ 8,65 (dd, $J=4,7$, 1,4 Гц, 1H), 7,98 (dd, $J=8,1$, 1,2 Гц, 1H), 7,32 (dd, $J=8,1$, 4,6 Гц, 1H), 6,92 (t, $J=53,9$ Гц, 1H).

Получение трет-бутил-5-(2-(дифторметил)пиридин-3-ил)изоиндолин-2-карбоксилата



Структурный элемент получали из промежуточного соединения I-4 с применением процедуры F осуществления реакции сочетания Сузуки и 3-бром-2-(дифторметил)пиридина. Неочищенное соединение очищали с помощью колоночной хроматографии с использованием 0-30% EtOAc в н-гексанах с получением 0,1 г (выход 59,80%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветной жидкости. ^1H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-d) δ 8,83-8,69 (m, 1H), 7,71 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,58-7,30 (m, 2H), 7,26 (s, 2H), 6,78-6,34 (m, 1H), 4,76 (s, 2H), 4,73 (s, 2H), 1,60 (s, 9H); HPLC: 85,68%, время удерживания=7,55 минуты (Способ E).

Получение соли 5-(2-(дифторметил)пиридин-3-ил)изоиндолинтрифторуксусной кислоты



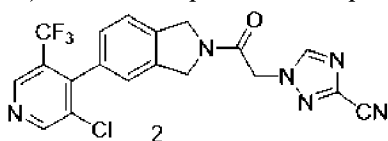
Амин получали из полученного ранее структурного элемента (0,1 г) с применением процедуры A удаления Boc-защитной группы. Неочищенный материал брали как таковой для следующей стадии (0,1 г). LC-MS масса/заряд 247,00 $[\text{M}+\text{H}]^+$, время удерживания=0,87 мин. (способ A).

Получение 1-(2-(5-(2-(дифторметил)пиридин-3-ил)изоиндолин-2-ил)-2-оксоэтил)-

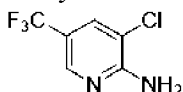
1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрила (1)

Соединение 1 получали из промежуточного соединения I-3 с применением процедуры А осуществления реакции сочетания кислоты с амидом. Неочищенное соединение очищали с помощью колоночной хроматографии с использованием 0-80% EtOAc в н-гексанах, дополнительно очищали путем перекристаллизации в этилацетате с получением 0,04 г (выход 36,26%) указанного в заголовке соединения в виде бежевого твердого вещества. ^1H ЯМР (600 МГц, Хлороформ-d) δ 8,75 (s, 1H), 8,47 (d, $J=3,0$ Гц, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,53-7,33 (m, 4H), 6,60 (t, $J=54,0$ Гц, 1H), 5,17 (s, 2H), 5,04 (s, 2H), 4,93 (s, 2H); LC-MS *масса/заряд* 381,00 $[\text{M}+\text{H}]^+$, время удерживания=1,42 минуты (Способ А); HPLC: 97,37%, время удерживания=6,16 минуты (Способ Е).

Пример 2: 1-(2-(5-(3-хлор-5-(трифторметил)пиридин-4-ил)изоиндолин-2-ил)-2-оксоэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрил

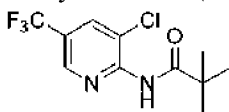


Получение 3-хлор-5-(трифторметил)пиридин-2-амин



Раствор 2,3-дихлор-5-(трифторметил)пиридина (1,0 г, 4,65 ммоль) в водн. NH_3 (0,5 мл) перемешивали при 100°C в течение 12 ч. в герметизированной пробирке. Реакционную смесь концентрировали до сухого состояния и очищали с помощью колоночной хроматографии Combi Flash с использованием 70% EtOAc в н-гексанах с получением 0,8 г (90,0%) указанного в заголовке соединения, $R_f=0,1$ (70% EtOAc в н-гексане); ^1H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-d) δ 8,23 (d, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,70 (d, $J=1,8$ Гц, 1H); LC-MS *масса/заряд* 196,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$, время удерживания=0,98 минуты (Способ D); HPLC: 95,32%, время удерживания=6,53 минуты (Способ Е).

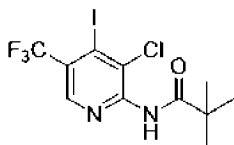
Получение N-(3-хлор-5-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиваламида



К перемешиваемому раствору предшественника (400 мг, 2,04 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли пиридин (480 мг, 6,12 ммоль) с последующим добавлением по каплям пивалоилхлорида (730 мг, 6,12 ммоль) при 0°C и перемешивали при 40°C в течение 48 ч. Реакционную смесь гасили с помощью воды и экстрагировали с помощью EtOAc (10 мл $\times$ 2). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали с получением неочищенного продукта. Продукт очищали с помощью колоночной хроматографии Combi Flash с применением 35% EtOAc в н-гексанах с получением 0,1 г (17,45%) указанного в заголовке соединения, $R_f=0,5$ (30% EtOAc в н-гексане); LC-MS *масса/заряд* 281,10 $[\text{M}+\text{H}]^+$, время удерживания=1,49 мин.

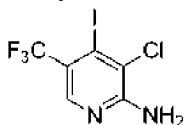
(способ A); HPLC: 97,85%, время удерживания=3,94 мин. (способ D).

Получение N-(3-хлор-4-йод-5-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиваламида



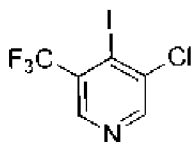
К перемешиваемому раствору предшественника (800 мг, 2,85 ммоль) в сухом THF (5 мл) добавляли 2 М LDA в гексанах (5,7 мл, 11,40 ммоль) при -78°C , выдерживали в течение 2 часов при той же температуре. К указанной выше реакционной массе по каплям добавляли йод (2,89 г, 11,40 ммоль) в сухом THF (5 мл) и перемешивали при -78°C в течение 30 минут. Реакционную смесь гасили с помощью ледяной воды при -78°C и экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл $\times$ 2). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали с получением неочищенного продукта. Продукт очищали с помощью колоночной хроматографии Combi Flash с использованием 3% EtOAc в н-гексанах с получением 0,840 г (72,48%) указанного в заголовке соединения, $R_f=0,6$ (05% EtOAc в н-гексане); ^1H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-d) δ 8,51 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 1,36 (s, 9H); LC-MS *масса/заряд* 406,8 $[\text{M}+\text{H}]^+$, время удерживания=2,48 минуты (Способ G).

Получение 3-хлор-4-йод-5-(трифторметил)пиридин-2-амин



Перемешиваемый раствор предшественника (300 мг, 0,73 ммоль) в 20% водном H_2SO_4 (10 мл) перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили водн. аммиаком и экстрагировали с помощью EtOAc (10 мл $\times$ 2). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали с получением 0,25 г неочищенного продукта, $R_f=0,3$ (10% EtOAc в н-гексане); ^1H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-d) δ 8,10 (s, 1H), 5,40 (s, 2H); LC-MS *масса/заряд* 322,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$, время удерживания=1,48 минуты (Способ D); HPLC: 94,41%, время удерживания=6,93 минуты (Способ E).

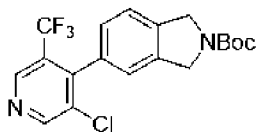
Получение 3-хлор-4-йод-5-(трифторметил)пиридина



К перемешиваемому раствору предшественника (430 мг, 1,33 ммоль) в THF (4 мл) добавляли трет-бутилнитрит (0,4 мл) и перемешивали при 65°C в течение 10 мин. Реакционную смесь концентрировали с получением неочищенного продукта. Продукт очищали с помощью колоночной хроматографии Combi Flash с использованием 3% EtOAc в н-гексанах с получением 0,20 г (48,78%) указанного в заголовке соединения, $R_f=0,4$ (10% EtOAc в н-гексане); ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 8,70 (s, 1H), 8,57 (s, 1H); LC-

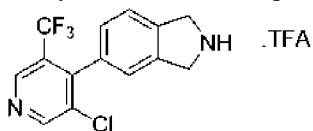
MS *масса/заряд* 307,9 $[M+H]^+$, время удерживания=2,20 минуты (Способ G); HPLC: 80,73%, время удерживания=4,43 минуты (Способ D).

Получение трет-бутил-5-(3-хлор-5-(трифторметил)пиридин-4-ил)изоиндолин-2-карбоксилата



Указанное в заголовке соединение получали из промежуточного соединения I-4 с применением процедуры F осуществления реакции сочетания Сузуки и предшественника (200 мг, 0,65 ммоль). Неочищенное соединение очищали с помощью колоночной хроматографии с использованием 0-15% EtOAc в н-гексанах с получением указанного в заголовке соединения (100 мг, 38,61%). ^1H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-d) δ 8,87 (s, 2H), 7,40-7,32 (m, 1H), 7,18-6,94 (m, 2H), 4,87-4,60 (m, 4H), 1,52 (d, $J=1,5$ Гц, 9H); LC-MS *масса/заряд* 398,9 $[M+H]^+$, время удерживания=2,44 минуты (Способ I); HPLC: 91,34%, время удерживания=7,74 минуты (Способ F).

Получение 5-(3-хлор-5-(трифторметил)пиридин-4-ил)изоиндолина

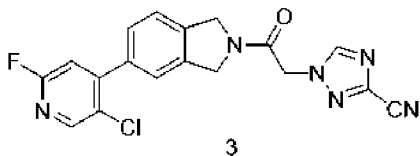


Указанное в заголовке соединение получали из предшественника (100 мг, 0,25 ммоль) с применением процедуры A удаления Boc-защитной группы. Неочищенный материал переносили как таковой на следующую стадию (150 мг). HPLC: 93,06%, время удерживания=5,23 мин. (способ E).

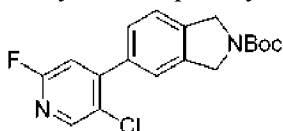
Получение 1-(2-(5-(3-хлор-5-(трифторметил)пиридин-4-ил)изоиндолин-2-ил)-2-оксоэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрила (2)

Пример 2 получали из промежуточного соединения I-3 с применением процедуры A осуществления реакции сочетания кислоты с амидом и предшественника (150 мг, 0,502 ммоль). Неочищенное соединение очищали с помощью колоночной хроматографии с применением 1% MeOH в DCM с получением указанного в заголовке соединения в виде грязно-белого твердого вещества (50 мг, 23,04%). ^1H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-d) δ 8,89 (s, 2H), 8,46 (s, 1H), 7,45 (t, $J=7,4$ Гц, 1H), 7,25-7,16 (m, 2H), 5,17 и 5,16 (s, 2H), 5,05 и 5,04 (s, 2H), 4,95 и 4,93 (s, 2H) (ЯМР демонстрирует удвоение сигналов протонов из-за присутствия ротамеров); LC-MS *масса/заряд* 433,0 $[M+H]^+$, время удерживания=2,03 минуты (Способ I); HPLC: 95,76%, время удерживания=7,25 минуты (Способ B).

Пример 3: 1-(2-(5-(5-хлор-2-фторпиридин-4-ил)изоиндолин-2-ил)-2-оксоэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрил

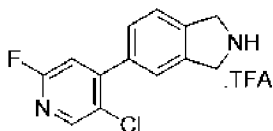


Получение трет-бутил-5-(5-хлор-2-фторпиридин-4-ил)изоиндолин-2-карбоксилата



Указанный в заголовке структурный элемент получали из промежуточного соединения I-4 с применением процедуры G осуществления реакции сочетания Сузуки и 5-хлор-2-фтор-4-йодпиридина (100 мг, 0,388 ммоль). Неочищенное соединение очищали с помощью колоночной хроматографии с использованием 0-30% EtOAc в н-гексанах с получением указанного в заголовке соединения (80 мг, 59,26%). ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 8,29 (s, 1H), 7,44-7,30 (m, 3H), 6,94 (t, $J=2,9$ Гц, 1H), 4,76 (s, 2H), 4,73 (s, 2H), 1,53 (s, 9H).

Получение соли 5-(5-хлор-2-фторпиридин-4-ил)изоиндолитрифторуксусной кислоты

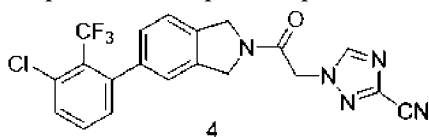


Указанное в заголовке соединение получали из предшественника (80 мг, 0,22 ммоль) с применением процедуры A удаления Boc-защитной группы. Неочищенный материал переносили как таковой на следующую стадию (80 мг). LC-MS *масса/заряд* 248,95 $[\text{M}+\text{H}]^+$, время удерживания=1,26 мин. (способ A); HPLC: 97,63%, время удерживания=5,46 мин. (способ E).

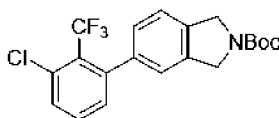
Получение 1-(2-(5-(5-хлор-2-фторпиридин-4-ил)изоиндолин-2-ил)-2-оксоэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрила (3)

Соединение 3 получали из промежуточного соединения I-3 с применением процедуры A осуществления реакции сочетания кислоты с амидом и предшественника (50 мг, 0,20 ммоль). Неочищенное соединение очищали с помощью колоночной хроматографии с применением 3% MeOH в DCM с получением указанного в заголовке соединения в виде грязно-белого твердого вещества (16 мг, 20,77%). ^1H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-d) δ 8,46 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,50 -7,42 (m, 3H), 6,95 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 5,17 (s, 2H), 5,04 (s, 2H), 4,94 (s, 2H); LC-MS *масса/заряд* 380,85 $[\text{M}-\text{H}]^+$, время удерживания=1,49 минуты (Способ A); HPLC: 95,12%, время удерживания=7,18 минуты (Способ B).

Пример 4: 1-(2-(5-(3-хлор-2-(трифторметил)фенил)изоиндолин-2-ил)-2-оксоэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрил

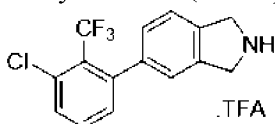


Получение трет-бутил-5-(3-хлор-2-(трифторметил)фенил)изоиндолин-2-карбоксилата



Указанное в заголовке соединение получали из 1-бром-3-хлор-2-(трифторметил)бензола с применением процедуры F осуществления реакции сочетания Сузуки и боронатного эфира I-4. Очистка с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с применением 0-30% EtOAc в н-гексанах обеспечивала получение продукта (120 мг, выход 52,4%). ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 7,58-7,48 (m, 1H), 7,42 (t, J=8,1 Гц, 1H), 7,35-7,19 (m, 2H), 7,20-7,05 (m, 2H), 4,74-4,62 (m, 4H), 1,52 (s, 9H).

Получение 5-(3-хлор-2-(трифторметил)фенил)изоиндолина

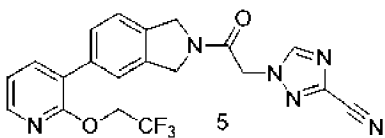


Указанное в заголовке соединение получали с применением процедуры A удаления Вос-защитной группы. Неочищенный материал (100 мг) брали для следующей стадии без очистки. LC-MS *масса/заряд* 297,90 $[\text{M}+\text{H}]^+$, время удерживания=1,35 мин. (способ A).

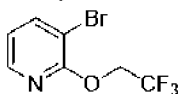
Получение 1-(2-(5-(3-хлор-2-(трифторметил)фенил)изоиндолин-2-ил)-2-оксоэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрила (4)

Пример 4 получали с применением процедуры A осуществления реакции сочетания кислоты с амидом и промежуточного соединения I-3, представляющего собой кислоту. Очистка с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с применением 30-100% EtOAc в н-гексанах обеспечивала получение соединения 4 (13 мг, выход 12,0%) в виде серого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8,89 и 8,88 (s, 1H), 7,78 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,72-7,67 (m, 1H), 7,46 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,36-7,30 (m, 2H), 7,25 (d, J= 8,0 Гц, 1H), 5,52 (s, 2H), 5,02 и 4,98 (s, 2H), 4,76-4,73 (s, 2H); (ЯМР демонстрирует удвоение сигналов протонов из-за присутствия ротамеров); LC-MS *масса/заряд* 431,90 $[\text{M}+\text{H}]^+$, время удерживания=1,57 минуты (Способ A); HPLC: 97,10%, время удерживания=4,95 минуты (Способ C).

Пример 5: 1-(2-оксо-2-(5-(2-(2,2,2-трифторэтоксипиридин-3-ил)изоиндолин-2-ил)этил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрил



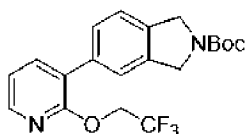
Получение 3-бром-2-(2,2,2-трифторэтоксипиридина



К охлажденной суспензии NaH (74 мг, 1,56 ммоль) в DMF (3 мл) добавляли по каплям трифторэтанол (156 мг, 1,56 ммоль) при 0°C и полученный раствор перемешивали при к. т. в течение 1 часа. К данному раствору добавляли по каплям раствор 3-бром-2-

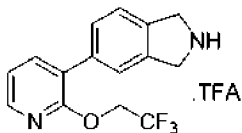
хлорпиридина (150 мг, 0,78 ммоль) в DMF (1 мл) и перемешивали реакционную смесь при 55°C в течение 48 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (25 мл) и промывали водой, органическую фазу экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл × 2). Объединенные органические фазы высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали *in vacuo*. Неочищенное соединение очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с применением 0-30% EtOAc в н-гексанах с получением 110 мг (50,0%) указанного в заголовке соединения, $R_f=0,55$ (30% EtOAc в н-гексане). ^1H ЯМР (300 МГц, Хлороформ- d) δ 8,08 (dd, $J=4,9$, 1,6 Гц, 1H), 7,87 (dd, $J=7,7$, 1,7 Гц, 1H), 6,88 (dd, $J=7,7$, 4,9 Гц, 1H), 4,81 (q, $J=8,4$ Гц, 2H).

Получение трет-бутил-5-(2-(2,2,2-трифторэтоксипиридин-3-ил)изоиндолин-2-карбоксилата



Указанное в заголовке соединение получали с применением процедуры F осуществления реакции сочетания Сузуки и боронатного эфира I-4. Очистка с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с применением 0-50% EtOAc в н-гексанах обеспечивала получение продукта (90 мг, выход 58,82%). ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ- d) δ 8,13 (dt, $J=4,9$, 1,5 Гц, 1H), 7,69 (ddd, $J=7,3$, 4,2, 1,9 Гц, 1H), 7,52-7,39 (m, 2H), 7,36-7,26 (m, 1H), 7,08 (ddd, $J=7,4$, 4,9, 1,5 Гц, 1H), 4,82 (qd, $J=8,6$, 3,1 Гц, 2H), 4,74 (s, 2H), 4,69 (s, 2H), 1,53 (s, 9H).

Получение 5-(2-(2,2,2-трифторэтоксипиридин-3-ил)изоиндолина



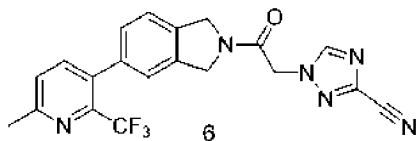
Указанное в заголовке соединение получали из предшественника с применением процедуры A удаления Boc-защитной группы. Неочищенный материал (90 мг) брали для следующей стадии без очистки. LC-MS *масса/заряд* 295 $[\text{M}+\text{H}]^+$, время удерживания=1,30 мин. (способ A).

Получение 1-(2-оксо-2-(5-(2-(2,2,2-трифторэтоксипиридин-3-ил)изоиндолин-2-ил)этил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрила (5)

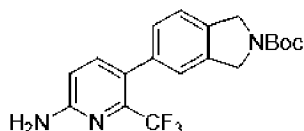
Соединение 5 получали с применением процедуры A осуществления реакции сочетания кислоты с амидом и промежуточного соединения I-3, представляющего собой кислоту. Очистка с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с применением 20-100% EtOAc в н-гексанах обеспечивала получение соединения 5 (50 мг, выход 38,16%) в виде грязно-белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ- d): δ 8,46 (s, 1H), 8,18-8,14 (m, 1H), 7,70 (dd, $J=7,2$, 1,8 Гц, 1H), 7,56-7,50 (m, 2H), 7,39 (m, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,13-7,06 (m, 1H), 5,17 (s, 2H), 5,00 (s, 2H), 4,90 (s, 2H), 4,88-4,77 (m, 2H); LC-MS *масса/заряд* 429,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$, время удерживания=1,53 минуты (Способ A); HPLC: 98,35%,

время удерживания=7,07 минуты (Способ Е).

Пример 6: 1-(2-(5-(6-метил-2-(трифторметил)пиридин-3-ил)изоиндолин-2-ил)-2-оксоэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрил

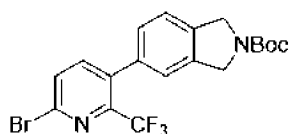


Получение трет-бутил-5-(6-амино-2-(трифторметил)пиридин-3-ил)изоиндолин-2-карбоксилата



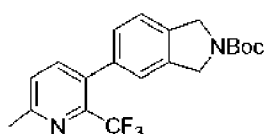
Указанное в заголовке соединение получали из 5-бром-6-(трифторметил)пиридин-2-амин с применением процедуры F осуществления реакции сочетания Сузуки и боронатного эфира I-4. Очистка с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с применением 0-50% EtOAc в н-гексанах обеспечивала получение продукта (500 мг, выход 45,4%). ^1H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-d) δ 7,41 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,35-7,20 (m, 1H), 7,22-7,08 (m, 2H), 6,68 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 4,73 (s, 2H), 4,69 (s, 2H), 1,52 (s, 9H).

Получение трет-бутил-5-(6-бром-2-(трифторметил)пиридин-3-ил)изоиндолин-2-карбоксилата



К охлажденному раствору предшественника (500 мг, 1,31 ммоль) в сухом THF (10 мл) добавляли CuBr_2 (441 мг, 1,97 ммоль) при 0°C с последующим добавлением по каплям трет-бутилнитрита (0,2 мл, 1,58 ммоль) и перемешивали при 0°C в течение 1 ч. К реакционной смеси добавляли воду (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (50 мл $\times$ 2), объединенный органический слой промывали с помощью солевого раствора, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали in vacuo. Неочищенное соединение очищали с помощью колоночной хроматографии с применением 0-30% EtOAc в н-гексанах с получением 300 мг (51,4%) указанного в заголовке соединения, $R_f=0,4$ (20% EtOAc в н-гексане); ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 7,71 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,60-7,48 (m, 1H), 7,35-7,26 (m, 1H), 7,24-7,12 (m, 2H), 4,74 (s, 2H), 4,71 (s, 2H), 1,52 (s, 9H).

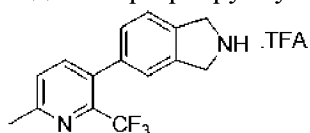
Получение трет-бутил-5-(6-метил-2-(трифторметил)пиридин-3-ил)изоиндолин-2-карбоксилата



В герметизированную пробирку, содержащую предшественник (300 мг, 0,67 ммоль) в DME (30 мл), добавляли K_2CO_3 (234 мг, 1,69 ммоль), метилбороновую кислоту

(65 мг, 1,08 ммоль) и $\text{Pd(dppf)Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (10 мол. %). Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 12 ч., после чего ее разбавляли с помощью H_2O и экстрагировали с помощью EtOAc (дважды). Объединенные органические слои промывали с помощью H_2O , затем соевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением неочищенного материала, который очищали с помощью хроматографии на силикагеле с применением 10-15% EtOAc в н-гексанах с получением 0,18 г (выход 70,21%) указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтой жидкости. ^1H ЯМР (600 МГц, DMSO-d_6) δ 7,82 (dd, $J=8,2, 2,5$ Гц, 1H), 7,67 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,46 (t, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,35 (d, $J=6,4$ Гц, 1H), 7,28 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 4,68 (t, $J=14,9$ Гц, 4H), 2,65 (d, $J=1,5$ Гц, 3H), 1,51 (s, 9H). LC-MS *масса/заряд* 379,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$, время удерживания=1,88 минуты (Способ АВ).); HPLC: 97,37%, время удерживания=7,66 минуты (Способ F).

Получение соли 5-(6-метил-2-(трифторметил)пиридин-3-ил)изоиндолинтрифторуксусной кислоты

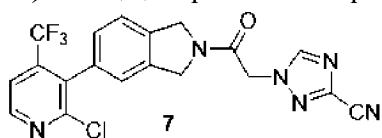


Указанное в заголовке соединение получали из предшественника (0,18 г) с применением процедуры А удаления Вос-защитной группы. Неочищенный материал брали как таковой для следующей стадии (0,18 г). LC-MS *масса/заряд* 279,00 $[\text{M}+\text{H}]^+$, время удерживания=1,28 мин. (способ А).

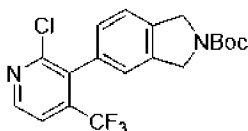
Получение 1-(2-(5-(6-метил-2-(трифторметил)пиридин-3-ил)изоиндолин-2-ил)-2-оксоэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрила (6)

Пример 6 получали из промежуточного соединения I-3 с применением процедуры А осуществления реакции сочетания кислоты с амидом. Очистка с помощью HPLC с обращенной фазой (способ В) обеспечивала получение соединения 6 (40 мг, выход 20,30%) в виде коричневого твердого вещества. ^1H ЯМР (600 МГц, DMSO-d_6): δ 8,89 и 8,88 (s, 1H), 7,79 (t, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,64 (dd, $J=7,2$ Гц и 3,6 Гц, 1H), 7,49 (d, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,29 (d, $J=7,2$ Гц, 1H), 5,52 (s, 2H), 5,02 и 5,01 (s, 2H), 4,76 и 4,74 (s, 2H), 2,60 (s, 3H). (ЯМР демонстрирует удвоение сигналов протонов из-за присутствия ротамеров); LC-MS *масса/заряд* 413,00 $[\text{M}+\text{H}]^+$, время удерживания=1,50 минуты (Способ А); HPLC: 99,02%, время удерживания=5,87 минуты (Способ F).

Пример 7: 1-(2-(5-(5-фтор-2-(трифторметил)пиридин-3-ил)изоиндолин-2-ил)-2-оксоэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрил

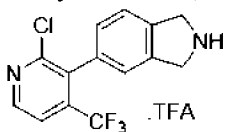


Получение трет-бутил-5-(2-хлор-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)изоиндолин-2-карбоксилата



Указанное в заголовке соединение получали из 3-бром-2-хлор-4-(трифторметил)пиридина с применением процедуры F осуществления реакции сочетания Сузуки и боронатного эфира I-4. Очистка с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с применением 0-20% EtOAc в н-гексанах обеспечивала получение продукта (120 мг, выход 51,9%). ^1H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-d) δ 8,60 (d, $J=5,1$ Гц, 1H), 7,61 (d, $J=5,1$ Гц, 1H), 7,40-7,30 (m, 1H), 7,21-7,05 (m, 2H), 4,84-4,67 (m, 4H), 1,52 (s, 9H).

Получение 5-(2-хлор-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)изоиндолина

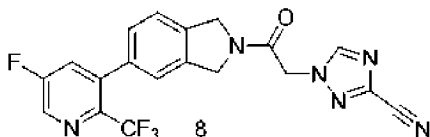


Указанное в заголовке соединение получали с применением процедуры A удаления Вос-защитной группы. Неочищенный материал (100 мг) брали для следующей стадии без очистки. LC-MS *масса/заряд* 298,90 $[\text{M}+\text{H}]^+$, время удерживания=1,28 мин. (способ A).

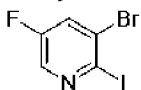
Получение 1-(2-(5-(2-фтор-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)изоиндолин-2-ил)-2-оксоэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрила (7)

Пример 7 получали с применением процедуры A осуществления реакции сочетания кислоты с амидом и промежуточного соединения I-3, представляющего собой кислоту. Очистка с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с применением 20-100% EtOAc в н-гексанах обеспечивала получение соединения 7 (40 мг, выход 28,1%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8,90 и 8,88 (s, 1H), 8,75 (d, $J=5,2$ Гц, 1H), 7,95-7,90 (m, 1H), 7,52 (dd, $J=7,2$ Гц и 3,2 Гц, 1H), 7,39 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,31-7,25 (m, 1H), 5,52 (s, 2H), 5,04 и 5,02 (s, 2H), 4,78 и 4,73 (s, 2H) (ЯМР демонстрирует удвоение сигналов протонов из-за присутствия ротамеров); LC-MS *масса/заряд* 433,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, время удерживания=1,48 минуты (Способ E); HPLC: 97,85%, время удерживания=5,82 минуты (Способ F).

Пример 8: 1-(2-(3-(2,4-дихлорфенил)-5,7-дигидро-6H-пирроло[3,4-b]пиридин-6-ил)-2-оксоэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрил



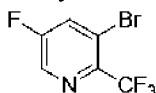
Получение 3-бром-5-фтор-2-йодпиридина



2,3-Дибром-5-фторпиридин (12,5 г, 49,042 ммоль) и йодид натрия (21,90 г, 147,128 ммоль) в ацетонитриле (125 мл) перемешивали в герметизированной пробирке и добавляли по каплям хлортриметилсилан (5,32 г, 49,042 ммоль) в атмосфере аргона и

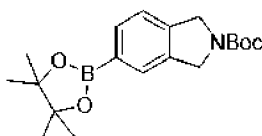
реакционную смесь перемешивали при 75°C в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили водн. аммиаком (10 мл), экстрагировали с помощью диэтилового эфира (500 мл × 2) дважды. Объединенные органические слои промывали водой (100 мл), солевым раствором (100 мл), высушивали над сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Неочищенное соединение очищали с помощью хроматографии Combiflash с применением колонки на 40 г и 2-3% EtOAc в н-гексане с получением 7,5 г (50,66%) указанного в заголовке соединения в виде светло-коричневого твердого вещества. $R_f=0,4$ (100% н-гексан); ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 8,27 (d, $J=2,7$ Гц, 1H), 7,64-7,61 (m, 1H).

Получение 3-бром-5-фтор-2-(трифторметил)пиридина



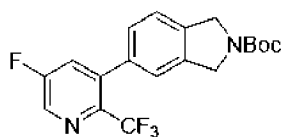
3-Бром-5-фтор-2-йодпиридин (5 г, 16,56 ммоль), йодид меди (22,08 г, 115,94 ммоль) и сухой DMF (100 мл) перемешивали в герметизированной пробирке и добавляли по каплям метил-2,2-дифтор-2-(фторсульфонил)ацетат (22,27 г, 115,94 ммоль) в атмосфере аргона и реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат экстрагировали метил-tert-бутиловым эфиром (500 мл × 2) дважды. Объединенные органические слои промывали водой (100 мл), солевым раствором (100 мл), высушивали над сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Неочищенное соединение очищали с помощью хроматографии Combiflash с применением колонки на 40 г и 100% н-гексана с получением 4 г (99%) указанного в заголовке соединения в виде светло-коричневого твердого вещества. $R_f=0,4$ (100% н-гексан); ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 8,50 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,85-7,82 (m, 1H).

Получение трет-бутил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изоиндолин-2-карбоксилата



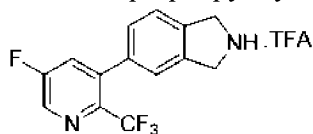
трет-Бутил-5-бромизоиндолин-2-карбоксилат (20,0 г, 67,09 ммоль) растворяли в диоксане (200 мл) и раствор продували газообразным аргоном в течение 10 мин. Добавляли биспинаколотиборан (34,07 г, 134,18 ммоль), KOAc (26,34 г, 268,36 ммоль) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (7,75 г, 6,70 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляли водой, экстрагировали с помощью EtOAc (1 л × 2) дважды. Объединенные органические слои промывали водой (500 мл), солевым раствором (300 мл), высушивали над сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Неочищенное соединение очищали с помощью хроматографии Combiflash с применением колонки на 40 г и 10% EtOAc в н-гексане с получением 23,0 г (99,30%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. $R_f=0,50$ (10% EtOAc в н-гексане); ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 7,72-7,65 (m, 2H), 7,31-7,20 (m, 1H), 4,70-4,60 (m, 4H), 1,40 (s, 9 H), 1,37 (s, 12H).

Получение трет-бутил-5-(5-фтор-2-(трифторметил)пиридин-3-ил)изоиндолин-2-карбоксилата



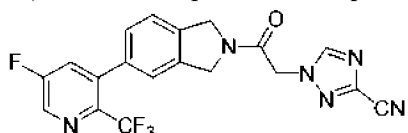
трет-Бутил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изоиндолин-2-карбоксилат (5,6 г, 16,39 ммоль) растворяли в диоксан:Н₂О (8:2) (100 мл), продували газообразным аргонem в течение 10 мин., добавляли К₃РO₄ (8,67 г, 40,98 ммоль), 3-бром-5-фтор-2-(трифторметил)пиридин (4,0 г, 16,39 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂.DCM (1,34 г, 1,63 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли водой, экстрагировали с помощью EtOAc (500 мл × 2) дважды. Объединенные органические слои промывали водой (300 мл), солевым раствором (300 мл), высушивали над сульфатом натрия и концентрировали *in vacuo*. Неочищенное соединение очищали с помощью хроматографии Combiflash с применением колонки на 40 г и 25% EtOAc в н-гексане с получением 3,0 г (47,86%) указанного в заголовке соединения в виде коричневатого полутвердого вещества. R_f=0,50 (20% EtOAc в н-гексане); ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 8,56 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,50-7,32 (m, 2H), 7,32-7,15 (m, 2H), 4,75(s, 2H), 4,71(s,2H), 1,52(s,9H). LC-MS: [M-Boc]+1=282,8.

Получение соли 5-(5-фтор-2-(трифторметил)пиридин-3-ил)изоиндолинтрифторуксусной кислоты



трет-Бутил-5-(5-фтор-2-(трифторметил)пиридин-3-ил)изоиндолин-2-карбоксилат (3 г, 382,36 ммоль) растворяли в DCM (15 мл) и добавляли трифторуксусную кислоту (15 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. и концентрировали под вакуумом. Неочищенное соединение очищали путем промываний 10% диэтиловым эфиром в н-пентане с получением 3,0 г (неочищенное вещество) указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества пшеничного цвета. R_f=0,10 (10% MeOH в DCM); LC-MS: [M-TFA]+1=282,9, HPLC: 96,87%, к. т.: 5,676 мин.

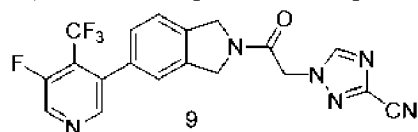
Получение 1-(2-(5-(5-фтор-2-(трифторметил)пиридин-3-ил)изоиндолин-2-ил)-2-оксоэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрила



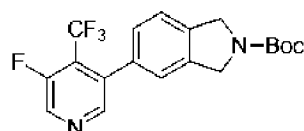
К перемешиваемому раствору незащищенного производного изоиндолина (3,0 г, 7,57 ммоль) и 2-(3-циано-1H-1,2,4-триазол-1-ил)уксусной кислоты (7,34 г, 48,34 ммоль) в DCM (45 мл) добавляли DIPEA (4,89 г, 37,85 ммоль), пропилфосфоновый ангидрид (ТЗР) (50% раствор в EtOAc) (6,26 мл, 9,84 ммоль) при 0°C и перемешивали при к. т. в течение 3

ч. Реакционную смесь разбавляли водой, экстрагировали с помощью DCM (500 мл × 2) дважды. Объединенные органические слои промывали водой (200 мл), солевым раствором (150 мл), высушивали над сульфатом натрия и концентрировали *in vacuo*. Неочищенное соединение очищали с помощью хроматографии Combiflash с применением колонки на 40 г и 70% EtOAc в н-гексане с получением 2,5 г (79,31%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. $R_f=0,4$ (100% EtOAc в гексане); ^1H ЯМР (600 МГц, DMSO): 8,89 (dd, $J=6,0$ Гц и $1,8$ Гц, 1H), 8,84-8,82 (m, 1H), 7,99 (t, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,54-7,51 (m, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,36 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 5,53 (s, 2H), 5,04 и 5,02 (s, 2H), 4,77 и 4,75 (s, 2H); LC-MS: 416,7 (M+H), HPLC: 99,43%, RT: 7,173 мин.

Пример 9: 1-(2-(5-(5-фтор-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)изоиндолин-2-ил)-2-оксоэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрил

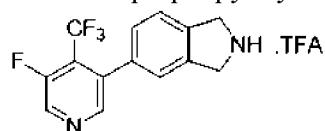


Получение трет-бутил-5-(5-фтор-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)изоиндолин-2-карбоксилата



Указанное в заголовке соединение получали из промежуточного соединения I-4 с применением процедуры F осуществления реакции сочетания Сузуки и 3-бром-5-фтор-4-(трифторметил)пиридина. Неочищенное соединение очищали с помощью колоночной хроматографии с применением 10-15% EtOAc в н-гексанах с получением 0,04 г (выход 51,28%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветной липкой массы. ^1H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-d) δ 8,65 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,42-7,11 (m, 3H), 4,76 (s, 2H), 4,72 (s, 2H), 1,53 (s, 9H); LC-MS *масса/заряд* 381,90 [M-H]⁺, время удерживания=1,68 минуты (Способ А).

Получение соли 5-(5-фтор-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)изоиндолитрифторуксусной кислоты



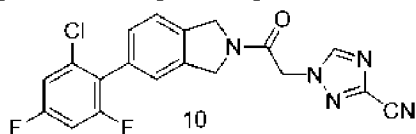
Указанное в заголовке соединение получали с применением процедуры А с использованием TFA. Неочищенное соединение очищали с помощью растирания в пентане с получением 0,04 г указанного в заголовке соединения в виде светло-коричневой липкой массы.

Получение 1-(2-(5-(5-фтор-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)изоиндолин-2-ил)-2-оксоэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрила (9)

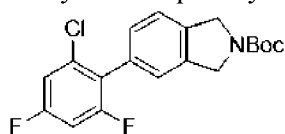
Соединение 9 получали из промежуточного соединения I-3 с применением

процедуры А осуществления реакции сочетания кислоты с амидом. Очистка с помощью HPLC с обращенной фазой (способ С) обеспечивала получение соединения 9 (10 мг, выход 23,81%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-d) δ 8,68 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,46-7,26 (m, 3H), 5,17 (s, 2H), 5,04 (s, 2H), 4,93 (s, 2H); LC-MS *масса/заряд* 416,95 $[\text{M}+\text{H}]^+$, время удерживания=1,49 минуты (Способ А); HPLC: 97,81%, время удерживания=5,76 минуты (Способ F).

Пример 10: 1-(2-(5-(2-хлор-4,6-дифторфенил)изоиндолин-2-ил)-2-оксоэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрил

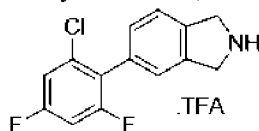


Получение трет-бутил-5-(2-хлор-4,6-дифторфенил)изоиндолин-2-карбоксилата



Указанное в заголовке соединение получали из 2-бром-1-хлор-3,5-дифторбензола с применением процедуры F осуществления реакции сочетания Сузуки и боронатного эфира I-4. Очистка с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с применением 0-20% EtOAc в н-гексанах обеспечивала получение продукта (100 мг, выход 47,84%). ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 7,40-7,31 (m, 1H), 7,24-7,16 (m, 2H), 7,08 (dt, $J=8,3, 2,1$ Гц, 1H), 6,86 (td, $J=8,8, 8,7, 2,6$ Гц, 1H), 4,75 (s, 2H), 4,71 (s, 2H), 1,52 (s, 9H).

Получение 5-(2-хлор-4,6-дифторфенил)изоиндолина

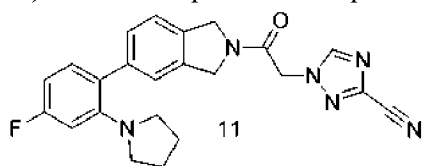


Указанное в заголовке соединение получали с применением процедуры А удаления Вос-защитной группы. Неочищенный материал (100 мг) брали для следующей стадии без очистки. LC-MS *масса/заряд* 265,90 $[\text{M}+\text{H}]^+$, время удерживания=1,31 мин. (способ А).

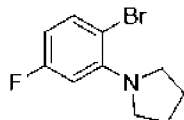
Получение 1-(2-(5-(2-хлор-4,6-дифторфенил)изоиндолин-2-ил)-2-оксоэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрила (10)

Соединение 10 получали с применением процедуры А осуществления реакции сочетания кислоты с амидом и соединения I-3, представляющего собой кислоту. Очистка с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с применением 20-90% EtOAc в н-гексанах обеспечивала получение соединения 10 (11 мг, выход 10%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ 8,90 и 8,89 (s, 1H), 7,56-7,46 (m, 3H), 7,39 (d, $J=6,0$ Гц, 1H), 7,30 (d, $J=7,2$ Гц, 1H), 5,52 (s, 2H), 5,02 и 5,01 (s, 2H), 4,76 и 4,74 (s, 2H); (ЯМР демонстрирует удвоение сигналов протонов из-за присутствия ротамеров); LC-MS *масса/заряд* 399,80 $[\text{M}+\text{H}]^+$, время удерживания=2,30 минуты (Способ H); HPLC: 98,51%, время удерживания=6,38 минуты (Способ F).

Пример 11: 1-(2-(5-(4-фтор-2-(пирролидин-1-ил)фенил)изоиндолин-2-ил)-2-оксоэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрил

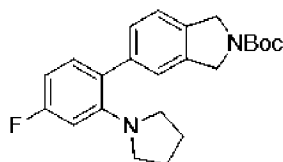


Получение 1-(2-бром-5-фторфенил)пирролидина



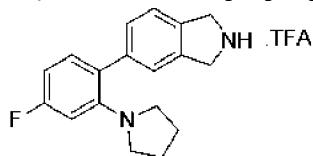
К раствору 2-бром-5-фторанилина (0,5 г, 2,63 ммоль) в толуоле (5,0 мл) добавляли по каплям диизопропилэтиламин (0,85 г, 6,57 ммоль) при комнатной температуре, затем добавляли по каплям 1,4-дибромбутан (0,85 г, 3,94 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали при 115°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали с помощью этилацетата (20 мл × 2). Объединенный органический слой высушивали над сульфатом натрия и концентрировали *in vacuo*. Неочищенное соединение очищали с помощью колоночной хроматографии с применением 0-5% EtOAc в н-гексане с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветной жидкости (0,1 г, 15,57%), $R_f=0,8$ (10% EtOAc в н-гексане); ^1H ЯМР (600 МГц, Хлороформ- d) δ 7,43-7,37 (m, 1H), 6,57 (dd, $J=11,8, 2,9$ Гц, 1H), 6,46-6,40 (m, 1H), 3,41-3,35 (m, 4H), 1,98-1,90 (m, 4H).

Получение трет-бутил-5-(4-фтор-2-(пирролидин-1-ил)фенил)изоиндолин-2-карбоксилата



Указанное в заголовке соединение получали из промежуточного соединения I-4 с применением процедуры К осуществления реакции сочетания Сузуки и 1-(2-бром-5-фторфенил)пирролидина. Неочищенное соединение очищали с помощью колоночной хроматографии с применением 10% EtOAc в н-гексанах с получением 0,06 г (выход 38,35%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветной жидкости. ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ- d) δ 7,30-7,14 (m, 3H), 7,03 (ddd, $J=8,3, 7,0, 1,4$ Гц, 1H), 6,57-6,45 (m, 2H), 4,69 (s, 2H), 4,65 (s, 2H), 2,90-2,81 (m, 4H), 1,78-1,70 (m, 4H), 1,51 (s, 9H); LC-MS *масса/заряд* 383,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$, время удерживания=2,14 минуты (Способ В); HPLC: 85,72%, время удерживания=9,39 минуты (Способ F).

Получение соли 5-(4-фтор-2-(пирролидин-1-ил)фенил)изоиндолинтрифторуксусной кислоты

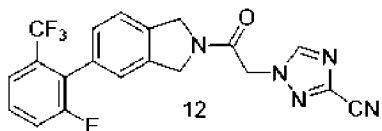


Указанное в заголовке соединение получали из предшественника (0,23 г) с применением процедуры А удаления Вос-защитной группы. Неочищенный материал брали как таковой для следующей стадии (0,25 г). LC-MS *масса/заряд* 283,3 $[M+H]^+$, время удерживания=0,38 мин. (способ В); HPLC: 85,79%, время удерживания=6,03 мин. (способ О).

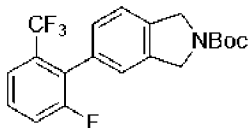
Получение 1-(2-(5-(4-фтор-2-(пирролидин-1-ил)фенил)изоиндолин-2-ил)-2-оксоэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрила (11)

Соединение 11 получали из промежуточного соединения I-3 с применением процедуры А осуществления реакции сочетания кислоты с амидом. Очистка с помощью HPLC с обращенной фазой (способ А) обеспечивала получение соединения 11 (30 мг, выход 11,43%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 8,46 (s, 1H), 7,40-7,25 (m, 3H), 7,06-7,02 (m, 1H), 6,60-6,50 (m, 2H), 5,16 (s, 2H), 4,98 (s, 2H), 4,88 (s, 2H), 2,92-2,85 (m, 4H), 1,80-1,73 (m, 4H); LC-MS *масса/заряд* 417,3 $[M+H]^+$, время удерживания=1,79 минуты (Способ В); HPLC: 99,72%, время удерживания=5,26 минуты (Способ С).

Пример 12: 1-(2-(5-(2-фтор-6-(трифторметил)фенил)изоиндолин-2-ил)-2-оксоэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрил

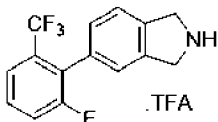


Получение трет-бутил-5-(2-фтор-6-(трифторметил)фенил)изоиндолин-2-карбоксилата



Указанное в заголовке соединение получали из 2-бром-1-фтор-3-(трифторметил)бензола с применением процедуры F осуществления реакции сочетания Сузуки и боронатного эфира I-4. Очистка с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с применением 0-20% EtOAc в н-гексанах обеспечивала получение продукта (130 мг, выход 55,1%). ^1H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-d) δ 7,57 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,55-7,40 (m, 1H), 7,40-7,28 (m, 2H), 7,22-7,13 (m, 2H), 4,84-4,61 (m, 4H), 1,52 (s, 9H).

Получение 5-(2-фтор-6-(трифторметил)фенил)изоиндолина



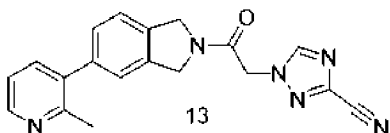
Указанное в заголовке соединение получали из предшественника с применением процедуры А удаления Вос-защитной группы. Неочищенный материал (130 мг) брали для следующей стадии без очистки.

Получение 1-(2-(5-(2-фтор-6-(трифторметил)фенил)изоиндолин-2-ил)-2-оксоэтил)-

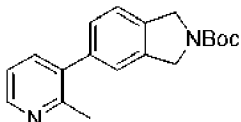
1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрила (12)

Соединение 12 получали с применением процедуры А осуществления реакции сочетания кислоты с амидом и соединения I-3, представляющего собой кислоту. Очистка с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с применением 20-90% EtOAc в н-гексанах обеспечивала получение соединения 12 (30 мг, выход 21,1%) в виде грязно-белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ 8,90 и 8,89 (s, 1H), 7,78-7,65 (m, 3H), 7,50 (dd, $J=8,0, 2,4$ Гц, 1H), 7,37 (d, $J=5,2$ Гц, 1H), 7,27 (d, $J=7,2$ Гц, 1H), 5,52 и 5,51 (s, 2H), 5,03 и 5,01 (s, 2H), 4,78 и 4,73 (s, 2H); (ЯМР демонстрирует удвоение сигналов протонов из-за присутствия ротамеров); LC-MS *масса/заряд* 415,90 $[\text{M}+\text{H}]^+$, время удерживания=1,53 минуты (Способ А); HPLC: 98,45%, время удерживания=4,49 минуты (Способ С).

Пример 13: 1-(2-(5-(2-метилпиридин-3-ил)изоиндолин-2-ил)-2-оксоэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрил

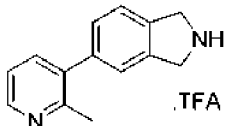


Получение трет-бутил-5-(2-метилпиридин-3-ил)изоиндолин-2-карбоксилата



Указанное в заголовке соединение получали из 3-бром-2-метилпиридина с применением процедуры F осуществления реакции сочетания Сузуки и боронатного эфира I-4. Очистка с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с применением 0-50% EtOAc в н-гексанах обеспечивала получение продукта (120 мг, выход 66,67%). ^1H ЯМР (300 МГц, Хлороформ- d) δ 8,50 (dd, $J=4,9, 1,7$ Гц, 1H), 7,50 (dt, $J=7,7, 1,5, 1,5$ Гц, 1H), 7,39-7,07 (m, 4H), 4,75 (s, 2H), 4,71 (s, 2H), 2,50 (s, 3H), 1,53 (s, 9H); LC-MS *масса/заряд* 311,05 $[\text{M}+\text{H}]^+$, время удерживания=1,33 минуты (Способ А).

Получение 5-(2-метилпиридин-3-ил)изоиндолина



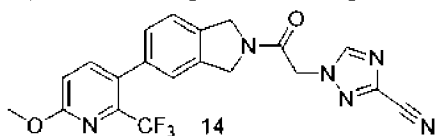
Указанное в заголовке соединение получали с применением процедуры А удаления Boc-защитной группы. Неочищенный материал (90 мг) брали для следующей стадии без очистки. LC-MS *масса/заряд* 211,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$, время удерживания=0,10 мин. (способ А).

Получение 1-(2-(5-(2-метилпиридин-3-ил)изоиндолин-2-ил)-2-оксоэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрила (13)

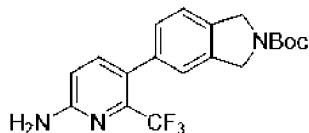
Соединение 13 получали с применением процедуры А осуществления реакции сочетания кислоты с амидом и промежуточного соединения I-3, представляющего собой кислоту. Очистка с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с применением

20-100% EtOAc в н-гексанах обеспечивала получение соединения 13 (30 мг, выход 18,4%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-d): δ 8,55-8,52 (m, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,52 (dd, $J=7,5$ и 1,2 Гц, 1H), 7,45 -7,38 (m, 1H), 7,35-7,19 (m, 3H), 5,18 и 5,17 (s, 2H), 5,02 (s, 2 H), 4,92 (s, 2H), 2,50 (s, 3H); LC-MS *масса/заряд* 345,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$, время удерживания=1,24 минуты (Способ А); HPLC: 97,06%, время удерживания=5,24 минуты (Способ В).

Пример 14: 1-(2-(5-(6-метокси-2-(трифторметил)пиридин-3-ил)изоиндолин-2-ил)-2-оксоэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрил

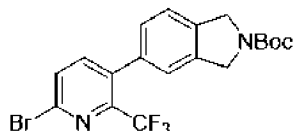


Получение трет-бутил-5-(6-амино-2-(трифторметил)пиридин-3-ил)изоиндолин-2-карбоксилата



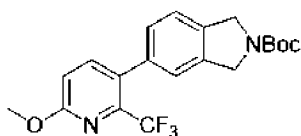
Указанное в заголовке соединение получали из 5-бром-6-(трифторметил)пиридин-2-амин с применением процедуры F осуществления реакции сочетания Сузуки и боронатного эфира I-4. Очистка с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с применением 0-50% EtOAc в н-гексанах обеспечивала получение продукта (500 мг, выход 45,4%). ^1H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-d) δ 7,41 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,35-7,20 (m, 1H), 7,22-7,08 (m, 2H), 6,68 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 4,73 (s, 2H), 4,69 (s, 2H), 1,52 (s, 9H).

Получение трет-бутил-5-(6-бром-2-(трифторметил)пиридин-3-ил)изоиндолин-2-карбоксилата



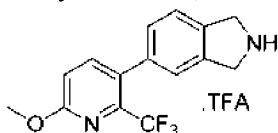
К охлажденному раствору предшественника (500 мг, 1,31 ммоль) в сухом THF (10 мл) добавляли CuBr_2 (441 мг, 1,97 ммоль) при 0°C с последующим добавлением по каплям трет-бутилнитрита (0,2 мл, 1,58 ммоль) и перемешивали при 0°C в течение 1 ч. К реакционной смеси добавляли воду (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (50 мл $\times$ 2), объединенный органический слой промывали с помощью солевого раствора, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали *in vacuo*. Неочищенное соединение очищали с помощью колоночной хроматографии с применением 0-30% EtOAc в н-гексанах с получением 300 мг (51,4%) указанного в заголовке соединения, $R_f=0,4$ (20% EtOAc в н-гексане); ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 7,71 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,60-7,48 (m, 1H), 7,35 — 7,26 (m, 1H), 7,24-7,12 (m, 2H), 4,74 (s, 2H), 4,71 (s, 2H), 1,52 (s, 9H).

Получение трет-бутил-5-(6-метокси-2-(трифторметил)пиридин-3-ил)изоиндолин-2-карбоксилата



К раствору предшественника (300 мг, 0,67 ммоль) в метаноле (2 мл) добавляли 25% раствор NaOMe (5 мл) при 0°C и реакционную смесь перемешивали в течение 10 ч. при к. т. Ледяной раствор (10 мл) медленно добавляли к реакционной смеси и экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл × 2), объединенные органические фазы высушивали над сульфатом натрия и концентрировали *in vacuo*. Неочищенное соединение очищали с помощью колоночной хроматографии с применением 0-30% EtOAc в н-гексанах с получением 150 мг (57,6%) указанного в заголовке соединения, $R_f=0,55$ (30% EtOAc в н-гексане). ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ- d) δ 7,54 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,31 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,23-7,12 (m, 2H), 6,94 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 4,87-4,58 (m, 4H), 1,52 (s, 9H).

Получение 5-(6-метокси-2-(трифторметил)пиридин-3-ил)изоиндолина

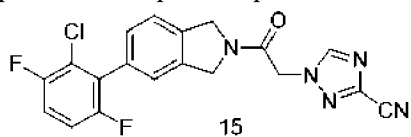


Указанное в заголовке соединение получали с применением процедуры А удаления Вос-защитной группы. Неочищенный материал (150 мг) брали для следующей стадии без очистки. LC-MS *масса/заряд* 295,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$, время удерживания=1,30 мин. (способ А).

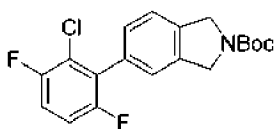
Получение 1-(2-(5-(6-метокси-2-(трифторметил)пиридин-3-ил)изоиндолин-2-ил)-2-оксоэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрила (14)

Соединение 14 получали с применением процедуры А осуществления реакции сочетания кислоты с амидом и промежуточного соединения I-3, представляющего собой кислоту. Очистка с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с применением 20-100% EtOAc в н-гексанах обеспечивала получение соединения 14 (43 мг, выход 26,3%) в виде грязно-белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ- d): δ 8,46 (s, 1H), 7,54 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,40-7,35 (m, 1H), 7,40-7,23 (m, 2H), 6,96 (dd, $J=8,0$ Гц и 3,2 Гц, 1H), 5,17 и 5,16 (s, 2H), 5,01 и 5,00 (s, 2H), 4,91 и 4,90 (s, 2H), 4,03 и 4,02 (s, 3H) (ЯМР демонстрирует удвоение сигналов протонов из-за присутствия ротамеров); LC-MS *масса/заряд* 428,95 $[\text{M}+\text{H}]^+$, время удерживания=1,55 минуты (Способ А). HPLC: 99,33%, время удерживания=4,20 минуты (Способ D).

Пример 15: 1-(2-(5-(2-хлор-3,6-дифторфенил)изоиндолин-2-ил)-2-оксоэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрил

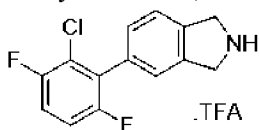


Получение трет-бутил-5-(2-хлор-3,6-дифторфенил)изоиндолин-2-карбоксилата



Указанное в заголовке соединение получали из 2-бром-3-хлор-1,4-дифторбензола с применением процедуры F осуществления реакции сочетания Сузуки и боронатного эфира I-4. Очистка с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с применением 0-20% EtOAc в н-гексанах обеспечивала получение соединения 2 (120 мг, выход 49,8%). ^1H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-d) δ 7,42-7,32 (m, 1H), 7,25-7,01 (m, 4H), 4,87-4,57 (m, 4H), 1,52 (s, 9H).

Получение 5-(2-хлор-3,6-дифторфенил)изоиндолина

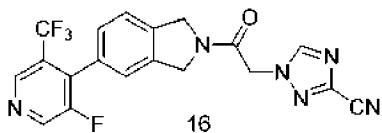


Указанное в заголовке соединение получали посредством процедуры A удаления Вос-защитной группы. Неочищенный материал (100 мг) брали для следующей стадии без очистки. LC-MS *масса/заряд* 265,90 $[\text{M}+\text{H}]^+$, время удерживания=1,30 мин. (способ A)

Получение 1-(2-(5-(2-хлор-3,6-дифторфенил)изоиндолин-2-ил)-2-оксоэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрила (15)

Соединение 15 получали с применением процедуры A осуществления реакции сочетания кислоты с амидом и промежуточного соединения I-3, представляющего собой кислоту. Очистка с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с применением 30-100% EtOAc в н-гексанах обеспечивала получение соединения 15 (30 мг, выход 27,5%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8,90 и 8,89 (s, 1H), 7,60-7,52 (m, 2H), 7,49-7,42 (m, 2H), 7,34 (d, J=7,6 Гц, 1H), 5,53 и 5,52 (s, 2H), 5,03 и 5,02 (s, 2H), 4,77 и 4,75 (s, 2H); (ЯМР демонстрирует удвоение сигналов протонов из-за присутствия ротамеров); LC-MS *масса/заряд* 399,90 $[\text{M}+\text{H}]^+$, время удерживания=1,52 минуты (Способ A); HPLC: 95,03%, время удерживания=11,76 минуты (Способ A).

Пример 16: 1-(2-(5-(3-фтор-5-(трифторметил)пиридин-4-ил)изоиндолин-2-ил)-2-оксоэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрил



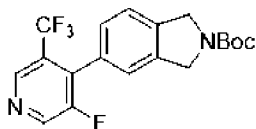
Получение 3-фтор-4-йод-5-(трифторметил)пиридина



К охлажденному раствору 3-фтор-5-(трифторметил)пиридина (0,3 г, 1,81 ммоль) в безводном THF (10 мл) добавляли по каплям LDA (2 М в THF, 1,1 мл, 2,18 ммоль) в течение 5 мин. и полученный раствор перемешивали в течение 1 ч. при -78°C . Затем

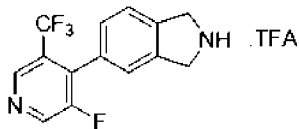
добавляли по каплям йод (0,46 г, 1,81 ммоль) в безводном THF (2 мл) в течение 5 мин. при -78°C и перемешивали в течение часа при той же температуре. Затем реакционную смесь гасили с помощью насыщенного водн. раствора NH_4Cl (5 мл). Неочищенное соединение экстрагировали с помощью EtOAc (10 мл $\times$ 2) и объединенные органические фазы промывали с помощью $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (2 М, 10 мл), высушивали над сульфатом натрия, выпаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде грязно-белого твердого вещества (0,1 г, 18,90%), $R_f=0,3$ (100% н-гексан); ^1H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-d) δ 8,56 (s, 1H), 8,48 (s, 1H); HPLC: 99,35%, время удерживания=7,08 минуты (Способ E).

Получение 3-фтор-4-йод-5-(трифторметил)пиридина



Указанное в заголовке соединение получали из промежуточного соединения I-4 с применением процедуры F осуществления реакции сочетания Сузуки и 3-фтор-4-йод-5-(трифторметил)пиридина. Неочищенное соединение очищали с помощью колоночной хроматографии с применением 5-15% EtOAc в н-гексанах с получением 0,095 г (выход 86,3%) указанного в заголовке соединения в виде грязно-белого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-d) δ 8,82 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 7,75-7,63 (m, 1H), 7,42-7,29 (m, 1H), 7,23-7,12 (m, 1H), 4,91-4,49 (m, 4H), 1,55 (s, 9H).

Получение соли 5-(3-фтор-5-(трифторметил)пиридин-4-ил)изоиндолинтрифторуксусной кислоты

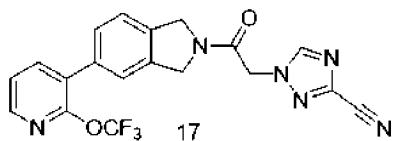


Указанное в заголовке соединение получали из предшественника (0,09 г) с применением процедуры A удаления Boc-защитной группы. Неочищенный материал брали как таковой для следующей стадии (0,09 г). LC-MS *масса/заряд* 283,00 $[\text{M}+\text{H}]^+$, время удерживания=1,25 мин. (способ A).

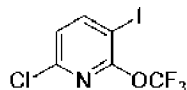
Получение 1-(2-(5-(3-фтор-5-(трифторметил)пиридин-4-ил)изоиндолин-2-ил)-2-оксоэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрила (16)

Соединение 16 получали из промежуточного соединения I-3 с применением процедуры A осуществления реакции сочетания кислоты с амидом. Очистка с помощью HPLC с обращенной фазой (способ D) обеспечивала получение соединения 16 (11 мг, выход 11,22%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (600 МГц, DMSO- d_6): δ 9,04 и 9,03 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,90-8,88 (m, 1H), 7,55 (t, $J=6,9$ Гц, 1H), 7,46 и 7,44 (s, 1H), 7,38-7,36 (m, 1H), 5,52 (s, 2H), 5,04 и 5,02 (s, 2H), 4,78 и 4,75 (s, 2H) ((ЯМР демонстрирует удвоение сигналов протонов из-за присутствия ротамеров); LC-MS *масса/заряд* 416,95 $[\text{M}+\text{H}]^+$, время удерживания=1,47 минуты (Способ A); HPLC: 99,06%, время удерживания=3,72 минуты (Способ D).

Пример 17: 1-(2-оксо-2-(5-(2-(трифторметокси)пиридин-3-ил)изоиндолин-2-ил)этил)-1Н-1,2,4-триазол-3-карбонитрил

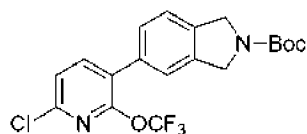


Получение 6-хлор-3-йод-2-(трифторметокси)пиридина



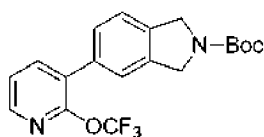
К охлажденному раствору 2-хлор-6-(трифторметокси)пиридина (0,3 г, 1,51 ммоль) в безводном THF (2 мл) добавляли по каплям LDA (2 М в THF, 0,9 мл, 1,82 ммоль) в течение 5 мин. и полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при -78°C . Затем добавляли по каплям йод (0,5 г, 1,97 ммоль) в безводном THF (1 мл) в течение 5 мин. при -78°C и перемешивали в течение часа при той же температуре. Затем реакционную смесь гасили с помощью насыщенного водн. раствора NH_4Cl (5 мл). Неочищенное соединение экстрагировали с помощью EtOAc (10 мл $\times$ 2) и объединенные органические фазы промывали с помощью $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (2 М, 10 мл), высушивали над сульфатом натрия, выпаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветной жидкости (0,30 г, 61,07%), $\text{Rf}=0,6$ (05% EtOAc в н-гексане); ^1H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-d) δ 8,09 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,02 (d, $J=8,2$ Гц, 1H).

Получение трет-бутил-5-(6-хлор-2-(трифторметокси)пиридин-3-ил)изоиндолин-2-карбоксилата



Указанное в заголовке соединение получали из промежуточного соединения I-4 с применением процедуры F осуществления реакции сочетания Сузуки. Неочищенное соединение очищали с помощью колоночной хроматографии с применением 0-20% EtOAc в н-гексанах с получением 0,19 г (выход 53,60%) продукта в виде желтой липкой массы. ^1H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-d) δ 7,74 (dd, $J=7,9, 2,6$ Гц, 1H), 7,43-7,26 (m, 4H), 4,74 (s, 2H), 4,71 (s, 2H), 1,52 (s, 9H); HPLC: 76,57%, время удерживания=8,24 минуты (Способ F).

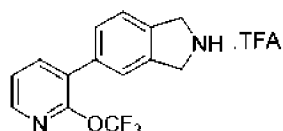
Получение трет-бутил-5-(6-хлор-2-(трифторметокси)пиридин-3-ил)изоиндолин-2-карбоксилата



К перемешиваемому раствору предшественника (0,1 г, 0,241 ммоль) в метаноле (3 мл), добавляли 10% Pd/C (0,03 г) и формиат аммония (0,061 г, 0,964 ммоль) при к. т. Реакционную смесь затем перемешивали при 60°C в течение 5 часов. После завершения

реакции (контролируемой с помощью TLC) реакционную смесь охлаждали до к. т., фильтровали через слой целита. Слой целита промывали метанолом (20 мл), выпаривали растворитель *in vacuo* до сухого состояния. Неочищенное соединение очищали методом препаративной TLC с получением 0,07 г (выход 76,92%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветной липкой массы. ^1H ЯМР (300 МГц, Хлороформ- d) δ 8,30 (dd, $J=4,8, 1,9$ Гц, 1H), 7,87-7,70 (m, 1H), 7,46-7,24 (m, 4H), 4,75 (s, 2H), 4,71 (s, 2H), 1,53 (s, 9H).

Получение соли 5-(2-(трифторметокси)пиридин-3-ил)изоиндолинтрифторуксусной кислоты

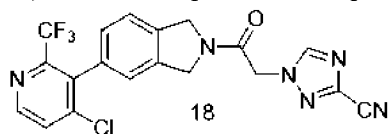


Указанное в заголовке соединение получали из предшественника (0,07 г) с применением процедуры А с использованием TFA. Неочищенное соединение очищали с помощью растирания в пентане с получением 0,07 г указанного в заголовке соединения в виде светло-коричневой липкой массы. LC-MS *масса/заряд* 280,8 $[\text{M}+\text{H}]^+$, время удерживания=0,14 мин. (способ В).

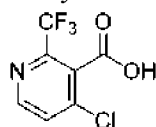
Получение 1-(2-оксо-2-(5-(2-(трифторметокси)пиридин-3-ил)изоиндолин-2-ил)этил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрила (17)

Соединение 17 получали из промежуточного соединения I-3 с применением процедуры А осуществления реакции сочетания кислоты с амидом. Очистка с помощью HPLC с обращенной фазой (способ Е) обеспечивала получение соединения 7 (35 мг, выход 47,94%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ- d) δ 8,46 (s, 1H), 8,36-8,32 (m, 1H), 7,80 (dd, $J=8,0$ Гц и 2,0 Гц, 1H), 7,50-7,41 (m, 3H), 7,36-7,31 (m, 1H), 5,17 (s, 2H), 5,03 и 5,02 (s, 2H), 4,92 (s, 2H) (ЯМР демонстрирует удвоение сигналов протонов из-за присутствия ротамеров); LC-MS *масса/заряд* 415,10 $[\text{M}+\text{H}]^+$, время удерживания=1,51 минуты (Способ А); HPLC: 99,46%, время удерживания=5,97 минуты (Способ F).

Пример 18: 1-(2-(5-(4-хлор-2-(трифторметил)пиридин-3-ил)изоиндолин-2-ил)-2-оксоэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрил



Получение 4-хлор-2-(трифторметил)никотиновой кислоты



К охлажденному раствору 2,2,6,6-тетраметилпиперидина (4,43 г, 31,39 ммоль) в безводном THF (50 мл) добавляли по каплям $n\text{-BuLi}$ (2,5 М в гексане, 16,74 мл, 41,86

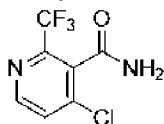
ммоль) в течение 5 мин. при -78°C и полученный раствор перемешивали в течение 30 минут при -78°C . Затем 2-(трифторметил)никотиновую кислоту (2,0 г, 10,46 ммоль) в безводном THF (20 мл) добавляли по каплям в течение 5 мин. при -78°C и полученный раствор перемешивали в течение 20 минут при -78°C , затем при -50°C в течение 1 часа. Затем добавляли по каплям гексахлорэтан (7,43 г, 31,39 ммоль) в безводном THF (30 мл) в течение 5 мин. при -78°C . Обеспечивали нагревание реакционной смеси до к. т. и перемешивали в течение 1 ч. при к. т. Реакционную смесь затем гасили с помощью воды, THF удаляли с помощью пониженного давления, полученный водный слой промывали с помощью 50% диэтилового эфира в пентане (50 мл) и регулировали до pH 4-5 с применением 1,0 М раствора HCl и экстрагировали с помощью EtOAc (100 мл $\times$ 3), объединенные органические фазы высушивали над сульфатом натрия, выпаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде бежевого твердого вещества (1,50 г, 63,57%), Rf=0,1 (5% метанол в дихлорметане). ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,80 (d, J=5,3 Гц, 1H), 8,06 (d, J=5,3 Гц, 1H); LC-MS *масса/заряд* 225,95 $[\text{M}+\text{H}]^+$, время удерживания=0,32 минуты (Способ А).

Получение 4-хлор-2-(трифторметил)никотиноилхлорида (стадия 1)



Смесь 4-хлор-2-(трифторметил)никотиновой кислоты (1,5 г, 6,65 ммоль) в тионилхлориде (10,0 мл) перемешивали при 100°C в течение 5 ч. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (1,60 г, неочищенное вещество), Rf=0,9 (5% метанол в дихлорметане).

Получение 4-хлор-2-(трифторметил)никотинамида



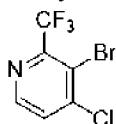
К раствору 4-хлор-2-(трифторметил)никотиноилхлорида (1,6 г, 6,55 ммоль) в толуоле (5,0 мл) добавляли по каплям водный аммиак (80 мл) при 0°C . Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали с помощью этилацетата (50 мл $\times$ 2). Объединенный органический слой высушивали над сульфатом натрия и концентрировали *in vacuo*. Неочищенное соединение очищали с помощью колоночной хроматографии с применением 80-100% EtOAc в н-гексане с получением указанного в заголовке соединения в виде бежевого твердого вещества (1,10 г, 74,82%), Rf=0,4 (50% EtOAc в н-гексане); ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,74 (d, J=5,2 Гц, 1H), 8,24 (bs, 2H), 8,00 (d, J=5,3 Гц, 1H); LC-MS *масса/заряд* 224,95 $[\text{M}+\text{H}]^+$, время удерживания=0,63 минуты (Способ А); HPLC: 96,15%, время удерживания=4,85 минуты (Способ Е).

Получение 4-хлор-2-(трифторметил)пиридин-3-амина



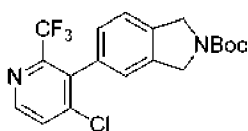
К раствору 4-хлор-2-(трифторметил)никотинамида (1,0 г, 4,5 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) и воде (10 мл) добавляли бис(трифторацетоксийодбензол) (2,10 г, 4,89 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Реакционную смесь разбавляли насыщенным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали с помощью этилацетата (100 мл × 3). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали *in vacuo*. Неочищенное соединение очищали с помощью колоночной хроматографии с применением 80-100% EtOAc в н-гексане с получением указанного в заголовке соединения в виде бежевого твердого вещества (0,55 г, 62,85%), *R_f*=0,8 (30% EtOAc в н-гексане); ¹H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-*d*) δ 7,97 (d, *J*=4,9 Гц, 1H), 7,39 (d, *J*=4,8 Гц, 1H), 4,68 (s, 2H). LC-MS *масса/заряд* 237,95 [M+H+ACN]⁺, время удерживания=1,42 минуты (Способ А); HPLC: 99,60%, время удерживания=5,07 минуты (Способ F).

Получение 3-бром-4-хлор-2-(трифторметил)пиридина



К раствору 4-хлор-2-(трифторметил)пиридин-3-амин (0,50 г, 2,54 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) добавляли по каплям бромид меди(II) (0,85 г, 3,81 ммоль) при 0°C, затем добавляли по каплям трет-бутилнитрит (0,52 г, 5,08 ммоль) при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo*, затем остаток растворяли в этилацетате и затем промывали водой, затем солевым раствором, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали *in vacuo*. Неочищенное соединение очищали с помощью колоночной хроматографии с применением 0-10% EtOAc в н-гексане с получением 0,45 г (67,71%) указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтой жидкости. *R_f*=0,90 (30% EtOAc в н-гексане); ¹H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,51 (d, *J*=5,2 Гц, 1H), 7,62 (d, *J*=5,1 Гц, 1H); HPLC: 95,27%, время удерживания=7,46 минуты (Способ E).

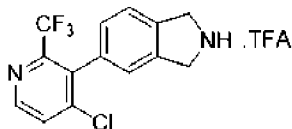
Получение трет-бутил-5-(4-хлор-2-(трифторметил)пиридин-3-ил)изоиндолин-2-карбоксилата



Указанное в заголовке соединение получали из промежуточного соединения I-4 с применением процедуры F осуществления реакции сочетания Сузуки и 3-бром-4-хлор-2-(трифторметил)пиридина. Неочищенное соединение очищали с помощью колоночной хроматографии с использованием 0-30% EtOAc в н-гексанах с получением 0,3 г (выход

49,22%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветной жидкости. ^1H ЯМР (300 МГц, Хлороформ- d) δ 8,62 (d, $J=5,3$ Гц, 1H), 7,65 (d, $J=5,3$ Гц, 1H), 7,36 (dd, $J=15,0, 7,9$ Гц, 1H), 7,20-7,01 (m, 2H), 4,86-4,67 (m, 4H), 1,53 (s, 9H); HPLC: 97,59%, время удерживания=7,56 минуты (Способ F).

Получение соли 5-(4-хлор-2-(трифторметил)пиридин-3-ил)изоиндолинтрифторуксусной кислоты

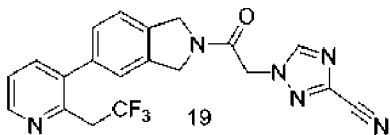


Указанное в заголовке соединение получали из предшественника (0,3 г) с применением процедуры А удаления Вос-защитной группы. Неочищенный материал брали как таковой для следующей стадии (0,3 г). LC-MS *масса/заряд* 298,95 $[\text{M}+\text{H}]^+$, время удерживания=1,27 мин. (способ А).

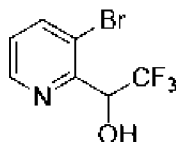
Получение 1-(2-(5-(4-хлор-2-(трифторметил)пиридин-3-ил)изоиндолин-2-ил)-2-оксоэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрила (18)

Соединение 18 получали из промежуточного соединения I-3 с применением процедуры А осуществления реакции сочетания кислоты с амидом. Неочищенное соединение очищали с помощью колоночной хроматографии с применением 0-80% EtOAc в н-гексанах, дополнительно очищали с помощью растворения в хлороформе и добавления пентана до осаждения с получением 0,095 г (выход 29,20%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, Хлороформ- d) δ 8,64 (d, $J=6,3$ Гц, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,70-7,66 (m, 1H), 7,44 (t, $J=7,4$ Гц, 1H), 7,26-7,18 (m, 2H), 5,17 (s, 2H), 5,05 и 5,04 (s, 2 H), 4,95 и 4,93 (s, 2H) (ЯМР демонстрирует удвоение сигналов протонов из-за присутствия ротамеров); LC-MS *масса/заряд* 432,90 $[\text{M}+\text{H}]^+$, время удерживания=1,49 минуты (Способ А); HPLC: 99,62%, время удерживания=5,79 минуты (Способ F).

Пример 19: 1-(2-оксо-2-(5-(2-(2,2,2-трифторэтил)пиридин-3-ил)изоиндолин-2-ил)этил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрил



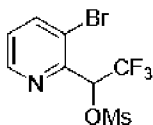
Получение 1-(3-бромпиридин-2-ил)-2,2,2-трифторэтан-1-ола



К раствору 3-бромпиридинальдегида (1 г, 5,43 ммоль) в THF (15 мл) добавляли фторид цезия (1,23 г, 8,15 ммоль) при 0°C с последующим добавлением по каплям TMSCF_3 (1,08 г, 6,52 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали с помощью EtOAc (100 мл $\times$ 2).

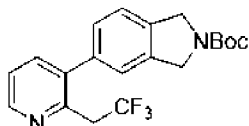
Объединенный органический слой высушивали над сульфатом натрия и концентрировали in vacuo. Неочищенное соединение очищали с помощью колоночной хроматографии с применением 0-20% EtOAc в н-гексанах с получением 0,5 г (36,2%) указанного в заголовке соединения, $R_f=0,35$ (10% EtOAc в н-гексанах). ^1H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-d) δ 8,60 (dd, $J=4,7$, 1,4 Гц, 1H), 7,97 (dd, $J=8,1$, 1,4 Гц, 1H), 7,29 (dd, $J=8,1$, 4,7 Гц, 1H), 5,46 (dq, $J=9,7$, 5,9 Гц, 1H), 4,82 (d, $J=9,9$ Гц, 1H).

Получение 1-(3-бромпиридин-2-ил)-2,2,2-трифторэтилметансульфоната



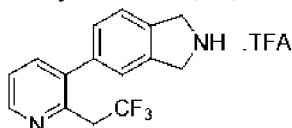
К раствору предшественника (300 мг, 1,18 ммоль) в DCM (10 мл) по частям добавляли DIPEA (238 мг, 2,36 ммоль) при 0°C с последующим добавлением метансульфонилхлорида (201 мг, 1,77 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали с помощью DCM (25 мл $\times$ 2). Объединенный органический слой высушивали над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (350 мг), которое использовали для следующей стадии без дополнительной очистки. $R_f=0,3$ (20% EtOAc в н-гексанах); ^1H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-d) δ 8,71 (dd, $J=4,6$, 1,5 Гц, 1H), 7,99 (dd, $J=8,1$, 1,5 Гц, 1H), 7,31 (dd, $J=8,3$, 4,6 Гц, 1H), 6,55 (q, $J=5,9$ Гц, 1H), 3,67 (s, 3H); LC-MS масса/заряд 335,90 $[\text{M}+\text{H}]^+$, время удерживания=1,47 минуты (Способ А).

Получение трет-бутил-5-(2-(2,2,2-трифторэтил)пиридин-3-ил)изоиндолин-2-карбоксилата



Указанное в заголовке соединение получали из предшественника с применением процедуры J осуществления реакции сочетания Сузуки и боронатного эфира I-4. Очистка с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с применением 0-20% EtOAc в н-гексанах обеспечивала получение продукта (80 мг, выход 28,1%). ^1H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-d) δ 8,66 (d, $J=4,4$ Гц, 1H), 7,58 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,33 (dd, $J=8,2$, 5,5 Гц, 2H), 7,22-7,09 (m, 2H), 4,75 (s, 2H), 4,72 (s, 2H), 3,58 (q, $J=10,2$ Гц, 2H), 1,56 (s, 9H).

Получение 5-(2-(2,2,2-трифторэтил)пиридин-3-ил)изоиндолина



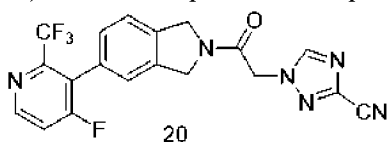
Указанное в заголовке соединение получали с применением процедуры А удаления Вос-защитной группы. Неочищенный материал (80 мг) брали для следующей стадии без очистки. LC-MS масса/заряд 279,10 $[\text{M}+\text{H}]^+$, время удерживания=1,23 мин. (способ А).

Получение 1-(2-оксо-2-(5-(2-(2,2,2-трифторэтил)пиридин-3-ил)изоиндолин-2-

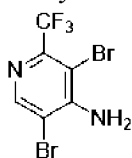
ил)этил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрила (19)

Соединение 19 получали с применением процедуры А осуществления реакции сочетания кислоты с амидом и промежуточного соединения I-3, представляющего собой кислоту. Очистка с помощью препаративной TLC на пластинке обеспечивала получение соединения 19 (18 мг, выход 22,5%) в виде грязно-белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d): δ 8,69 (bs, 1H), 8,46 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,61 (dd, $J=8,0, 1,6$ Гц, 1H), 7,43 (t, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,40-7,35 (m, 1H), 7,30-7,26 (m, 2H), 5,18 и 5,17 (s, 2H), 5,04 и 5,03 (s, 2H), 4,94 и 4,92 (s, 2H), 3,60 (q, $J=10,4$ Гц, 2H) (ЯМР демонстрирует удвоение сигналов протонов из-за присутствия ротамеров); LC-MS *масса/заряд* 412,7 $[\text{M}+\text{H}]^+$, время удерживания=1,21 минуты (Способ D); HPLC: 95,08%, время удерживания=3,58 минуты (Способ D).

Пример 20: 1-(2-(5-(4-фтор-2-(трифторметил)пиридин-3-ил)изоиндолин-2-ил)-2-оксоэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрил



Получение 3,5-дибром-2-(трифторметил)пиридин-4-амина



К перемешиваемому раствору 2-(трифторметил)пиридин-4-амина (1,5 г, 9,25 ммоль) в ацетонитриле (30 мл) добавляли NBS (4,94 г, 27,75 ммоль) и перемешивали при к. т. в течение 30 ч. Реакционную смесь концентрировали до сухого состояния, перемешивали с CCl_4 , фильтровали и фильтрат концентрировали с получением неочищенного вещества. Продукт очищали с помощью хроматографии Combiflash с применением 10%-20% EtOAc в гексане с получением указанного в заголовке соединения (2,5 г, 84,45%), $R_f=0,6$ (50% EtOAc в н-гексане); ^1H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-d) δ 8,37 (s, 1H), 5,44 (s, 2H); LC-MS *масса/заряд* 320,70 $[\text{M}+\text{H}]^+$, время удерживания=1,51 минуты (Способ А); HPLC: 94,58%, время удерживания=6,04 минуты (Способ Е).

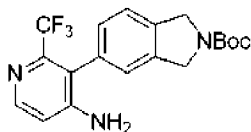
Получение 3-бром-2-(трифторметил)пиридин-4-амина



К перемешиваемому раствору предшественника (2,5 г, 7,81 ммоль) в EtOH (40 мл) добавляли 10% Pd/C (50%, влажный) (0,25 г, 10% вес/вес) и перемешивали при к. т. в течение 3 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит и фильтрат концентрировали. Продукт перекристаллизовывали из EtOH и высушивали с получением указанного в заголовке соединения (1,5 г, 79,78%), $R_f=0,3$ (50% EtOAc в н-гексане); ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,05 (d, $J=5,5$ Гц, 1H), 6,89 (d, $J=5,6$ Гц, 1H), 5,30 (s, 2H); LC-MS *масса/заряд*

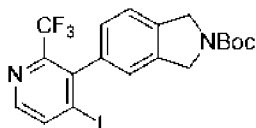
240,85 $[M+H]^+$, время удерживания=1,42 минуты (Способ А); HPLC: 76,03%, время удерживания=6,13 минуты (Способ Е).

Получение трет-бутил-5-(4-амино-2-(трифторметил)пиридин-3-ил)изоиндолин-2-карбоксилата



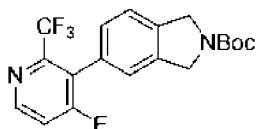
Указанное в заголовке соединение получали из промежуточного соединения I-4 с применением процедуры F осуществления реакции сочетания Сузуки и предшественника (500 мг, 2,07 ммоль). Неочищенное соединение очищали с помощью колоночной хроматографии с применением 30-50% EtOAc в н-гексанах с получением указанного в заголовке соединения (320 мг, 40,66%). ^1H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-d) δ 8,29 (d, $J=5,5$ Гц, 1H), 7,37 (dd, $J=14,7, 7,7$ Гц, 1H), 7,20-7,07 (m, 2H), 6,75 (d, $J=5,6$ Гц, 1H), 4,83-4,66 (m, 4H), 1,52 (s, 9H); LC-MS масса/заряд 380,00 $[M+H]^+$, время удерживания=1,49 минуты (Способ А); HPLC: 96,33%, время удерживания=3,75 минуты (Способ D).

Получение трет-бутил-5-(4-йод-2-(трифторметил)пиридин-3-ил)изоиндолин-2-карбоксилата



В перемешиваемый раствор йода (535 мг, 2,11 ммоль) и изоамилнитрита (394 мг, 3,36 ммоль) в ACN (3 мл) добавляли аминный предшественник (320 мг, 0,84 ммоль) в ACN (1 мл) при 0°C и перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором тиосульфата натрия и экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл $\times$ 2). Объединенный органический слой промывали водой, соевым раствором и высушивали над безводным Na_2SO_4 . Органический слой концентрировали с получением неочищенного продукта. Продукт очищали с помощью колоночной хроматографии Combi Flash с применением 20% EtOAc в н-гексанах, полученный продукт перемешивали и фильтровали с получением 0,120 г (29,05%) указанного в заголовке соединения, $R_f=0,6$ (20% EtOAc в н-гексане); ^1H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-d) δ 8,28 (d, $J=5,1$ Гц, 1H), 8,11 (d, $J=5,1$ Гц, 1H), 7,35 (dd, $J=14,5, 7,7$ Гц, 1H), 7,14-6,96 (m, 2H), 4,86-4,65 (m, 4H), 1,52 (s, 9H); HPLC: 95,28%, время удерживания=6,49 минуты (Способ С).

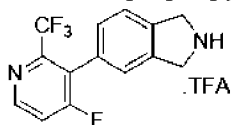
Получение трет-бутил-5-(4-фтор-2-(трифторметил)пиридин-3-ил)изоиндолин-2-карбоксилата



К перемешиваемому раствору предшественника, содержащего йод (120 мг, 0,42 ммоль), в DMSO (4 мл) добавляли фторид цезия (651 мг, 4,28 ммоль) и перемешивали при

100°C в течение 10 ч. Реакционную смесь гасили ледяной водой и экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл × 2). Объединенный органический слой промывали водой, соевым раствором и высушивали над безводным Na₂SO₄. Органический слой концентрировали с получением неочищенного продукта. Продукт очищали с помощью колоночной хроматографии Combi Flash с использованием 20% EtOAc в н-гексанах с получением 0,050 г (64,10%) указанного в заголовке соединения, R_f=0,5 (20% EtOAc в н-гексане); ¹H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-d) δ 8,70 (dd, J=7,3, 5,4 Гц, 1H), 7,47-7,29 (m, 2H), 7,21-7,25 (m, 2H), 4,92-4,60 (m, 4H), 1,52 (s, 9H); HPLC: 91,25%, время удерживания=7,23 минуты (Способ F).

Получение соли 5-(4-фтор-2-(трифторметил)пиридин-3-ил)изоиндолинтрифторуксусной кислоты

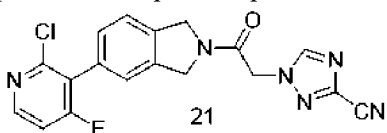


Указанное в заголовке соединение получали из предшественника (50 мг, 0,13 ммоль) с применением процедуры А удаления Вос-защитной группы. Неочищенный материал переносили как таковой на следующую стадию (40 мг). LC-MS *масса/заряд* 283,00 [M+H]⁺, время удерживания=1,26 мин. (способ А).

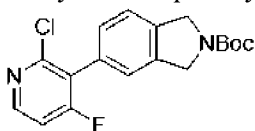
Получение 1-(2-(5-(4-фтор-2-(трифторметил)пиридин-3-ил)изоиндолин-2-ил)-2-оксоэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрила (20)

Соединение 20 получали из промежуточного соединения I-3 с применением процедуры А осуществления реакции сочетания кислоты с амидом и аминного предшественника (40 мг, 0,20 ммоль). Неочищенное соединение очищали с помощью колоночной хроматографии с применением 70-90% EtOAc в гексане с получением указанного в заголовке соединения в виде грязно-белого твердого вещества (19 мг, 45,23%). ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 8,76-8,71 (m, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,45 (t, J=8,4 Гц, 1H), 7,39-7,28 (m, 3H), 5,17 и 5,16 (s, 2H), 5,04 (s, 2H), 4,94 и 4,93 (s, 2H). LC-MS *масса/заряд* 414,85 [M-H]⁺, время удерживания=1,47 минуты (Способ А); HPLC: 98,01%, время удерживания=5,54 минуты (Способ F).

Пример 21: 1-(2-(5-(2-хлор-4-фторпиридин-3-ил)изоиндолин-2-ил)-2-оксоэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрил



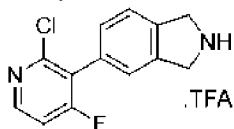
Получение трет-бутил-5-(2-хлор-4-фторпиридин-3-ил)изоиндолин-2-карбоксилата



Указанное в заголовке соединение получали из 2-хлор-4-фтор-3-йодпиридина с

применением процедуры F осуществления реакции сочетания Сузуки и боронатного эфира I-4. Очистка с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с применением 0-30% EtOAc в н-гексанах обеспечивала получение продукта (120 мг, выход 59,1%). ^1H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-d) δ 8,38 (dd, $J=7,8, 5,5$ Гц, 1H), 7,42-7,34 (m, 1H), 7,32-7,19 (m, 2H), 7,12 (dd, $J=8,0, 5,6$ Гц, 1H), 4,76 (s, 2H), 4,73 (s, 2H), 1,52 (s, 9H).

Получение 5-(2-хлор-4-фторпиридин-3-ил)изоиндолина

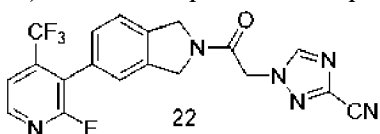


Указанный в заголовке амин получали с применением процедуры A удаления Вос-защитной группы. Неочищенный материал (100 мг) брали для следующей стадии без очистки. LC-MS *масса/заряд* 248,90 $[\text{M}+\text{H}]^+$, время удерживания=1,21 мин. (способ A).

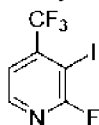
Получение 1-(2-(5-(2-хлор-4-фторпиридин-3-ил)изоиндолин-2-ил)-2-оксоэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрила (21)

Соединение 21 получали с применением процедуры A осуществления реакции сочетания кислоты с амидом и промежуточного соединения I-3, представляющего собой кислоту. Очистка с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с применением 30-100% EtOAc в н-гексанах обеспечивала получение соединения 21 (12 мг, выход 10,9%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8,90 и 8,89 (s, 1H), 8,50 (t, $J=6,0$ Гц, 1H), 7,60-7,52 (m, 2H), 7,47 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,38 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 5,52 (s, 2H), 5,02 (s, 2H), 4,77 и 4,75 (s, 2H); (ЯМР демонстрирует удвоение сигналов протонов из-за присутствия ротамеров); LC-MS *масса/заряд* 382,90 $[\text{M}+\text{H}]^+$, время удерживания=1,45 минуты (Способ A); HPLC: 98,73%, время удерживания=5,25 минуты (Способ F).

Пример 22: 1-(2-(5-(2-фтор-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)изоиндолин-2-ил)-2-оксоэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрил



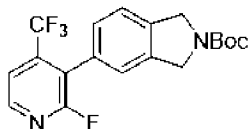
Получение 2-фтор-3-йод-4-(трифторметил)пиридина



К охлажденному раствору 2-фтор-4-(трифторметил)пиридина (200 мг, 1,21 ммоль) в безводном THF (10 мл) добавляли по каплям LDA (2 М в THF, 0,9 мл, 1,81 ммоль) в течение 5 мин. и полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при -78°C . Затем добавляли по каплям йод (0,5 г, 1,81 ммоль) в безводном THF (2 мл) в течение 5 мин. при -78°C , что вызывало изменение цвета раствора на красно-коричневый. Спустя 30 мин. смесь нагревали и перемешивали в течение 1 ч. при к. т. Реакционную смесь охлаждали снова до 0°C и затем гасили с помощью насыщенного водн. раствора NH_4Cl (5 мл).

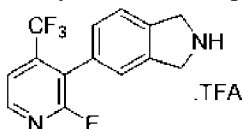
Неочищенный материал экстрагировали с помощью EtOAc (10 мл × 2) и объединенные органические фазы промывали с помощью Na₂S₂O₃ (2 М, 10 мл), высушивали над сульфатом натрия, выпаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла (250 мг, 71,0%), R_f=0,5 (10% EtOAc в н-гексане); ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 8,31 (d, J=5,1 Гц, 1H), 7,43 (d, J=5,0 Гц, 1H).

Получение трет-бутил-5-(2-фтор-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)изоиндолин-2-карбоксилата



Указанное в заголовке соединение получали с применением процедуры F осуществления реакции сочетания Сузуки и боронатного эфира I-4. Очистка с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с применением 0-20% EtOAc в н-гексанах обеспечивала получение продукта (130 мг, выход 66%). LC-MS *масса/заряд* 283,2 [M+H-Boc]⁺, время удерживания=1,85 мин. (способ D).

Получение 5-(2-фтор-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)изоиндолина

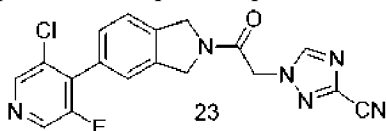


Указанный в заголовке амин получали с применением процедуры A удаления Boc-защитной группы. Неочищенный материал (130 мг) брали для следующей стадии без очистки, LC-MS *масса/заряд* 282,90 [M+H]⁺, время удерживания=1,27 мин. (способ A).

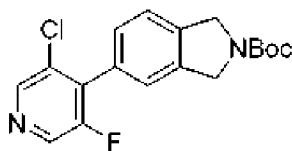
Получение 1-(2-(5-(2-фтор-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)изоиндолин-2-ил)-2-оксоэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрила (22)

Соединение 22 получали с применением процедуры A осуществления реакции сочетания кислоты с амидом и промежуточного соединения I-3, представляющего собой кислоту. Очистка с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с применением 20-100% EtOAc в н-гексанах обеспечивала получение соединения 22 (40 мг, выход 28,1%) в виде грязно-белого твердого вещества. ¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆): δ 8,90 и 8,89 (s, 1H), 8,58 (bs, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,56-7,50 (m, 1H), 7,46 и 7,44 (s, 1H), 7,38-7,35 (m, 1H), 5,52 (s, 2H), 5,04 и 5,02 (s, 2H), 4,74 и 4,78 (s, 2H) (ЯМР демонстрирует удвоение сигналов протонов из-за присутствия ротамеров); LC-MS *масса/заряд* 416,90 [M+H]⁺, время удерживания=1,49 минуты (Способ A); HPLC: 99,61%, время удерживания=4,02 минуты (Способ C).

Пример 23: 1-(2-(5-(3-хлор-5-фторпиридин-4-ил)изоиндолин-2-ил)-2-оксоэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрил

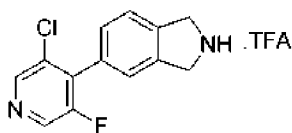


Получение трет-бутил-5-(3-хлор-5-фторпиридин-4-ил)изоиндолин-2-карбоксилата



Указанное в заголовке соединение получали из промежуточного соединения I-4 с применением процедуры F осуществления реакции сочетания Сузуки и 4-бром-3-хлор-5-фторпиридина. Неочищенное соединение очищали с помощью колоночной хроматографии с применением 5-10% EtOAc в н-гексанах с получением 0,09 г (выход 49,52%) указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-d) δ 8,55 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,46-7,27 (m, 3H), 4,75 (d, $J=10,5$ Гц, 4H), 1,52 (s, 9H).

Получение соли 5-(3-хлор-5-фторпиридин-4-ил)изоиндолинтрифторуксусной кислоты

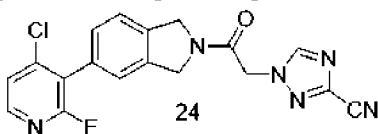


Указанное в заголовке соединение получали из предшественника (0,09 г) с применением процедуры A удаления Boc-защитной группы. Неочищенный материал брали как таковой для следующей стадии (0,08 г). LC-MS *масса/заряд* 248,90 $[\text{M}+\text{H}]^+$, время удерживания=0,24 мин. (способ A).

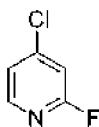
Получение 1-(2-(5-(3-хлор-5-фторпиридин-4-ил)изоиндолин-2-ил)-2-оксоэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрила (23)

Соединение 23 получали из промежуточного соединения I-3 с применением процедуры A осуществления реакции сочетания кислоты с амидом. Неочищенное соединение очищали с помощью колоночной хроматографии с применением 40-70% EtOAc в н-гексанах с получением 0,04 г (выход 45,02%) указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8,90 и 8,89 (s, 1H), 8,72 и 8,71 (s, 1H), 8,70 и 8,69 (s, 1H), 7,57 (dd, $J=7,8$ Гц и 4,2 Гц, 1H), 7,50 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,42 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 5,52 (s, 2H), 5,03 (s, 2H), 4,77 и 4,76 (s, 2H) (ЯМР демонстрирует удвоение сигналов протонов из-за присутствия ротамеров); LC-MS *масса/заряд* 382,90 $[\text{M}+\text{H}]^+$, время удерживания=1,46 минуты (Способ A); HPLC: 98,83%, время удерживания=6,95 минуты (Способ B).

Пример 24: 1-(2-(5-(4-хлор-2-фторпиридин-3-ил)изоиндолин-2-ил)-2-оксоэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрил

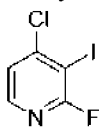


Получение 4-хлор-2-фторпиридина



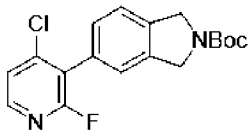
К раствору соединения 4-хлорпиридин-2-амин (500 мг, 3,90 ммоль) в HF-пиридине (2,5 мл) добавляли по частям нитрит натрия (296 мг, 4,29 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 10°C в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали с помощью DCM (25 мл × 2). Объединенный органический слой высушивали над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного указанного в заголовке соединения в виде коричневой жидкости (350 мг, 68,46%), Rf=0,7 (100% н-гексан); ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,27 (dd, J=5,3, 0,8 Гц, 1H), 7,59-7,42 (m, 2H) ; LC-MS масса/заряд 132,05 [M+H]⁺, время удерживания=1,40 минуты (Способ А); HPLC: 90,08%, время удерживания=5,11 минуты (Способ F).

Получение 4-хлор-2-фтор-3-йодпиридина



К охлажденному раствору 4-хлор-2-фторпиридина (0,35 г, 2,67 ммоль) в безводном THF (5 мл) добавляли по каплям LDA (2 М в THF, 1,46 мл, 2,93 ммоль) в течение 5 мин. и полученный раствор перемешивали в течение 1 ч. при -78°C. Затем добавляли по каплям йод (0,74 г, 2,93 ммоль) в безводном THF (2 мл) в течение 5 мин. при -78°C и перемешивали в течение часа при той же температуре. Затем реакционную смесь гасили с помощью насыщенного водн. раствора NH₄Cl (5 мл). Неочищенный материал экстрагировали с помощью EtOAc (10 мл × 2) и объединенные органические фазы промывали с помощью Na₂S₂O₃ (2 М, 10 мл), высушивали над сульфатом натрия, выпаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества (0,35 г, 51,20%), Rf=0,6 (100% н-гексан). ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,18 (d, J=5,3 Гц, 1H), 7,61 (d, J=5,3 Гц, 1H).; HPLC: 88,85%, время удерживания=6,26 минуты (Способ F).

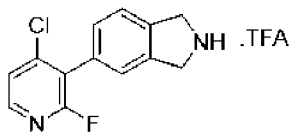
Получение трет-бутил-5-(4-хлор-2-фторпиридин-3-ил)изоиндолин-2-карбоксилата



Указанное в заголовке соединение получали из промежуточного соединения I-4 с применением процедуры F осуществления реакции сочетания Сузуки и 4-хлор-2-фтор-3-йодпиридина. Неочищенное соединение очищали с помощью колоночной хроматографии с применением 10-20% EtOAc в н-гексанах с получением 0,095 г (выход 93,77%) указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 8,10 (d, J=5,5 Гц, 1H), 7,38 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,35-7,30 (m, 1H), 7,27-7,20 (m, 2H), 4,74 (s, 2H), 4,70 (s, 2H), 1,51 (s, 9H); HPLC: 89,34%, время

удерживания=5,94 минуты (Способ С).

Получение соли 5-(4-хлор-2-фторпиридин-3-ил)изоиндолинтрифторуксусной кислоты

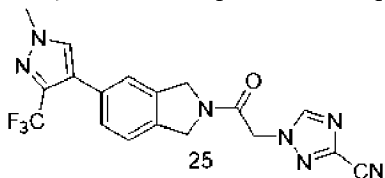


Указанное в заголовке соединение получали из предшественника (0,095 г) с применением процедуры А удаления Вос-защитной группы. Неочищенный материал брали как таковой для следующей стадии (0,095 г). LC-MS *масса/заряд* 246,05 [М-Н]⁺, время удерживания=1,24 мин. (способ А).

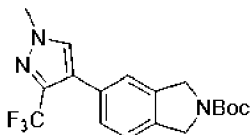
Получение 1-(2-(5-(4-хлор-2-фторпиридин-3-ил)изоиндолин-2-ил)-2-оксоэтил)-1Н-1,2,4-триазол-3-карбонитрила (24)

Соединение 24 получали из промежуточного соединения I-3 с применением процедуры А осуществления реакции сочетания кислоты с амидом. Неочищенное соединение очищали с помощью колоночной хроматографии с применением 40-70% EtOAc в н-гексанах с получением 0,025 г (выход 25,00%) указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8,91 и 8,90 (s, 1H), 8,27 (d, J=5,4 Гц, 1H), 7,70 (d, J=5,2 Гц, 1H), 7,58-7,52 (m, 1H), 7,48 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,40 (d, J=8,4 Гц, 1H), 5,53 и 5,52 (s, 2H), 5,03 и 5,02 (s, 2H), 4,77 и 4,75 (s, 2H) (ЯМР демонстрирует удвоение сигналов протонов из-за присутствия ротамеров); LC-MS *масса/заряд* 382,95 [М+Н]⁺, время удерживания=1,47 минуты (Способ А); HPLC: 95,84%, время удерживания=3,90 минуты (Способ С).

Пример 25: 1-(2-(5-(1-метил-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-ил)изоиндолин-2-ил)-2-оксоэтил)-1Н-1,2,4-триазол-3-карбонитрил



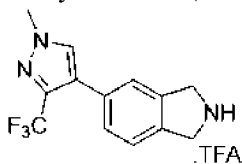
Получение трет-бутил-5-(1-метил-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-ил)изоиндолин-2-карбоксилата



Указанное в заголовке соединение получали из трет-бутил-5-бромизоиндолин-2-карбоксилата с применением процедуры осуществления реакции сочетания Сузуки I и (1-метил-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-ил)бороновой кислоты. Очистка с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с применением 0-20% EtOAc в н-гексанах обеспечивала получение соединения 3 (120 мг, выход 75,0%). ¹H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-d) δ 7,48 (s, 1H), 7,36-7,20 (m, 3H), 4,71 (s, 2H), 4,68 (s, 2H), 3,99 (s, 3H), 1,52 (s,

12Н).

Получение 5-(1-метил-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-ил)изоиндолина

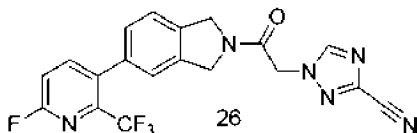


Указанное в заголовке соединение получали с применением процедуры А удаления Вос-защитной группы. Неочищенный материал (100 мг) брали для следующей стадии без очистки. LC-MS *масса/заряд* 268,00 $[M+H]^+$, время удерживания=1,27 мин. (способ А)

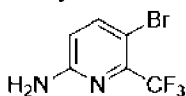
Получение 1-(2-(5-(1-метил-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-ил)изоиндолин-2-ил)-2-оксоэтил)-1Н-1,2,4-триазол-3-карбонитрила (25)

Соединение 25 получали с применением процедуры А осуществления реакции сочетания кислоты с амидом и промежуточного соединения I-3, представляющего собой кислоту. Очистка с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с применением 20-90% EtOAc в н-гексанах обеспечивала получение соединения 25 (28 мг, выход 25,6%) в виде грязно-белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ 8,89 (s, 1H), 8,16 (d, $J=6,4$ Гц, 1H), 7,48-7,32 (m, 3H), 5,51 (s, 2H), 4,99 (s, 2H), 4,72 (s, 2H), 3,96 (s, 3H);); LC-MS *масса/заряд* 401,95 $[M+H]^+$, время удерживания=1,47 минуты (Способ А); HPLC: 99,07%, время удерживания=3,86 минуты (Способ С).

Пример 26: 1-(2-(5-(6-фтор-2-(трифторметил)пиридин-3-ил)изоиндолин-2-ил)-2-оксоэтил)-1Н-1,2,4-триазол-3-карбонитрил

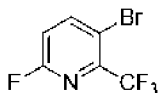


Получение 5-бром-6-(трифторметил)пиридин-2-амина



К перемешиваемому раствору 6-(трифторметил)пиридин-2-амина (2 г, 12,34 ммоль) в метаноле (20 мл) добавляли по частям N-бромсукцинамид (2,19 г, 12,34 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь затем перемешивали при к. т. в течение 10 ч. После завершения реакции (контролируемой с помощью TLC) растворитель выпаривали *in vacuo* до сухого состояния. Неочищенное соединение очищали с помощью колоночной хроматографии с применением 0-50% EtOAc в н-гексанах с получением 1,4 г (48,2%) указанного в заголовке соединения, $R_f=0,55$ (20% EtOAc в н-гексане). ^1H ЯМР (300 МГц, Хлороформ- d) δ 7,68 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 6,53 (d, $J=8,7$ Гц, 1H), 4,71 (s, 2H).

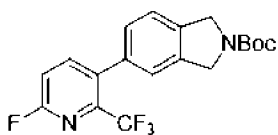
Получение 3-бром-6-фтор-2-(трифторметил)пиридина



К раствору аминного предшественника (300 мг, 1,25 ммоль) в HF-пиридине (3 мл)

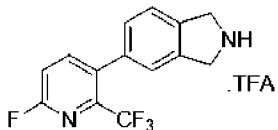
добавляли по частям нитрит натрия (103 мг, 1,50 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали с помощью DCM (25 мл × 2). Объединенный органический слой высушивали над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении (DCM не выпаривали полностью из-за низкой точки кипения соединения) с получением неочищенного указанного в заголовке соединения (500 мг), которое использовали для следующей стадии без дополнительной очистки. $R_f=0,4$ (10% EtOAc в н-гексане); ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 8,29-7,97 (m, 1H), 7,07 (ddd, $J=8,6, 3,7, 0,6$ Гц, 1H).

Получение трет-бутил-5-(6-фтор-2-(трифторметил)пиридин-3-ил)изоиндолин-2-карбоксилата



Указанное в заголовке соединение получали с применением процедуры F осуществления реакции сочетания Сузуки и боронатного эфира I-1. Очистка с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с применением 0-50% EtOAc в н-гексанах обеспечивала получение продукта (100 мг, выход 13,1%). ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 7,84-7,75 (m, 1H), 7,35 — 7,26 (m, 1H), 7,21-7,12 (m, 3H), 4,77-4,64 (m, 4H), 1,51 (s, 9H).

Получение 5-(6-фтор-2-(трифторметил)пиридин-3-ил)изоиндолина

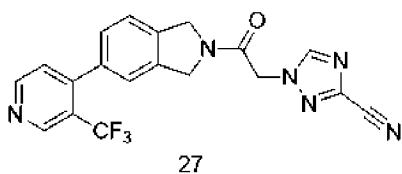


Указанное в заголовке соединение получали с применением процедуры A удаления Boc-защитной группы. Неочищенный материал (100 мг) брали для следующей стадии без очистки. LC-MS *масса/заряд* 282,95 $[\text{M}+\text{H}]^+$, время удерживания=1,29 мин. (способ A).

Получение 1-(2-(5-(6-фтор-2-(трифторметил)пиридин-3-ил)изоиндолин-2-ил)-2-оксоэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрила (26)

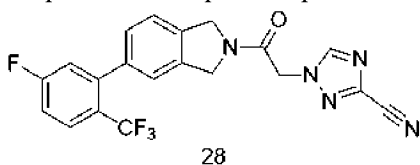
Соединение 26 получали с применением процедуры A осуществления реакции сочетания кислоты с амидом и промежуточного соединения I-3, представляющего собой кислоту. Очистка с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с применением 20-100% EtOAc в н-гексанах обеспечивала получение соединения 26 (16 мг, выход 14,6%) в виде коричневого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d): δ 8,46 (s, 1H), 7,83 (t, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,42 (t, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,32-7,20 (m, 3H), 5,17 (s, 2H), 5,03 и 5,02 (s, 2H), 4,93 и 4,91 (s, 2H); LC-MS *масса/заряд* 414,85 $[\text{M}-\text{H}]^+$, время удерживания=1,51 минуты (Способ A); HPLC: 95,93%, время удерживания=5,93 минуты (Способ E).

Пример 27: 1-(2-оксо-2-(5-(3-(трифторметил)пиридин-4-ил)изоиндолин-2-ил)этил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрил



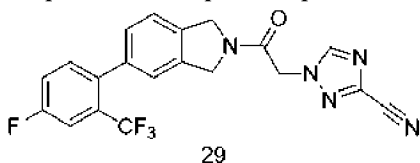
Пример 27 получали из промежуточного соединения I-5 с применением процедуры В осуществления реакции сочетания Сузуки и (3-(трифторметил)пиридин-4-ил)бороновой кислоты. Очистка с помощью HPLC с обращенной фазой (способ Н) обеспечивала получение соединения 27 (выход 22%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 9,06 (s, 1H), 8,97-8,87 (m, 2H), 7,56-7,49 (m, 2H), 7,44 (s, 1H), 7,35 (d, $J=7,7$ Гц, 1H), 5,58-5,49 (m, 2H), 5,05 (d, $J=6,5$ Гц, 2H), 4,78 (d, $J=10,4$ Гц, 2H); LC-MS *масса/заряд* 399 $[\text{M}+\text{H}]^+$, время удерживания=0,88 минуты (Способ А).

Пример 28: 1-(2-(5-(5-фтор-2-(трифторметил)фенил)изоиндолин-2-ил)-2-оксоэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрил



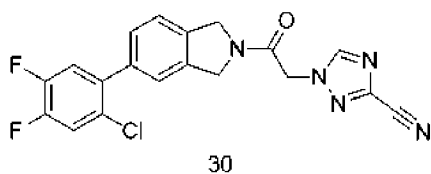
Пример 28 получали из промежуточного соединения I-5 с применением процедуры В осуществления реакции сочетания Сузуки и (5-фтор-2-(трифторметил)фенил)бороновой кислоты. Очистка с помощью HPLC с обращенной фазой (способ Г) обеспечивала получение соединения 28 (выход 22%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,90 (d, $J=4,6$ Гц, 1H), 7,94 (ddd, $J=8,1, 5,5, 2,1$ Гц, 1H), 7,50 (t, $J=7,1$ Гц, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,32 (t, $J=6,1$ Гц, 2H), 5,53 (s, 2H), 5,03 (d, $J=7,6$ Гц, 2H), 4,76 (d, $J=11,9$ Гц, 2H); LC-MS *масса/заряд* 416 $[\text{M}+\text{H}]^+$, время удерживания=1,09 минуты (Способ А).

Пример 29: 1-(2-(5-(4-фтор-2-(трифторметил)фенил)изоиндолин-2-ил)-2-оксоэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрил



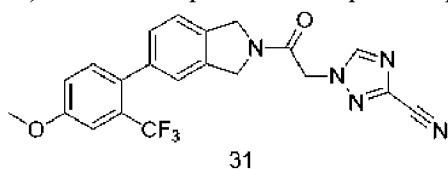
Пример 29 получали из промежуточного соединения I-5 с применением процедуры А осуществления реакции сочетания Сузуки и (4-фтор-2-(трифторметил)фенил)бороновой кислоты. Очистка с помощью HPLC с обращенной фазой (способ F) обеспечивала получение соединения 29 (выход 8%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,89 (d, $J=4,7$ Гц, 1H), 7,75 (dt, $J=9,4, 2,5$ Гц, 1H), 7,62 (ddt, $J=8,5, 6,1, 2,9$ Гц, 1H), 7,48 (dd, $J=10,1, 6,5$ Гц, 2H), 7,35 (s, 1H), 7,27 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 5,52 (d, $J=2,4$ Гц, 2H), 5,02 (d, $J=7,1$ Гц, 2H), 4,75 (d, $J=11,5$ Гц, 2H); LC-MS *масса/заряд* 416 $[\text{M}+\text{H}]^+$, время удерживания=1,12 минуты (Способ А).

Пример 30: 1-(2-(5-(2-хлор-4,5-дифторфенил)изоиндолин-2-ил)-2-оксоэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрил



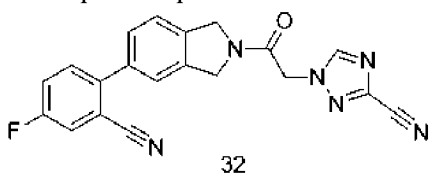
Пример 30 получали из промежуточного соединения I-5 с применением процедуры В осуществления реакции сочетания Сузуки и (2-хлор-4,5-дифторфенил)бороновой кислоты. Очистка с помощью HPLC с обращенной фазой (способ I) обеспечивала получение соединения 30 (выход 55%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,90 (d, $J=3,0$ Гц, 1H), 7,91-7,82 (m, 1H), 7,65-7,56 (m, 1H), 7,54-7,45 (m, 2H), 7,44-7,37 (m, 1H), 5,53 (s, 2H), 5,06-4,98 (m, 2H), 4,76 (d, $J=4,7$ Гц, 2H); LC-MS масса/заряд 400 $[\text{M}+\text{H}]^+$, время удерживания=1,10 минуты (Способ А).

Пример 31: 1-(2-(5-(4-метокси-2-(трифторметил)фенил)изоиндолин-2-ил)-2-оксоэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрил



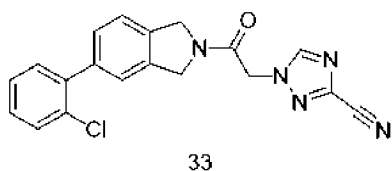
Пример 31 получали из промежуточного соединения I-5 с применением процедуры В осуществления реакции сочетания Сузуки и (4-метокси-2-(трифторметил)фенил)бороновой кислоты. Очистка с помощью HPLC с обращенной фазой (способ I) обеспечивала получение соединения 31 (выход 59%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,95-8,83 (m, 1H), 7,45 (d, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,32-7,24 (m, 5H), 5,60-5,41 (m, 2H), 5,09-4,94 (m, 2H), 4,75 (d, $J=9,4$ Гц, 2H), 3,89 (s, 3H); LC-MS масса/заряд 428 $[\text{M}+\text{H}]^+$, время удерживания=1,08 минуты (Способ А).

Пример 32: 1-(2-(5-(2-циано-4-фторфенил)изоиндолин-2-ил)-2-оксоэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрил



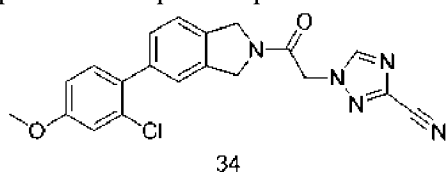
Пример 32 получали из промежуточного соединения I-5 с применением процедуры А осуществления реакции сочетания Сузуки и 5-фтор-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензонитрила. Очистка с помощью HPLC с обращенной фазой (способ F) обеспечивала получение соединения 32 (выход 9%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,90 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 8,00-7,97 (m, 1H), 7,77-7,68 (m, 2H), 7,61-7,55 (m, 3H), 5,46 (d, $J=2,0$ Гц, 2H), 5,04 (s, 2H), 4,77 (d, $J=5,6$ Гц, 2H); LC-MS масса/заряд 371 $[\text{M}-\text{H}]^-$, время удерживания=0,96 минуты (Способ А).

Пример 33: 1-(2-(5-(2-хлорфенил)изоиндолин-2-ил)-2-оксоэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрил



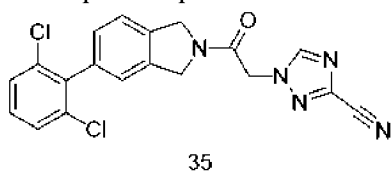
Пример 33 получали из промежуточного соединения I-5 с применением процедуры В осуществления реакции сочетания Сузуки и (2-хлорфенил)бороновой кислоты. Очистка с помощью HPLC с обращенной фазой (способ G) обеспечивала получение соединения 33 (выход 26%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,91 (d, $J=3,3$ Гц, 1H), 7,63-7,56 (m, 1H), 7,52-7,37 (m, 6H), 5,54 (d, $J=2,4$ Гц, 2H), 5,03 (s, 2H), 4,77 (s, 2H); LC-MS *масса/заряд* 364 $[\text{M}+\text{H}]^+$, время удерживания=1,07 минуты (Способ A).

Пример 34: 1-(2-(5-(2-хлор-4-метоксифенил)изоиндолин-2-ил)-2-оксоэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрил



Пример 34 получали из промежуточного соединения I-5 с применением процедуры В осуществления реакции сочетания Сузуки и (2-хлор-4-метоксифенил)бороновой кислоты. Очистка с помощью HPLC с обращенной фазой (способ I) обеспечивала получение соединения 34 (выход 42%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,91 (d, $J=2,8$ Гц, 1H), 7,47 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,39-7,32 (m, 2H), 7,16 (t, $J=2,6$ Гц, 1H), 7,03 (dt, $J=8,6, 2,8$ Гц, 1H), 5,53 (d, $J=2,6$ Гц, 2H), 5,02 (s, 2H), 4,75 (s, 2H), 3,88-3,81 (m, 3H); LC-MS *масса/заряд* 394 $[\text{M}+\text{H}]^+$, время удерживания=1,06 минуты (Способ A).

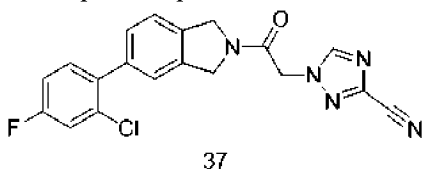
Пример 35: 1-(2-(5-(2,6-дихлорфенил)изоиндолин-2-ил)-2-оксоэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрил



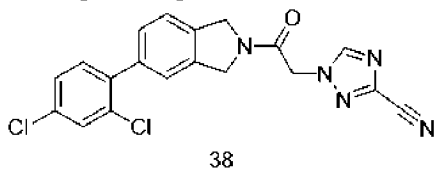
Пример 35 получали из промежуточного соединения I-5 с применением процедуры А осуществления реакции сочетания Сузуки и (2,6-дихлорфенил)бороновой кислоты. Очистка с помощью HPLC с обращенной фазой (способ F) обеспечивала получение соединения 35 (выход 8%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,47 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,43-7,41 (m, 3H), 7,29-7,28 (m, 1H), 7,27-7,22 (m, 2H), 5,17 (d, $J=2,4$ Гц, 2H), 5,03 (s, 2H), 4,94 (s, 2H); LC-MS *масса/заряд* 399 $[\text{M}+\text{H}]^+$, время удерживания=1,11 минуты (Способ A).

Пример 36: 1-(2-оксо-2-(5-(2-(трифторметил)фенил)изоиндолин-2-ил)этил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрил

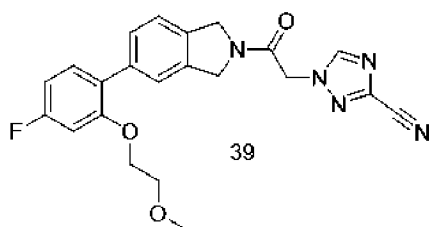
Пример 37: 1-(2-(5-(2-хлор-4-фторфенил)изоиндолин-2-ил)-2-оксоэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрил



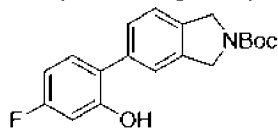
Пример 38: 1-(2-(5-(2,4-дихлорфенил)изоиндолин-2-ил)-2-оксоэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрил



Пример 39: 1-(2-(5-(4-фтор-2-(2-метоксиэтокси)фенил)изоиндолин-2-ил)-2-оксоэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрил

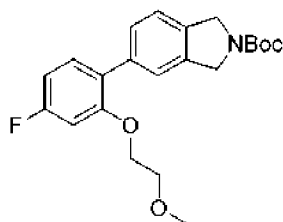


Получение трет-бутил-5-(4-фтор-2-гидроксифенил)изоиндолин-2-карбоксилата



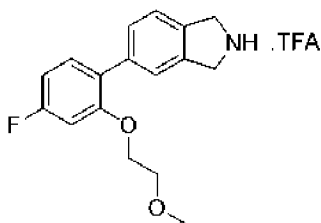
Указанное в заголовке соединение получали из промежуточного соединения I-4 с применением процедуры Н осуществления реакции сочетания Сузуки и 2-бром-5-фторфенола. Неочищенное соединение очищали с помощью колоночной хроматографии с применением 10% EtOAc в н-гексанах, дополнительно очищали с помощью растирания с пентаном с получением 0,5 г (выход 58,04%) указанного в заголовке соединения. ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 7,42-7,35 (m, 1H), 7,36-7,30 (m, 2H), 7,17 (m, 1H), 6,76-6,67 (m, 2H), 4,75 (s, 2H), 4,71 (s, 2H), 1,53 (s, 9H); LC-MS *масса/заряд* 230,2 $[\text{M}+\text{H}-\text{Boc}]^+$, время удерживания=1,77 минуты (Способ В);

Получение трет-бутил-5-(4-фтор-2-(2-метоксиэтокси)фенил)изоиндолин-2-карбоксилата



К раствору трет-бутил-5-(4-фтор-2-гидроксифенил)изоиндолин-2-карбоксилата (0,1 г, 0,30 ммоль) в DMF (5,0 мл) добавляли по каплям карбонат калия (0,06 г, 0,45 ммоль) при комнатной температуре, затем добавляли по каплям 1-бром-2-метоксиэтан (0,05 г, 0,36 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали при 60°C в течение 4 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали с помощью этилацетата (10 мл $\times$ 2). Объединенный органический слой высушивали над сульфатом натрия и концентрировали *in vacuo*. Неочищенное соединение очищали с помощью колоночной хроматографии с применением 10% EtOAc в н-гексане с получением указанного в заголовке соединения в виде грязно-белого твердого вещества (0,12 г, 81,53%), $R_f=0,5$ (20% EtOAc в н-гексане); ^1H ЯМР (600 МГц, Хлороформ-d) δ 7,49-7,35 (m, 2H), 7,31-7,20 (m, 2H), 6,65-6,69 (m, 2H), 4,71 (s, 2H), 4,67 (s, 2H), 4,09 (t, $J=4,7$, 4,7 Гц, 2H), 3,70-3,64 (m, 2H), 3,37 (s, 3H), 1,52 (s, 9H); LC-MS *масса/заряд* 288,3 $[\text{M}+\text{H}-\text{Boc}]^+$, время удерживания=1,92 минуты (Способ В).

Получение соли 5-(4-фтор-2-(2-метоксиэтокси)фенил)изоиндолинтрифторуксусной кислоты

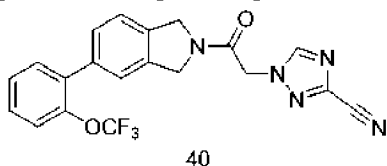


Указанное в заголовке соединение получали из предшественника (0,12 г) с применением процедуры А удаления Вос-защитной группы. Неочищенный материал брали как таковой для следующей стадии (0,15 г). LC-MS *масса/заряд* 288,3 $[M+H]^+$, время удерживания=0,18 мин. (способ D); HPLC: 90,74%, время удерживания=5,45 мин. (способ E).

Получение 1-(2-(5-(4-фтор-2-(2-метоксиэтоксифенил)изоиндолин-2-ил)-2-оксоэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрила (39)

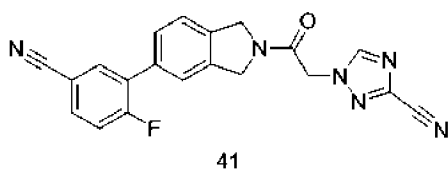
Соединение 39 получали из промежуточного соединения I-3 с применением процедуры А осуществления реакции сочетания кислоты с амидом. Неочищенное соединение очищали с помощью колоночной хроматографии с применением 0-10% метанола в дихлорметане с получением 0,04 г (выход 24,27%) указанного в заголовке соединения в виде грязно-белого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ 8,90 и 8,89 (s, 1H), 7,52-7,32 (m, 4H), 7,08-7,02 (m, 1H), 6,90-6,84 (m, 1H), 5,53 и 5,52 (m, 2H), 4,98 (s, 2H), 4,72 (s, 2H), 4,18-4,13 (m, 2H), 3,64-3,60 (m, 2H), 3,28 и 3,25 (s, 3H) (ЯМР демонстрирует удвоение сигналов протонов из-за присутствия ротамеров); LC-MS *масса/заряд* 421,95 $[M+H]^+$, время удерживания=1,51 минуты (Способ А); HPLC: 98,24%, время удерживания=6,13 минуты (Способ F).

Пример 40: 1-(2-оксо-2-(5-(2-(трифторметокси)фенил)изоиндолин-2-ил)этил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрил



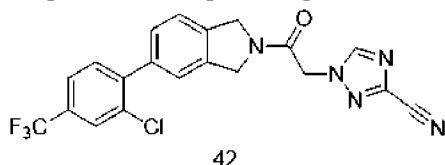
Пример 40 получали из промежуточного соединения I-5 с применением процедуры В осуществления реакции сочетания Сузуки и (2-(трифторметокси)фенил)бороновой кислоты. Очистка с помощью HPLC с обращенной фазой (способ I) обеспечивала получение соединения 40 (выход 63%) в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,90 (d, $J=3,9$ Гц, 1H), 7,59-7,47 (m, 6H), 7,47-7,41 (m, 1H), 5,53 (s, 2H), 5,04 (s, 2H), 4,77 (d, $J=3,2$ Гц, 2H); LC-MS *масса/заряд* 414 $[M+H]^+$, время удерживания=1,10 минуты (Способ А).

Пример 41: 1-(2-(5-(5-циано-2-фторфенил)изоиндолин-2-ил)-2-оксоэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрил



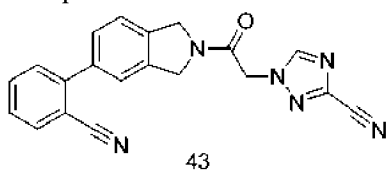
Пример 41 получали из промежуточного соединения I-5 с применением процедуры А осуществления реакции сочетания Сузуки и (5-циано-2-фторфенил)бороновой кислоты. Очистка с помощью HPLC с обращенной фазой (способ F) обеспечивала получение соединения 41 (выход 9%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,90 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,12 (td, $J=7,1, 2,1$ Гц, 1H), 7,97 (ddt, $J=8,6, 4,3, 2,0$ Гц, 1H), 7,67-7,50 (m, 4H), 5,54 (d, $J=2,0$ Гц, 2H), 5,03 (s, 2H), 4,77 (s, 2H); LC-MS масса/заряд 373 $[\text{M}+\text{H}]^+$, время удерживания=0,95 минуты (Способ А).

Пример 42: 1-(2-(5-(2-хлор-4-(трифторметил)фенил)изоиндолин-2-ил)-2-оксоэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрил



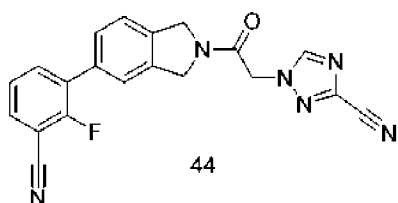
Пример 42 получали из промежуточного соединения I-5 с применением процедуры В осуществления реакции сочетания Сузуки и (2-хлор-4-(трифторметил)фенил)бороновой кислоты. Очистка с помощью HPLC с обращенной фазой (способ I) обеспечивала получение соединения 42 (выход 52%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,91 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,82 (d, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,72-7,61 (m, 1H), 7,49 (dd, $J=31,2, 7,6$ Гц, 3H), 5,54 (s, 2H), 5,05 (s, 2H), 4,78 (s, 2H); LC-MS масса/заряд 432 $[\text{M}+\text{H}]^+$, время удерживания=1,17 минуты (Способ А).

Пример 43: 1-(2-(5-(2-цианофенил)изоиндолин-2-ил)-2-оксоэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрил



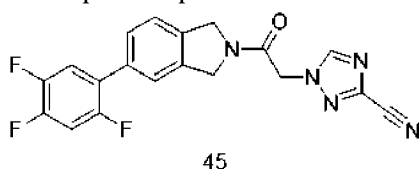
Пример 43 получали из промежуточного соединения I-5 с применением процедуры В осуществления реакции сочетания Сузуки и (2-цианофенил)бороновой кислоты. Очистка с помощью HPLC с обращенной фазой (способ G) обеспечивала получение соединения 43 (выход 17%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,91 (d, $J=3,6$ Гц, 1H), 7,98 (d, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,87-7,78 (m, 1H), 7,70-7,52 (m, 5H), 5,55 (s, 2H), 5,06 (s, 2H), 4,79 (d, $J=3,8$ Гц, 2H); LC-MS масса/заряд 355 $[\text{M}+\text{H}]^+$, время удерживания=0,93 минуты (Способ А).

Пример 44: 1-(2-(5-(3-циано-2-фторфенил)изоиндолин-2-ил)-2-оксоэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрил



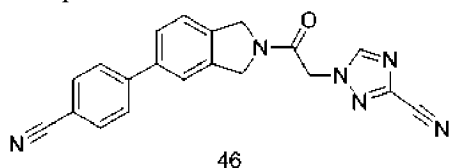
Пример 44 получали из промежуточного соединения I-5 с применением процедуры А осуществления реакции сочетания Сузуки и (3-циано-2-фторфенил)бороновой кислоты. Очистка с помощью HPLC с обращенной фазой (способ F) обеспечивала получение соединения 44 (выход 9%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,90 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,00-7,85 (m, 2H), 7,63 (s, 1H), 7,59-7,48 (m, 3H), 5,54 (s, 2H), 5,04 (s, 2H), 4,77 (s, 2H); LC-MS *масса/заряд* 371 $[\text{M}-\text{H}]^-$, время удерживания=0,95 минуты (Способ А).

Пример 45: 1-(2-оксо-2-(5-(2,4,5-трифторфенил)изоиндолин-2-ил)этил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрил



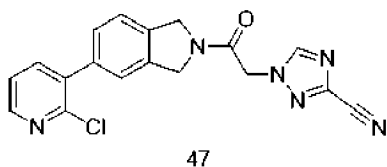
Пример 45 получали из промежуточного соединения I-5 с применением процедуры С осуществления реакции сочетания Сузуки и (2,4,5-трифторфенил)бороновой кислоты. Очистка с помощью HPLC с обращенной фазой (способ I) обеспечивала получение соединения 45 (выход 32%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,90 (d, $J=1,7$ Гц, 1H), 7,79-7,64 (m, 2H), 7,59 (s, 1H), 7,52 (d, $J=2,5$ Гц, 2H), 5,54 (s, 2H), 5,02 (s, 2H), 4,76 (s, 2H); LC-MS *масса/заряд* 384 $[\text{M}+\text{H}]^+$, время удерживания=1,07 минуты (Способ А).

Пример 46: 1-(2-(5-(4-цианофенил)изоиндолин-2-ил)-2-оксоэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрил



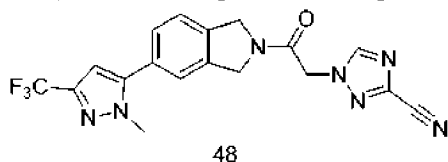
Пример 46 получали из промежуточного соединения I-5 с применением процедуры С осуществления реакции сочетания Сузуки и (4-цианофенил)бороновой кислоты. Очистка с помощью HPLC с обращенной фазой (способ G) обеспечивала получение соединения 46 (выход 36%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,90 (d, $J=1,4$ Гц, 1H), 7,99-7,86 (m, 4H), 7,80 (s, 1H), 7,73 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,58-7,51 (m, 1H), 5,54 (d, $J=5,0$ Гц, 2H), 5,03 (s, 2H), 4,77 (d, $J=5,6$ Гц, 2H); LC-MS *масса/заряд* 355 $[\text{M}+\text{H}]^+$, время удерживания=0,96 минуты (Способ А).

Пример 47: 1-(2-(5-(2-хлорпиридин-3-ил)изоиндолин-2-ил)-2-оксоэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрил



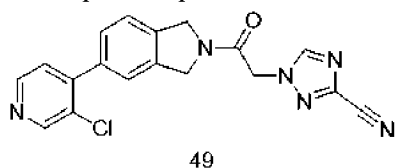
Пример 47 получали из промежуточного соединения I-5 с применением процедуры А осуществления реакции сочетания Сузуки и (2-хлорпиридин-3-ил)бороновой кислоты. Очистка с помощью HPLC с обращенной фазой (способ F) обеспечивала получение соединения 47 (выход 4%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,47-8,42 (m, 2H), 7,67 (dd, $J=6,9, 2,4$ Гц, 1H), 7,44-7,42 (m, 3H), 7,37-7,33 (m, 1H), 5,18 (s, 2H), 5,03 (s, 2H), 4,93 (s, 2H); LC-MS *масса/заряд* 365 $[\text{M}+\text{H}]^+$, время удерживания=0,86 минуты (Способ А).

Пример 48: 1-(2-(5-(1-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-ил)изоиндолин-2-ил)-2-оксоэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрил



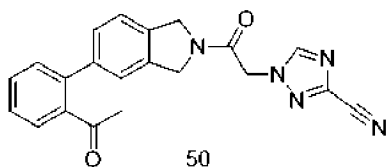
Пример 48 получали из промежуточного соединения I-5 с применением процедуры осуществления реакции сочетания Сузуки D и (1-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-ил)бороновой кислоты. Очистка с помощью HPLC с обращенной фазой (способ G) обеспечивала получение соединения 48 (выход 44%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,89 (dd, $J=7,6, 1,3$ Гц, 1H), 8,16 (d, $J=6,0$ Гц, 1H), 7,70-7,32 (m, 3H), 5,55-5,45 (m, 2H), 5,03-4,90 (m, 2H), 4,76-4,63 (m, 2H), 3,97 (s, 3H); LC-MS *масса/заряд* 402 $[\text{M}+\text{H}]^+$, время удерживания=0,98 минуты (Способ А).

Пример 49: 1-(2-(5-(3-хлорпиридин-4-ил)изоиндолин-2-ил)-2-оксоэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрил



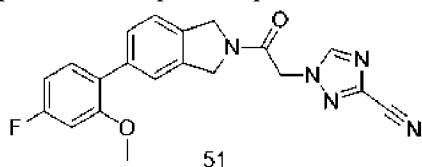
Пример 49 получали из промежуточного соединения I-5 с применением процедуры С осуществления реакции сочетания Сузуки и (3-хлорпиридин-4-ил)бороновой кислоты. Очистка с помощью HPLC с обращенной фазой (способ I) обеспечивала получение соединения 49 (выход 4%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,91 (d, $J=3,0$ Гц, 1H), 8,76 (d, $J=2,2$ Гц, 1H), 8,61 (dd, $J=4,9, 2,9$ Гц, 1H), 7,57 (s, 2H), 7,50 (t, $J=5,0$ Гц, 2H), 5,54 (s, 2H), 5,04 (s, 2H), 4,78 (s, 2H); LC-MS *масса/заряд* 365 $[\text{M}+\text{H}]^+$, время удерживания=0,86 минуты (Способ А).

Пример 50: 1-(2-(5-(2-ацетилфенил)изоиндолин-2-ил)-2-оксоэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрил



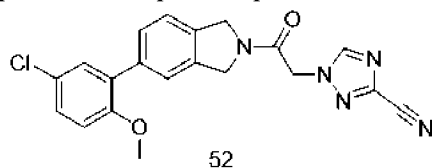
Пример 50 получали из промежуточного соединения I-5 с применением процедуры А осуществления реакции сочетания Сузуки и (2-ацетилфенил)бороновой кислоты. Очистка с помощью HPLC с обращенной фазой (способ F) обеспечивала получение соединения 50 (выход 9%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,90 (d, $J=3,2$ Гц, 1H), 7,61 (dddd, $J=16,5, 7,5, 3,1, 1,3$ Гц, 2H), 7,53-7,40 (m, 3H), 7,35 (d, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,25 (dq, $J=6,2, 1,8$ Гц, 1H), 5,53 (d, $J=2,2$ Гц, 2H), 5,01 (s, 2H), 4,75 (s, 2H), 2,20 (d, $J=6,9$ Гц, 3H); LC-MS *масса/заряд* 372 $[\text{M}+\text{H}]^+$, время удерживания=0,93 минуты (Способ А).

Пример 51: 1-(2-(5-(4-фтор-2-метоксифенил)изоиндолин-2-ил)-2-оксоэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрил



Пример 51 получали из промежуточного соединения I-5 с применением процедуры А осуществления реакции сочетания Сузуки и (4-фтор-2-метоксифенил)бороновой кислоты. Очистка с помощью HPLC с обращенной фазой (способ F) обеспечивала получение соединения 51 (выход 9%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,90 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,46-7,36 (m, 3H), 7,31 (ddd, $J=8,4, 7,0, 5,6$ Гц, 1H), 7,04 (dt, $J=11,5, 2,9$ Гц, 1H), 6,86 (tt, $J=8,4, 2,9$ Гц, 1H), 5,53 (d, $J=2,6$ Гц, 2H), 4,99 (s, 2H), 4,73 (s, 2H), 3,78 (d, $J=3,1$ Гц, 3H); LC-MS *масса/заряд* 378 $[\text{M}+\text{H}]^+$, время удерживания=1,04 минуты (Способ А).

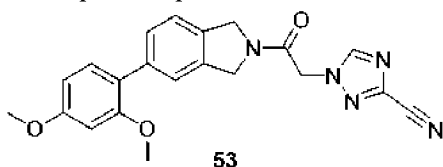
Пример 52: 1-(2-(5-(5-хлор-2-метоксифенил)изоиндолин-2-ил)-2-оксоэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрил



Пример 52 получали из промежуточного соединения I-5 с применением процедуры А осуществления реакции сочетания Сузуки и (5-хлор-2-метоксифенил)бороновой кислоты. Очистка с помощью HPLC с обращенной фазой (способ F) обеспечивала получение соединения 52 (выход 8%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,90 (d, $J=2,5$ Гц, 1H), 7,54-7,47 (m, 1H), 7,47-7,37 (m, 3H), 7,32 (dd, $J=6,0, 2,7$ Гц, 1H), 7,16 (dd, $J=8,9, 2,7$ Гц, 1H), 5,53 (s, 2H), 5,00 (s, 2H), 4,74 (s, 2H), 3,77 (d, $J=2,6$ Гц, 3H); LC-MS *масса/заряд* 394 $[\text{M}+\text{H}]^+$, время удерживания=1,11 минуты (Способ А).

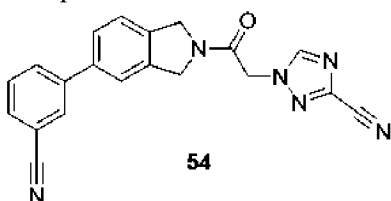
Пример 53: 1-(2-(5-(2,4-диметоксифенил)изоиндолин-2-ил)-2-оксоэтил)-1H-1,2,4-

триазол-3-карбонитрил



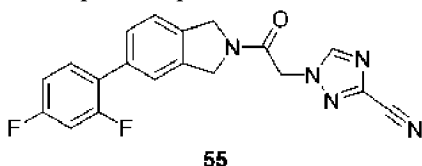
Пример 53 получали из промежуточного соединения I-5 с применением процедуры А осуществления реакции сочетания Сузуки и (2,4-диметоксифенил)бороновой кислоты. Очистка с помощью HPLC с обращенной фазой (способ А) обеспечивала получение соединения 55 (выход 8%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,90 (d, $J=1,7$ Гц, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,40-7,37 (m, 2H), 7,21 (dd, $J=8,4, 4,9$ Гц, 1H), 6,70-6,65 (m, 1H), 6,62 (dt, $J=8,4, 2,8$ Гц, 1H), 5,52 (d, $J=3,2$ Гц, 2H), 4,98 (s, 2H), 4,72 (s, 2H), 3,81 (d, $J=1,8$ Гц, 3H), 3,76 (d, $J=3,2$ Гц, 3H); LC-MS *масса/заряд* 390 $[\text{M}+\text{H}]^+$, время удерживания=1,02 минуты (Способ А).

Пример 54: 1-(2-(5-(3-цианофенил)изоиндолин-2-ил)-2-оксоэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрил



Пример 54 получали из промежуточного соединения I-5 с применением процедуры В осуществления реакции сочетания Сузуки и (3-цианофенил)бороновой кислоты. Очистка с помощью HPLC с обращенной фазой (способ В) обеспечивала получение соединения 56 (выход 45%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,90 (d, $J=1,5$ Гц, 1H), 8,18 (dt, $J=8,2, 1,5$ Гц, 1H), 8,08-8,01 (m, 1H), 7,85 (dq, $J=7,7, 1,6$ Гц, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,76-7,66 (m, 2H), 7,53 (dd, $J=8,0, 2,7$ Гц, 1H), 5,55 (d, $J=7,4$ Гц, 2H), 5,03 (s, 2H), 4,77 (d, $J=4,1$ Гц, 2H); LC-MS *масса/заряд* 355 $[\text{M}+\text{H}]^+$, время удерживания=0,94 минуты (Способ А).

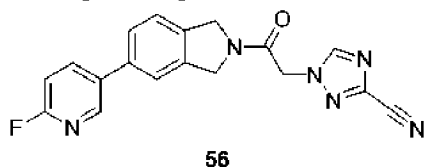
Пример 55: 1-(2-(5-(2,4-дифторфенил)изоиндолин-2-ил)-2-оксоэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрил



Пример 57 получали из промежуточного соединения I-5 с применением процедуры А осуществления реакции сочетания Сузуки и (2,4-дифторфенил)бороновой кислоты. Очистка с помощью HPLC с обращенной фазой (способ А) обеспечивала получение соединения 57 (выход 9%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,90 (d, $J=1,9$ Гц, 1H), 7,64-7,57 (m, 1H), 7,57-7,45 (m, 3H), 7,39 (ddt, $J=11,9, 9,4, 2,6$ Гц, 1H), 7,22 (tt, $J=8,4, 2,2$ Гц, 1H), 5,53 (s, 2H), 5,02 (s, 2H), 4,76 (s, 2H); LC-MS *масса/заряд*

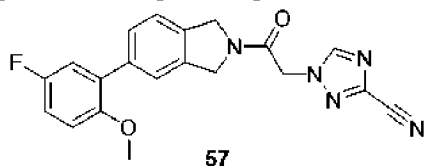
366 $[M+H]^+$, время удерживания=1,05 минуты (Способ А).

Пример 56: 1-(2-(5-(6-фторпиридин-3-ил)изоиндолин-2-ил)-2-оксоэтил)-1Н-1,2,4-триазол-3-карбонитрил



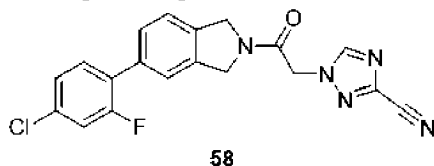
Пример 58 получали из промежуточного соединения I-5 с применением процедуры А осуществления реакции сочетания Сузуки и (6-фторпиридин-3-ил)бороновой кислоты. Очистка с помощью HPLC с обращенной фазой (способ А) обеспечивала получение соединения 58 (выход 9%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,87 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,29-8,27 (m, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,68 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,51 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,27 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 5,32 (d, $J=3,6$ Гц, 2H), 5,01 (s, 2H), 4,76 (d, $J=3,9$ Гц, 2H); LC-MS *масса/заряд* 349 $[M+H]^+$, время удерживания=0,86 минуты (Способ А).

Пример 57: 1-(2-(5-(5-фтор-2-метоксифенил)изоиндолин-2-ил)-2-оксоэтил)-1Н-1,2,4-триазол-3-карбонитрил



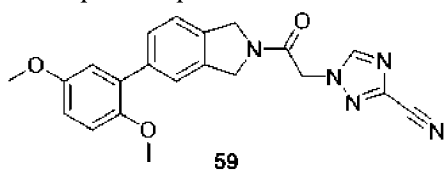
Пример 57 получали из промежуточного соединения I-5 с применением процедуры Е осуществления реакции сочетания Сузуки и (5-фтор-2-метоксифенил)бороновой кислоты. Очистка с помощью HPLC с обращенной фазой (способ В) обеспечивала получение соединения 59 (выход 51%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,90 (d, $J=2,3$ Гц, 1H), 7,53-7,40 (m, 3H), 7,17 (dddd, $J=19,0, 9,2, 5,1, 3,0$ Гц, 3H), 5,53 (s, 2H), 5,00 (s, 2H), 4,74 (s, 2H), 3,76 (d, $J=3,0$ Гц, 3H); LC-MS *масса/заряд* 378 $[M+H]^+$, время удерживания=1,10 минуты (Способ А).

Пример 58: 1-(2-(5-(4-хлор-2-фторфенил)изоиндолин-2-ил)-2-оксоэтил)-1Н-1,2,4-триазол-3-карбонитрил



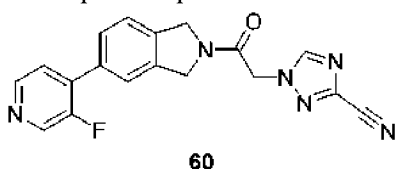
Пример 58 получали из промежуточного соединения I-5 с применением процедуры А осуществления реакции сочетания Сузуки и (4-хлор-2-фторфенил)бороновой кислоты. Очистка с помощью HPLC с обращенной фазой (способ А) обеспечивала получение соединения 60 (выход 9%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,90 (d, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,57 (ddd, $J=7,3, 4,8, 2,6$ Гц, 3H), 7,54-7,48 (m, 2H), 7,41 (dt, $J=8,3, 2,0$ Гц, 1H), 5,53 (s, 2H), 5,02 (s, 2H), 4,76 (s, 2H); LC-MS *масса/заряд* 382 $[M+H]^+$, время удерживания=1,13 минуты (Способ А).

Пример 59: 1-(2-(5-(2,5-диметоксифенил)изоиндолин-2-ил)-2-оксоэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрил



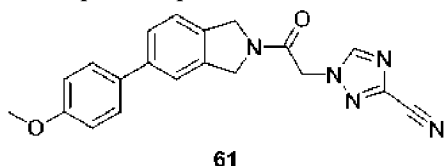
Пример 59 получали из промежуточного соединения I-5 с применением процедуры А осуществления реакции сочетания Сузуки и (2,5-диметоксифенил)бороновой кислоты. Очистка с помощью HPLC с обращенной фазой (способ А) обеспечивала получение соединения 61 (выход 8%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,90 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,49-7,39 (m, 3H), 7,05 (dd, $J=9,0, 3,1$ Гц, 1H), 6,92 (dt, $J=8,9, 2,7$ Гц, 1H), 6,86 (dd, $J=4,9, 3,1$ Гц, 1H), 5,53 (d, $J=2,6$ Гц, 2H), 5,00 (s, 2H), 4,73 (s, 2H), 3,75 (d, $J=2,4$ Гц, 3H), 3,70 (d, $J=3,3$ Гц, 3H); LC-MS *масса/заряд* 390 $[\text{M}+\text{H}]^+$, время удерживания=1,01 минуты (Способ А).

Пример 60: 1-(2-(5-(3-фторпиридин-4-ил)изоиндолин-2-ил)-2-оксоэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрил



Пример 60 получали из промежуточного соединения I-5 с применением процедуры А осуществления реакции сочетания Сузуки и (3-фторпиридин-4-ил)бороновой кислоты. Очистка с помощью HPLC с обращенной фазой (способ А) обеспечивала получение соединения 62 (выход 9%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,57 (t, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,50 (dd, $J=5,0, 2,4$ Гц, 1H), 8,46 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,59 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,47 (t, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,39 (dd, $J=6,8, 4,8$ Гц, 1H), 5,18 (s, 2H), 5,04 (d, $J=3,6$ Гц, 2H), 4,93 (d, $J=4,4$ Гц, 2H); LC-MS *масса/заряд* 349 $[\text{M}+\text{H}]^+$, время удерживания=0,78 минуты (Способ А).

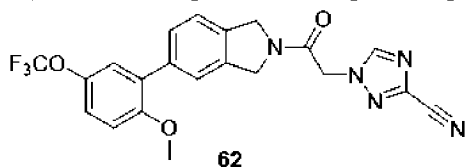
Пример 61: 1-(2-(5-(4-метоксифенил)изоиндолин-2-ил)-2-оксоэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрил



Пример 61 получали из промежуточного соединения I-5 с применением процедуры А осуществления реакции сочетания Сузуки и (4-метоксифенил)бороновой кислоты. Очистка с помощью HPLC с обращенной фазой (способ А) обеспечивала получение соединения 63 (выход 9%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,90 (d, $J=0,9$ Гц, 1H), 7,66-7,55 (m, 4H), 7,45 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,09-6,99 (m, 2H), 5,54 (d, $J=2,8$ Гц, 2H), 5,00 (d, $J=8,3$ Гц, 2H), 4,74 (d, $J=9,7$ Гц, 2H), 3,81 (d, $J=1,7$ Гц, 3H); LC-MS

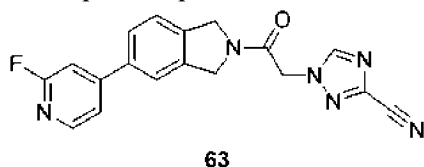
масса/заряд 360 $[M+H]^+$, время удерживания=1,01 минуты (Способ А).

Пример 62: 1-(2-(5-(2-метокси-5-(трифторметокси)фенил)изоиндолин-2-ил)-2-оксоэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрил



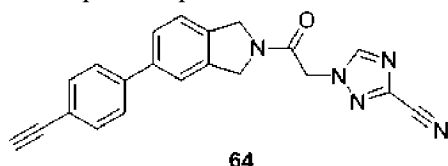
Пример 62 получали из промежуточного соединения I-5 с применением процедуры А осуществления реакции сочетания Сузуки и (2-метокси-5-(трифторметокси)фенил)бороновой кислоты. Очистка с помощью HPLC с обращенной фазой (способ А) обеспечивала получение соединения 64 (выход 7%) в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,91 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,51 (d, $J=3,2$ Гц, 1H), 7,49-7,34 (m, 3H), 7,32-7,19 (m, 2H), 5,53 (d, $J=1,7$ Гц, 2H), 5,01 (s, 2H), 4,74 (s, 2H), 3,80 (d, $J=2,8$ Гц, 3H); LC-MS масса/заряд 444 $[M+H]^+$, время удерживания=1,16 минуты (Способ А).

Пример 63: 1-(2-(5-(2-фторпиридин-4-ил)изоиндолин-2-ил)-2-оксоэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрил



Пример 63 получали из промежуточного соединения I-5 с применением процедуры А осуществления реакции сочетания Сузуки и (2-фторпиридин-4-ил)бороновой кислоты. Очистка с помощью HPLC с обращенной фазой (способ А) обеспечивала получение соединения 65 (выход 9%) в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,90 (d, $J=1,0$ Гц, 1H), 8,32 (dd, $J=5,3, 1,7$ Гц, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,85 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,73 (ddt, $J=7,2, 3,5, 1,8$ Гц, 1H), 7,61-7,49 (m, 2H), 5,54 (d, $J=7,8$ Гц, 2H), 5,04 (s, 2H), 4,77 (d, $J=2,7$ Гц, 2H); LC-MS масса/заряд 349 $[M+H]^+$, время удерживания=0,84 минуты (Способ А).

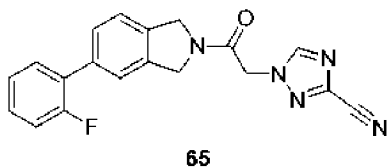
Пример 64: 1-(2-(5-(4-этинилфенил)изоиндолин-2-ил)-2-оксоэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрил



Пример 64 получали из промежуточного соединения I-5 с применением процедуры А осуществления реакции сочетания Сузуки и (4-этинилфенил)бороновой кислоты. Очистка с помощью HPLC с обращенной фазой (способ А) обеспечивала получение соединения 66 (выход 8%) в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ 8,89 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,62-7,43 (m, 7H), 5,52 (d, $J=2,8$ Гц, 2H), 5,00 (d, $J=5,7$ Гц, 2H),

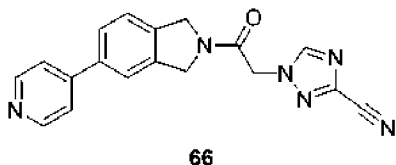
4,73 (d, $J=4,7$ Гц, 2H), 2,55 (s, 1H); LC-MS *масса/заряд* 354 $[M+H]^+$, время удерживания=1,11 минуты (Способ А).

Пример 65: 1-(2-(5-(2-фторфенил)изоиндолин-2-ил)-2-оксоэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрил



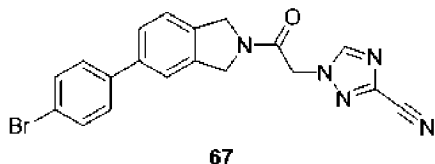
Пример 67 получали из промежуточного соединения I-5 с применением процедуры А осуществления реакции сочетания Сузуки и (2-фторфенил)бороновой кислоты. Очистка с помощью HPLC с обращенной фазой (способ А) обеспечивала получение соединения 67 (выход 9%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,91 (d, $J=1,9$ Гц, 1H), 7,60-7,52 (m, 2H), 7,51 (s, 2H), 7,49-7,39 (m, 1H), 7,39-7,28 (m, 2H), 5,54 (s, 2H), 5,03 (s, 2H), 4,76 (s, 2H); LC-MS *масса/заряд* 348 $[M+H]^+$, время удерживания=1,02 минуты (Способ А).

Пример 66: 1-(2-оксо-2-(5-(пиридин-4-ил)изоиндолин-2-ил)этил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрил



Пример 66 получали из промежуточного соединения I-5 с применением процедуры А осуществления реакции сочетания Сузуки и пиридин-4-илбороновой кислоты. Очистка с помощью HPLC с обращенной фазой (способ А) обеспечивала получение соединения 68 (выход 10%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,90 (d, $J=0,5$ Гц, 1H), 8,70 (s, 2H), 7,89 (s, 1H), 7,82 (d, $J=5,6$ Гц, 3H), 7,57 (dd, $J=8,0, 3,5$ Гц, 1H), 5,54 (d, $J=5,8$ Гц, 2H), 5,04 (d, $J=3,4$ Гц, 2H), 4,78 (d, $J=6,3$ Гц, 2H); LC-MS *масса/заряд* 331 $[M+H]^+$, время удерживания=0,47 минуты (Способ А).

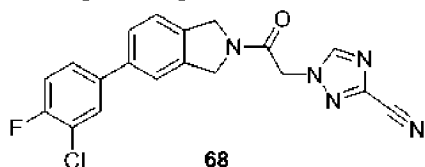
Пример 67: 1-(2-(5-(4-бромфенил)изоиндолин-2-ил)-2-оксоэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрил



Пример 67 получали из промежуточного соединения I-5 с применением процедуры А осуществления реакции сочетания Сузуки и (4-бромфенил)бороновой кислоты. Очистка с помощью HPLC с обращенной фазой (способ А) обеспечивала получение соединения 69 (выход 8%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,89 (s, 1H), 7,68-7,65 (m, 6H), 7,52-7,50 (d, $J=2,2$ Гц, 1H), 5,54 (d, $J=3,6$ Гц, 2H), 5,0 (d, $J=1,8$ Гц, 2H), 4,75 (d, $J=1,8$ Гц, 2H); LC-MS *масса/заряд* 408, 410 $[M+H]^+$, время удерживания=1,14

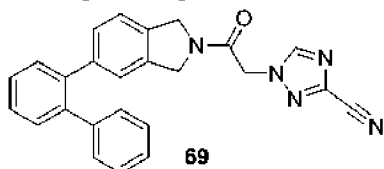
минуты (Способ А).

Пример 68: 1-(2-(5-(3-хлор-4-фторфенил)изоиндолин-2-ил)-2-оксоэтил)-1Н-1,2,4-триазол-3-карбонитрил



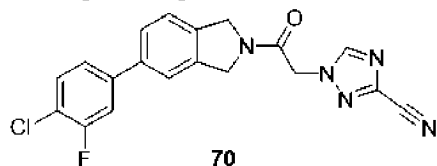
Пример 68 получали из промежуточного соединения I-5 с применением процедуры А осуществления реакции сочетания Сузуки и (3-хлор-4-фторфенил)бороновой кислоты. Очистка с помощью HPLC с обращенной фазой (способ А) обеспечивала получение соединения 70 (выход 9%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,90 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,91 (td, $J=7,4, 2,3$ Гц, 1H), 7,77-7,62 (m, 3H), 7,56-7,46 (m, 2H), 5,54 (d, $J=6,7$ Гц, 2H), 5,01 (s, 2H), 4,75 (d, $J=4,3$ Гц, 2H); LC-MS масса/заряд 382 $[\text{M}+\text{H}]^+$, время удерживания=1,12 минуты (Способ А).

Пример 69: 1-(2-(5-([1,1'-бифенил]-2-ил)изоиндолин-2-ил)-2-оксоэтил)-1Н-1,2,4-триазол-3-карбонитрил



Пример 69 получали из промежуточного соединения I-5 с применением процедуры А осуществления реакции сочетания Сузуки и [1,1'-бифенил]-2-илбороновой кислоты. Очистка с помощью HPLC с обращенной фазой (способ А) обеспечивала получение соединения 71 (выход 8%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,87 (d, $J=5,5$ Гц, 1H), 7,52-7,39 (m, 4H), 7,31-7,19 (m, 5H), 7,17-7,10 (m, 2H), 7,00 (dd, $J=19,4, 8,6$ Гц, 1H), 5,48 (d, $J=3,2$ Гц, 2H), 4,89 (d, $J=25,7$ Гц, 2H), 4,63 (d, $J=23,3$ Гц, 2H); LC-MS масса/заряд 406 $[\text{M}+\text{H}]^+$, время удерживания=1,20 минуты (Способ А).

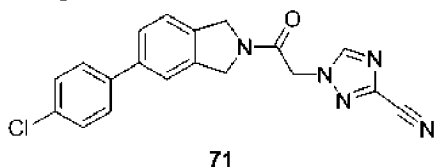
Пример 70: 1-(2-(5-(4-хлор-3-фторфенил)изоиндолин-2-ил)-2-оксоэтил)-1Н-1,2,4-триазол-3-карбонитрил



Пример 70 получали из промежуточного соединения I-5 с применением процедуры А осуществления реакции сочетания Сузуки и (4-хлор-3-фторфенил)бороновой кислоты. Очистка с помощью HPLC с обращенной фазой (способ А) обеспечивала получение соединения 72 (выход 9%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,90 (d, $J=1,2$ Гц, 1H), 7,84-7,75 (m, 2H), 7,69 (ddd, $J=9,7, 8,1, 1,5$ Гц, 2H), 7,58 (ddd, $J=8,3, 6,0, 1,8$ Гц, 1H), 7,51 (dd, $J=8,1, 2,7$ Гц, 1H), 5,54 (d, $J=6,4$ Гц, 2H), 5,01 (s, 2H), 4,75 (d, $J=5,3$ Гц, 2H); LC-MS масса/заряд 382 $[\text{M}+\text{H}]^+$, время удерживания=1,13 минуты (Способ

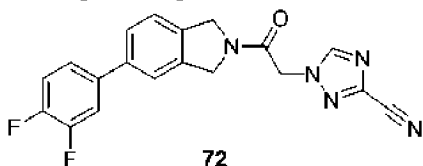
А).

Пример 71: 1-(2-(5-(4-хлорфенил)изоиндолин-2-ил)-2-оксоэтил)-1Н-1,2,4-триазол-3-карбонитрил



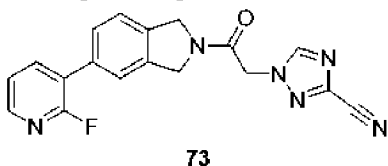
Пример 71 получали из промежуточного соединения I-5 с применением процедуры А осуществления реакции сочетания Сузуки и (4-хлорфенил)бороновой кислоты. Очистка с помощью HPLC с обращенной фазой (способ А) обеспечивала получение соединения 73 (выход 9%) в виде белого твердого вещества. ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,90 (d, J=1,3 Гц, 1H), 7,71 (ddd, J=7,9, 5,1, 2,4 Гц, 3H), 7,64 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,57-7,44 (m, 3H), 5,54 (d, J=3,9 Гц, 2H), 5,01 (d, J=5,9 Гц, 2H), 4,75 (d, J=7,7 Гц, 2H); LC-MS масса/заряд 364 [M+H]⁺, время удерживания=1,12 минуты (Способ А).

Пример 72: 1-(2-(5-(3,4-дифторфенил)изоиндолин-2-ил)-2-оксоэтил)-1Н-1,2,4-триазол-3-карбонитрил



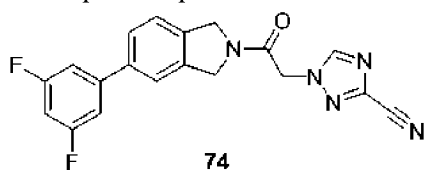
Пример 72 получали из промежуточного соединения I-5 с применением процедуры А осуществления реакции сочетания Сузуки и (3,4-дифторфенил)бороновой кислоты. Очистка с помощью HPLC с обращенной фазой (способ А) обеспечивала получение соединения 74 (выход 9%) в виде белого твердого вещества. ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,90 (d, J=1,3 Гц, 1H), 7,84-7,74 (m, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,67 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,59-7,45 (m, 3H), 5,54 (d, J=6,3 Гц, 2H), 5,01 (d, J=3,4 Гц, 2H), 4,75 (d, J=5,5 Гц, 2H); LC-MS масса/заряд 366 [M+H]⁺, время удерживания=1,06 минуты (Способ А).

Пример 73: 1-(2-(5-(2-фторпиридин-3-ил)изоиндолин-2-ил)-2-оксоэтил)-1Н-1,2,4-триазол-3-карбонитрил



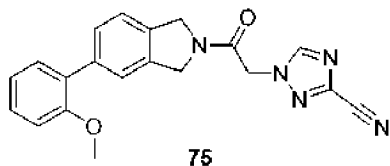
Пример 73 получали из промежуточного соединения I-5 с применением процедуры А осуществления реакции сочетания Сузуки и (2-фторпиридин-3-ил)бороновой кислоты. Очистка с помощью HPLC с обращенной фазой (способ А) обеспечивала получение соединения 75 (выход 9%) в виде белого твердого вещества. ¹Н ЯМР(400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,90 (d, J=1,5 Гц, 1H), 8,29-8,23 (m, 1H), 8,18-8,08 (m, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,62-7,47 (m, 3H), 5,54 (s, 2H), 5,03 (s, 2H), 4,77 (s, 2H); LC-MS масса/заряд 349 [M+H]⁺, время удерживания=0,84 минуты (Способ А).

Пример 74: 1-(2-(5-(3,5-дифторфенил)изоиндолин-2-ил)-2-оксоэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрил



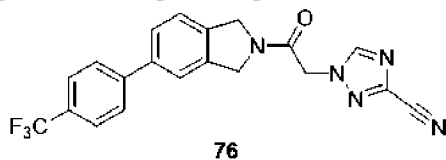
Пример 74 получали из промежуточного соединения I-5 с применением процедуры А осуществления реакции сочетания Сузуки и (3,5-дифторфенил)бороновой кислоты. Очистка с помощью HPLC с обращенной фазой (способ А) обеспечивала получение соединения 76 (выход 9%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,90 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,73 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,49 (tdd, $J=10,3, 9,2, 8,7, 2,8$ Гц, 3H), 7,26 (ddt, $J=9,3, 7,1, 1,8$ Гц, 1H), 5,54 (d, $J=7,8$ Гц, 2H), 5,02 (s, 2H), 4,75 (s, 2H); LC-MS *масса/заряд* 366 $[\text{M}+\text{H}]^+$, время удерживания = 1,07 минуты (Способ А).

Пример 75: 1-(2-(5-(2-метоксифенил)изоиндолин-2-ил)-2-оксоэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрил



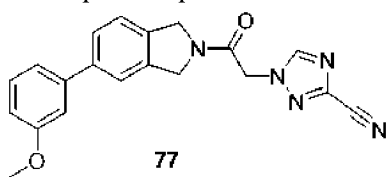
Пример 75 получали из промежуточного соединения I-5 с применением процедуры А осуществления реакции сочетания Сузуки и (2-метоксифенил)бороновой кислоты. Очистка с помощью HPLC с обращенной фазой (способ А) обеспечивала получение соединения 75 (выход 9%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,90 (d, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,45-7,40 (m, 2H), 7,40-7,33 (m, 1H), 7,29 (ddd, $J=7,3, 5,4, 1,7$ Гц, 1H), 7,13 (dd, $J=7,5, 3,1$ Гц, 1H), 7,04 (tdd, $J=7,4, 3,3, 1,1$ Гц, 1H), 5,53 (d, $J=3,0$ Гц, 2H), 5,00 (s, 2H), 4,73 (s, 2H), 3,77 (d, $J=3,2$ Гц, 3H); LC-MS *масса/заряд* 360 $[\text{M}+\text{H}]^+$, время удерживания = 1,03 минуты (Способ А).

Пример 76: 1-(2-оксо-2-(5-(4-(трифторметил)фенил)изоиндолин-2-ил)этил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрил



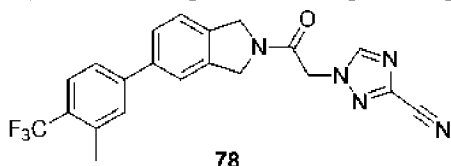
Пример 76 получали из промежуточного соединения I-5 с применением процедуры В осуществления реакции сочетания Сузуки и (4-(трифторметил)фенил)бороновой кислоты. Очистка с помощью HPLC с обращенной фазой (способ D) обеспечивала получение соединения 78 (выход 58%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,87 (s, 1H), 7,96-7,67 (m, 6H), 7,53 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 5,52 (s, 2H), 5,02 (d, $J=6,2$ Гц, 2H), 4,77 (d, $J=8,4$ Гц, 2H); LC-MS *масса/заряд* 398 $[\text{M}+\text{H}]^+$, время удерживания = 1,12 минуты (Способ А).

Пример 77: 1-(2-(5-(3-метоксифенил)изоиндолин-2-ил)-2-оксоэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрил



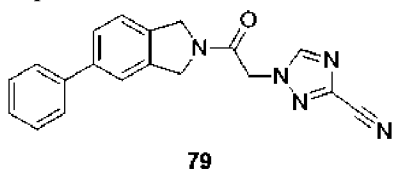
Пример 77 получали из промежуточного соединения I-5 с применением процедуры А осуществления реакции сочетания Сузуки и (3-метоксифенил)бороновой кислоты. Очистка с помощью HPLC с обращенной фазой (способ А) обеспечивала получение соединения 79 (выход 9%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 8,67 (s, 1H), 7,58 (d, $J=7,5$ Гц, 2H), 7,42 (d, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,34 (td, $J=7,5$ Гц, 2,4, 1H), 7,18 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,15-7,14 (m, 1H), 6,97-6,96 (m, 1H), 5,46 (s, 2H), 5,04 (d, $J=5,1$ Гц, 2H), 4,84 (d, $J=7,2$ Гц, 2H), 3,84 (d, $J=1,2$ Гц, 3H); LC-MS масса/заряд 360 $[\text{M}+\text{H}]^+$, время удерживания=1,02 минуты (Способ А).

Пример 78: 1-(2-(5-(3-метил-4-(трифторметил)фенил)изоиндолин-2-ил)-2-оксоэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрил



Пример 78 получали из промежуточного соединения I-5 с применением процедуры А осуществления реакции сочетания Сузуки и (3-метил-4-(трифторметил)фенил)бороновой кислоты. Очистка с помощью HPLC с обращенной фазой (способ А) обеспечивала получение соединения 80 (выход 8%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,90 (d, $J=0,8$ Гц, 1H), 7,82-7,72 (m, 3H), 7,70 (d, $J=5,5$ Гц, 2H), 7,53 (dd, $J=8,0, 2,6$ Гц, 1H), 5,55 (d, $J=4,9$ Гц, 2H), 5,03 (d, $J=4,1$ Гц, 2H), 4,77 (d, $J=6,5$ Гц, 2H), 2,53 (s, 3H); LC-MS масса/заряд 412 $[\text{M}+\text{H}]^+$, время удерживания=1,20 минуты (Способ А).

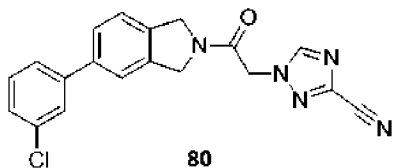
Пример 79: 1-(2-оксо-2-(5-фенилизоиндолин-2-ил)этил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрил



Пример 79 получали из промежуточного соединения I-5 с применением процедуры А осуществления реакции сочетания Сузуки и фенилбороновой кислоты. Очистка с помощью HPLC с обращенной фазой (способ А) обеспечивала получение соединения 81 (выход 10%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,91 (d, $J=1,3$ Гц, 1H), 7,72-7,61 (m, 4H), 7,48 (ddd, $J=7,8, 5,7, 2,4$ Гц, 3H), 7,43-7,34 (m, 1H), 5,54 (d, $J=2,9$ Гц, 2H), 5,02 (d, $J=7,4$ Гц, 2H), 4,76 (d, $J=8,6$ Гц, 2H); LC-MS масса/заряд 330

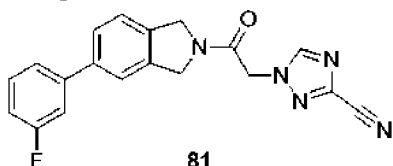
$[M+H]^+$, время удерживания=1,03 минуты (Способ А).

Пример 80: 1-(2-(5-(3-хлорфенил)изоиндолин-2-ил)-2-оксоэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрил



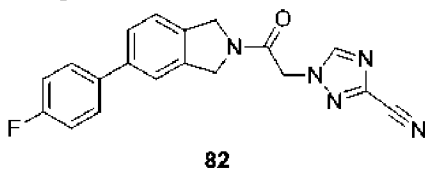
Пример 80 получали из промежуточного соединения I-5 с применением процедуры А осуществления реакции сочетания Сузуки и (3-хлорфенил)бороновой кислоты. Очистка с помощью HPLC с обращенной фазой (способ А) обеспечивала получение соединения 82 (выход 9%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,90 (d, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,78-7,72 (m, 2H), 7,71-7,60 (m, 2H), 7,55-7,38 (m, 3H), 5,54 (d, $J=5,7$ Гц, 2H), 5,01 (s, 2H), 4,75 (d, $J=4,7$ Гц, 2H); LC-MS *масса/заряд* 364 $[M+H]^+$, время удерживания=1,11 минуты (Способ А).

Пример 81: 1-(2-(5-(3-фторфенил)изоиндолин-2-ил)-2-оксоэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрил



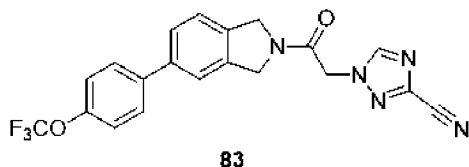
Пример 81 получали из промежуточного соединения I-5 с применением процедуры А осуществления реакции сочетания Сузуки и (3-фторфенил)бороновой кислоты. Очистка с помощью HPLC с обращенной фазой (способ А) обеспечивала получение соединения 83 (выход 9%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР(400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,90 (d, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,68 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,58-7,47 (m, 4H), 7,26-7,15 (m, 1H), 5,54 (d, $J=5,3$ Гц, 2H), 5,02 (d, $J=4,4$ Гц, 2H), 4,75 (d, $J=6,0$ Гц, 2H); LC-MS *масса/заряд* 348 $[M+H]^+$, время удерживания=1,04 минуты (Способ А).

Пример 82: 1-(2-(5-(4-фторфенил)изоиндолин-2-ил)-2-оксоэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрил



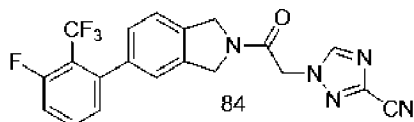
Пример 82 получали из промежуточного соединения I-5 с применением процедуры А осуществления реакции сочетания Сузуки и (4-фторфенил)бороновой кислоты. Очистка с помощью HPLC с обращенной фазой (способ А) обеспечивала получение соединения 84 (выход 9%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР(400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,90 (d, $J=1,3$ Гц, 1H), 7,77-7,65 (m, 3H), 7,62 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,48 (d, $J=6,9$ Гц, 1H), 7,31 (tt, $J=8,9, 2,3$ Гц, 2H), 5,54 (d, $J=3,7$ Гц, 2H), 5,01 (d, $J=6,5$ Гц, 2H), 4,75 (d, $J=7,9$ Гц, 2H); LC-MS *масса/заряд* 348 $[M+H]^+$, время удерживания=1,03 минуты (Способ А).

Пример 83: 1-(2-оксо-2-(5-(4-(трифторметокси)фенил)изоиндолин-2-ил)этил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрил

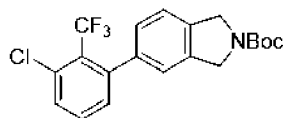


Пример 83 получали из промежуточного соединения I-5 с применением процедуры А осуществления реакции сочетания Сузуки и (4-(трифторметокси)фенил)бороновой кислоты. Очистка с помощью HPLC с обращенной фазой (способ А) обеспечивала получение соединения 85 (выход 8%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,90 (d, $J=1,3$ Гц, 1H), 7,80 (ddd, $J=8,5, 5,3, 2,6$ Гц, 2H), 7,72 (s, 1H), 7,66 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,55-7,43 (m, 3H), 5,54 (d, $J=3,9$ Гц, 2H), 5,02 (d, $J=6,0$ Гц, 2H), 4,76 (d, $J=7,3$ Гц, 2H); LC-MS *масса/заряд* 414 $[\text{M}+\text{H}]^+$, время удерживания=1,16 минуты (Способ А).

Пример 84: 1-(2-(5-(3-фтор-2-(трифторметил)фенил)изоиндолин-2-ил)-2-оксоэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрил

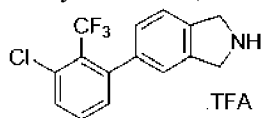


Получение трет-бутил-5-(3-хлор-2-(трифторметил)фенил)изоиндолин-2-карбоксилата



Указанное в заголовке соединение получали из 1-бром-3-хлор-2-(трифторметил)бензола с применением процедуры F осуществления реакции сочетания Сузуки и боронатного эфира I-4. Очистка с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с применением 0-30% EtOAc в н-гексанах обеспечивала получение продукта (120 мг, выход 52,4%). ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ- d) δ 7,58-7,48 (m, 1H), 7,42 (t, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,35-7,19 (m, 2H), 7,20-7,05 (m, 2H), 4,74-4,62 (m, 4H), 1,52 (s, 9H).

Получение 5-(3-хлор-2-(трифторметил)фенил)изоиндолина



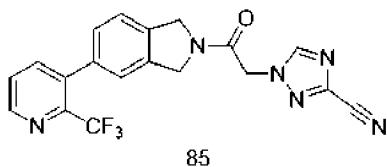
Указанное в заголовке соединение получали с применением процедуры А удаления Вос-защитной группы. Неочищенный материал (100 мг) брали для следующей стадии без очистки. LC-MS *масса/заряд* 297,90 $[\text{M}+\text{H}]^+$, время удерживания=1,35 мин. (способ А).

Получение 1-(2-(5-(3-хлор-2-(трифторметил)фенил)изоиндолин-2-ил)-2-оксоэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрила (84)

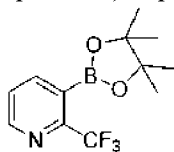
Соединение 84 получали с применением процедуры А осуществления реакции сочетания кислоты с амидом и промежуточного соединения I-3, представляющего собой

кислоту. Очистка с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с применением 30-100% EtOAc в н-гексанах обеспечивала получение соединения 84 (13 мг, выход 12,0%) в виде серого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ 8,89 и 8,88 (s, 1H), 7,78 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,72-7,67 (m, 1H), 7,46 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,36-7,30 (m, 2H), 7,25 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 5,52 (s, 2H), 5,02 и 4,98 (s, 2H), 4,76-4,73 (s, 2H); (ЯМР демонстрирует удвоение сигналов протонов из-за присутствия ротамеров); LC-MS *масса/заряд* 431,90 $[\text{M}+\text{H}]^+$, время удерживания=1,57 минуты (Способ А); HPLC: 97,10%, время удерживания=4,95 минуты (Способ С).

Пример 85: 1-(2-оксо-2-(5-(2-(трифторметил)пиридин-3-ил)изоиндолин-2-ил)этил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрил

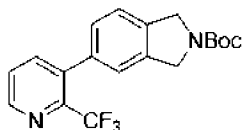


Получение
3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-(трифторметил)пиридина



Герметизированную пробирку объемом 250 мл, содержащую 3-бром-2-(трифторметил)пиридин (7,0 г, 30,97 ммоль) в диоксане (70 мл), продували газообразным аргоном в течение 10 минут и добавляли биспинаколатодиборан (8,65 г, 34,07 ммоль), KOAc (6,08 г, 61,94 ммоль) и $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{DCM}$ (1,26 г, 1,54 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч. при 100°C. Реакционную смесь разбавляли водой, экстрагировали с помощью EtOAc (500 мл $\times$ 2) дважды. Объединенные органические слои промывали водой (300 мл), солевым раствором (300 мл), высушивали над сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Неочищенное соединение очищали с помощью хроматографии Combiflash с применением колонки на 40 г и 10% EtOAc в н-гексане с получением 7,0 г (83,0%) указанного в заголовке соединения в виде коричневатого полутвердого вещества. $R_f=0,50$ (10% EtOAc в н-гексане); ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 8,72-8,70 (m, 1H), 8,10-8,00 (m, 1H), 7,50-7,42 (m, 1H), 1,37 (s, 12H); LC-MS: *масса/заряд* 274,0 (M+H).

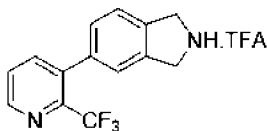
Получение
трет-бутил-5-(2-(трифторметил)пиридин-3-ил)изоиндолин-2-карбоксилата



Герметизированную пробирку объемом 250 мл, содержащую трет-бутил-5-бромизоиндолин-2-карбоксилат (7,0 г, 23,48 ммоль) в диоксан: H_2O (8:2) (100 мл),

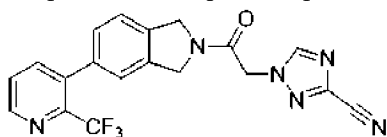
продували газообразным аргонem в течение 10 минут. Добавляли K_3PO_4 (12,44 г, 58,72 ммоль), 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-(трифторметил)пиридин (7,0 г, 25,82 ммоль) и $Pd(dppf)Cl_2.DCM$ (1,92 г, 2,34 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 5 ч. при 100°C. Реакционную смесь разбавляли водой, экстрагировали с помощью EtOAc (500 мл $\times$ 2) дважды. Объединенные органические слои промывали водой (300 мл), солевым раствором (300 мл), высушивали над сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Неочищенное соединение очищали с помощью хроматографии Combiflash с применением колонки на 40 г и 25% EtOAc в н-гексане с получением 6,0 г (70,17%) указанного в заголовке соединения в виде коричневатого полутвердого вещества. $R_f=0,50$ (20% EtOAc в н-гексане); 1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$): δ 8,73 (d, $J=3,6$ Гц, 1H), 7,72 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,56-7,51 (m, 1H), 7,38-7,28 (m, 1H), 7,25- 7,17 (m, 2H), 4,75 (s, 2H), 4,71 (s, 2H), 1,52 (s, 9H).

Получение TFA-соли 5-(2-(трифторметил)пиридин-3-ил)изоиндолина



Вос-защищенный предшественник (6 г, 16,4 ммоль) растворяли в DCM (20 мл) и добавляли трифторуксусную кислоту (15 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом и неочищенное соединение очищали путем промываний 10% диэтиловым эфиром в н-пентане с получением 7,0 г (неочищенное вещество) указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества пшеничного цвета. $R_f=0,10$ (10% MeOH в DCM); LC-MS: $[M-TFA]+1=264,9$).

Получение 1-(2-оксо-2-(5-(2-(трифторметил)пиридин-3-ил)изоиндолин-2-ил)этил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрила

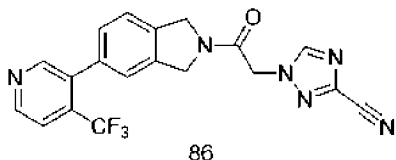


85

К перемешиваемому раствору TFA-соли (7,0 г, 19,33 ммоль) и 2-(3-циано-1H-1,2,4-триазол-1-ил)уксусной кислоты (7,34 г, 48,34 ммоль) в DCM (100 мл), добавляли DIPEA (12,47 г, 96,68 ммоль) и пропилфосфоновый ангидрид (ТЗР) (50% раствор в EtOAc) (14,5 мл, 23,20 ммоль) при 0°C и перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли водой, экстрагировали с помощью DCM (500 мл $\times$ 2) дважды. Объединенные органические слои промывали водой (200 мл), солевым раствором (150 мл), высушивали над сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Неочищенное соединение очищали с помощью хроматографии Combiflash с применением колонки на 40 г и 50% EtOAc в н-гексане с получением 3,1 г (40,28%) указанного в заголовке соединения в виде серого твердого вещества. $R_f=0,4$ (70% EtOAc в гексане). Дополнительная очистка посредством HPLC с обращенной фазой (способ G) обеспечивала получение соединения

85 в виде серого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,90 (d, $J=4,3$ Гц, 1H), 8,80 (d, $J=4,6$ Гц, 1H), 7,99-7,91 (m, 1H), 7,86-7,77 (m, 1H), 7,52 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,33 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 5,53 (d, $J=1,8$ Гц, 2H), 5,04 (d, $J=6,4$ Гц, 2H), 4,77 (d, $J=10,3$ Гц, 2H); LC-MS *масса/заряд* 399 $[\text{M}+\text{H}]^+$, время удерживания=0,90 минуты (Способ А).

Пример 86: 1-(2-оксо-2-(5-(4-(трифторметил)пиридин-3-ил)изоиндолин-2-ил)этил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрил



Пример 86 получали из промежуточного соединения I-5 с применением процедуры В осуществления реакции сочетания Сузуки и 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-4-(трифторметил)пиридина. Очистка с помощью HPLC с обращенной фазой (способ Н) обеспечивала получение соединения 86 (выход 53%) в виде грязно-белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,90 (d, $J=4,5$ Гц, 2H), 8,71 (d, $J=4,6$ Гц, 1H), 7,88 (dd, $J=5,1, 2,1$ Гц, 1H), 7,53 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,36 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 5,59-5,49 (m, 2H), 5,05 (d, $J=6,5$ Гц, 2H), 4,78 (d, $J=10,9$ Гц, 2H); LC-MS *масса/заряд* 399 $[\text{M}+\text{H}]^+$, время удерживания=0,89 минуты (Способ А).

VI. ФАРМАКОЛОГИЯ И ПРИМЕНИМОСТЬ

Соединения цианотриазола по настоящему изобретению ("соединения цианотриазола") продемонстрировали сильную активность в отношении нескольких клинических изолятов *T. b. gambiense* и *T. b. rhodesiense*. Они также были активны в отношении устойчивых к меларсопролу и пентамидину мутантных форм как *T. b. brucei*, так и *T. b. rhodesiense*, что указывает на то, что они обладают новым механизмом действия по сравнению со стандартными соединениями с анти трипаносомной активностью.

Предварительное морфологическое исследование паразитов, инкубированных с соединением цианотриазола, с использованием микроскопии и проточной цитометрии показало 2 кинетопластидные ДНК, но только одну ядерную ДНК, что свидетельствует о вероятном нарушении репликации или сегрегации ядерной ДНК. Поскольку эти паразиты делятся путем бинарного деления, нарушение репликации ядерной ДНК может привести к нарушению цитокинеза, что в дальнейшем приведет к уничтожению паразитов. Соединения цианотриазола также продемонстрировали «зависящее от концентрации и времени уничтожение», что указывает на то, что как увеличение концентрации лекарственного средства, так и увеличение продолжительности его действия приводят к усилению уничтожения паразитов. Соединения цианотриазола также обладают способностью быстро стерилизовать паразитов в течение 6 часов после обработки в условиях *in vitro*.

На основании благоприятных фармакологических свойств *in vitro* и *in vivo* выбранные соединения цианотриазола были выбраны для тестирования на мышинных моделях стадии I и стадии II. Мышиная модель стадии I представляет собой

гемолимфатическую форму инфекции (кровотока) человека. В данной модели все протестированные соединения цианотриазола продемонстрировали обеспечение полного излечения без рецидива при применении в умеренных дозах. (10 мг/кг QD примера 8, (1-(2-(5-(5-фтор-2-(трифторметил)пиридин-3-ил)изоиндолин-2-ил)-2-оксоэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрила), 10 мг/кг BID примера 29, (1-(2-(5-(4-фтор-2-(трифторметил)фенил)изоиндолин-2-ил)-2-оксоэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрила), и 10 мг/кг QD примера 85, (1-(2-оксо-2-(5-(2-(трифторметил)пиридин-3-ил)изоиндолин-2-ил)этил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрила). Мышиная модель стадии II представляет собой форму заболевания ЦНС, при которой паразиты проникли в мозг, подобно инфекции ЦНС человека. Также в данной модели все протестированные соединения продемонстрировали обеспечение полного излечения без рецидива (15 мг/кг QD примера 85, 10 мг/кг QD примера 8 и 100 мг/кг QD примера 29).

VII. БИОЛОГИЧЕСКИЕ АНАЛИЗЫ

Штаммы паразитов и среды

Циркулирующую в кровотоке форму штамма *T. b. brucei* Lister427 получали из Института геномики исследовательского фонда Novartis. Данный штамм использовали для проведения анализов в отношении ингибирования роста и кинетики уничтожения. *T. b. gambiense* STIB930 и *T. b. rhodesiense* STIB900, полученные от Swiss TPH, использовали для проведения анализов в отношении ингибирования роста.

Циркулирующую в кровотоке форму паразитов *T. b. brucei* Lister 427 непрерывно пассировали в среде HMI-9, приготовленной из среды IMDM (Invitrogen), 10% фетальной телячьей сыворотки (FBS), инаktivированной нагреванием, 10% добавки для среды Serum Plus (SAFC Biosciences), 1 mM гипоксантина (Sigma-Aldrich), 50 мкМ батокупроиндисульфоновой кислоты (Sigma-Aldrich), 1,5 mM цистеина (Sigma-Aldrich), 1 mM пировиноградной кислоты (Sigma-Aldrich), 39 мкг/мл тимидина (Sigma-Aldrich) и 14 мкл/л бета-меркаптоэтанола (Sigma-Aldrich); все концентрации добавленных компонентов относятся к концентрациям в готовой среде HMI-9. Паразитов культивировали в 10 мл среды HMI-9 в колбах для тканевых культур T75 CELL-STAR при 37°C/5% CO₂.

Циркулирующую в кровотоке форму *T. b. gambiense* и *T. b. rhodesiense* также выращивали в среде HMI-9, описанной выше, однако среду дополняли 5% сывороткой человека и 5% FBS, инаktivированной нагреванием, вместо 10% FBS.

Клетки фибробластов NIH 3T3 (ATCC) поддерживали в среде RPMI-1640 (Life Technologies) с добавлением 10% фетальной бычьей сыворотки, инаktivированной нагреванием, и 100 ME пенициллина/100 мкг/мл стрептомицина при 37°C/5% CO₂. Паразиты *T. cruzi* Tulahuen, конститутивно экспрессирующие β-галактозидазу *E. coli*, поддерживались в тканевой культуре в качестве инфекции в клетках фибробластов NIH 3T3. Вкратце, 2×10^7 трипомастигот *T. cruzi* использовали для инфицирования 6×10^5 клеток NIH 3T3, выращиваемых в колбах для тканевых культур T75 CELLSTAR, и культивировали при 37°C/5% CO₂ до тех пор, пока пролиферирующие внутриклеточные паразиты не лизировали клетки 3T3 хозяина и не высвобождались в культуральную среду

(как правило 6-7 дней). Во время инфицирования среду для культивирования тканей меняли каждые два дня. Количество трипомастигот *T. cruzi*, присутствующих в 1 мл среды, определяли с помощью счетной камеры.

Анализ ингибирования роста *T. brucei* (*T. b. brucei* и *T. b. gambiense*)

Для определения способности соединения ингибировать рост циркулирующей в кровотоке формы паразитов *T. b. brucei* Lister427 200 нл 10-точечных, 3-кратных серийных разведений соединений в DMSO переносили в лунки 384-луночных планшетов белого цвета с твердым дном (Greiner Bio-One) с помощью акустической системы обработки жидкости Echo 555 или Mosquito. Затем, 1×10^4 паразитов *T. b. brucei* в 40 мкл среды HMI-9 добавляли в каждую лунку и планшеты инкубировали в течение 48 часов при 37°C в инкубаторах с 5% CO₂. Количество паразитов в отдельных лунках планшета определяли с помощью количественного определения количества внутриклеточного АТФ. Реагент для определения жизнеспособности люминесцирующих клеток CellTiter-Glo (Promega) добавляли в лунки планшета и через 30 мин. инкубации измеряли АТФ-зависимый сигнал люминесценции на планшет-ридере Tecan M1000. Значения люминесценции в лунках с соединениями делили на среднее значение люминесценции контролей DMSO в планшетах и использовали для расчета значений IC₅₀ соединений.

Аналогичный анализ также использовали для определения IC₅₀ в отношении штаммов *T. b. gambiense* STIB930 и *T. b. rhodesiense* STIB900, но исходная концентрация использованных клеток составляла 3×10^4 паразитов/мл.

Анализ ингибирования роста амастигот *T. cruzi*

Для определения эффективности соединения в отношении внутриклеточных амастигот *T. cruzi* клетки NIH 3T3 ресуспендировали в среде RPMI-1640 без фенолового красного, содержащей 3% фетальной бычьей сыворотки, инактивированной нагреванием, и 100 МЕ пенициллина/100 мкг/мл стрептомицина, высеянных в количестве 1000 клеток/лунка (40 мкл) в 384-луночные планшеты белого цвета с прозрачным дном (Greiner Bio-One), и инкубировали в течение ночи при 37°C/5% CO₂. На следующий день 100 нл каждого соединения в DMSO переносили в отдельные лунки планшета с помощью акустической системы обработки жидкости Echo 555. После одного часа инкубации в каждую лунку добавляли 1×10^6 трипомастигот *T. cruzi*, полученных из тканевой культуры, в 10 мкл среды RPMI-1640 без фенолового красного с добавлением 3% фетальной бычьей сыворотки, инактивированной нагреванием, и 100 МЕ пенициллина/100 мкг/мл стрептомицина. Затем планшеты инкубировали в течение 6 дней при 37°C/5% CO₂. Количество внутриклеточных паразитических организмов *T. cruzi* определяли путем измерения активности β-галактозидазы, экспрессируемой паразитами. Десять микролитров раствора субстрата хромогенной β-галактозидазы (0,6 mM хлорфенол красный-β-D-галактопиранозид/0,6% NP-40 в PBS; оба реагента от Calbiochem) добавляли в каждую лунку и инкубировали в течение 2 ч. при комнатной температуре. После инкубации измеряли поглощение при 570 нм на планшет-ридере SpectraMax M2 (Molecular Devices). Измеренные значения поглощения в лунках с соединениями делили

на среднее значение поглощения для контролей DMSO в планшетах и использовали для расчета значений EC_{50} соединений, как описано выше.

Анализ ингибирования роста аксенической амастиготы Leishmania donovani

Паразитов, представляющих собой аксенические амастиготы *Leishmania donovani*, выращивали при 37°C, 5% CO₂ в среде, состоящей из RPMI 1640, 4 мМ L-глутамин, 20% FBS, инактивированной нагреванием, 100 ед./мл пенициллина и 100 мкг/мл стрептомицина, 23 мМ фолиевой кислоты, 100 мМ аденозина, 22 мМ D-глюкозы, 25 мМ MES. Значение pH среды регулировали до 5,5 при 37°C с применением HCl. Сначала распределяли 20 мкл среды в 384-луночные планшеты и добавляли 100 нл соединений по настоящему изобретению в DMSO в лунки планшетов. В то же время добавляли контрольные соединения и DMSO в планшеты, которые будут выполнять функцию положительного и отрицательного контролей соответственно. Затем в лунки планшетов добавляли 40 мкл культуры паразитов (9600 паразитов). Затем планшеты помещали в инкубаторы. Через 2 дня инкубации в лунки планшетов добавляли 20 мкл Cell TiterGlo® (Promega). Люминесцентный сигнал каждой лунки измеряли с применением устройства для считывания Envision (Perkin Elmer). Рассчитывали значение EC_{50} , обеспечивающее процентное ингибирование, составляющее 50%, для каждого соединения.

Соединения по настоящему изобретению имеют значение EC_{50} 25 мкМ или менее, как правило, менее 1 мкМ, и примерно половина соединений имеет EC_{50} менее 0,1 мкМ. Выбранные соединения по настоящему изобретению могут значительно задерживать пролиферацию *L. donovani*. Ингибирующая эффективность соединений по настоящему изобретению в отношении аксеничных амастигот *L. donovani* in vitro представлена в таблице I.

Приведенные ниже иллюстративные примеры тестировали в анализах в отношении ингибирования роста, описанных выше, и было обнаружено, что они обладают антипаразитарной активностью в отношении *T. b. brucei* (T.b.b), *T. b. gambiense* (T.b.g) *T. cruzi* (T.c) и *L. donovani* (L.d). Как правило, наблюдались значения IC_{50} , составляющие ≤ 5 мкМ (5000 нМ). Полученные значения IC_{50} приведены в таблице 1 ниже: ≥ 1 мкМ; 1 мкМ $> ++ \geq 0,1$ мкМ; 0,1 мкМ $> +++$.

Таблица 1

Прим. №	Наименование согласно IUPAC	(a) T.b.b* IC_{50} (мкМ)	(b) T.b.g* IC_{50} (мкМ)	(c) T.c.* IC_{50} (мкМ)	(d) L.d* IC_{50} (мкМ)
1	1-(2-(5-(2-(дифторметил)пиридин-3-ил)изоиндолин-2-ил)-2-оксоэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрил	++		++	
2	1-(2-(5-(3-хлор-5-(трифторметил)пиридин-4-ил)изоиндолин-2-ил)-2-оксоэтил)-1H-1,2,4-	++		+++	

	триазол-3-карбонитрил				
3	1-(2-(5-(5-хлор-2-фторпиридин-4-ил)изоиндолин-2-ил)-2-оксоэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрил	+++		+++	
4	1-(2-(5-(3-хлор-2-(трифторметил)фенил)изоиндолин-2-ил)-2-оксоэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрил	+++		+++	
5	1-(2-оксо-2-(5-(2-(2,2,2-трифторэтокси)пиридин-3-ил)изоиндолин-2-ил)этил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрил	++		++	
6	1-(2-(5-(6-метил-2-(трифторметил)пиридин-3-ил)изоиндолин-2-ил)-2-оксоэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрил	+++		+++	
7	1-(2-(5-(2-хлор-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)изоиндолин-2-ил)-2-оксоэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрил	++		+++	
8	1-(2-(5-(5-фтор-2-(трифторметил)пиридин-3-ил)изоиндолин-2-ил)-2-оксоэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрил	++		++	
9	1-(2-(5-(5-фтор-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)изоиндолин-2-ил)-2-оксоэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрил	++		++	
10	1-(2-(5-(2-хлор-4,6-дифторфенил)изоиндолин-2-ил)-2-оксоэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрил	+++		+++	
11	1-(2-(5-(4-фтор-2-(пирролидин-1-ил)фенил)изоиндолин-2-ил)-2-оксоэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрил	++		++	
12	1-(2-(5-(2-фтор-6-(трифторметил)фенил)изоиндолин-2-ил)-2-оксоэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрил	+++		+++	
13	1-(2-(5-(2-метилпиридин-3-ил)изоиндолин-2-ил)-2-оксоэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрил	++		++	

14	1-(2-(5-(6-метокси-2-(трифторметил)пиридин-3-ил)изоиндолин-2-ил)-2-оксоэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрил	++		+++	
15	1-(2-(5-(2-хлор-3,6-дифторфенил)изоиндолин-2-ил)-2-оксоэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрил	+++		+++	
16	1-(2-(5-(3-фтор-5-(трифторметил)пиридин-4-ил)изоиндолин-2-ил)-2-оксоэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрил	++		+++	
17	1-(2-оксо-2-(5-(2-(трифторметокси)пиридин-3-ил)изоиндолин-2-ил)этил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрил	++		++	
18	1-(2-(5-(4-хлор-2-(трифторметил)пиридин-3-ил)изоиндолин-2-ил)-2-оксоэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрил	++		+++	
19	1-(2-оксо-2-(5-(2-(2,2,2-трифторэтил)пиридин-3-ил)изоиндолин-2-ил)этил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрил	++		++	
20	1-(2-(5-(4-фтор-2-(трифторметил)пиридин-3-ил)изоиндолин-2-ил)-2-оксоэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрил	+++		+++	
21	1-(2-(5-(2-хлор-4-фторпиридин-3-ил)изоиндолин-2-ил)-2-оксоэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрил	++		+++	
22	1-(2-(5-(2-фтор-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)изоиндолин-2-ил)-2-оксоэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрил	++		+++	
23	1-(2-(5-(3-хлор-5-фторпиридин-4-ил)изоиндолин-2-ил)-2-оксоэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрил	+++		++	
24	1-(2-(5-(4-хлор-2-фторпиридин-3-ил)изоиндолин-2-ил)-2-оксоэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрил	++		++	
25	1-(2-(5-(1-метил-3-(трифторметил)-1H-	++		++	

	пиразол-4-ил)изоиндолин-2-ил)-2-оксоэтил)- 1Н-1,2,4-триазол-3-карбонитрил				
26	1-(2-(5-(6-фтор-2-(трифторметил)пиридин-3- ил)изоиндолин-2-ил)-2-оксоэтил)-1Н-1,2,4- триазол-3-карбонитрил	++		+++	
27	1-(2-оксо-2-(5-(3-(трифторметил)пиридин-4- ил)изоиндолин-2-ил)этил)-1Н-1,2,4-триазол-3- карбонитрил	+++	+++	+++	
28	1-(2-(5-(5-фтор-2- (трифторметил)фенил)изоиндолин-2-ил)-2- оксоэтил)-1Н-1,2,4-триазол-3-карбонитрил	+++			
29	1-(2-(5-(4-фтор-2- (трифторметил)фенил)изоиндолин-2-ил)-2- оксоэтил)-1Н-1,2,4-триазол-3-карбонитрил	+++	++	+++	+
30	1-(2-(5-(2-хлор-4,5-дифторфенил)изоиндолин- 2-ил)-2-оксоэтил)-1Н-1,2,4-триазол-3- карбонитрил	+++	++	+++	+
31	1-(2-(5-(4-метокси-2- (трифторметил)фенил)изоиндолин-2-ил)-2- оксоэтил)-1Н-1,2,4-триазол-3-карбонитрил	+++	++	+++	+
32	1-(2-(5-(2-циано-4-фторфенил)изоиндолин-2- ил)-2-оксоэтил)-1Н-1,2,4-триазол-3- карбонитрил	++		+++	+
33	1-(2-(5-(2-хлорфенил)изоиндолин-2-ил)-2- оксоэтил)-1Н-1,2,4-триазол-3-карбонитрил	++	++	+++	+
34	1-(2-(5-(2-хлор-4-метоксифенил)изоиндолин-2- ил)-2-оксоэтил)-1Н-1,2,4-триазол-3- карбонитрил	++	++	+++	+
35	1-(2-(5-(2,6-дихлорфенил)изоиндолин-2-ил)-2- оксоэтил)-1Н-1,2,4-триазол-3-карбонитрил	++		+++	+
36	1-(2-оксо-2-(5-(2- (трифторметил)фенил)изоиндолин-2-ил)этил)- 1Н-1,2,4-триазол-3-карбонитрил	++		+++	+
37	1-(2-(5-(2-хлор-4-фторфенил)изоиндолин-2- ил)-2-оксоэтил)-1Н-1,2,4-триазол-3-карбонитрил	++	++	+++	

	ил)-2-оксоэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрил				
38	1-(2-(5-(2,4-дихлорфенил)изоиндолин-2-ил)-2-оксоэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрил	++	++	+++	+
39	1-(2-(5-(4-фтор-2-(2-метоксиэтокси)фенил)изоиндолин-2-ил)-2-оксоэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрил	++		+	
40	1-(2-оксо-2-(5-(2-(трифторметокси)фенил)изоиндолин-2-ил)этил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрил	++		++	
41	1-(2-(5-(5-циано-2-фторфенил)изоиндолин-2-ил)-2-оксоэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрил	++	++	+++	+
42	1-(2-(5-(2-хлор-4-(трифторметил)фенил)изоиндолин-2-ил)-2-оксоэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрил	++		+	
43	1-(2-(5-(2-цианофенил)изоиндолин-2-ил)-2-оксоэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрил	++		+++	+
44	1-(2-(5-(3-циано-2-фторфенил)изоиндолин-2-ил)-2-оксоэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрил	++		++	
45	1-(2-оксо-2-(5-(2,4,5-трифторфенил)изоиндолин-2-ил)этил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрил	++	++	++	
46	1-(2-(5-(4-цианофенил)изоиндолин-2-ил)-2-оксоэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрил	++		++	+
47	1-(2-(5-(2-хлорпиридин-3-ил)изоиндолин-2-ил)-2-оксоэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрил	++			
48	1-(2-(5-(1-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-ил)изоиндолин-2-ил)-2-оксоэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрил	++		++	
49	1-(2-(5-(3-хлорпиридин-4-ил)изоиндолин-2-ил)-2-оксоэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-	++			

	карбонитрил				
50	1-(2-(5-(2-ацетилфенил)изоиндолин-2-ил)-2-оксоэтил)-1Н-1,2,4-триазол-3-карбонитрил	++		++	
51	1-(2-(5-(4-фтор-2-метоксифенил)изоиндолин-2-ил)-2-оксоэтил)-1Н-1,2,4-триазол-3-карбонитрил	++		++	
52	1-(2-(5-(5-хлор-2-метоксифенил)изоиндолин-2-ил)-2-оксоэтил)-1Н-1,2,4-триазол-3-карбонитрил	++		++	
53	1-(2-(5-(2,4-диметоксифенил)изоиндолин-2-ил)-2-оксоэтил)-1Н-1,2,4-триазол-3-карбонитрил	+			
54	1-(2-(5-(3-цианофенил)изоиндолин-2-ил)-2-оксоэтил)-1Н-1,2,4-триазол-3-карбонитрил	+			
55	1-(2-(5-(2,4-дифторфенил)изоиндолин-2-ил)-2-оксоэтил)-1Н-1,2,4-триазол-3-карбонитрил	+			
56	1-(2-(5-(6-фторпиридин-3-ил)изоиндолин-2-ил)-2-оксоэтил)-1Н-1,2,4-триазол-3-карбонитрил	+			
57	1-(2-(5-(5-фтор-2-метоксифенил)изоиндолин-2-ил)-2-оксоэтил)-1Н-1,2,4-триазол-3-карбонитрил	+			
58	1-(2-(5-(4-хлор-2-фторфенил)изоиндолин-2-ил)-2-оксоэтил)-1Н-1,2,4-триазол-3-карбонитрил	+			
59	1-(2-(5-(2,5-диметоксифенил)изоиндолин-2-ил)-2-оксоэтил)-1Н-1,2,4-триазол-3-карбонитрил	+			
60	1-(2-(5-(3-фторпиридин-4-ил)изоиндолин-2-ил)-2-оксоэтил)-1Н-1,2,4-триазол-3-карбонитрил	+			
61	1-(2-(5-(4-метоксифенил)изоиндолин-2-ил)-2-оксоэтил)-1Н-1,2,4-триазол-3-карбонитрил	+			
62	1-(2-(5-(2-метокси-5-	+			

	(трифторметокси)фенил)изоиндолин-2-ил)-2-оксоэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрил				
63	1-(2-(5-(2-фторпиридин-4-ил)изоиндолин-2-ил)-2-оксоэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрил	+			
64	1-(2-(5-(4-этинилфенил)изоиндолин-2-ил)-2-оксоэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрил	+			
65	1-(2-(5-(2-фторфенил)изоиндолин-2-ил)-2-оксоэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрил	+			
66	1-(2-оксо-2-(5-(пиридин-4-ил)изоиндолин-2-ил)этил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрил	+			
67	1-(2-(5-(4-бромфенил)изоиндолин-2-ил)-2-оксоэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрил	+			
68	1-(2-(5-(3-хлор-4-фторфенил)изоиндолин-2-ил)-2-оксоэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрил	+			
69	1-(2-(5-([1,1'-бифенил]-2-ил)изоиндолин-2-ил)-2-оксоэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрил	+			
70	1-(2-(5-(4-хлор-3-фторфенил)изоиндолин-2-ил)-2-оксоэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрил	+			
71	1-(2-(5-(4-хлорфенил)изоиндолин-2-ил)-2-оксоэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрил	+			
72	1-(2-(5-(3,4-дифторфенил)изоиндолин-2-ил)-2-оксоэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрил	+			
73	1-(2-(5-(2-фторпиридин-3-ил)изоиндолин-2-ил)-2-оксоэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрил	+			
74	1-(2-(5-(3,5-дифторфенил)изоиндолин-2-ил)-2-оксоэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрил	+			
75	1-(2-(5-(2-метоксифенил)изоиндолин-2-ил)-2-оксоэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрил	+			
76	1-(2-оксо-2-(5-(4-(трифторметил)фенил)изоиндолин-2-ил)этил)-	+			

	1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрил				
77	1-(2-(5-(3-метоксифенил)изоиндолин-2-ил)-2-оксоэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрил	+			
78	1-(2-(5-(3-метил-4-(трифторметил)фенил)изоиндолин-2-ил)-2-оксоэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрил	+			
79	1-(2-оксо-2-(5-фенилизоиндолин-2-ил)этил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрил	+			
80	1-(2-(5-(3-хлорфенил)изоиндолин-2-ил)-2-оксоэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрил	+			
81	1-(2-(5-(3-фторфенил)изоиндолин-2-ил)-2-оксоэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрил	+			
82	1-(2-(5-(4-фторфенил)изоиндолин-2-ил)-2-оксоэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрил	+			
83	1-(2-оксо-2-(5-(4-(трифторметокси)фенил)изоиндолин-2-ил)этил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрил	+			
84	1-(2-(5-(3-фтор-2-(трифторметил)фенил)изоиндолин-2-ил)-2-оксоэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрил	++		+++	
85	1-(2-оксо-2-(5-(2-(трифторметил)пиридин-3-ил)изоиндолин-2-ил)этил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрил	+++	+++	+++	+
86	1-(2-оксо-2-(5-(4-(трифторметил)пиридин-3-ил)изоиндолин-2-ил)этил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрил	++		++	

* T.b.b представляет собой *T. b. brucei*, T.b.g. представляет собой *T. b. gambiense*, и T.c. представляет собой *T. cruzi*

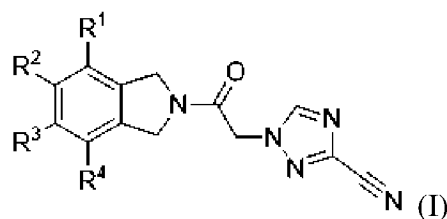
Соответственно, было обнаружено, что соединения по настоящему изобретению ингибируют рост кинетопластид и, следовательно, применимы в лечении заболеваний или нарушений, ассоциированных с кинетопластидами, которые включают без ограничения африканский трипаносомоз человека и болезнь Шагаса.

Следует понимать, что примеры и варианты осуществления, описанные в данном документе, предназначены только для иллюстративных целей, и что различные модификации или изменения в их контексте будут предложены специалистам в данной области и должны быть включены в сущность и область действия настоящей заявки и

объем прилагаемой формулы изобретения. Все публикации, патенты и заявки на патенты, цитируемые в данном документе, включены в данный документ с помощью ссылки для всех целей.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I):



или его фармацевтически приемлемая соль, где

R¹, R² и R⁴ независимо представляют собой H, галоген или C₁-C₄-алкил;

R³ независимо выбран из фенила и 5-6-членного гетероарила, содержащего атомы углерода и 1-4 гетероатома, выбранные из N, NR^a, O и S(O)_p; где указанный фенил и гетероарил замещены 0-4 R^{3A};

каждый R^{3A} независимо выбран из галогена, CN, OH, C₁-C₆-алкила, C₂-C₆-алкенила, C₂-C₆-алкинила, C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-галогеналкила, C₁-C₆-галогеналкокси, C(O)-C₁-C₄-алкила и фенила;

каждый R^a независимо выбран из H и C₁-C₄-алкила; и

каждый p независимо выбран из 0, 1 и 2.

2. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где

R³ представляет собой фенил.

3. Соединение по п. 2 или его фармацевтически приемлемая соль, где

R³ выбран из Ph, 2-F-Ph, 3-F-Ph, 4-F-Ph, 2-Cl-Ph, 3-Cl-Ph, 4-Cl-Ph, 4-Br-Ph, 3-CF₃-Ph, 4-CF₃-Ph, 2-OMe-Ph, 3-OMe-Ph, 4-OMe-Ph, 2-OCF₃-Ph, 4-OCF₃-Ph, 2-CN-Ph, 3-CN-Ph, 4-CN-Ph, 2-C(O)Me-Ph, 1,1'-бифенил-2-ила, 3,4-ди-F-Ph, 3,5-ди-F-Ph, 2-F-4-Cl-Ph, 3-F-4-Cl-Ph, 2-Cl-4-F-Ph, 3-Cl-4-F-Ph, 2,4-ди-Cl-Ph, 2-CF₃-4-F-Ph, 2-CF₃-5-F-Ph, 2-CN-4-F-Ph, 2-F-3-CN-Ph, 2-F-5-CN-Ph, 2-CN-4-F-Ph, 2-OMe-4-F-Ph, 2-OMe-5-F-Ph, 2-Cl-4-OMe-Ph, 2-OMe-5-Cl-Ph, 2-OMe-4-OMe-Ph, 2-OMe-5-OMe-Ph, 3-Me-4-CF₃-Ph, 2-CF₃-4-F-Ph, 2-CF₃-4-OMe-Ph, 2-OMe-5-OCF₃-Ph, 2,4,5-три-F-Ph, 2-Cl-4,5-ди-F-Ph, 2,6-ди-Cl-Ph, 2-CF₃-Ph, 2-Cl-4-CF₃-Ph, 2,4-ди-F-Ph и 4-этинил-Ph, где Ph представляет собой фенил.

4. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где

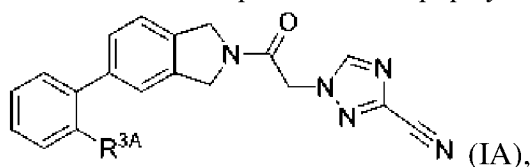
R³ представляет собой пиридинил.

5. Соединение по п. 4 или его фармацевтически приемлемая соль, где

R³ выбран из пирид-4-ила, 2-F-пирид-3-ила, 6-F-пирид-3-ила, 2-F-пирид-4-ила, 3-F-пирид-4-ила, 2-Cl-пирид-3-ила, 2-Cl-пирид-4-ила, 2-CF₃-пирид-4-ила, 3-Cl-пирид-4-ила, 3-CF₃-пирид-4-ила, 2-CF₃-пирид-3-ила и 4-CF₃-пирид-3-ила.

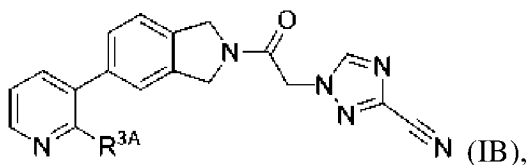
6. Соединение по любому из пп. 1-5 или его фармацевтически приемлемая соль, где по меньшей мере один из R¹, R² или R³ представляет собой H.

7. Соединение по п. 1, где соединение представлено формулой IA:



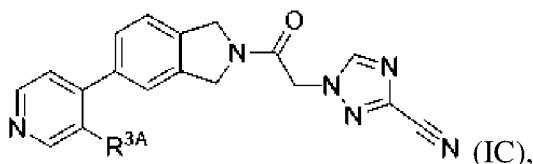
или его фармацевтически приемлемая соль.

8. Соединение по п. 1, где соединение представлено формулой (IB):



или его фармацевтически приемлемая соль.

9. Соединение по п. 1, где соединение представлено формулой (IC):



или его фармацевтически приемлемая соль.

10. Соединение по любому из пп. 7-9 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{3A} независимо выбран из -Me, -OH, -F, -Cl, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CH₂CF₃, -OMe, -OCF₃ и -O-CH₂-CF₃.

11. Соединение по п. 1, выбранное из:

1-(2-(5-(2-(дифторметил)пиридин-3-ил)изоиндолин-2-ил)-2-оксоэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрила; 1-(2-(5-(3-хлор-5-(трифторметил)пиридин-4-ил)изоиндолин-2-ил)-2-оксоэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрила; 1-(2-(5-(5-хлор-2-фторпиридин-4-ил)изоиндолин-2-ил)-2-оксоэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрила; 1-(2-(5-(3-хлор-2-(трифторметил)фенил)изоиндолин-2-ил)-2-оксоэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрила; 1-(2-оксо-2-(5-(2-(2,2,2-трифторэтокси)пиридин-3-ил)изоиндолин-2-ил)этил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрила; 1-(2-(5-(6-метил-2-(трифторметил)пиридин-3-ил)изоиндолин-2-ил)-2-оксоэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрила; 1-(2-(5-(5-фтор-2-(трифторметил)пиридин-3-ил)изоиндолин-2-ил)-2-оксоэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрила; 1-(2-(5-(5-фтор-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)изоиндолин-2-ил)-2-оксоэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрила; 1-(2-(5-(2-хлор-4,6-дифторфенил)изоиндолин-2-ил)-2-оксоэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрила; 1-(2-(5-(4-фтор-2-(пирролидин-1-ил)фенил)изоиндолин-2-ил)-2-оксоэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрила; 1-(2-(5-(2-фтор-6-(трифторметил)фенил)изоиндолин-2-ил)-2-оксоэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрила; 1-(2-(5-(2-метилпиридин-3-ил)изоиндолин-2-ил)-2-оксоэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрила; 1-(2-(5-(6-метокси-2-(трифторметил)пиридин-3-ил)изоиндолин-2-ил)-2-оксоэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрила; 1-(2-(5-(2-хлор-3,6-дифторфенил)изоиндолин-2-ил)-2-оксоэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрила; 1-(2-(5-(3-фтор-5-(трифторметил)пиридин-4-ил)изоиндолин-2-ил)-2-оксоэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрила; 1-(2-оксо-2-(5-(2-(2,2,2-трифторэтил)пиридин-3-ил)изоиндолин-2-ил)этил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрила; 1-(2-(5-(4-хлор-2-(трифторметил)пиридин-3-ил)изоиндолин-2-ил)-2-оксоэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрила; 1-(2-оксо-2-(5-(2-(2,2,2-трифторэтил)пиридин-3-ил)изоиндолин-

[illegible]

1,2,4-триазол-3-карбонитрила; 1-(2-(5-(3-цианофенил)изоиндолин-2-ил)-2-оксоэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрила; 1-(2-(5-(2,4-дифторфенил)изоиндолин-2-ил)-2-оксоэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрила; 1-(2-(5-(6-фторпиридин-3-ил)изоиндолин-2-ил)-2-оксоэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрила; 1-(2-(5-(5-фтор-2-метоксифенил)изоиндолин-2-ил)-2-оксоэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрила; 1-(2-(5-(4-хлор-2-фторфенил)изоиндолин-2-ил)-2-оксоэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрила; 1-(2-(5-(2,5-диметоксифенил)изоиндолин-2-ил)-2-оксоэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрила; 1-(2-(5-(3-фторпиридин-4-ил)изоиндолин-2-ил)-2-оксоэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрила; 1-(2-(5-(4-метоксифенил)изоиндолин-2-ил)-2-оксоэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрила; 1-(2-(5-(2-метокси-5-(трифторметокси)фенил)изоиндолин-2-ил)-2-оксоэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрила; 1-(2-(5-(2-фторпиридин-4-ил)изоиндолин-2-ил)-2-оксоэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрила; 1-(2-(5-(4-этинилфенил)изоиндолин-2-ил)-2-оксоэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрила; 1-(2-(5-(2-фторфенил)изоиндолин-2-ил)-2-оксоэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрила; 1-(2-оксо-2-(5-(пиридин-4-ил)изоиндолин-2-ил)этил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрила; 1-(2-(5-(4-бромфенил)изоиндолин-2-ил)-2-оксоэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрила; 1-(2-(5-(3-хлор-4-фторфенил)изоиндолин-2-ил)-2-оксоэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрила; 1-(2-(5-([1,1'-бифенил]-2-ил)изоиндолин-2-ил)-2-оксоэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрила; 1-(2-(5-(4-хлор-3-фторфенил)изоиндолин-2-ил)-2-оксоэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрила; 1-(2-(5-(4-хлорфенил)изоиндолин-2-ил)-2-оксоэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрила; 1-(2-(5-(3,4-дифторфенил)изоиндолин-2-ил)-2-оксоэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрила; 1-(2-(5-(2-фторпиридин-3-ил)изоиндолин-2-ил)-2-оксоэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрила; 1-(2-(5-(3,5-дифторфенил)изоиндолин-2-ил)-2-оксоэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрила; 1-(2-(5-(2-метоксифенил)изоиндолин-2-ил)-2-оксоэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрила; 1-(2-оксо-2-(5-(4-(трифторметил)фенил)изоиндолин-2-ил)этил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрила; 1-(2-(5-(3-метоксифенил)изоиндолин-2-ил)-2-оксоэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрила; 1-(2-(5-(3-метил-4-(трифторметил)фенил)изоиндолин-2-ил)-2-оксоэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрила; 1-(2-оксо-2-(5-фенилизоиндолин-2-ил)этил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрила; 1-(2-(5-(3-хлорфенил)изоиндолин-2-ил)-2-оксоэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрила; 1-(2-(5-(3-фторфенил)изоиндолин-2-ил)-2-оксоэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрила; 1-(2-(5-(4-фторфенил)изоиндолин-2-ил)-2-оксоэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрила; 1-(2-оксо-2-(5-(4-(трифторметокси)фенил)изоиндолин-2-ил)этил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрила; 1-(2-(5-(3-фтор-2-(трифторметил)фенил)изоиндолин-2-ил)-2-оксоэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрила; 1-(2-оксо-2-(5-(2-(трифторметил)пиридин-3-ил)изоиндолин-2-ил)этил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрила; 1-(2-оксо-2-(5-(4-(трифторметил)пиридин-3-ил)изоиндолин-2-ил)этил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрила.

12. Фармацевтическая композиция, содержащая по меньшей мере одно из соединений по любому из пп. 1-11 или их фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или

вспомогательное вещество.

13. Фармацевтическая композиция по п. 12, дополнительно содержащая дополнительное(-ые) терапевтическое(-ие) средство(-а).

14. Соединение по любому из пп. 1-11 для применения в терапии отдельно или необязательно в комбинации с другим соединением по любому из пп. 1-11 и/или терапевтическим средством по меньшей мере одного другого типа.

15. Соединение по любому из пп. 1-11 для применения в лечении патологии и/или совокупности симптомов заболевания, вызванного паразитом, отдельно или необязательно в комбинации с другим соединением по любому из пп. 1-11 и/или терапевтическим средством по меньшей мере одного другого типа.

16. Способ лечения патологии и/или совокупности симптомов заболевания, вызванного паразитом, включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного из соединений по любому из пп. 1-11 отдельно или необязательно в комбинации с другим соединением по любому из пп. 1-11 и/или терапевтическим средством по меньшей мере одного другого типа.

17. Способ лечения патологии и/или совокупности симптомов заболевания, вызванного паразитом, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества первого и второго терапевтического средства, где первое терапевтическое средство представляет собой соединение по любому из пп. 1-11, и второе терапевтическое средство представляет собой терапевтическое средство другого типа.

18. Применение соединения по любому из пп. 1-11 для изготовления лекарственного препарата, предназначенного для лечения патологии и/или совокупности симптомов заболевания, вызванного паразитом, отдельно или необязательно в комбинации с другим соединением по настоящему изобретению и/или терапевтическим средством по меньшей мере одного другого типа.

19. Комбинированный препарат на основе соединения по любому из пп. 1-11 и дополнительного(-ых) терапевтического(-их) средства(-ств) для одновременного, раздельного или последовательного применения в терапии.

20. Комбинированный препарат для лечения патологии и/или совокупности симптомов заболевания, вызванного паразитом, содержащий соединение по любому из пп. 1-11 и дополнительное(-ые) терапевтическое(-ие) средство(-а), для одновременного, раздельного или последовательного применения в лечении патологии и/или совокупности симптомов заболевания, вызванного паразитом.

21. Комбинированные фармацевтические композиции по п. 19 или п. 20, комбинированные способы по п. 17 или п. 18, комбинированные варианты применения по п. 14, п. 15 или п. 16 или фармацевтическая композиция по п. 12 или п. 13, где заболевание выбрано из лейшманиоза, африканского трипаносомоза человека и болезни Шагаса.

22. Дополнительное(-ые) терапевтическое(-ие) средство(-а), применяемое(-ые) в комбинированных фармацевтических композициях по п. 19 или п. 20, комбинированных способах по п. 17 или п. 18, комбинированных вариантах применения по п. 14, п. 15 или п. 16 или фармацевтической композиции по п. 12 или п. 13, выбранное(-ые) для лечения лейшманиоза из меглюмина антимоноата, стибоглюконата, амфотерицина, милтефозина и паромомицина; для лечения африканского трипаносомоза человека из пентамидина, сурамина, меларсопрола, эфлорнитина, фексинидазола и SCYX-7158 и для лечения болезни Шагаса из бензнидазола, нифуртимокса и амфотерицина b.

По доверенности