

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202190272 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2021.06.21

(51) Int. Cl. C07D 487/04 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2019.07.22

(54) ДОПОЛНИТЕЛЬНО ЗАМЕЩЕННЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ТРИАЗОЛОХИНОКСАЛИНА

(31) 18184607.2

(32) 2018.07.20

(33) EP

(86) PCT/EP2019/069610

(87) WO 2020/016452 2020.01.23

(71) Заявитель:
ГРЮНЕНТАЛЬ ГМБХ (DE)

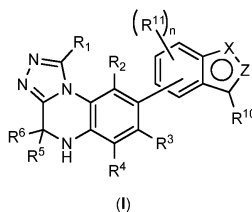
(72) Изобретатель:

Якоб Флориан (DE), Ален Йо (BE),
Лукас Зимон, Кран Тобиас, Конецки
Инго, Клес Ахим, Шунк Штефан,
Рэтклифф Пол, Вахтен Зебастиан,
Круз Саймон (DE)

(74) Представитель:

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

(57) Настоящее изобретение относится к соединениям, соответствующим общей формуле (I)



которые действуют как модуляторы глюкокортикоидного рецептора и могут быть применены для лечения и/или профилактики заболеваний, которые, по меньшей мере, частично опосредованы глюкокортикоидным рецептором.

A1

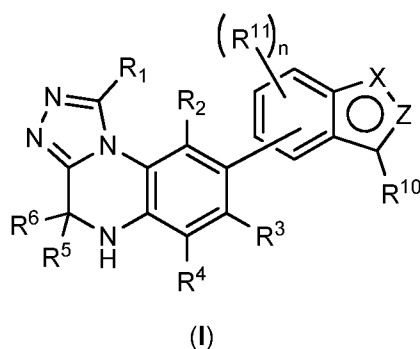
202190272

202190272

A1

ДОПОЛНИТЕЛЬНО ЗАМЕЩЕННЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ТРИАЗОЛО-ХИНОКСАЛИНА

- 5 Настоящее изобретение относится к соединениям, соответствующим общей формуле (I),



10 которые действуют как модуляторы глюкокортикоидного рецептора и могут быть применены для лечения и/или профилактики заболеваний, которые по меньшей мере частично опосредованы глюкокортикоидным рецептором.

Глюкокортикоиды (ГК) оказывают сильный противовоспалительный, иммуносупрессивный и болезнь-модифицирующий терапевтический эффект, опосредованный глюкокортикоидным рецептором (ГР). Они десятилетиями широко
 15 используются для лечения воспалительных и иммунных заболеваний и до сих пор являются наиболее эффективной терапией при таких состояниях. Однако хроническому лечению воспалительных заболеваний с помощью ГК препятствуют побочные эффекты, связанные с ГК. Такие нежелательные побочные эффекты включают
 20 инсулинорезистентность, диабет, гипертензию, глаукому, депрессию, остеопороз, угнетение функции надпочечников и истощение мышц, при этом остеопороз и диабет являются наиболее тяжелыми с врачебной точки зрения (Hargood JP. et al., *Pharmacol Ther.* 2016 Sep; 165: 93–113; Buttgerit F. et al, *Clin Exp Rheumatol.* 2015 Jul-Aug;33(4 Suppl 92):S29-33; Hartmann K. et al, *Physiol Rev.* 2016 Apr;96(2):409-47).

25 Одним примером перорального глюкокортикоида является преднизон, который часто назначают для лечения нескольких воспалительных заболеваний (De Bosscher K et al., *Trends Pharmacol Sci.* 2016 Jan;37(1):4-16; Buttgerit F. et al., *JAMA.* 2016;315(22):2442-2458). Поскольку ГК вызывают угнетение функции надпочечников, синдром отмены

преднизолона может быть тяжелым, если прием препарата резко прекратить при исчезновении всех признаков заболевания. Поэтому постепенное снижение дозы ГК до физиологической часто является частью протоколов лечения с целью снизить риск рецидива и развития других симптомов синдрома отмены (Liu D. et al., Allergy Asthma Clin Immunol. 2013 Aug 15;9(1):30). Таким образом, существует высокая медицинская потребность в новых эффективных противовоспалительных препаратах с меньшим количеством побочных эффектов.

Недавние исследования сосредоточены на разработке частичных агонистов или селективных модуляторов глюкокортикоидного рецептора, которые активируют пути для ингибирования воспаления, однако избегают нацеливания на пути, которые приводят к развитию связанных с ГК побочных эффектов. Было продемонстрировано, что большинство таких эффектов опосредованы различными ГР-зависимыми геномными механизмами, называемыми трансактивация и трансрепрессия. Противовоспалительное действие ГК обусловлено главным образом трансрепрессией воспалительных генов, тогда как определенные побочные эффекты преимущественно опосредованы трансактивацией нескольких генов. Согласно природе лиганда ГР может селективно модулироваться в конкретной конформации, в которой предпочтение будет отдаваться трансрепрессии по сравнению с трансактивацией, что приводит к улучшенному терапевтическому эффекту (De Bosscher K et al., Trends Pharmacol Sci. 2016 Jan;37(1):4-16). Концепция подобных диссоциированных лигандов была определена около двух десятилетий назад, и были идентифицированы несколько соединений, которые прошли оценку в доклинических и клинических испытаниях, однако ни одно из них до сих пор не было одобрено для клинического применения.

Соединения, которые являются активными модуляторами глюкокортикоидного рецептора, также известны из WO 2009/035067 и WO 2017/034006.

Целью настоящего изобретения было обеспечение новых соединений, которые являются модуляторами глюкокортикоидного рецептора и которые предпочтительно обладают преимуществами по сравнению с соединениями предшествующего уровня техники. Новые соединения, в частности, должны подходить для использования при

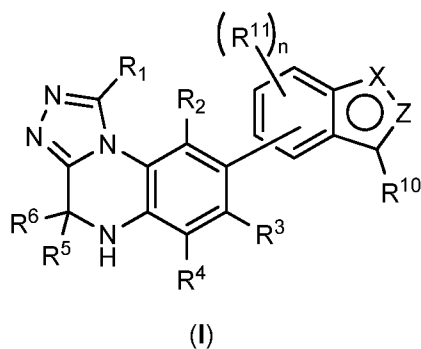
лечении и/или профилактике расстройств или заболеваний, которые по меньшей мере частично опосредованы глюкокортикоидным рецептором.

Эта цель была достигнута в соответствии с предметом формулы изобретения.

5

Неожиданно было обнаружено, что соединения в соответствии с настоящим изобретением являются высокоэффективными модуляторами глюкокортикоидного рецептора.

10 Настоящее изобретение относится к соединению, соответствующему общей формуле (I),



где

15 R^1 представляет собой H; C_{1-10} -алкил; C_{3-10} -циклоалкил; 3–7-членный гетероциклоалкил; арил; или 5 или 6-членный гетероарил;

где C_{3-10} -циклоалкил, 3–7-членный гетероциклоалкил, арил и 5 или 6-членный гетероарил может необязательно быть соединен через C_{1-6} -алкиленовый мостик;

20 R^2 представляет собой H; F; Cl; Br; I; CN; C_{1-10} -алкил; C_{3-10} -циклоалкил; O- C_{1-10} -алкил; N(H)(C_{1-10} -алкил); N(C_{1-10} -алкил)₂; C(O)- C_{1-10} -алкил; C(O)-O- C_{1-10} -алкил; C(O)-NH₂; C(O)-N(H)(C_{1-10} -алкил); C(O)-N(C_{1-10} -алкил)₂; O- C_{3-10} -циклоалкил; N(H)(C_{3-10} -циклоалкил); N(C_{1-10} -алкил)(C_{3-10} -циклоалкил); C(O)- C_{3-10} -циклоалкил; C(O)-O- C_{3-10} -циклоалкил; C(O)-N(H)(C_{3-10} -циклоалкил) или C(O)-N(C_{1-10} -алкил)(C_{3-10} -циклоалкил);

25 где C_{3-10} -циклоалкил может необязательно быть соединен через C_{1-6} -алкиленовый мостик;

R^3 представляет собой H; F; Cl; Br; I; CN; C_{1-10} -алкил; C_{3-10} -циклоалкил; O- C_{1-10} -алкил; N(H)(C_{1-10} -алкил); N(C_{1-10} -алкил)₂; C(O)- C_{1-10} -алкил; C(O)-O- C_{1-10} -алкил; C(O)-

NH_2 ; $\text{C}(\text{O})\text{-N}(\text{H})(\text{C}_{1-10}\text{-алкил})$; $\text{C}(\text{O})\text{-N}(\text{C}_{1-10}\text{-алкил})_2$; $\text{O-C}_{3-10}\text{-циклоалкил}$; $\text{N}(\text{H})(\text{C}_{3-10}\text{-циклоалкил})$, $\text{N}(\text{C}_{1-10}\text{-алкил})(\text{C}_{3-10}\text{-циклоалкил})$; $\text{C}(\text{O})\text{-C}_{3-10}\text{-циклоалкил}$; $\text{C}(\text{O})\text{-O-C}_{3-10}\text{-циклоалкил}$; $\text{C}(\text{O})\text{-N}(\text{H})(\text{C}_{3-10}\text{-циклоалкил})$ или $\text{C}(\text{O})\text{-N}(\text{C}_{1-10}\text{-алкил})(\text{C}_{3-10}\text{-циклоалкил})$;

5 где $\text{C}_{3-10}\text{-циклоалкил}$ может необязательно быть соединен через $\text{C}_{1-6}\text{-алкиленовый}$ мостик;

R^4 представляет собой F или Cl;

R^5 и R^6 представляет собой независимо друг от друга H или незамещенный $\text{C}_{1-4}\text{-алкил}$;

X представляет собой N или NR^7 ;

10 Z представляет собой N, NR^7 или CR^9 ;

при условии, что

где X представляет собой NR^7 , Z представляет собой N или CR^9 ;

когда X представляет собой N, Z представляет собой NR^7 ;

R^7 представляет собой H или L-R^8 ; где

15 L представляет собой связь; $\text{S}(\text{O})$; $\text{S}(\text{O})_2$; $\text{C}_{1-6}\text{-алкилен}$; $\text{C}(\text{O})$; $\text{C}_{1-6}\text{-алкилен-C}(\text{O})$; $\text{C}(\text{O})\text{-O}$; $\text{C}_{1-6}\text{-алкилен-C}(\text{O})\text{-O}$; $\text{C}_{1-6}\text{-алкилен-N}(\text{H})\text{-C}(\text{O})$; $\text{C}_{1-6}\text{-алкилен-N}(\text{C}_{1-10}\text{-алкил})\text{-C}(\text{O})$; $\text{C}_{1-6}\text{-алкилен-N}(\text{H})\text{-C}(\text{O})\text{-O}$; $\text{C}_{1-6}\text{-алкилен-N}(\text{C}_{1-10}\text{-алкил})\text{-C}(\text{O})\text{-O}$; O; NH или $\text{N}(\text{C}_{1-10}\text{-алкил})$;

20 R^8 представляет собой $\text{C}_{1-10}\text{-алкил}$; $\text{C}_{3-10}\text{-циклоалкил}$ или 3–7-членный гетероциклоалкил;

где $\text{C}_{3-10}\text{-циклоалкил}$ и 3–7-членный гетероциклоалкил могут необязательно быть соединены через $\text{C}_{1-6}\text{-алкиленовый}$ мостик;

R^9 и R^{10} представляют собой независимо друг от друга H; F; Cl; Br; I; CN; $\text{C}_{1-10}\text{-алкил}$;

25 $\text{C}_{3-10}\text{-циклоалкил}$; 3–7-членный гетероциклоалкил; $\text{S}(\text{O})\text{-(C}_{1-10}\text{-алкил)}$; $\text{S}(\text{O})\text{-(C}_{3-10}\text{-циклоалкил)}$; $\text{S}(\text{O})\text{-(3-7-членный гетероциклоалкил)}$; $\text{S}(\text{O})_2\text{-(C}_{1-10}\text{-алкил)}$; $\text{S}(\text{O})_2\text{-(C}_{3-10}\text{-циклоалкил)}$; $\text{S}(\text{O})_2\text{-(3-7-членный гетероциклоалкил)}$; $\text{P}(\text{O})\text{-(C}_{1-10}\text{-алкил})_2$; $\text{P}(\text{O})(\text{C}_{1-10}\text{-алкил})(\text{C}_{3-10}\text{-циклоалкил})$; $\text{P}(\text{O})(\text{C}_{1-10}\text{-алкил})(3-7\text{-членный гетероциклоалкил})$;

30 $\text{P}(\text{O})\text{-(O-C}_{1-10}\text{-алкил})_2$; $\text{P}(\text{O})(\text{O-C}_{1-10}\text{-алкил})(\text{O-C}_{3-10}\text{-циклоалкил})$; $\text{P}(\text{O})(\text{O-C}_{1-10}\text{-алкил})(\text{O-(3-7-членный гетероциклоалкил)})$; $\text{O-C}_{1-10}\text{-алкил}$; $\text{S-C}_{1-10}\text{-алкил}$; $\text{N}(\text{H})(\text{C}_{1-10}\text{-алкил})$, $\text{N}(\text{C}_{1-10}\text{-алкил})_2$; $\text{C}(\text{O})\text{-C}_{1-10}\text{-алкил}$; $\text{C}(\text{O})\text{-O-C}_{1-10}\text{-алкил}$; $\text{C}(\text{O})\text{-NH}_2$; $\text{C}(\text{O})\text{-N}(\text{H})(\text{C}_{1-10}\text{-алкил})$; $\text{C}(\text{O})\text{-N}(\text{C}_{1-10}\text{-алкил})_2$; $\text{O-C}_{3-10}\text{-$

циклоалкил; N(H)(C₃₋₁₀-циклоалкил), N(C₁₋₁₀-алкил)(C₃₋₁₀-циклоалкил); C(O)-C₃₋₁₀-циклоалкил; C(O)-O-C₃₋₁₀-циклоалкил; C(O)-N(H)(C₃₋₁₀-циклоалкил); C(O)-N(C₁₋₁₀-алкил)(C₃₋₁₀-циклоалкил); O-3-7-членный гетероциклоалкил; N(H)(3-7-членный гетероциклоалкил), N(C₁₋₁₀-алкил)(3-7-членный гетероциклоалкил); C(O)-3-7-членный гетероциклоалкил; C(O)-O-(3-7-членный гетероциклоалкил); C(O)-N(H)(3-7-членный гетероциклоалкил) или C(O)-N(C₁₋₁₀-алкил)(3-7-членный гетероциклоалкил);

5

где C₃₋₁₀-циклоалкил и 3-7-членный гетероциклоалкил могут необязательно быть соединены через C₁₋₆-алкиленовый мостик;

10 R¹¹ представляет собой F; Cl; Br; I; CN; C₁₋₁₀-алкил; O-C₁₋₁₀-алкил; NO₂; OH, NH₂; C₃₋₁₀-циклоалкил; 3-7-членный гетероциклоалкил; S(O)-(C₁₋₁₀-алкил); S(O)-(C₃₋₁₀-циклоалкил); S(O)-(3-7-членный гетероциклоалкил); S(O)₂-(C₁₋₁₀-алкил); S(O)₂-(C₃₋₁₀-циклоалкил); S(O)₂-(3-7-членный гетероциклоалкил); P(O)-(C₁₋₁₀-алкил)₂; P(O)(C₁₋₁₀-алкил)(C₃₋₁₀-циклоалкил); P(O)(C₁₋₁₀-алкил)(3-7-членный гетероциклоалкил);

15 P(O)-(O-C₁₋₁₀-алкил)₂; P(O)(O-C₁₋₁₀-алкил)(O-C₃₋₁₀-циклоалкил); P(O)(O-C₁₋₁₀-алкил)(O-(3-7-членный гетероциклоалкил)); O-C₁₋₁₀-алкил; N(H)(C₁₋₁₀-алкил), N(C₁₋₁₀-алкил)₂; C(O)-C₁₋₁₀-алкил; C(O)-O-C₁₋₁₀-алкил; C(O)-NH₂; C(O)-N(H)(C₁₋₁₀-алкил); C(O)-N(C₁₋₁₀-алкил)₂; O-C₃₋₁₀-циклоалкил; N(H)(C₃₋₁₀-циклоалкил), N(C₁₋₁₀-алкил)(C₃₋₁₀-циклоалкил); C(O)-C₃₋₁₀-циклоалкил;

20 C(O)-O-C₃₋₁₀-циклоалкил; C(O)-N(H)(C₃₋₁₀-циклоалкил); C(O)-N(C₁₋₁₀-алкил)(C₃₋₁₀-циклоалкил); O-3-7-членный гетероциклоалкил; N(H)(3-7-членный гетероциклоалкил), N(C₁₋₁₀-алкил)(3-7-членный гетероциклоалкил); C(O)-3-7-членный гетероциклоалкил; C(O)-O-(3-7-членный гетероциклоалкил); C(O)-N(H)(3-7-членный гетероциклоалкил) или C(O)-N(C₁₋₁₀-алкил)(3-7-членный гетероциклоалкил);

25 где C₃₋₁₀-циклоалкил и 3-7-членный гетероциклоалкил могут необязательно быть соединены через C₁₋₆-алкиленовый мостик;

n представляет собой 0, 1, 2 или 3;

30 где C₁₋₁₀-алкил, C₁₋₄-алкил и C₁₋₆-алкилен в каждом случае независимо друг от друга являются линейными или разветвленными, насыщенными или ненасыщенными;

где C₁₋₁₀-алкил, C₁₋₄-алкил, C₁₋₆-алкилен, C₃₋₁₀-циклоалкил и 3-7-членный гетероциклоалкил в каждом случае независимо друг от друга являются

незамещенными, моно- или полизамещенными одним или более заместителями, выбранными из F; Cl; Br; I; CN; C₁₋₆-алкила; CF₃; CF₂H; CFH₂; CF₂Cl; CFCl₂; C(O)-C₁₋₆-алкила; C(O)-OH; C(O)-OC₁₋₆-алкила; C(O)-NH₂; C(O)-N(H)(C₁₋₆-алкила); C(O)-N(C₁₋₆-алкила)₂; OH; =O; OCF₃; OCF₂H; OCFH₂; OCF₂Cl; OCFCl₂; O-C₁₋₆-алкила; O-C(O)-C₁₋₆-алкила; O-C(O)-O-C₁₋₆-алкила; O-(CO)-N(H)(C₁₋₆-алкила); O-C(O)-N(C₁₋₆-алкила)₂; O-S(O)₂-NH₂; O-S(O)₂-N(H)(C₁₋₆-алкила); O-S(O)₂-N(C₁₋₆-алкила)₂; NH₂; N(H)(C₁₋₆-алкила); N(C₁₋₆-алкила)₂; N(H)-C(O)-C₁₋₆-алкила; N(H)-C(O)-O-C₁₋₆-алкила; N(H)-C(O)-NH₂; N(H)-C(O)-N(H)(C₁₋₆-алкила); N(H)-C(O)-N(C₁₋₆-алкила)₂; N(C₁₋₆-алкил)-C(O)-C₁₋₆-алкила; N(C₁₋₆-алкил)-C(O)-O-C₁₋₆-алкила; N(C₁₋₆-алкил)-C(O)-NH₂; N(C₁₋₆-алкил)-C(O)-N(H)(C₁₋₆-алкила); N(C₁₋₆-алкил)-C(O)-N(C₁₋₆-алкила)₂; N(H)-S(O)₂OH; N(H)-S(O)₂-C₁₋₆-алкила; N(H)-S(O)₂-O-C₁₋₆-алкила; N(H)-S(O)₂-NH₂; N(H)-S(O)₂-N(H)(C₁₋₆-алкила); N(H)-S(O)₂N(C₁₋₆-алкила)₂; N(C₁₋₆-алкил)-S(O)₂-OH; N(C₁₋₆-алкил)-S(O)₂-C₁₋₆-алкила; N(C₁₋₆-алкил)-S(O)₂-O-C₁₋₆-алкила; N(C₁₋₆-алкил)-S(O)₂-NH₂; N(C₁₋₆-алкил)-S(O)₂-N(H)(C₁₋₆-алкила); N(C₁₋₆-алкил)-S(O)₂-N(C₁₋₆-алкила)₂; SCF₃; SCF₂H; SCFH₂; S-C₁₋₆-алкила; S(O)-C₁₋₆-алкила; S(O)₂-C₁₋₆-алкила; S(O)₂-OH; S(O)₂-O-C₁₋₆-алкила; S(O)₂-NH₂; S(O)₂-N(H)(C₁₋₆-алкила); S(O)₂-N(C₁₋₆-алкила)₂; C₃₋₆-циклоалкила; 3-6-членного гетероциклоалкила; фенила; 5 или 6-членного гетероарила; O-C₃₋₆-циклоалкила; O-(3-6-членного гетероциклоалкила); O-фенила; O-(5 или 6-членного гетероарила); C(O)-C₃₋₆-циклоалкила; C(O)-(3-6-членного гетероциклоалкила); C(O)-фенила; C(O)-(5 или 6-членного гетероарила); S(O)₂-(C₃₋₆-циклоалкила); S(O)₂-(3-6-членного гетероциклоалкила); S(O)₂-фенила или S(O)₂-(5 или 6-членного гетероарила);

где арил и 5- или 6-членный гетероарил в каждом случае независимо друг от друга являются незамещенными или моно- или полизамещенными одним или более заместителями, выбранными из F; Cl; Br; I; CN; C₁₋₆-алкила; CF₃; CF₂H; CFH₂; CF₂Cl; CFC₂; C₁₋₄-алкилен-CF₃; C₁₋₄-алкилен-CF₂H; C₁₋₄-алкилен-CFH₂; C(O)-C₁₋₆-алкила; C(O)-OH; C(O)-OC₁₋₆-алкила; C(O)-N(H)(OH); C(O)-NH₂; C(O)-N(H)(C₁₋₆-алкила); C(O)-N(C₁₋₆-алкила)₂; OH; OCF₃; OCF₂H; OCFH₂; OCF₂Cl; OCFCl₂; O-C₁₋₆-алкила; O-C₃₋₆-циклоалкила; O-(3-6-членного гетероциклоалкила); NH₂; N(H)(C₁₋₆-алкила); N(C₁₋₆-алкила)₂; N(H)-C(O)-C₁₋₆-алкила; N(C₁₋₆-алкил)-C(O)-C₁₋₆-алкила; N(H)-C(O)-NH₂; N(H)-C(O)-N(H)(C₁₋₆-алкила); N(H)-C(O)-N(C₁₋₆-алкила)₂; N(C₁₋₆-алкил)-C(O)-N(H)(C₁₋₆-алкила); N(C₁₋₆-алкил)-C(O)-N(C₁₋₆-алкила)₂; N(H)-S(O)₂-C₁₋₆-алкила; SCF₃; S-C₁₋₆-алкила; S(O)-C₁₋₆-алкила; S(O)₂-C₁₋₆-алкила; S(O)₂-NH₂; S(O)₂-N(H)(C₁₋₆-алкила); S(O)₂-N(C₁₋₆-алкила)₂; C₃₋₆-циклоалкила; C₁₋₄-алкилен-C₃₋₆-циклоалкила; 3-6-членного

гетероциклоалкила; C₁₋₄-алкилен-(3-6-членного гетероциклоалкила); фенила или 5 или 6-членного гетероарила;

в форме свободного соединения или его физиологически приемлемой соли.

5 В предпочтительном варианте осуществления соединение в соответствии с настоящим изобретением присутствует в форме свободного соединения. Для целей спецификации «свободное соединение» предпочтительно означает, что соединение в соответствии с настоящим изобретением не присутствует в форме соли. Способы определения, присутствует ли химическое вещество в форме свободного соединения или соли, известны специалисту в данной области техники, это, например, спектроскопия ЯМР
10 твердого тела на ядрах ¹⁴N или ¹⁵N, рентгеновская дифракция, рентгеновская порошковая дифрактометрия (XRPD), ИК, Раман, РФЭС. Также можно использовать спектр ¹H-ЯМР, записанный в растворе, чтобы учесть наличие протонирования.

15 В другом предпочтительном варианте осуществления соединение в соответствии с настоящим изобретением присутствует в форме физиологически приемлемой соли. Для целей настоящей спецификации термин «физиологически приемлемая соль» предпочтительно относится к соли, полученной из соединения в соответствии с настоящим изобретением и физиологически приемлемой кислоты или основания.

20 В соответствии с настоящим изобретением соединение в соответствии с настоящим изобретением может присутствовать в любой возможной форме, включая сольваты, сокристаллы и полиморфы. Для целей настоящей спецификации термин «сольват» предпочтительно относится к аддукту (i) соединения в соответствии с настоящим изобретением и/или его физиологически приемлемой соли с (ii) отдельными
25 молекулярными эквивалентами одного или более растворителей.

Кроме того, соединение в соответствии с настоящим изобретением может присутствовать в форме рацемата, энантиомеров, диастереомеров, таутомеров или
30 любых их смесей.

Настоящее изобретение также включает в себя изотопные изомеры соединения по данному изобретению, причем по меньшей мере один атом соединения замещен

изотопом соответствующего атома, который отличается от преимущественно природного изотопа, а также любые смеси изотопных изомеров такого соединения. Предпочтительными изотопами являются ^2H (дейтерий), ^3H (тритий), ^{13}C и ^{14}C . Изотопные изомеры соединения по изобретению, как правило, могут быть получены с помощью обычных процедур, известных специалисту в данной области техники.

В соответствии с настоящим изобретением термины « C_{1-10} -алкил», « C_{1-8} -алкил», « C_{1-6} -алкил» и « C_{1-4} -алкил» предпочтительно означают ациклические насыщенные или ненасыщенные алифатические (т. е. неароматические) углеводородные остатки, которые могут быть линейными (т. е. неразветвленными) или разветвленными, которые могут быть незамещенными либо моно- или полизамещенными (например, ди- или тризамещенными) и которые содержат от 1 до 10 (т. е. 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10), от 1 до 8 (т. е. 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8), от 1 до 6 (т. е. 1, 2, 3, 4, 5 или 6) и от 1 до 4 (т. е. 1, 2, 3 или 4) атомов углерода, соответственно. В предпочтительном варианте осуществления C_{1-10} -алкил, C_{1-8} -алкил, C_{1-6} -алкил и C_{1-4} -алкил являются насыщенными. В другом предпочтительном варианте осуществления C_{1-10} -алкил, C_{1-8} -алкил, C_{1-6} -алкил и C_{1-4} -алкил являются ненасыщенными. В соответствии с настоящим вариантом осуществления C_{1-10} -алкил, C_{1-8} -алкил, C_{1-6} -алкил и C_{1-4} -алкил содержат по меньшей мере одну двойную связь С-С (С=С-связь) или по меньшей мере одну тройную связь С-С (С \equiv С-связь). В еще одном предпочтительном варианте осуществления C_{1-10} -алкил, C_{1-8} -алкил, C_{1-6} -алкил и C_{1-4} -алкил являются (i) насыщенными или (ii) ненасыщенными, причем C_{1-10} -алкил, C_{1-8} -алкил, C_{1-6} -алкил и C_{1-4} -алкил содержат по меньшей мере одну, предпочтительно одну, тройную связь С-С (С \equiv С-связь). Предпочтительные C_{1-10} -алкильные группы выбраны из метила, этила, этенил (винила), н-пропила, 2-пропила, 1-пропина, 2-пропина, пропенила (- $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, - $\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$, - $\text{C}(\text{=CH}_2)-\text{CH}_3$), н-бутила, 1-бутина, 2-бутина, 1-бутенила, 2-бутенила, изобутила, втор-бутила, трет-бутила, н-пентила, 2-пентила, 3-пентила, 1-пентенила, 2-пентенила, 1-пентина, 2-пентина, 2-метилбутила, 3-метилбутила, 3-метилбут-2-ила, 2-метилбут-2-ила, 3-метилбут-1-ина, 2,2-диметилпропила, н-гексила, 2-гексила, 3-гексила, 2-метилпентила, 4-метилпентила, 4-метилпент-2-ила, 2-метилпент-2-ила, 3,3-диметилбутила, 3,3-диметилбут-2-ила, 3-метилпентила, 3-метилпент-2-ила и 3-метилпент-3-ила; более предпочтительно из метила, этила, н-пропила, 2-пропила, 1-пропина, 2-пропина, пропенила (- $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, - $\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$, - $\text{C}(\text{=CH}_2)-\text{CH}_3$), н-

5 бутила, 1-бутинила, 2-бутинила, 1-бутенила, 2-бутенила, изобутила, втор-бутила, трет-
 бутила, н-пентила, 2-пентила, 3-пентила, 1-пентенила, 2-пентенила, 1-пентинила, 2-
 пентинила, 2-метилбутила, 3-метилбутила, 3-метилбут-2-ила, 2-метилбут-2-ила, 3-
 метилбут-1-инила, 2,2-диметилпропила, н-гексила, н-гептила, н-октила, н-нонила и н-
 децила. Предпочтительные C_{1-8} -алкильные группы выбраны из метила, этила, этенил
 (винила), н-пропила, 2-пропила, 1-пропинила, 2-пропинила, пропенила
 ($-CH_2CH=CH_2$, $-CH=CH-CH_3$, $-C(=CH_2)-CH_3$), н-бутила, 1-бутинила, 2-бутинила, 1-
 бутенила, 2-бутенила, изобутила, втор-бутила, трет-бутила, н-пентила, 2-пентила, 3-
 10 пентила, 1-пентенила, 2-пентенила, 1-пентинила, 2-пентинила, 2-метилбутила, 3-
 метилбутила, 3-метилбут-2-ила, 2-метилбут-2-ила, 3-метилбут-1-инила, 2,2-
 диметилпропила, н-гексила, 2-гексила, 3-гексила, 2-метилпентила, 4-метилпентила, 4-
 метилпент-2-ила, 2-метилпент-2-ила, 3,3-диметилбутила, 3,3-диметилбут-2-ила, 3-
 метилпентила, 3-метилпент-2-ила и 3-метилпент-3-ила; более предпочтительно из
 метила, этила, н-пропила, 2-пропила, 1-пропинила, 2-пропинила, пропенила
 15 ($-CH_2CH=CH_2$, $-CH=CH-CH_3$, $-C(=CH_2)-CH_3$), н-бутила, 1-бутинила, 2-бутинила, 1-
 бутенила, 2-бутенила, изобутила, втор-бутила, трет-бутила, н-пентила, 2-пентила, 3-
 пентила, 1-пентенила, 2-пентенила, 1-пентинила, 2-пентинила, 2-метилбутила, 3-
 метилбутила, 3-метилбут-2-ила, 2-метилбут-2-ила, 3-метилбут-1-инила, 2,2-
 диметилпропила, н-гексила, н-гептила и н-октила. Предпочтительные C_{1-6} -алкильные
 20 группы выбраны из метила, этила, этенил (винила), н-пропила, 2-пропила, н-бутила,
 изобутила, втор-бутила, трет-бутила, н-пентила, 2-пентила, 3-пентила, 2-метилбутила,
 3-метилбутила, 3-метилбут-2-ила, 2-метилбут-2-ила, 2,2-диметилпропила, н-гексила, 2-
 гексила, 3-гексила, 2-метилпентила, 4-метилпентила, 4-метилпент-2-ила, 2-метилпент-
 2-ила, 3,3-диметилбутила, 3,3-диметилбут-2-ила, 3-метилпентила, 3-метилпент-2-ила и
 25 3-метилпент-3-ила; более предпочтительно из метила, этила, н-пропила, 2-пропила, 1-
 пропинила, 2-пропинила, пропенила ($-CH_2CH=CH_2$, $-CH=CH-CH_3$, $-C(=CH_2)-CH_3$), н-
 бутила, 1-бутинила, 2-бутинила, 1-бутенила, 2-бутенила, изобутила, втор-бутила, трет-
 бутила, н-пентила, 2-пентила, 3-пентила, 1-пентенила, 2-пентенила, 1-пентинила, 2-
 пентинила, 2-метилбутила, 3-метилбутила, 3-метилбут-2-ила, 2-метилбут-2-ила, 3-
 30 метилбут-1-инила, 2,2-диметилпропила, н-гексила. Особенно предпочтительные C_{1-6} -
 алкильные группы выбраны из C_{1-4} -алкильных групп. Предпочтительные C_{1-4} -
 алкильные группы выбраны из метила, этила, этенил (винила), н-пропила, 2-пропила, 1-
 пропинила, 2-пропинила, пропенила ($-CH_2CH=CH_2$, $-CH=CH-CH_3$, $-C(=CH_2)-CH_3$), н-

бутила, 1-бутинила, 2-бутинила, 1-бутенила, 2-бутенила, изобутила, втор-бутила, трет-бутила и 3-метилбут-1-инила.

Кроме того, в соответствии с настоящим изобретением термины «С₁₋₆-алкилен»; «С₁₋₄-алкилен» и «С₁₋₂-алкилен» относятся к линейным или разветвленным, предпочтительно линейным, и предпочтительно насыщенным алифатическим остаткам, которые предпочтительно выбраны из группы, состоящей из метилена (-CH₂-), этилена (-CH₂CH₂-), пропилена (-CH₂CH₂CH₂- или -C(CH₃)₂-), бутилена (-CH₂CH₂CH₂CH₂-), пентилена (-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-) и гексилена (-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-); более предпочтительно из метилена (-CH₂-) и этилена (-CH₂CH₂-) и наиболее предпочтительно из метилена (-CH₂-). Предпочтительно, С₁₋₆-алкилен выбран из С₁₋₄-алкилена, более предпочтительно из С₁₋₂-алкилена.

Более того, в соответствии с настоящим изобретением термины «С₃₋₁₀-циклоалкил» и «С₃₋₆-циклоалкил» предпочтительно означают циклические алифатические углеводороды, содержащие 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 атомов углерода и 3, 4, 5 или 6 атомов углерода, соответственно, причем углеводороды в каждом случае могут быть насыщенными или ненасыщенными (но не ароматическими), незамещенными либо моно- или полизамещенными. Предпочтительно, С₃₋₁₀-циклоалкил и С₃₋₆-циклоалкил являются насыщенными. С₃₋₁₀-циклоалкил и С₃₋₆-циклоалкил могут быть связаны с соответствующей общей структурой высшего порядка посредством любого желаемого и возможного члена кольца циклоалкильной группы. С₃₋₁₀-циклоалкильная и С₃₋₆-циклоалкильная группы также могут быть конденсированы с дополнительными насыщенными, (частично) ненасыщенными, (гетеро)циклическими, ароматическими или гетероароматическими кольцевыми системами, т. е. с циклоалкильными, гетероциклическими, арильными или гетероарильными остатками, которые в каждом случае могут в свою очередь быть незамещенными либо моно- или полизамещенными. Кроме того, С₃₋₁₀-циклоалкил и С₃₋₆-циклоалкил могут содержать одну или множество мостиковых связей, как, например, в случае адамантила, бицикло[2.2.1]гептила или бицикло[2.2.2]октила. Однако, предпочтительно, С₃₋₁₀-циклоалкил и С₃₋₆-циклоалкил не являются ни конденсированными с дополнительными кольцевыми системами, ни содержащими мостиковые связи. Более предпочтительно, С₃₋₁₀-циклоалкил и С₃₋₆-циклоалкил не являются ни конденсированными с дополнительными кольцевыми

системами, ни содержащими мостиковые связи, и являются насыщенными. Предпочтительные C₃₋₁₀-циклоалкильные группы выбраны из группы, состоящей из циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила, циклопентенила, циклогексенила, циклогептила, циклооктила, циклононила, циклодецила, адамантила, циклопентенила, циклогексенила, циклогептенила, циклооктенила, бицикло[2.2.1]гептила и бицикло[2.2.2]октила. Особенно предпочтительные C₃₋₁₀-циклоалкильные группы выбраны из C₃₋₆-алкильных групп. Предпочтительные C₃₋₆-циклоалкильные группы выбраны из группы, состоящей из циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила, циклопентенила и циклогексенила. Особенно предпочтительные C₃₋₆-циклоалкильные группы выбраны из группы, состоящей из циклопропила, циклобутила, циклопентила и циклогексила, наиболее предпочтительно из циклопропила.

В соответствии с настоящим изобретением термины «3–7-членный гетероциклоалкил» и «3–6-членный гетероциклоалкил» предпочтительно означают гетероциклоалифатические насыщенные или ненасыщенные (но не ароматические) остатки, имеющие от 3 до 7, т. е. 3, 4, 5, 6 или 7, членов кольца и от 3 до 6, т. е. 3, 4, 5 или 6, членов кольца, соответственно, причем в каждом случае по меньшей мере один, а если уместно также два или три атома углерода замещены гетероатомом или гетероатомной группой, которые независимо друг от друга выбраны из группы, состоящей из O, S, S(=O), S(=O)₂, N, NH и N(C₁₋₄-алкила), такого как N(CH₃), причем атомы углерода в кольце могут быть незамещенными либо моно- или полизамещенными. Предпочтительно, 3–7-членный гетероциклоалкил и 3–6-членный гетероциклоалкил являются насыщенными. 3–7-членная гетероциклоалкильная и 3–6-членная гетероциклоалкильная группы также могут быть конденсированы с дополнительными насыщенными или (частично) ненасыщенными циклоалкильными или гетероциклильными, ароматическими или гетероароматическими кольцевыми системами. Однако более предпочтительно, 3–7-членный гетероциклоалкил и 3–6-членный гетероциклоалкил не являются конденсированными с дополнительными кольцевыми системами. Еще более предпочтительно, 3–7-членный гетероциклоалкил и 3–6-членный гетероциклоалкил не являются конденсированными с дополнительными кольцевыми системами и являются насыщенными. 3–7-членная гетероциклоалкильная и 3–6-членная гетероциклоалкильная группы могут быть связаны с общей структурой

высшего порядка посредством любого желаемого и возможного члена кольца гетероциклоалифатического остатка, если не указано иное. В предпочтительном варианте осуществления 3–7-членный гетероциклоалкил и 3–6-членный гетероциклоалкил связаны с общей структурой высшего порядка посредством атома углерода.

Предпочтительные 3–7-членные гетероциклоалкильные группы выбраны из группы, состоящей из азепанила, диоксепанила, оксазепанила, диазепанила, тиазолидинила, тетрагидротиофенила, тетрагидропиридинила, тиоморфолинила, тетрагидропиранила, оксетанила, оксиранила, тетрагидрофуранила, морфолинила, пирролидинила, 4-метилпиперазинила, морфолинонила, азетидинила, азиридинила, дитиоланила, дигидропирролила, диоксанила, диоксоланила, дигидропиридинила, дигидрофуранила, дигидроизоксазолила, дигидрооксазолила, имидазолидинила, изоксазолидинила, оксазолидинила, пиперазинила, пиперидинила, пиразолидинила, пиранила; тетрагидропирролила, дигидрохинолинила, дигидроизохинолинила, дигидроиндолинила, дигидроизоиндолила, тетрагидрохинолинила, тетрагидроизохинолинила и тетрагидроиндолинила. Особенно предпочтительные 3–7-членные гетероциклоалкильные группы выбраны из 3–6-членных гетероциклоалкильных групп. Предпочтительные 3–6-членные гетероциклоалкильные группы выбраны из группы, состоящей из тетрагидропиранила, оксетанила, оксиранила, тетрагидрофуранила, тиазолидинила, тетрагидротиофенила, тетрагидропиридинила, тиоморфолинила, морфолинила, пирролидинила, 4-метилпиперазинила, морфолинонила, азетидинила, азиридинила, дитиоланила, дигидропирролила, диоксанила, диоксоланила, дигидропиридинила, дигидрофуранила, дигидроизоксазолила, дигидрооксазолила, имидазолидинила, изоксазолидинила, оксазолидинила, пиперазинила, пиперидинила, пиразолидинила, пиранила, тетрагидропирролила, дигидроиндолинила, дигидроизоиндолила и тетрагидроиндолинила. Особенно предпочтительные 3–6-членные гетероциклоалкильные группы выбраны из группы, состоящей из тетрагидропиранила, оксетанила, оксиранила и тетрагидрофуранила.

В соответствии с настоящим изобретением термин «арил» предпочтительно означает ароматические углеводороды, содержащие от 6 до 14, т. е. 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 или 14

членов кольца, предпочтительно содержащие от 6 до 10, т. е. 6, 7, 8, 9 или 10 членов кольца, включая фенилы и нафтилы. Каждый арильный остаток может быть незамещенным либо моно- или полизамещенным. Арил может быть связан с общей структурой высшего порядка посредством любого желаемого и возможного члена

5 кольца арильного остатка. Арильные остатки также могут быть конденсированы с дополнительными насыщенными или (частично) ненасыщенными циклоалкильными или гетероциклоалкильными, ароматическими или гетероароматическими кольцевыми системами, которые в свою очередь могут быть незамещенными либо моно- или полизамещенными. В предпочтительном варианте осуществления арил является

10 конденсированным с дополнительной кольцевой системой. Примерами конденсированных арильных остатков являются: 2Н-бензо[b][1,4]оксазин-3(4Н)-онил, 1Н-бензо[d]имидазолил, 2,3-дигидро-1Н-инденил, тетрагидронафталенил, изохроман, 1,3-дигидроизобензофуранил, бензодиоксоланил и бензодиоксанил. Предпочтительно, арил выбран из группы, состоящей из фенила, 1Н-бензо[d]имидазолила, 2Н-

15 бензо[b][1,4]оксазин-3(4Н)-онила, 2,3-дигидро-1Н-инденила, тетрагидронафталенила, изохромана, 1,3-дигидроизобензофуранила, 1-нафтила, 2-нафтила, флуоренила и антраценила, каждый из которых может быть, соответственно, незамещенным либо моно- или полизамещенным. В другом предпочтительном варианте осуществления арил не является конденсированным с какой-либо дополнительной кольцевой

20 системой. Особенно предпочтительным арилом является фенил, незамещенный либо моно- или полизамещенный.

В соответствии с настоящим изобретением термин «5- или 6-членный гетероарил» предпочтительно означает 5- или 6-членный циклический ароматический остаток,

25 содержащий по меньшей мере 1, а если уместно 2, 3, 4 или 5 гетероатомов, причем каждый гетероатом независимо друг от друга выбран группы S, N и O, и гетероарильный остаток может быть незамещенным либо моно- или полизамещенным, если не указано иное. В случае замещения гетероарила заместители могут быть

30 одинаковыми или разными и могут находиться в любом желаемом и возможном положении гетероарила. Связывание с общей структурой высшего порядка может осуществляться посредством любого желаемого и возможного члена кольца гетероарильного остатка, если не указано иное. Предпочтительно 5- или 6-членный гетероарил связан с общей структурой высшего порядка посредством атома углерода

гетероцикла. Гетероарил также может быть частью би- или полициклической системы, имеющей не более 14 членов кольца, причем кольцевая система может быть образована с помощью дополнительных насыщенных или (частично) ненасыщенных циклоалкильных или гетероциклоалкильных, ароматических или гетероароматических

5 кольцевых систем, которые в свою очередь могут быть незамещенными либо моно- или полизамещенными. В предпочтительном варианте осуществления 5- или 6-членный гетероарил является частью би- или полициклической, предпочтительно бициклической, системы. В другом предпочтительном варианте осуществления 5- или 6-членный гетероарил не является частью би- или полициклической системы.

10 Предпочтительно, 5- или 6-членный гетероарил выбран из группы, состоящей из пиридила (т. е. 2-пиридила, 3-пиридила, 4-пиридила), пиримидинила, пиридазинила, пиазанила, пирролила, имидазолила, пиазолила, оксазолила, изоксазолила, тиазолила, изотиазолила, фуранила, тиенила (тиофенила), триазолила, тиадиазолила, 4,5,6,7-тетрагидро-2H-индазолила, 2,4,5,6-тетрагидроциклопента[с]пиазолила,

15 бензофуранила, бензоимидазолила, бензотиенила, бензотиадиазолила, бензотиазолила, бензотриазолила, бензооксазолила, бензооксадиазолила, хиназолинила, хиноксалинила, карбазолила, хинолинила, дибензофуранила, дибензотиенила, имидазотиазолила, индазолила, индолизинила, индолила, изохинолинила, нафтиридинила, оксазолила, оксадиазолила, феназинила, фенотиазинила, фталазинила, пуринила, феназинила,

20 тетразолила и триазинила. Особенно предпочтительный 5- или 6-членный гетероарил выбран из группы, состоящей из пиридила (т. е. 2-пиридила, 3-пиридила, 4-пиридила).

Соединения в соответствии с настоящим изобретением определяются заместителями, например R^1 , R^2 и R^3 (заместители 1^{го} поколения), которые при желании сами могут

25 быть заменены (заместители 2^{го} поколения). В зависимости от определения эти заместители заместителей в свою очередь необязательно могут быть замещены (заместители 3^{го} поколения). Если, например, $R^1 = C_{1-10}$ -алкил (заместитель 1^{го} поколения), то C_{1-10} -алкил может в свою очередь быть замещен, например, N(H)(C_{1-6} -алкилом) (заместитель 2^{го} поколения). Это позволяет получить функциональную

30 группу $R^1 = (C_{1-10}$ -алкил-NH- C_{1-6} -алкил). NH- C_{1-6} -алкил в свою очередь может затем быть замещен, например, Cl (заместитель 3^{го} поколения). В целом, это позволяет получить функциональную группу $R^1 = C_{1-10}$ -алкил-NH- C_{1-6} -алкил, где C_{1-6} -алкил из NH- C_{1-6} -алкила замещен Cl. Однако в предпочтительном варианте осуществления

заместители 3^{го} поколения не будут замещены, т. е. заместители 4^{го} поколения будут отсутствовать. Более предпочтительно, заместители 2^{го} поколения не будут замещены, т. е. заместители 3^{го} поколения будут отсутствовать.

- 5 Если остаток многократно встречается в молекуле, тогда этот остаток может, соответственно, иметь разные значения для различных заместителей: если, например, R² и R³ обозначают C₁₋₆-алкил, то C₁₋₆-алкил может, например, представлять собой этил для R² и может представлять собой метил для R³.
- 10 В связи с терминами «C₁₋₁₀-алкил», «C₁₋₆-алкил», «C₁₋₄-алкил», «C₃₋₁₀-циклоалкил», «C₃₋₆-циклоалкил», «3–7-членный гетероциклоалкил», «3–6-членный гетероциклоалкил», «C₁₋₆-алкилен», «C₁₋₄-алкилен» и «C₁₋₂-алкилен» термин «замещенный» в смысле настоящего изобретения и по отношению к соответствующим остаткам или группам
- 15 (полизамещению), например, дизамещению или тризамещению; более предпочтительно к монозамещению или дизамещению; одного или более атомов водорода независимо друг от друга по меньшей мере одним заместителем. В случае многократного замещения, т. е. в случае полизамещенных остатков, таких как ди- или тризамещенные остатки, такие остатки могут быть полизамещенными в разных или
- 20 одинаковых атомах, например, тризамещенными в одном атоме углерода, как в случае CF₃, CH₂CF₃, или дизамещенными, как в случае 1,1-дифторциклогексила, или в разных местах, как в случае CH(OH)-CH=CH-CHCl₂ или 1-хлор-3-фторциклогексила. Многократное замещение может осуществляться с помощью одного или с помощью разных заместителей.
- 25 По отношению к терминам «арил», «фенил», «гетероарил» и «5- или 6-членный гетероарил» термин «замещенный» в смысле настоящего изобретения относится к однократному замещению (монозамещению) или многократному замещению (полизамещению), например, дизамещению или тризамещению, одного или более
- 30 атомов водорода независимо друг от друга по меньшей мере одним заместителем. Многократное замещение может осуществляться с помощью одного или с помощью разных заместителей.

В соответствии с настоящим изобретением предпочтительно C₁₋₁₀-алкил, C₁₋₆-алкил, C₁₋₄-алкил, C₃₋₁₀-циклоалкил, C₃₋₆-циклоалкил, 3-7-членный гетероциклоалкил, 3-6-членный гетероциклоалкил, C₁₋₆-алкилен, C₁₋₄-алкилен и C₁₋₂-алкилен в каждом случае независимо друг от друга являются незамещенными, моно- или полизамещенными

5 одним или более заместителями, выбранными из F; Cl; Br; I; CN; C₁₋₆-алкила; CF₃; CF₂H; CFH₂; CF₂Cl; CFCl₂; C(O)-C₁₋₆-алкила; C(O)-OH; C(O)-OC₁₋₆-алкила; C(O)-NH₂; C(O)-N(H)(C₁₋₆-алкила); C(O)-N(C₁₋₆-алкила)₂; OH; =O; OCF₃; OCF₂H; OCFH₂; OCF₂Cl; OCFCl₂; O-C₁₋₆-алкила; O-C(O)-C₁₋₆-алкила; O-C(O)-O-C₁₋₆-алкила; O-(CO)-N(H)(C₁₋₆-алкила); O-C(O)-N(C₁₋₆-алкила)₂; O-S(O)₂-NH₂; O-S(O)₂-N(H)(C₁₋₆-алкила); O-S(O)₂-N(C₁₋₆-алкила)₂; NH₂; N(H)(C₁₋₆-алкила); N(C₁₋₆-алкила)₂; N(H)-C(O)-C₁₋₆-алкила; N(H)-C(O)-O-C₁₋₆-алкила; N(H)-C(O)-NH₂; N(H)-C(O)-N(H)(C₁₋₆-алкила); N(H)-C(O)-N(C₁₋₆-алкила)₂; N(C₁₋₆-алкил)-C(O)-C₁₋₆-алкила; N(C₁₋₆-алкил)-C(O)-O-C₁₋₆-алкила; N(C₁₋₆-алкил)-C(O)-NH₂; N(C₁₋₆-алкил)-C(O)-N(H)(C₁₋₆-алкила); N(C₁₋₆-алкил)-C(O)-N(C₁₋₆-алкила)₂; N(H)-S(O)₂OH; N(H)-S(O)₂-C₁₋₆-алкила; N(H)-S(O)₂-O-C₁₋₆-алкила; N(H)-S(O)₂-NH₂; N(H)-S(O)₂-N(H)(C₁₋₆-алкила); N(H)-S(O)₂N(C₁₋₆-алкила)₂; N(C₁₋₆-алкил)-S(O)₂-OH; N(C₁₋₆-алкил)-S(O)₂-C₁₋₆-алкила; N(C₁₋₆-алкил)-S(O)₂-O-C₁₋₆-алкила; N(C₁₋₆-алкил)-S(O)₂-NH₂; N(C₁₋₆-алкил)-S(O)₂-N(H)(C₁₋₆-алкила); N(C₁₋₆-алкил)-S(O)₂-N(C₁₋₆-алкила)₂; SCF₃; SCF₂H; SCFH₂; S-C₁₋₆-алкила; S(O)-C₁₋₆-алкила; S(O)₂-C₁₋₆-алкила; S(O)₂-OH; S(O)₂-O-C₁₋₆-алкила; S(O)₂-NH₂; S(O)₂-N(H)(C₁₋₆-алкила); S(O)₂-N(C₁₋₆-алкила)₂; C₃₋₆-циклоалкила; 3-6-членного гетероциклоалкила; фенила; 5 или 6-членного гетероарила; O-C₃₋₆-циклоалкила; O-(3-6-членного гетероциклоалкила); O-фенила; O-(5 или 6-членного гетероарила); C(O)-C₃₋₆-циклоалкила; C(O)-(3-6-членного гетероциклоалкила); C(O)-фенила; C(O)-(5 или 6-членного гетероарила); S(O)₂-(C₃₋₆-циклоалкила); S(O)₂-(3-6-членного гетероциклоалкила); S(O)₂-фенила и S(O)₂-(5 или 6-членного гетероарила).

Предпочтительные заместители из C₁₋₁₀-алкила, C₁₋₆-алкила, C₁₋₄-алкила, C₃₋₁₀-циклоалкила, C₃₋₆-циклоалкила, 3-7-членного гетероциклоалкила, 3-6-членного гетероциклоалкила, C₁₋₆-алкилена и C₁₋₄-алкилена выбраны из группы, состоящей из F; Cl; Br; I; CN; C₁₋₆-алкила; CF₃; CF₂H; CFH₂; C(O)-NH₂; C(O)-N(H)(C₁₋₆-алкила); C(O)-N(C₁₋₆-алкила)₂; OH; OCF₃; OCF₂H; OCFH₂; O-C₁₋₆-алкила; NH₂; N(H)(C₁₋₆-алкила); N(C₁₋₆-алкила)₂; SCF₃; SCF₂H; SCFH₂; S-C₁₋₆-алкила; S(O)-C₁₋₆-алкила; S(O)₂-C₁₋₆-алкил; C₃₋₆-циклоалкила; 3-6-членного гетероциклоалкила; фенила и 5 или 6-членного

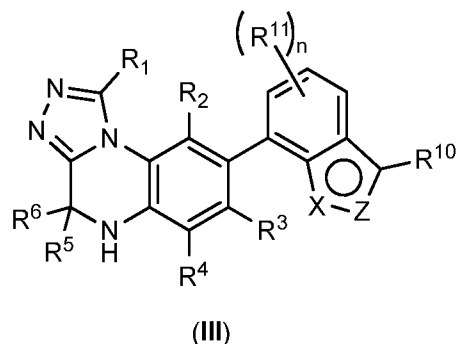
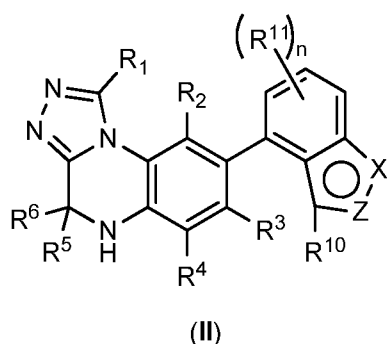
гетероарила; и конкретно предпочтительно F, CN, CH₃, CH₂CH₃, CF₃; CF₂H; CFH₂; C(O)-NH₂; C(O)-N(H)(CH₃); C(O)-N(CH₃)₂; OH, NH₂, OCH₃, SCH₃, S(O)₂(CH₃), S(O)(CH₃), N(CH₃)₂, циклопропила и оксетанила. В соответствии с данным вариантом осуществления C₁₋₁₀-алкил, C₁₋₆-алкил, C₁₋₄-алкил, C₃₋₁₀-циклоалкил, C₃₋₆-циклоалкил, 3-7-членный гетероциклоалкил, 3-6-членный гетероциклоалкил предпочтительно каждый независимо друг от друга не замещены, моно- или тризамещены, более предпочтительно не замещены или монозамещены, или дизамещены заместителем, выбранным из группы, состоящей из F; Cl; Br; I; CN; C₁₋₆-алкила; CF₃; CF₂H; CFH₂; C(O)-NH₂; C(O)-N(H)(C₁₋₆-алкила); C(O)-N(C₁₋₆-алкила)₂; OH; OCF₃; OCF₂H; OCFH₂; O-C₁₋₆-алкила; NH₂; N(H)(C₁₋₆-алкила); N(C₁₋₆-алкила)₂; SCF₃; SCF₂H; SCFH₂; S-C₁₋₆-алкила; S(O)-C₁₋₆-алкила; S(O)₂-C₁₋₆-алкила; C₃₋₆-циклоалкила; 3-6-членного гетероциклоалкила; фенила и 5 или 6-членного гетероарила. Предпочтительно C₁₋₆-алкиленовые группы и C₁₋₄-алкиленовые группы являются незамещенными.

В соответствии с настоящим изобретением предпочтительно арил, фенил и 5- или 6-членный гетероарил в каждом случае независимо друг от друга являются незамещенными или моно- или полизамещенными одним или более заместителями, выбранными из F; Cl; Br; I; CN; C₁₋₆-алкила; CF₃; CF₂H; CFH₂; CF₂Cl; CFC₂; C₁₋₄-алкилен-CF₃; C₁₋₄-алкилен-CF₂H; C₁₋₄-алкилен-CFH₂; C(O)-C₁₋₆-алкила; C(O)-OH; C(O)-OC₁₋₆-алкила; C(O)-N(H)(OH); C(O)-NH₂; C(O)-N(H)(C₁₋₆-алкила); C(O)-N(C₁₋₆-алкила)₂; OH; OCF₃; OCF₂H; OCFH₂; OCF₂Cl; OCFC₂; O-C₁₋₆-алкила; O-C₃₋₆-циклоалкила; O-(3-6-членного гетероциклоалкила); NH₂; N(H)(C₁₋₆-алкила); N(C₁₋₆-алкила)₂; N(H)-C(O)-C₁₋₆-алкила; N(C₁₋₆-алкил)-C(O)-C₁₋₆-алкила; N(H)-C(O)-NH₂; N(H)-C(O)-N(H)(C₁₋₆-алкила); N(H)-C(O)-N(C₁₋₆-алкила)₂; N(C₁₋₆-алкил)-C(O)-N(H)(C₁₋₆-алкила); N(C₁₋₆-алкил)-C(O)-N(C₁₋₆-алкила)₂; N(H)-S(O)₂-C₁₋₆-алкила; SCF₃; S-C₁₋₆-алкила; S(O)-C₁₋₆-алкила; S(O)₂-C₁₋₆-алкила; S(O)₂-NH₂; S(O)₂-N(H)(C₁₋₆-алкила); S(O)₂-N(C₁₋₆-алкила)₂; C₃₋₆-циклоалкила; C₁₋₄-алкилен-C₃₋₆-циклоалкила; 3-6-членного гетероциклоалкила; C₁₋₄-алкилен-(3-6-членного гетероциклоалкила); фенила или 5 или 6-членного гетероарила.

Предпочтительные заместители арила, фенила и 5- или 6-членного гетероарила выбраны из группы, состоящей из F; Cl; Br; I; CN; C₁₋₆-алкила; CF₃; CF₂H; CFH₂; C₁₋₄-алкилен-CF₃; C₁₋₄-алкилен-CF₂H; C₁₋₄-алкилен-CFH₂; OH; OCF₃; OCF₂H; OCFH₂; O-C₁₋₆-алкила; O-C₃₋₆-циклоалкила и C₃₋₆-циклоалкила; и конкретно предпочтительно F; Cl; Br; CN; CH₃; CH₂CH₃; CF₃; CF₂H; CFH₂; CH₂-CF₃; OH; OCF₃; OCF₂H; OCFH₂; O-CH₃; O-

циклопропила и циклопропила. В соответствии с настоящим вариантом осуществления каждый из арила, фенила и 5- или 6-членного гетероарила независимо друг от друга является предпочтительно незамещенным, моно-, ди- или тризамещенным, более предпочтительно незамещенным, монозамещенным или дизамещенным заместителем, выбранным из группы, состоящей из F; Cl; Br; I; CN; C₁₋₆-алкила; CF₃; CF₂H; CFH₂; C₁₋₄-алкилен-CF₃; C₁₋₄-алкилен-CF₂H; C₁₋₄-алкилен-CFH₂; OH; OCF₃; OCF₂H; OCFH₂; O-C₁₋₆-алкила; O-C_{3,6}-циклоалкила и C_{3,6}-циклоалкила.

В предпочтительном варианте осуществления соединение согласно настоящему изобретению имеет общую формулу (II) или (III)



В предпочтительном варианте осуществления X представляет собой NR⁷, и Z представляет собой N или CR⁹. Более предпочтительно X представляет собой NR⁷, и Z представляет собой CR⁹. В другом предпочтительном варианте осуществления X представляет собой N, и Z представляет собой NR⁷.

Более предпочтительно соединение согласно настоящему изобретению имеет общую формулу (II) или (III), где X представляет собой NR⁷, и Z представляет собой N или CR⁹, более предпочтительно CR⁹.

В предпочтительном варианте осуществления R¹ представляет собой H; C₁₋₆-алкил; C₃₋₆-циклоалкил; 3–6-членный гетероциклоалкил; фенил; или 5 или 6-членный гетероарил; где C₃₋₆-циклоалкил, 3–6-членный гетероциклоалкил, фенил и 5 или 6-членный гетероарил может необязательно быть соединен через C₁₋₄-алкиленовый мостик. В соответствии с данным вариантом осуществления предпочтительно C₁₋₆-алкил; C₃₋₆-циклоалкил; C₁₋₄-алкилен и 3–6-членный гетероциклоалкил в каждом случае независимо друг от друга незамещены или моно-, ди- или тризамещены одним или

более заместителями, выбранными из F; Cl; Br; I; CN; C₁₋₆-алкила; CF₃; CF₂H; CFH₂; CF₂Cl; CFCl₂; C(O)-NH₂; C(O)-N(H)(C₁₋₆-алкила); C(O)-N(C₁₋₆-алкила)₂; OH; ; OCF₃; OCF₂H; OCFH₂; ; O-C₁₋₆-алкила; O-C(O)-C₁₋₆-алкила; NH₂; N(H)(C₁₋₆-алкила); N(C₁₋₆-алкила)₂; N(H)-C(O)-C₁₋₆-алкила; N(H)-C(O)-O-C₁₋₆-алкила; SCF₃; SCF₂H; SCFH₂; S-C₁₋₆-алкила; S(O)-C₁₋₆-алкила; S(O)₂-C₁₋₆-алкила; ; S(O)₂-O-C₁₋₆-алкила; S(O)₂-NH₂; S(O)₂-N(H)(C₁₋₆-алкила); S(O)₂-N(C₁₋₆-алкила)₂; C₃₋₆-циклоалкила; 3-6-членного гетероциклоалкила; фенила; 5 или 6-членного гетероарила; O-C₃₋₆-циклоалкила; O-(3-6-членного гетероциклоалкила); O-фенила; O-(5 или 6-членного гетероарила); C(O)-C₃₋₆-циклоалкила; C(O)-(3-6-членного гетероциклоалкила); C(O)-фенила; C(O)-(5 или 6-членного гетероарила); S(O)₂-(C₃₋₆-циклоалкила); S(O)₂-(3-6-членного гетероциклоалкила); S(O)₂-фенила или S(O)₂-(5 или 6-членного гетероарила); более предпочтительно F; Cl; Br; I; CN; C₁₋₆-алкила; CF₃; CF₂H; CFH₂; C(O)-NH₂; C(O)-N(H)(C₁₋₆-алкила); C(O)-N(C₁₋₆-алкила)₂; OH; OCF₃; OCF₂H; OCFH₂; O-C₁₋₆-алкила; NH₂; N(H)(C₁₋₆-алкила); N(C₁₋₆-алкила)₂; SCF₃; SCF₂H; SCFH₂; S-C₁₋₆-алкила; S(O)-C₁₋₆-алкила; S(O)₂-C₁₋₆-алкила; C₃₋₆-циклоалкила; 3-6-членного гетероциклоалкила; фенила и 5 или 6-членного гетероарила; и конкретно предпочтительно F, CN, CH₃, CH₂CH₃, CF₃; CF₂H; CFH₂; C(O)-NH₂; C(O)-N(H)(CH₃); C(O)-N(CH₃)₂; OH, NH₂, OCH₃, SCH₃, S(O)₂(CH₃), S(O)(CH₃), N(CH₃)₂, циклопропила и оксетанила; и предпочтительно фенил и 5- или 6-членный гетероарил в каждом случае независимо друг от друга не замещены или моно-, ди- или тризамещены одним или более заместителями, выбранными из F; Cl; Br; I; CN; C₁₋₆-алкила; CF₃; CF₂H; CFH₂; C₁₋₄-алкилен-CF₃; C₁₋₄-алкилен-CF₂H; C₁₋₄-алкилен-CFH₂; C(O)-C₁₋₆-алкила; C(O)-OC₁₋₆-алкила; C(O)-; C(O)-NH₂; C(O)-N(H)(C₁₋₆-алкила); C(O)-N(C₁₋₆-алкила)₂; OH; OCF₃; OCF₂H; OCFH₂; O-C₁₋₆-алкила; O-C₃₋₆-циклоалкила; O-(3-6-членного гетероциклоалкила); NH₂; N(H)(C₁₋₆-алкил); N(C₁₋₆-алкила)₂; SCF₃; S-C₁₋₆-алкила; S(O)-C₁₋₆-алкила; S(O)₂-C₁₋₆-алкила; C₃₋₆-циклоалкила; C₁₋₄-алкилен-C₃₋₆-циклоалкила; 3-6-членного гетероциклоалкила; C₁₋₄-алкилен-(3-6-членного гетероциклоалкила); фенила или 5 или 6-членного гетероарила; более предпочтительно F; Cl; Br; I; CN; C₁₋₆-алкила; CF₃; CF₂H; CFH₂; C₁₋₄-алкилен-CF₃; C₁₋₄-алкилен-CF₂H; C₁₋₄-алкилен-CFH₂; OH; OCF₃; OCF₂H; OCFH₂; O-C₁₋₆-алкила; O-C₃₋₆-циклоалкила и C₃₋₆-циклоалкила; и конкретно предпочтительно F; Cl; Br; CN; CH₃; CH₂CH₃; CF₃; CF₂H; CFH₂; CH₂-CF₃; OH; OCF₃; OCF₂H; OCFH₂; O-CH₃; O-циклопропила и циклопропила.

В другом предпочтительном варианте осуществления R^1 представляет собой H; C_{1-4} -алкил; C_{3-6} -циклоалкил, необязательно соединенный C_{1-2} -алкиленовым мостиком; 3–6-членный гетероциклоалкил, необязательно соединенный C_{1-2} -алкиленовым мостиком; фенил, необязательно соединенный C_{1-2} -алкиленовым мостиком; или 5 или 6-членный гетероарил, необязательно соединенный C_{1-2} -алкиленовым мостиком;

предпочтительно где

C_{1-4} -алкил, C_{3-6} -циклоалкил и 3–6-членный гетероциклоалкил в каждом случае независимо друг от друга является незамещенным, моно-, ди- или тризамещенным одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из F, CN, CH_3 , CH_2CH_3 , CF_3 ; CF_2H ; CFH_2 ; $C(O)-NH_2$; $C(O)-N(H)(CH_3)$; $C(O)-N(CH_3)_2$; OH, NH_2 , OCH_3 , SCH_3 , $S(O)_2(CH_3)$, $S(O)(CH_3)$, $N(CH_3)_2$, циклопропила и оксетанила; и

C_{1-2} -алкилен является незамещенным; и

фенил и 5- или 6-членный гетероарил в каждом случае независимо друг от друга является незамещенным, моно-, ди- или тризамещенным одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из F; Cl; Br; CN; CH_3 ; CH_2CH_3 ; CF_3 ; CF_2H ; CFH_2 ; CH_2-CF_3 ; OH; OCF_3 ; OCF_2H ; $OCFH_2$; O- CH_3 ; O-циклопропила и циклопропила.

В еще одном предпочтительном варианте осуществления R^1 представляет собой H; CH_3 , CF_3 , CF_2H ; CFH_2 ; этил, н-пропил, 2-пропил, 1-пропинил, 2-пропинил, пропенил ($-CH_2CH=CH_2$, $-CH=CH-CH_3$, $-C(=CH_2)-CH_3$), н-бутил, 1-бутинил, 2-бутинил, 1-бутенил, 2-бутенил, изобутил, втор-бутил; трет-бутил; $(CH_2)_{1-2}OCH_3$; $(CH_2)_{1-2}OH$; $(CH_2)_{0-2}C(H)(OH)-(CH_2)_{0-2}CH_3$; $(CH_2)_{1-2}SCH_3$; $(CH_2)_{1-2}N(CH_3)_2$; $(CH_2)_{1-2}S(O)CH_3$; $(CH_2)_{1-2}S(O)_2CH_3$; $(CH_2)_{1-2}CN$; $(CH_2)_{0-2}C(H)(CN)-(CH_2)_{0-2}CH_3$; $(CH_2)_{0-2}$ -циклопропил, $(CH_2)_{0-2}$ -циклобутил, $(CH_2)_{0-2}$ -циклопентил и $(CH_2)_{0-2}$ -циклогексил; $(CH_2)_{0-2}$ -тетрагидропиранил, $(CH_2)_{0-2}$ -оксетанил, $(CH_2)_{0-2}$ -оксиранил, $(CH_2)_{0-2}$ -тетрагидрофуранил; $(CH_2)_{0-2}$ -фенил; $(CH_2)_{0-2}$ -пиридил, $(CH_2)_{0-2}$ -пиримидинил, $(CH_2)_{0-2}$ -пиридазинил, $(CH_2)_{0-2}$ -тиенил, $(CH_2)_{0-2}$ -оксазолил или $(CH_2)_{0-2}$ -тиазолил.

Предпочтительно R^2 представляет собой H; F; Cl; Br; CN; C_{1-6} -алкил; C_{3-6} -циклоалкил; O- C_{1-6} -алкил; $N(H)(C_{1-6}$ -алкил), $N(C_{1-6}$ -алкил) $_2$; $C(O)-C_{1-6}$ -алкил, $C(O)-O-C_{1-6}$ -алкил; $C(O)-NH_2$; $C(O)-N(H)(C_{1-6}$ -алкил); $C(O)-N(C_{1-6}$ -алкил) $_2$; O- C_{3-6} -циклоалкил; $N(H)(C_{3-6}$ -циклоалкил), $N(C_{1-6}$ -алкил)(C_{3-6} -циклоалкил); $C(O)-C_{3-6}$ -циклоалкил; $C(O)-O-C_{3-6}$ -

циклоалкил; C(O)-N(H)(C₃₋₆-циклоалкил) или C(O)-N(C₁₋₆-алкил)(C₃₋₆-циклоалкил); где C₃₋₆-циклоалкил может необязательно быть соединен через C₁₋₄-алкиленовый мостик.

5 В предпочтительном варианте осуществления R² представляет собой H; F; Cl; Br; CN; C₁₋₆-алкил; C₃₋₆-циклоалкил; O-C₁₋₆-алкил; C(O)-NH₂; C(O)-N(H)(C₁₋₆-алкил); C(O)-N(C₁₋₆-алкил)₂; C(O)-N(H)(C₃₋₆-циклоалкил) или C(O)-N(C₁₋₆-алкил)(C₃₋₆-циклоалкил); где C₃₋₆-циклоалкил может необязательно быть соединен через C₁₋₄-алкиленовый мостик;

предпочтительно где

10 C₁₋₆-алкил и C₃₋₆-циклоалкил в каждом случае независимо друг от друга является незамещенным, моно-, ди- или тризамещенным одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из F, CN, CH₃, CH₂CH₃, CF₃, CF₂H, CFH₂; C(O)-NH₂; C(O)-N(H)(CH₃); C(O)-N(CH₃)₂; OH, NH₂, OCH₃, SCH₃, S(O)₂(CH₃), S(O)(CH₃), N(CH₃)₂, циклопропила и оксетанила; и
15 C₁₋₄-алкилен является незамещенным.

В конкретном предпочтительном варианте осуществления R² представляет собой H; F; Cl; Br; CN; метил; этил; этенил (винил); н-пропил; 2-пропил; 1-пропинил; 2-пропинил; пропенил (-CH₂CH=CH₂; -CH=CH-CH₃; -C(=CH₂)-CH₃); н-бутил; изобутил; втор-бутил; трет-бутил; CF₃; CH₂CF₃; CHF₂; CH₂CHF₂; CH₂F; CH₂CH₂F; OCH₃; OCH₂CH₃; OC(H)(CH₃)₂; OCH₂CH₂CH₃; O-C(CH₃)₃; OCF₃; OCH₂CF₃; OCHF₂; OCH₂CHF₂; OCH₂F; OCH₂CH₂F; CH₂OH; CH₂CH₂OH; CH₂C(H)(OH)CH₃; CH₂CH₂CH₂OH; CH₂CH₂CH₂CH₂OH; C(CH₃)₂CH₂OH; C(O)-CH₃; C(O)-CH₂CH₃; C(O)-C(H)(CH₃)₂; C(O)-CH₂CH₂CH₃; C(O)-C(CH₃)₃; циклопропил; циклобутил; циклопентил; циклогексил; CH₂-циклопропил; CH₂-циклобутил; CH₂-циклопентил; CH₂-циклогексил; О-циклопропил; О-циклобутил; О-циклопентил; О-циклогексил; C(O)-циклопропил; C(O)-циклобутил; C(O)-циклопентил; C(O)-циклогексили или C(O)-NH₂.

25

Предпочтительно R³ представляет собой H; F; Cl; Br; CN; C₁₋₆-алкил; C₃₋₆-циклоалкил; О-С₁₋₆-алкил; N(H)(C₁₋₆-алкил), N(C₁₋₆-алкил)₂; C(O)-C₁₋₆-алкил; C(O)-O-C₁₋₆-алкил; C(O)-NH₂; C(O)-N(H)(C₁₋₆-алкил); C(O)-N(C₁₋₆-алкил)₂; О-С₃₋₆-циклоалкил; N(H)(C₃₋₆-циклоалкил), N(C₁₋₆-алкил)(C₃₋₆-циклоалкил); C(O)-С₃₋₆-циклоалкил; C(O)-O-С₃₋₆-

30

циклоалкил; C(O)-N(H)(C₃₋₆-циклоалкил) или C(O)-N(C₁₋₆-алкил)(C₃₋₆-циклоалкил); где C₃₋₆-циклоалкил может необязательно быть соединен через C₁₋₄-алкиленовый мостик.

5 В предпочтительном варианте осуществления R³ представляет собой H; F; Cl; Br; CN; C₁₋₆-алкил; C₃₋₆-циклоалкил; O-C₁₋₆-алкил; C(O)-NH₂; C(O)-N(H)(C₁₋₆-алкил); C(O)-N(C₁₋₆-алкил)₂; C(O)-N(H)(C₃₋₆-циклоалкил) или C(O)-N(C₁₋₆-алкил)(C₃₋₆-циклоалкил); где C₃₋₆-циклоалкил может необязательно быть соединен через C₁₋₄-алкиленовый мостик;

предпочтительно где

10 C₁₋₆-алкил и C₃₋₆-циклоалкил в каждом случае независимо друг от друга является незамещенным, моно-, ди- или тризамещенным одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из F, CN, CH₃, CH₂CH₃, CF₃, CF₂H, CFH₂; C(O)-NH₂; C(O)-N(H)(CH₃); C(O)-N(CH₃)₂; OH, NH₂, OCH₃, SCH₃, S(O)₂(CH₃), S(O)(CH₃), N(CH₃)₂, циклопропила и оксетанила; и
15 C₁₋₄-алкилен является незамещенным.

В конкретном предпочтительном варианте осуществления R³ представляет собой H; F; Cl; Br; CN; метил; этил; этенил (винил); н-пропил; 2-пропил; 1-пропинил; 2-пропинил; пропенил (-CH₂CH=CH₂; -CH=CH-CH₃; -C(=CH₂)-CH₃); н-бутил; изобутил; втор-бутил; трет-бутил; CF₃; CH₂CF₃; CHF₂; CH₂CHF₂; CH₂F; CH₂CH₂F; OCH₃; OCH₂CH₃; OC(H)(CH₃)₂; OCH₂CH₂CH₃; O-C(CH₃)₃; OCF₃; OCH₂CF₃; OCHF₂; OCH₂CHF₂; OCH₂F; OCH₂CH₂F; CH₂OH; CH₂CH₂OH; CH₂C(H)(OH)CH₃; CH₂CH₂CH₂OH; CH₂CH₂CH₂CH₂OH; C(CH₃)₂CH₂OH; C(O)-CH₃; C(O)-CH₂CH₃; C(O)-C(H)(CH₃)₂; C(O)-CH₂CH₂CH₃; C(O)-C(CH₃)₃; циклопропил; циклобутил; циклопентил; циклогексил; СН₂-циклопропил; СН₂-циклобутил; СН₂-циклопентил; СН₂-циклогексил; О-циклопропил; О-циклобутил; О-циклопентил; О-циклогексил; С(О)-циклопропил; С(О)-циклобутил; С(О)-циклопентил; С(О)-циклогексил; С(О)-NH₂.

20
25

В предпочтительном варианте осуществления

30 R² представляет собой H; F; Cl; Br; CN; C₁₋₆-алкил; C₃₋₆-циклоалкил; O-C₁₋₆-алкил; C(O)-NH₂; C(O)-N(H)(C₁₋₆-алкил); C(O)-N(C₁₋₆-алкил)₂; C(O)-N(H)(C₃₋₆-циклоалкил) или C(O)-N(C₁₋₆-алкил)(C₃₋₆-циклоалкил);

где С₃₋₆-циклоалкил может необязательно быть соединен через С₁₋₄-алкиленовый мостик; и/или

5 R³ представляет собой H; F; Cl; Br; CN; С₁₋₆-алкил; С₃₋₆-циклоалкил; О-С₁₋₆-алкил; С(О)-NH₂; С(О)-N(H)(С₁₋₆-алкил); С(О)-N(С₁₋₆-алкил)₂; С(О)-N(H)(С₃₋₆-циклоалкил) или С(О)-N(С₁₋₆-алкил)(С₃₋₆-циклоалкил);

где С₃₋₆-циклоалкил может необязательно быть соединен через С₁₋₄-алкиленовый мостик.

10 В соответствии с настоящим изобретением R⁴ представляет собой F или Cl.

15 В соответствии с настоящим изобретением R⁵ и R⁶ представляет собой независимо друг от друга H или незамещенный С₁₋₄-алкил. Предпочтительно R⁵ и R⁶ представляет собой независимо друг от друга H, CH₃, CH₂CH₃; CH₂CH₂CH₃, CH(CH₃)₂ или CH₂CH₂CH₂CH₃, более предпочтительно H, CH₃, CH₂CH₃ или CH₂CH₂CH₃; еще более предпочтительно H, CH₃ или CH₂CH₃; наиболее предпочтительно H или CH₃. В конкретном предпочтительном варианте осуществления R⁵ и R⁶ оба представляют собой CH₃.

20 В конкретном предпочтительном варианте осуществления соединение согласно настоящему изобретению имеет общую формулу (II) или (III), где X представляет собой NR⁷ и Z представляет собой N или CR⁹, более предпочтительно CR⁹, и где R⁵ и R⁶ оба представляют собой CH₃.

25 В предпочтительном варианте осуществления по меньшей мере один из R¹, R², R³, R⁵ и R⁶ не представляет собой H. Более предпочтительно оба R⁵ и R⁶ не представляют собой H и по меньшей мере один из R¹, R² и R³ не представляет собой H. В предпочтительном варианте осуществления оба R⁵ и R⁶ не представляют собой H и один из R¹, R² и R³ не представляет собой H. В другом предпочтительном варианте осуществления оба R⁵ и R⁶ не представляют собой H и два из R¹, R² и R³ не представляют собой H. В еще одном предпочтительном варианте осуществления R¹, R², R³, R⁵ и R⁶ не представляют собой H.

30 В особенно предпочтительном варианте осуществления

- соединение согласно настоящему изобретению имеет общую формулу (II) или (III);

и/или

- X представляет собой NR^7 и Z представляет собой N или CR^9 ; и/или

- R^5 и R^6 оба представляют собой метил; и/или

5 - по меньшей мере один из R^1 , R^2 и R^3 не представляет собой H.

В соответствии с настоящим изобретением R^7 представляет собой H или $L-R^8$.

10 В предпочтительном варианте осуществления R^7 представляет собой H. В соответствии с данным вариантом осуществления предпочтительно X представляет собой NH и Z представляет собой N или CR^9 ; или X представляет собой N и Z представляет собой NH. Более предпочтительно X представляет собой NH и Z представляет собой CR^9 .

15 Еще далее согласно данному варианту осуществления предпочтительно соединение согласно настоящему изобретению имеет общую формулу (II) или (III), где X представляет собой NH и Z представляет собой N или CR^9 , более предпочтительно CR^9 .

20 В другом предпочтительном варианте осуществления R^7 не представляет собой H. Согласно этому предпочтительному варианту осуществления R^7 представляет собой $L-R^8$.

25 В предпочтительном варианте осуществления L представляет собой связь; $S(O)$; $S(O)_2$; C_{1-4} -алкилен; $C(O)$; C_{1-4} -алкилен- $C(O)$; $C(O)-O$; C_{1-4} -алкилен- $C(O)-O$; C_{1-4} -алкилен-N(H)- $C(O)$; C_{1-4} -алкилен-N(C_{1-6} -алкил)- $C(O)$; C_{1-4} -алкилен-N(H)- $C(O)-O$ или C_{1-4} -алкилен-N(C_{1-6} -алкил)- $C(O)-O$. В соответствии с данным вариантом осуществления C_{1-4} -алкилен и C_{1-6} -алкил предпочтительно являются незамещенными.

30 Более предпочтительно L представляет собой связь; $S(O)$; $S(O)_2$; C_{1-4} -алкилен; $C(O)$; C_{1-4} -алкилен- $C(O)$; $C(O)-O$; C_{1-4} -алкилен- $C(O)-O$; C_{1-4} -алкилен-N(H)- $C(O)$ или C_{1-4} -алкилен-N(H)- $C(O)-O$; еще более предпочтительно связь $S(O)$; $S(O)_2$; CH_2 ; CH_2CH_2 ; $C(CH_3)_2$; $CH_2CH_2CH_2$; $C(O)$; $CH_2-C(O)$; $CH_2CH_2-C(O)$; $CH_2CH_2CH_2-C(O)$; $C(CH_3)_2-C(O)$; $C(O)-O$; $CH_2-C(O)-O$; $CH_2CH_2-C(O)-O$; $CH_2CH_2CH_2-C(O)-O$; $C(CH_3)_2-C(O)-O$; $CH_2-N(H)-C(O)$; $CH_2CH_2-N(H)-C(O)$; $C(CH_3)_2-N(H)-C(O)$; $CH_2CH_2CH_2-N(H)-C(O)$; $CH_2-N(H)-C(O)-$

O; $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-N(H)-C(O)-O}$; $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{-N(H)-C(O)-O}$ или $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-N(H)-C(O)-O}$; наиболее предпочтительно связь; S(O)_2 ; CH_2 ; C(O) ; C(O)-O ; $\text{CH}_2\text{-C(O)-O}$; $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-C(O)-O}$; $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-N(H)-C(O)}$ или $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-N(H)-C(O)-O}$.

- 5 В предпочтительном варианте осуществления R^8 представляет собой C_{1-6} -алкил; C_{3-6} -циклоалкил или 3–6-членный гетероциклоалкил;
 где C_{3-6} -циклоалкил и 3–6-членный гетероциклоалкил могут необязательно быть соединены через C_{1-4} -алкиленовый мостик; и предпочтительно где C_{1-6} -алкил; C_{3-6} -циклоалкил и 3–6-членный гетероциклоалкил в каждом случае независимо друг от
 10 друга не замещены или моно- или полизамещены одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из F; Cl; Br; I; CN; C_{1-6} -алкила; CF_3 ; CF_2H ; CFH_2 ; C(O)-NH_2 ; $\text{C(O)-N(H)(C}_{1-6}\text{-алкила)}$; $\text{C(O)-N(C}_{1-6}\text{-алкила)}_2$; OH; OCF_3 ; OCF_2H ; OCFH_2 ; O- C_{1-6} -алкила; NH_2 ; $\text{N(H)(C}_{1-6}\text{-алкила)}$; $\text{N(C}_{1-6}\text{-алкила)}_2$; SCF_3 ; SCF_2H ; SCFH_2 ; S- C_{1-6} -алкила; S(O)-C_{1-6} -алкила; $\text{S(O)}_2\text{-C}_{1-6}$ -алкила; C_{3-6} -циклоалкила; 3–6-членного
 15 гетероциклоалкила; фенила и 5 или 6-членного гетероарила.

Более предпочтительно R^8 представляет собой

- C_{1-6} -алкил выбран из группы, состоящей из метила, этила, этенил (винила), н-пропила, 2-пропила, н-бутила, изобутила, втор-бутила, трет-бутила, н-пентила, 2-пентила, 3-
 20 пентила, 2-метилбутила, 3-метилбутила, 3-метилбут-2-ила, 2-метилбут-2-ила, 2,2-диметилпропила, н-гексила, 2-гексила, 3-гексила, 2-метилпентила, 4-метилпентила, 4-метилпент-2-ила, 2-метилпент-2-ила, 3,3-диметилбутила, 3,3-диметилбут-2-ила, 3-метилпентила, 3-метилпент-2-ила и 3-метилпент-3-ила; предпочтительно из метила, этила, этенила (винила), н-пропила, 2-пропила, 1-пропина, 2-пропина, пропенила
 25 ($-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$, $-\text{C}(=\text{CH}_2)-\text{CH}_3$), н-бутила, 1-бутина, 2-бутина, 1-бутенила, 2-бутенила, изобутила, втор-бутила и трет-бутила.

C_{3-6} -циклоалкил, который выбран из группы, состоящей из циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила, циклопентенила и циклогексенила; предпочтительно циклопропила, циклобутила, циклопентила и циклогексила;

- 30 или

3–6-членные гетероциклоалкильные группы выбраны из группы, состоящей из тетрагидропиранила, оксетанила, оксиранила, тетрагидрофуранила, тиазолидинила,

тетрагидротиофенила, тетрагидропиридинила, тиоморфолинила, морфолинила, пирролидинила, 4-метилпиперазинила, морфолинонила, азетидинила, азиридинила, дитиоланила, дигидропирролила, диоксанила, диоксоланила, дигидропиридинила, дигидрофуранила, дигидроизоксазолила, дигидрооксазолила, имидазолидинила, изоксазолидинила, оксазолидинила, пиперазинила, пиперидинила, пиразолидинила, пиранила, тетрагидропирролила, дигидроиндолинила, дигидроизоиндолила и тетрагидроиндолинила; предпочтительно тетрагидропиранила, оксетанила, оксиранила и тетрагидрофуранила;

где C_{3-6} -циклоалкил и 3–6-членный гетероциклоалкил могут необязательно быть соединены через C_{1-4} -алкиленовый мостик; и

где C_{1-6} -алкил, C_{3-6} -циклоалкил и 3–6-членный гетероциклоалкил в каждом случае независимо друг от друга не замещены или моно- или полизамещены одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из F, CN, CH_3 , CH_2CH_3 , CF_3 , CF_2H , CFH_2 , $C(O)-NH_2$, $C(O)-N(H)(CH_3)$, $C(O)-N(CH_3)_2$, OH, NH_2 , OCH_3 , SCH_3 , $S(O)_2(CH_3)$, $S(O)(CH_3)$, $N(CH_3)_2$, циклопропила и оксетанила.

Более предпочтительно R^8 представляет собой метил, этил, н-пропил, 2-пропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, CF_3 , CHF_2 , CH_2F , CH_2CF_3 , CH_2CHF_2 , CH_2CH_2F , $CHFCH_3$, $CHFCH_2F$, $CHFCHF_2$, $CHFCH_2F$, CF_2CH_3 , CF_2CH_2F , CF_2CHF_2 , CF_2CF_3 , $CH_2CH_2CF_3$, $CH_2CH_2CHF_2$, $CH_2CH_2CH_2F$, CH_2CHFCH_3 , CH_2CHFCH_2F , $CH_2CHFCHF_2$, CH_2CHFCH_2F , $CH_2CF_2CH_3$, $CH_2CF_2CH_2F$, $CH_2CF_2CHF_2$, $CH_2CF_2CF_3$, CH_2OH , CH_2CH_2OH , $C(H)(OH)CH_3$, $CH_2CH_2CH_2OH$, $C(CH_3)_2OH$, $C(H)(OH)CH_2CH_3$, $C(H)(CH_3)-CH_2OH$, $CH_2C(H)(OH)-CH_3$, $CH_2CH_2CH_2CH_2OH$, $CH_2CH_2C(H)(OH)CH_3$, $CH_2C(H)(OH)CH_2CH_3$, $C(H)(OH)CH_2CH_2CH_3$, $CH_2-C(CH_3)_2-OH$, $C(CH_3)_2CH_2OH$, $C(H)(OH)CH_2CF_3$, $C(H)(OH)CH_2CHF_2$, $C(H)(OH)CH_2CH_2F$, $CH_2C(H)(OH)-CF_3$, $CH_2C(H)(OH)-CHF_2$, $CH_2C(H)(OH)-CH_2F$, CH_2OCH_3 , $CH_2CH_2OCH_3$, $C(H)(CH_3)-OCH_3$, $CH_2CH_2CH_2OCH_3$, $C(CH_3)_2OCH_3$, $C(H)(OCH_3)CH_2CH_3$, $C(H)(CH_3)-CH_2OCH_3$, $CH_2C(H)(OCH_3)-CH_3$, $CH_2CH_2CH_2CH_2OCH_3$, $CH_2CH_2C(H)(OCH_3)CH_3$, $CH_2C(H)(OCH_3)CH_2CH_3$, $C(H)(OCH_3)CH_2CH_2CH_3$, $CH_2-C(CH_3)_2-OCH_3$, $C(CH_3)_2CH_2OCH_3$, CH_2NH_2 , $CH_2CH_2NH_2$, $CH_2CH_2CH_2NH_2$, $C(CH_3)_2NH_2$, $C(H)(NH_2)CH_2CH_3$, $C(H)(CH_3)-CH_2NH_2$, $CH_2C(H)(NH_2)-CH_3$, $CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$, $CH_2CH_2C(H)(NH_2)CH_3$, $CH_2C(H)(NH_2)CH_2CH_3$, $C(H)(NH_2)CH_2CH_2CH_3$, $CH_2-C(CH_3)_2-NH_2$, $C(CH_3)_2CH_2NH_2$, $CH_2N(CH_3)_2$, $CH_2CH_2N(CH_3)_2$, $CH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$,

$C(CH_3)_2N(CH_3)_2$, $C(H)(N(CH_3)_2)CH_2CH_3$, $C(H)(CH_3)-CH_2N(CH_3)_2$, $CH_2C(H)(N(CH_3)_2)-CH_3$, $CH_2CH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$, $CH_2CH_2C(H)(N(CH_3)_2)CH_3$, $CH_2C(H)(N(CH_3)_2)CH_2CH_3$, $C(H)(N(CH_3)_2)CH_2CH_2CH_3$, $CH_2-C(CH_3)_2-N(CH_3)_2$, $C(CH_3)_2CH_2N(CH_3)_2$, $CH_2-C(O)N(CH_3)_2$, $CH_2CH_2-C(O)N(CH_3)_2$, $CH_2CH_2CH_2-C(O)N(CH_3)_2$, $C(CH_3)_2-C(O)N(CH_3)_2$,
 5 $C(H)(C(O)N(CH_3)_2)CH_2CH_3$, $C(H)(CH_3)-CH_2-C(O)N(CH_3)_2$, $CH_2C(H)(C(O)N(CH_3)_2)-CH_3$, $CH_2CH_2CH_2CH_2-C(O)N(CH_3)_2$, $CH_2CH_2C(H)(C(O)N(CH_3)_2)CH_3$, $CH_2C(H)(C(O)N(CH_3)_2)CH_2CH_3$, $C(H)(C(O)N(CH_3)_2)CH_2CH_2CH_3$, $CH_2-C(CH_3)_2-C(O)N(CH_3)_2$, $C(CH_3)_2CH_2-C(O)N(CH_3)_2$, $(CH_2)_{0-2}$ -циклопропил, $(CH_2)_{0-2}$ -циклобутил, $(CH_2)_{0-2}$ -циклопентил, $(CH_2)_{0-2}$ -циклогексил, $(CH_2)_{0-2}$ -тетрагидропиранил, $(CH_2)_{0-2}$ -оксетанил, $(CH_2)_{0-2}$ -оксиранил или $(CH_2)_{0-2}$ -тетрагидрофуранил.
 10

Предпочтительные варианты реализации (от E1 до E45) охватывают те, в которых L и R⁸ имеют значение, указанное в таблице ниже:

| | L | R ⁸ | | L | R ⁸ |
|-----------------|--|--|------------|---|--|
| E1 | связь | (CH ₂) ₀₋₆ -C ₁₋₁₀ -алкил | E24 | C ₁₋₆ -алкилен- C(O)-O | (CH ₂) ₀₋₆₋₃₋₇ - членный гетероциклоалкил |
| E2 | связь | (CH ₂) ₀₋₆ -C ₃₋₁₀ - циклоалкил | E25 | C ₁₋₆ -алкилен- N(H)-C(O) | (CH ₂) ₀₋₆ -C ₁₋₁₀ -алкил |
| E3 | связь | (CH ₂) ₀₋₆₋₃₋₇ - членный гетероциклоалкил | E26 | C ₁₋₆ -алкилен- N(H)-C(O) | (CH ₂) ₀₋₆ -C ₃₋₁₀ - циклоалкил |
| E4 | S(O) | (CH ₂) ₀₋₆ -C ₁₋₁₀ -алкил | E27 | C ₁₋₆ -алкилен- N(H)-C(O) | (CH ₂) ₀₋₆₋₃₋₇ - членный гетероциклоалкил |
| E5 | S(O) | (CH ₂) ₀₋₆ -C ₃₋₁₀ - циклоалкил | E28 | C ₁₋₆ -алкилен-N(C _{1- 10} -алкил)-C(O) | (CH ₂) ₀₋₆ -C ₁₋₁₀ -алкил |
| E6 | S(O) | (CH ₂) ₀₋₆₋₃₋₇ - членный гетероциклоалкил | E29 | C ₁₋₆ -алкилен-N(C _{1- 10} -алкил)-C(O) | (CH ₂) ₀₋₆ -C ₃₋₁₀ - циклоалкил |
| E7 | S(O) ₂ | (CH ₂) ₀₋₆ -C ₁₋₁₀ -алкил | E30 | C ₁₋₆ -алкилен-N(C _{1- 10} -алкил)-C(O) | (CH ₂) ₀₋₆₋₃₋₇ - членный гетероциклоалкил |
| E8 | S(O) ₂ | (CH ₂) ₀₋₆ -C ₃₋₁₀ - циклоалкил | E31 | C ₁₋₆ -алкилен- N(H)-C(O)-O | (CH ₂) ₀₋₆ -C ₁₋₁₀ -алкил |
| E9 | S(O) ₂ | (CH ₂) ₀₋₆₋₃₋₇ - членный гетероциклоалкил | E32 | C ₁₋₆ -алкилен- N(H)-C(O)-O | (CH ₂) ₀₋₆ -C ₃₋₁₀ - циклоалкил |
| E1 0 | C ₁₋₆ - алкилен | (CH ₂) ₀₋₆ -C ₁₋₁₀ -алкил | E33 | C ₁₋₆ -алкилен- N(H)-C(O)-O | (CH ₂) ₀₋₆₋₃₋₇ - членный гетероциклоалкил |
| E1 1 | C ₁₋₆ - алкилен | (CH ₂) ₀₋₆ -C ₃₋₁₀ - циклоалкил | E34 | C ₁₋₆ -алкилен-N(C _{1- 10} -алкил)-C(O)-O | (CH ₂) ₀₋₆ -C ₁₋₁₀ -алкил |
| E1 2 | C ₁₋₆ - алкилен | (CH ₂) ₀₋₆₋₃₋₇ - членный гетероциклоалкил | E35 | C ₁₋₆ -алкилен-N(C _{1- 10} -алкил)-C(O)-O | (CH ₂) ₀₋₆ -C ₃₋₁₀ - циклоалкил |
| E1 3 | C(O) | (CH ₂) ₀₋₆ -C ₁₋₁₀ -алкил | E36 | C ₁₋₆ -алкилен-N(C _{1- 10} -алкил)-C(O)-O | (CH ₂) ₀₋₆₋₃₋₇ - членный гетероциклоалкил |
| E1 4 | C(O) | (CH ₂) ₀₋₆ -C ₃₋₁₀ - циклоалкил | E37 | O | (CH ₂) ₀₋₆ -C ₁₋₁₀ -алкил |
| E1 5 | C(O) | (CH ₂) ₀₋₆₋₃₋₇ - членный гетероциклоалкил | E38 | O | (CH ₂) ₀₋₆ -C ₃₋₁₀ - циклоалкил |
| E1 6 | C ₁₋₆ - алкилен- C(O) | (CH ₂) ₀₋₆ -C ₁₋₁₀ -алкил | E39 | O | (CH ₂) ₀₋₆₋₃₋₇ - членный гетероциклоалкил |
| E1 7 | C ₁₋₆ - алкилен- | (CH ₂) ₀₋₆ -C ₃₋₁₀ - циклоалкил | E40 | NH | (CH ₂) ₀₋₆ -C ₁₋₁₀ -алкил |

| | L | R ⁸ | | L | R ⁸ |
|-----------------|----------------------------------|--|------------|-----------------------------|--|
| | C(O) | | | | |
| E1 8 | C ₁₋₆ -алкилен-C(O) | (CH ₂) ₀₋₆ -3-7-членный гетероциклоалкил | E41 | NH | (CH ₂) ₀₋₆ -C ₃₋₁₀ -циклоалкил |
| E1 9 | C(O)-O | (CH ₂) ₀₋₆ -C ₁₋₁₀ -алкил | E42 | NH | (CH ₂) ₀₋₆ -3-7-членный гетероциклоалкил |
| E2 0 | C(O)-O | (CH ₂) ₀₋₆ -C ₃₋₁₀ -циклоалкил | E43 | N(C ₁₋₁₀ -алкил) | (CH ₂) ₀₋₆ -C ₁₋₁₀ -алкил |
| E2 1 | C(O)-O | (CH ₂) ₀₋₆ -3-7-членный гетероциклоалкил | E44 | N(C ₁₋₁₀ -алкил) | (CH ₂) ₀₋₆ -C ₃₋₁₀ -циклоалкил |
| E2 2 | C ₁₋₆ -алкилен-C(O)-O | (CH ₂) ₀₋₆ -C ₁₋₁₀ -алкил | E45 | N(C ₁₋₁₀ -алкил) | (CH ₂) ₀₋₆ -3-7-членный гетероциклоалкил |
| E2 3 | C ₁₋₆ -алкилен-C(O)-O | (CH ₂) ₀₋₆ -C ₃₋₁₀ -циклоалкил | | | |

Предпочтительно

- L представляет собой связь; S(O); S(O)₂; C₁₋₄-алкилен; C(O); C₁₋₄-алкилен-C(O); C(O)-O; C₁₋₄-алкилен-C(O)-O; C₁₋₄-алкилен-N(H)-C(O); C₁₋₄-алкилен-N(C₁₋₆-алкил)-C(O); C₁₋₄-алкилен-N(H)-C(O)-O или C₁₋₄-алкилен-N(C₁₋₆-алкил)-C(O)-O; и
- R⁸ представляет собой C₁₋₆-алкил; C₃₋₆-циклоалкил или 3-6-членный гетероциклоалкил; где C₃₋₆-циклоалкил и 3-6-членный гетероциклоалкил могут необязательно быть соединены через C₁₋₄-алкиленовый мостик.

- 10 В особенно предпочтительном варианте осуществления

L представляет собой связь; S(O); S(O)₂; C₁₋₄-алкилен; C(O); C₁₋₄-алкилен-C(O); C(O)-O; C₁₋₄-алкилен-C(O)-O; C₁₋₄-алкилен-N(H)-C(O) или C₁₋₄-алкилен-N(H)-C(O)-O;

R⁸ представляет собой C₁₋₆-алкил; C₃₋₆-циклоалкил или 3-6-членный гетероциклоалкил; где C₃₋₆-циклоалкил и 3-6-членный гетероциклоалкил могут необязательно быть соединены через C₁₋₄-алкиленовый мостик.

Более предпочтительно

- L представляет собой связь; S(O); S(O)₂; C₁₋₄-алкилен; C(O); C₁₋₄-алкилен-C(O); C(O)-O; C₁₋₄-алкилен-C(O)-O; C₁₋₄-алкилен-N(H)-C(O) или C₁₋₄-алкилен-N(H)-C(O)-O; еще более предпочтительно связь S(O); S(O)₂; CH₂; CH₂CH₂; C(CH₃)₂; CH₂CH₂CH₂;

$C(O)$; $CH_2-C(O)$; $CH_2CH_2-C(O)$; $CH_2CH_2CH_2-C(O)$; $C(CH_3)_2-C(O)$; $C(O)-O$; CH_2-
 $C(O)-O$; $CH_2CH_2-C(O)-O$; $CH_2CH_2CH_2-C(O)-O$; $C(CH_3)_2-C(O)-O$; $CH_2-N(H)-C(O)$;
 $CH_2CH_2-N(H)-C(O)$; $C(CH_3)_2-N(H)-C(O)$; $CH_2CH_2CH_2-N(H)-C(O)$; $CH_2-N(H)-C(O)-$
 O ; $CH_2CH_2-N(H)-C(O)-O$; $C(CH_3)_2-N(H)-C(O)-O$ или $CH_2CH_2CH_2-N(H)-C(O)-O$;
 5 наиболее предпочтительно связь; $S(O)_2$; CH_2 ; $C(O)$; $C(O)-O$; $CH_2-C(O)-O$; CH_2CH_2-
 $C(O)-O$; $CH_2CH_2-N(H)-C(O)$ или $CH_2CH_2-N(H)-C(O)-O$; и

R^8 представляет собой C_{1-6} -алкил; C_{3-6} -циклоалкил или 3–6-членный гетероциклоалкил;
 где C_{3-6} -циклоалкил и 3–6-членный гетероциклоалкил могут необязательно быть
 соединены через C_{1-4} -алкиленовый мостик; и предпочтительно где C_{1-6} -алкил; C_{3-}
 10 6 -циклоалкил и 3–6-членный гетероциклоалкил в каждом случае независимо друг
 от друга не замещены или моно- или полизамещены одним или более
 заместителями, выбранными из группы, состоящей из F; Cl; Br; I; CN; C_{1-6} -алкила;
 CF_3 ; CF_2H ; CFH_2 ; $C(O)-NH_2$; $C(O)-N(H)(C_{1-6}$ -алкила); $C(O)-N(C_{1-6}$ -алкила) $_2$; OH;
 OCF_3 ; OCF_2H ; $OCFH_2$; O- C_{1-6} -алкила; NH_2 ; $N(H)(C_{1-6}$ -алкила); $N(C_{1-6}$ -алкила) $_2$;
 15 SCF_3 ; SCF_2H ; $SCFH_2$; S- C_{1-6} -алкила; $S(O)-C_{1-6}$ -алкила; $S(O)_2-C_{1-6}$ -алкила; C_{3-6} -
 циклоалкила; 3–6-членного гетероциклоалкила; фенила и 5 или 6-членного
 гетероарила.

Предпочтительно R^9 представляет собой H; F; Cl; Br; I; CN; C_{1-6} -алкил; C_{3-6} -
 20 циклоалкил, 3–6-членный гетероциклоалкил; $S(O)-(C_{1-6}$ -алкил); $S(O)-(C_{3-6}$ -циклоалкил);
 $S(O)-(3-6-членный гетероциклоалкил)$; $S(O)_2-(C_{1-6}$ -алкил); $S(O)_2-(C_{3-6}$ -циклоалкил);
 $S(O)_2-(3-6-членный гетероциклоалкил)$; $P(O)-(C_{1-6}$ -алкил) $_2$; $P(O)(C_{1-6}$ -алкил)(C_{3-6} -
 циклоалкил); $P(O)(C_{1-6}$ -алкил)(3–6-членный гетероциклоалкил); $P(O)-(O-C_{1-6}$ -алкил) $_2$;
 $P(O)(O-C_{1-6}$ -алкил)(O- C_{3-6} -циклоалкил); $P(O)(O-C_{1-6}$ -алкил)(O-(3–6-членный
 25 гетероциклоалкил)); O- C_{1-6} -алкил; S- C_{1-6} -алкил; $N(H)(C_{1-6}$ -алкил), $N(C_{1-6}$ -алкил) $_2$; $C(O)-$
 C_{1-6} -алкил; $C(O)-O-C_{1-6}$ -алкил; $C(O)-NH_2$; $C(O)-N(H)(C_{1-6}$ -алкил); $C(O)-N(C_{1-6}$ -алкил) $_2$;
 O- C_{3-6} -циклоалкил; $N(H)(C_{3-6}$ -циклоалкил), $N(C_{1-6}$ -алкил)(C_{3-6} -циклоалкил); $C(O)-C_{3-6}$ -
 циклоалкил; $C(O)-O-C_{3-6}$ -циклоалкил; $C(O)-N(H)(C_{3-6}$ -циклоалкил); $C(O)-N(C_{1-6}$ -
 алкил)(C_{3-6} -циклоалкил); O-(3–6-членный гетероциклоалкил); $N(H)(3-6-членный$
 30 гетероциклоалкил), $N(C_{1-6}$ -алкил)(3–6-членный гетероциклоалкил); $C(O)-3-6-членный$
 гетероциклоалкил; $C(O)-O-(3-6-членный гетероциклоалкил)$; $C(O)-N(H)(3-6-членный$
 гетероциклоалкил) или $C(O)-N(C_{1-6}$ -алкил)(3–6-членный гетероциклоалкил);

где C₃₋₆-циклоалкил и 3–6-членный гетероциклоалкил могут необязательно быть соединены через C₁₋₄-алкиленовый мостик;

предпочтительно где C₁₋₆-алкил, C₃₋₆-циклоалкил и 3–6-членный гетероциклоалкил в каждом случае является незамещенным.

5

Более предпочтительно R⁹ представляет собой H; F; Cl; Br; I; CN; метил, этил, н-пропил, 2-пропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, CF₃, CHF₂, CH₂F, CH₂CF₃, CH₂CHF₂, CH₂CH₂F, циклопропил, циклобутил, тетрагидропиранил, оксетанил, оксиранил, тетрагидрофуранил, S(O)-(CH₃); S(O)-(CH₂CH₃); S(O)-((CH₂)₀₋₂-циклопропил); S(O)-((CH₂)₀₋₂-циклобутил); S(O)-((CH₂)₀₋₂-циклопентил); S(O)-((CH₂)₀₋₂-циклогексил); S(O)-((CH₂)₀₋₂-тетрагидропиранил), S(O)-((CH₂)₀₋₂-оксетанил), S(O)-((CH₂)₀₋₂-оксиранил), S(O)-((CH₂)₀₋₂-тетрагидрофуранил), S(O)₂-(CH₃); S(O)₂-(CH₂CH₃); S(O)₂-((CH₂)₀₋₂-циклопропил); S(O)₂-((CH₂)₀₋₂-циклобутил); S(O)₂-((CH₂)₀₋₂-циклопентил); S(O)₂-((CH₂)₀₋₂-циклогексил); S(O)₂-((CH₂)₀₋₂-тетрагидропиранил), S(O)₂-((CH₂)₀₋₂-оксетанил), S(O)₂-((CH₂)₀₋₂-оксиранил), S(O)₂-((CH₂)₀₋₂-тетрагидрофуранил), O-CH₃, O-CH₂CH₃, O-CH₂CH₂CH₃, O-C(H)(CH₃)₂, N(H)(CH₃), N(H)(CH₂CH₃), N(CH₃)₂ или N(CH₃)(CH₂CH₃).

10

15

20

В конкретном предпочтительном варианте осуществления R⁹ представляет собой H; F; CN; метил; этил; н-пропил; 2-пропил; CF₃; CH₂CF₃; CHF₂; CH₂CHF₂; CH₂F; CH₂CH₂F; S(O)-CH₃; S(O)-CH₂CH₃; S(O)-CH₂CH₂CH₃; S(O)-CH(CH₃)₂; S(O)₂-CH₃; S(O)₂-CH₂CH₃; S(O)₂-CH₂CH₂CH₃ или S(O)₂-CH(CH₃)₂.

25

30

Предпочтительно R¹⁰ представляет собой H; F; Cl; Br; I; CN; C₁₋₆-алкил; C₃₋₆-циклоалкил, 3–6-членный гетероциклоалкил; S(O)-(C₁₋₆-алкил); S(O)-(C₃₋₆-циклоалкил); S(O)-(3–6-членный гетероциклоалкил); S(O)₂-(C₁₋₆-алкил); S(O)₂-(C₃₋₆-циклоалкил); S(O)₂-(3–6-членный гетероциклоалкил); P(O)-(C₁₋₆-алкил)₂; P(O)(C₁₋₆-алкил)(C₃₋₆-циклоалкил); P(O)(C₁₋₆-алкил)(3–6-членный гетероциклоалкил); P(O)-(O-C₁₋₆-алкил)₂; P(O)(O-C₁₋₆-алкил)(O-C₃₋₆-циклоалкил); P(O)(O-C₁₋₆-алкил)(O-(3–6-членный гетероциклоалкил)); O-C₁₋₆-алкил; S-C₁₋₆-алкил; N(H)(C₁₋₆-алкил), N(C₁₋₆-алкил)₂; C(O)-C₁₋₆-алкил; C(O)-O-C₁₋₆-алкил; C(O)-NH₂; C(O)-N(H)(C₁₋₆-алкил); C(O)-N(C₁₋₆-алкил)₂; O-C₃₋₆-циклоалкил; N(H)(C₃₋₆-циклоалкил), N(C₁₋₆-алкил)(C₃₋₆-циклоалкил); C(O)-C₃₋₆-циклоалкил; C(O)-O-C₃₋₆-циклоалкил; C(O)-N(H)(C₃₋₆-циклоалкил); C(O)-N(C₁₋₆-

алкил)(C₃₋₆-циклоалкил); O-(3-6-членный гетероциклоалкил); N(H)(3-6-членный гетероциклоалкил), N(C₁₋₆-алкил)(3-6-членный гетероциклоалкил); C(O)-3-6-членный гетероциклоалкил; C(O)-O-(3-6-членный гетероциклоалкил); C(O)-N(H)(3-6-членный гетероциклоалкил) или C(O)-N(C₁₋₆-алкил)(3-6-членный гетероциклоалкил);

5 где C₃₋₆-циклоалкил и 3-6-членный гетероциклоалкил могут необязательно быть соединены через C₁₋₄-алкиленовый мостик; и предпочтительно где C₁₋₆-алкил, C₃₋₆-циклоалкил и 3-6-членный гетероциклоалкил в каждом случае независимо друг от друга не замещены или моно- или полизамещены одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из F; Cl; Br; I; CN; C₁₋₆-алкила; CF₃; CF₂H; CFH₂;
 10 C(O)-NH₂; C(O)-N(H)(C₁₋₆-алкила); C(O)-N(C₁₋₆-алкила)₂; OH; OCF₃; OCF₂H; OCFH₂; O-C₁₋₆-алкила; NH₂; N(H)(C₁₋₆-алкила); N(C₁₋₆-алкила)₂; SCF₃; SCF₂H; SCFH₂; S-C₁₋₆-алкила; S(O)-C₁₋₆-алкила; S(O)₂-C₁₋₆-алкила; C₃₋₆-циклоалкила; 3-6-членного гетероциклоалкила; фенила и 5 или 6-членного гетероарила.

15 В другом предпочтительном варианте осуществления R¹⁰ представляет собой H; F; Cl; Br; CN; C₁₋₆-алкил; C₃₋₆-циклоалкил; 3-6-членный гетероциклоалкил; P(O)-(C₁₋₆-алкил)₂; P(O)(C₁₋₆-алкил)(C₃₋₆-циклоалкил); P(O)(C₁₋₆-алкил)(3-6-членный гетероциклоалкил) P(O)-(O-C₁₋₆-алкил)₂; P(O)(O-C₁₋₆-алкил)(O-C₃₋₆-циклоалкил); P(O)(O-C₁₋₆-алкил)(O-(3-6-членный гетероциклоалкил));

20 предпочтительно где C₁₋₆-алкил, C₃₋₆-циклоалкил и 3-6-членный гетероциклоалкил в каждом случае независимо друг от друга не замещены или моно- или полизамещены одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из F; Cl; Br; I; CN; C₁₋₄-алкила; CF₃; CF₂H; CFH₂; OH; OCF₃; OCF₂H; OCFH₂; O-C₁₋₄-алкила; NH₂; N(H)(C₁₋₄-алкила); N(C₁₋₄-алкила)₂; S-C₁₋₄-алкила; S(O)-C₁₋₄-алкила и S(O)₂-C₁₋₄-алкила; более
 25 предпочтительно F, Cl, Br, CF₃, OCH₃, OCF₃, OCHF₂, OCH₂F, OH и NH₂.

Более предпочтительно R¹⁰ представляет собой H; F; Cl; Br; I; CN; метил, этил, н-пропил, 2-пропил, 1-пропинил, 2-пропинил, пропенил (-CH₂CH=CH₂, -CH=CH-CH₃, -C(=CH₂)-CH₃), н-бутил, 1-бутинил, 2-бутинил, 1-
 30 бутенил, 2-бутенил, 3-метил-1-бутинил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, CF₃, CHF₂, CH₂F, CH₂CF₃, CH₂CHF₂, CH₂CH₂F, CH₂CHFCH₃, CH₂CHFCH₂F, CH₂CHFCHF₂, CH₂CHFCH₂F, CH₂CF₂CH₃, CH₂CF₂CH₂F, CH₂CF₂CHF₂, CH₂CF₂CF₃, CH₂OH, CH₂CH₂OH, C(H)(OH)CH₃, CH₂CH₂CH₂OH, C(CH₃)₂OH, C(H)(OH)CH₂CH₃, C(H)(CH₃)-CH₂OH,

$\text{CH}_2\text{C}(\text{H})(\text{OH})-\text{CH}_3$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{H})(\text{OH})\text{CH}_3$, $\text{CH}_2\text{C}(\text{H})(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}_3$,
 $\text{C}(\text{H})(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{OH}$, $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{OH}$, $\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}(\text{H})(\text{OH})\text{CH}_3$, $\text{C}(\text{H})(\text{OH})-$
 $\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_3$, $\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{OH})\text{CH}_3$, $\text{C}(\text{CH}_3)(\text{OH})-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_3$, $\text{C}(\text{H})(\text{OH})\text{CH}_2\text{CF}_3$,
 $\text{C}(\text{H})(\text{OH})\text{CH}_2\text{CHF}_2$, $\text{C}(\text{H})(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$, $\text{CH}_2\text{C}(\text{H})(\text{OH})-\text{CF}_3$, $\text{CH}_2\text{C}(\text{H})(\text{OH})-\text{CHF}_2$,
5 $\text{CH}_2\text{C}(\text{H})(\text{OH})-\text{CH}_2\text{F}$, CH_2OCH_3 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $\text{C}(\text{H})(\text{CH}_3)-\text{OCH}_3$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$,
 $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OCH}_3$, $\text{C}(\text{H})(\text{OCH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{C}(\text{H})(\text{CH}_3)-\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $\text{CH}_2\text{C}(\text{H})(\text{OCH}_3)-\text{CH}_3$,
 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{H})(\text{OCH}_3)\text{CH}_3$, $\text{CH}_2\text{C}(\text{H})(\text{OCH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$,
 $\text{C}(\text{H})(\text{OCH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{OCH}_3$, $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, CH_2NH_2 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$,
 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$, $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NH}_2$, $\text{C}(\text{H})(\text{NH}_2)\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{C}(\text{H})(\text{CH}_3)-\text{CH}_2\text{NH}_2$, $\text{CH}_2\text{C}(\text{H})(\text{NH}_2)-$
10 CH_3 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{H})(\text{NH}_2)\text{CH}_3$, $\text{CH}_2\text{C}(\text{H})(\text{NH}_2)\text{CH}_2\text{CH}_3$,
 $\text{C}(\text{H})(\text{NH}_2)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{NH}_2$, $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{NH}_2$, $\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}(\text{H})(\text{NH}_2)\text{CH}_3$,
 $\text{C}(\text{H})(\text{NH}_2)-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_3$, $\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{NH}_2)\text{CH}_3$, $\text{C}(\text{CH}_3)(\text{NH}_2)-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_3$, $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$,
 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $\text{C}(\text{H})(\text{N}(\text{CH}_3)_2)\text{CH}_2\text{CH}_3$,
 $\text{C}(\text{H})(\text{CH}_3)-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $\text{CH}_2\text{C}(\text{H})(\text{N}(\text{CH}_3)_2)-\text{CH}_3$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$,
15 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{H})(\text{N}(\text{CH}_3)_2)\text{CH}_3$, $\text{CH}_2\text{C}(\text{H})(\text{N}(\text{CH}_3)_2)\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{C}(\text{H})(\text{N}(\text{CH}_3)_2)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, CH_2-
 $\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $\text{S}(\text{O})-\text{CH}_3$, $\text{S}(\text{O})-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{S}(\text{O})-((\text{CH}_2)_{0-2}-$
циклопропил), $\text{S}(\text{O})-((\text{CH}_2)_{0-2}-$ циклобутил), $\text{S}(\text{O})-((\text{CH}_2)_{0-2}-$ циклопентил), $\text{S}(\text{O})-((\text{CH}_2)_{0-2}-$
циклогексил), $\text{S}(\text{O})_2-\text{CH}_3$, $\text{S}(\text{O})_2-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{S}(\text{O})_2-((\text{CH}_2)_{0-2}-$ циклопропил), $\text{S}(\text{O})_2-((\text{CH}_2)_{0-2}-$
циклобутил), $\text{S}(\text{O})_2-((\text{CH}_2)_{0-2}-$ циклопентил), $\text{S}(\text{O})_2-((\text{CH}_2)_{0-2}-$ циклогексил), $\text{P}(\text{O})-(\text{CH}_3)_2$,
20 $\text{P}(\text{O})-(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $\text{P}(\text{O})-(\text{CH}_3)((\text{CH}_2)_{0-2}-$ циклопропил), $\text{P}(\text{O})-(\text{CH}_3)((\text{CH}_2)_{0-2}-$
циклобутил), $\text{P}(\text{O})-(\text{CH}_3)((\text{CH}_2)_{0-2}-$ циклопентил), $\text{P}(\text{O})-(\text{CH}_3)((\text{CH}_2)_{0-2}-$ циклогексил),
 $(\text{CH}_2)_{0-2}-$ циклопропил, $(\text{CH}_2)_{0-2}-$ циклобутил, $(\text{CH}_2)_{0-2}-$ тетрагидропиранил, $(\text{CH}_2)_{0-2}-$
оксетанил, $(\text{CH}_2)_{0-2}-$ оксиранил, $(\text{CH}_2)_{0-2}-$ тетрагидрофуранил, $\text{O}-\text{CH}_3$, $\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{O}-$
 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{O}-\text{C}(\text{H})(\text{CH}_3)_2$, $\text{N}(\text{H})(\text{CH}_3)$, $\text{N}(\text{H})(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ или $\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$.
25

В предпочтительном варианте осуществления по меньшей мере один из R^9 и R^{10} представляет собой H.

30 Согласно настоящему изобретению n представляет собой 0, 1, 2 или 3. В предпочтительном варианте осуществления n представляет собой 0. В другом предпочтительном варианте осуществления n представляет собой 1. В еще одном предпочтительном варианте осуществления n представляет собой 2. В еще одном

предпочтительном варианте n представляет собой 3. Более предпочтительно n представляет собой 1 или 2, наиболее предпочтительно 1.

5 Предпочтительно R^{11} представляет собой F; Cl; Br; I; CN; C_{1-6} -алкил; O- C_{1-6} -алкил; NO_2 ; OH, NH_2 ; C_{3-6} -циклоалкил; 3–6-членный гетероциклоалкил; S(O)-(C₁₋₆-алкил); S(O)₂-(C₁₋₆-алкил); P(O)-(C₁₋₆-алкил)₂; O- C_{1-6} -алкил; N(H)(C₁₋₆-алкил), N(C₁₋₆-алкил)₂;

10 предпочтительно где C_{1-6} -алкил; C_{3-6} -циклоалкил и 3–6-членный гетероциклоалкил в каждом случае независимо друг от друга не замещены или моно- или полизамещены одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из F; Cl; Br; I; CN; C_{1-4} -алкила; CF_3 ; CF_2H ; CFH_2 ; OH; OCF_3 ; OCF_2H ; $OCFH_2$; O- C_{1-4} -алкила; NH_2 ; N(H)(C₁₋₄-алкила); N(C₁₋₄-алкила)₂; S- C_{1-4} -алкила; S(O)- C_{1-4} -алкила и S(O)₂- C_{1-4} -алкила; более предпочтительно F, Cl, Br, CF_3 , OCH_3 , OCF_3 , $OCHF_2$, OCH_2F , OH и NH_2 .

15 В конкретном предпочтительном варианте осуществления R^{11} представляет собой F; Cl; Br; I; CN; C_{1-6} -алкил или O- C_{1-6} -алкил;

предпочтительно где C_{1-6} -алкил в каждом случае независимо друг от друга является незамещенным или моно- или полизамещенным одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из F и CF_3 .

20 Более предпочтительно R^{11} представляет собой F; Cl; Br; I; CN; CH_3 , CH_2CH_3 , O- CH_3 или O- CH_2CH_3 .

25 В конкретном предпочтительном варианте осуществления R^{11} представляет собой F; Cl; Br; I; CN; C_{1-6} -алкил или O- C_{1-6} -алкил; и/или n представляет собой 0, 1 или 2.

В предпочтительном варианте осуществления соединение в соответствии с настоящим изобретением выбрано из группы, состоящей из:

38 8-(3-Циклопропил-5-фтор-1H-индол-7-ил)-6-фтор-1,4,4,9-тетраметил-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин

48 9-Этил-6-фтор-8-(6-фтор-1-метилсульфонил-1H-индол-4-ил)-1,4,4-триметил-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин

49 9-Этил-6-фтор-1,4,4-триметил-8-(1-метилсульфонил-1H-индол-4-ил)-5H-

- [1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин
- 53** 9-Этил-6-фтор-8-(6-фтор-1-метилсульфонил-1Н-индазол-4-ил)-1,4,4-триметил-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин
- 54** 6-Фтор-8-[6-фтор-1-(2-метокси-этил)-1Н-индол-4-ил]-9-метокси-1,4,4-триметил-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин
- 55** 2-[6-Фтор-4-(6-фтор-9-метокси-1,4,4-триметил-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин-8-ил)-1Н-индол-1-ил]-EtOH
- 56** 6-Фтор-8-(6-фтор-1-метилсульфонил-1Н-индол-4-ил)-9-метокси-1,4,4-триметил-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин
- 57** 6-Фтор-9-метокси-1,4,4-триметил-8-(1-метилсульфонил-1Н-индол-4-ил)-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин
- 58** 8-[1-(2,2-Дифтор-этил)-6-фтор-1Н-индол-4-ил]-6-фтор-9-метокси-1,4,4-триметил-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин
- 59** 1-Циклопропил-6-фтор-8-(6-фтор-1-метилсульфонил-1Н-индол-4-ил)-9-метокси-4,4-диметил-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин
- 60** 1-Циклопропил-6-фтор-9-метокси-4,4-диметил-8-(1-метилсульфонил-1Н-индол-4-ил)-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин
- 61** 2-[4-(1-Циклопропил-6-фтор-9-метокси-4,4-диметил-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин-8-ил)-6-фтор-1Н-индол-1-ил]-EtOH
- 62** 1-Циклопропил-6-фтор-8-(5-фтор-3-метил-1Н-индол-7-ил)-9-метокси-4,4-диметил-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин
- 63** 1-Циклопропил-6-фтор-8-(6-фтор-1-метилсульфонил-1Н-индол-4-ил)-4,4,9-триметил-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин
- 64** 1-Циклопропил-6-фтор-4,4,9-триметил-8-(1-метилсульфонил-1Н-индол-4-ил)-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин
- 65** 2-[4-(1-Циклопропил-6-фтор-4,4,9-триметил-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин-8-ил)-6-фтор-1Н-индол-1-ил]-EtOH
- 66** 1-Циклопропил-6-фтор-8-(5-фтор-3-метил-1Н-индол-7-ил)-4,4,9-триметил-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин

- 300** 6-Фтор-8-[1-(2-метокси-этил)-1Н-индол-4-ил]-1,4,4,9-тетраметил-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин
- 301** 2-[4-(6-Фтор-1,4,4,9-тетраметил-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин-8-ил)-1Н-индол-1-ил]-EtOH
- 304** 6-Фтор-1,4,4,9-тетраметил-8-(1-метил-1Н-индазол-4-ил)-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин
- 305** 8-(1-Циклопропил-1Н-индол-4-ил)-6-фтор-1,4,4,9-тетраметил-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин
- 308** 1-Этил-6-фтор-4,4,9-триметил-8-(1-метилсульфонил-1Н-индол-4-ил)-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин
- 316** 1-Этил-6-фтор-8-(5-фтор-3-метил-1Н-индол-7-ил)-4,4,9-триметил-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин
- 322** 1-Этил-6-фтор-8-[1-(2-метокси-этил)-1Н-индол-4-ил]-4,4,9-триметил-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин
- 323** 1-Этил-6-фтор-8-(6-фтор-1-метилсульфонил-1Н-индол-4-ил)-4,4,9-триметил-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин
- 326** 8-[1-(2,2-Дифтор-этил)-1Н-индол-4-ил]-6-фтор-1,4,4,9-тетраметил-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин
- 340** 6-Фтор-8-(6-фтор-1-метилсульфонил-1Н-индазол-4-ил)-1,4,4,9-тетраметил-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин
- 349** 6-Фтор-8-[1-(фтор-метилсульфонил)-1Н-индол-4-ил]-1,4,4,9-тетраметил-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин
- 350** 8-[1-(Этилсульфонил)-1Н-индол-4-ил]-6-фтор-1,4,4,9-тетраметил-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин
- 352** 6-Фтор-1,4,4,9-тетраметил-8-(3-метил-1Н-индазол-7-ил)-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин
- 355** 1-Этил-6-фтор-4,4,9-триметил-8-(3-метил-1Н-индол-7-ил)-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин
- 366** 6-Фтор-8-[1-(изопропилсульфонил)-1Н-индол-4-ил]-1,4,4,9-тетраметил-5Н-

- [1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин
- 374** 1-Этил-6-фтор-8-(6-фтор-1-метилсульфонил-1Н-индазол-4-ил)-4,4,9-триметил-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин
- 375** [2-[4-(6-Фтор-1,4,4,9-тетраметил-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин-8-ил)-1Н-индол-1-ил]-этил]-диметил-амин
- 378** 6-Фтор-1,4,4,9-тетраметил-8-(1-метилсульфонил-1Н-индазол-4-ил)-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин
- 389** 1-Этил-6-фтор-4,4,9-триметил-8-(1-метилсульфонил-1Н-индазол-4-ил)-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин
- 391** 8-[1-(Циклопропилсульфонил)-1Н-индол-4-ил]-6-фтор-1,4,4,9-тетраметил-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин
- 446** 8-[1-(Этилсульфонил)-6-фтор-1Н-индол-4-ил]-6,7-дифтор-1,4,4,9-тетраметил-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин
- 447** 6,7-Дифтор-8-(6-фтор-1-метилсульфонил-1Н-индол-4-ил)-1,4,4,9-тетраметил-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин
- 448** 6,7-Дифтор-1,4,4,9-тетраметил-8-(1-метилсульфонил-1Н-индол-4-ил)-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин
- 449** 2-[4-(6,7-Дифтор-1,4,4,9-тетраметил-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин-8-ил)-6-фтор-1Н-индол-1-ил]-EtOH
- 450** 8-(1-Циклопропил-1Н-индол-4-ил)-6-фтор-1,4,4-триметил-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин-9-карбонитрил
- 451** 6,7-Дифтор-1,4,4,9-тетраметил-8-(1-метилсульфонил-1Н-индазол-4-ил)-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин
- 452** 6,7-Дифтор-8-(6-фтор-1-метилсульфонил-1Н-индазол-4-ил)-1,4,4,9-тетраметил-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин
- 453** [6-Фтор-8-(6-фтор-1-метилсульфонил-1Н-индол-4-ил)-1,4,4-триметил-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин-9-ил]-MeOH
- 454** 6-Хлор-8-(5-фтор-3-метил-1Н-индол-7-ил)-1,4,4,9-тетраметил-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин

- 455 9-(Дифтор-метил)-6-фтор-8-(6-фтор-1-метилсульфонил-1Н-индол-4-ил)-1,4,4-триметил-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин
- 456 6-Хлор-1,4,4,9-тетраметил-8-(1-метилсульфонил-1Н-индол-4-ил)-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин
- 457 6-Хлор-8-(6-фтор-1-метилсульфонил-1Н-индол-4-ил)-1,4,4,9-тетраметил-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин
- 458 6-Хлор-1,4,4,9-тетраметил-8-(1-метилсульфонил-1Н-индазол-4-ил)-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин
- 459 9-(Дифтор-метил)-6-фтор-1,4,4-триметил-8-(1-метилсульфонил-1Н-индол-4-ил)-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин
- 460 9-(Дифтор-метил)-8-[1-(этилсульфонил)-6-фтор-1Н-индол-4-ил]-6-фтор-1,4,4-триметил-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин
- 461 9-(Дифтор-метил)-8-[1-(этилсульфонил)-1Н-индол-4-ил]-6-фтор-1,4,4-триметил-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин
- 462 9-(Дифтор-метил)-6-фтор-8-(5-фтор-3-метил-1Н-индол-7-ил)-1,4,4-триметил-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин
- 463 2-[4-(6-Хлор-1,4,4,9-тетраметил-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин-8-ил)-6-фтор-1Н-индол-1-ил]-EtOH
- 464 2-[4-(9-Этил-6-фтор-1,4,4-триметил-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин-8-ил)-6-фтор-1Н-индол-1-ил]-EtOH
- 465 6-Фтор-8-(6-фтор-1Н-индол-4-ил)-1,4,4,9-тетраметил-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин
- 466 9-(Дифтор-метил)-6-фтор-1,4,4-триметил-8-(3-метил-1Н-индазол-7-ил)-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин
- 467 9-Циклопропил-6-фтор-8-(6-фтор-1-метилсульфонил-1Н-индазол-4-ил)-1,4,4-триметил-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин
- 468 6-Фтор-8-(1Н-индол-4-ил)-1,4,4,9-тетраметил-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин
- 469 6-Фтор-8-(1Н-индол-4-ил)-9-метокси-1,4,4-триметил-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-

а]хиноксалин

- 470** 6-Фтор-8-(6-фтор-1Н-индол-4-ил)-9-метокси-1,4,4-триметил-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин
- 471** 9-Циклопропил-6-фтор-8-(6-фтор-1-метилсульфонил-1Н-индол-4-ил)-1,4,4-триметил-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин
- 472** 9-Циклопропил-6-фтор-1,4,4-триметил-8-(3-метил-1Н-индол-7-ил)-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин
- 473** 6-Фтор-9-метокси-1,4,4-триметил-8-[6-(трифторметил)-1Н-индол-4-ил]-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин
- 474** 9-Циклопропил-6-фтор-1,4,4-триметил-8-(1-метилсульфонил-1Н-индол-4-ил)-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин
- 475** 6-Фтор-1,4,4,9-тетраметил-8-(6-метил-1-метилсульфонил-1Н-индол-4-ил)-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин
- 476** 6-Фтор-9-метокси-1,4,4-триметил-8-(6-метил-1-метилсульфонил-1Н-индол-4-ил)-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин
- 477** 4-(6-Фтор-1,4,4,9-тетраметил-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин-8-ил)-1Н-индол-6-карбонитрил
- 478** 8-(3-Циклопропил-5-фтор-1Н-индол-7-ил)-6-фтор-9-метокси-1,4,4-триметил-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин
- 479** [8-[1-(Этилсульфонил)-6-фтор-1Н-индол-4-ил]-6-фтор-1,4,4-триметил-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин-9-ил]-метил-амин
- 480** 2-[6-Фтор-4-(6-фтор-1,4,4-триметил-9-метиламино-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин-8-ил)-1Н-индол-1-ил]-EtOH
- 481** [8-(1-Циклопропил-1Н-индол-4-ил)-6-фтор-1,4,4-триметил-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин-9-ил]-метил-амин
- 482** 6-Хлор-9-метокси-1,4,4-триметил-8-(1-метилсульфонил-1Н-индол-4-ил)-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин
- 483** 6-Хлор-8-(6-фтор-1-метилсульфонил-1Н-индол-4-ил)-9-метокси-1,4,4-триметил-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин

- 484** 6-Фтор-1,4,4,9-тетраметил-8-(1-метил-1Н-индол-4-ил)-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин
- 485** 6-Фтор-9-метокси-1,4,4-триметил-8-(1-метил-1Н-индол-4-ил)-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин
- 486** [6-Фтор-8-(6-фтор-1-метилсульфонил-1Н-индол-4-ил)-1,4,4-триметил-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин-9-ил]-метил-амин
- 487** [6-Фтор-8-(5-фтор-3-метил-1Н-индол-7-ил)-1,4,4-триметил-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин-9-ил]-метил-амин
- 488** 6-Хлор-8-(6-фтор-1Н-индол-4-ил)-9-метокси-1,4,4-триметил-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин
- 489** 6-Фтор-8-(7-фтор-1Н-индазол-4-ил)-9-метокси-1,4,4-триметил-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин
- 490** 6-Фтор-8-(7-фтор-1Н-индол-4-ил)-1,4,4,9-тетраметил-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин
- 491** 8-[1-(Циклопропил-метилсульфонил)-1Н-индол-4-ил]-6-фтор-1,4,4,9-тетраметил-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин
- 492** 6-Фтор-9-метокси-1,4,4-триметил-8-[1-метилсульфонил-6-(трифторметил)-1Н-индол-4-ил]-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин
- 493** 6-Хлор-8-(6-фтор-1-метилсульфонил-1Н-индазол-4-ил)-9-метокси-1,4,4-триметил-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин
- 494** 6-Фтор-8-(7-фтор-1Н-индол-4-ил)-9-метокси-1,4,4-триметил-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин
- 495** 6-Фтор-8-(6-фтор-1Н-индазол-4-ил)-9-метокси-1,4,4-триметил-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин
- 496** 6-Фтор-8-(6-фтор-1Н-индазол-4-ил)-1,4,4,9-тетраметил-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин
- 497** 8-[1-(Циклопропил-метилсульфонил)-6-фтор-1Н-индол-4-ил]-6-фтор-1,4,4,9-тетраметил-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин
- 498** 6,7-Дифтор-8-(6-фтор-1-метилсульфонил-1Н-индол-4-ил)-9-метокси-1,4,4-

- триметил-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин
- 499** 6,7-Дифтор-9-метокси-1,4,4-триметил-8-(1-метилсульфонил-1Н-индол-4-ил)-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин
- 500** 6,7-Дифтор-1,4,4-триметил-8-(1-метилсульфонил-1Н-индол-4-ил)-9-(трифторметил)-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин
- 501** 6,7-Дифтор-8-(6-фтор-1-метилсульфонил-1Н-индазол-4-ил)-9-метокси-1,4,4-триметил-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин
- 502** 6-Хлор-7-фтор-1,4,4,9-тетраметил-8-(1-метилсульфонил-1Н-индол-4-ил)-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин
- 503** 6-Хлор-7-фтор-8-(6-фтор-1-метилсульфонил-1Н-индол-4-ил)-1,4,4,9-тетраметил-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин
- 504** 6-Фтор-8-(1Н-индазол-4-ил)-1,4,4,9-тетраметил-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин
- 505** 8-[1-(Циклопропилсульфонил)-1Н-индол-4-ил]-6-фтор-9-метокси-1,4,4-триметил-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин
- 506** 8-(6-Хлор-1Н-индол-4-ил)-6-фтор-1,4,4,9-тетраметил-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин
- 507** 6-Фтор-1,4,4,9-тетраметил-8-[6-(трифторметил)-1Н-индазол-4-ил]-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин
- 508** 6-Хлор-7-фтор-8-(5-фтор-3-метил-1Н-индол-7-ил)-1,4,4,9-тетраметил-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин
- 509** 6-Хлор-7-фтор-1,4,4,9-тетраметил-8-(1-метилсульфонил-1Н-индазол-4-ил)-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин
- 510** 6-Хлор-7-фтор-8-(6-фтор-1-метилсульфонил-1Н-индазол-4-ил)-1,4,4,9-тетраметил-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин
- 511** 8-(1-Циклопропил-1Н-индол-4-ил)-6-фтор-9-метокси-1,4,4-триметил-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин
- 512** 6,7-Дифтор-8-(1Н-индол-4-ил)-1,4,4,9-тетраметил-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин

- 513** 6,7-Дифтор-1,4,4,9-тетраметил-8-(3-метил-1Н-индол-7-ил)-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин
- 514** 6,7-Дифтор-8-(5-фтор-3-метил-1Н-индол-7-ил)-1,4,4,9-тетраметил-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин
- 515** 6-Фтор-8-(5-фтор-1Н-индол-7-ил)-9-метокси-1,4,4-триметил-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин
- 516** 6,7-Дифтор-8-(6-фтор-1Н-индол-4-ил)-1,4,4-триметил-9-(трифторметил)-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин
- 517** 6-Фтор-8-(7-фтор-1Н-индазол-4-ил)-1,4,4,9-тетраметил-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин
- 518** 6,7-дифтор-8-(6-фтор-1-метилсульфонил-1Н-индол-4-ил)-1,4,4-триметил-9-(трифторметил)-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин
- 519** 6,7-Дифтор-8-(6-фтор-1-метилсульфонил-1Н-индазол-4-ил)-1,4,4-триметил-9-(трифторметил)-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин
- 520** 4-(6,7-Дифтор-1,4,4,9-тетраметил-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин-8-ил)-1Н-индол-7-карбонитрил
- 521** 6,7-Дифтор-8-(6-фтор-1-метил-1Н-индол-4-ил)-1,4,4,9-тетраметил-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин
- 522** 6,7-Дифтор-8-(6-метокси-1-метилсульфонил-1Н-индол-4-ил)-1,4,4,9-тетраметил-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин
- 523** 6-Фтор-8-(6-метокси-1-метилсульфонил-1Н-индол-4-ил)-1,4,4,9-тетраметил-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин
- 524** 6-Фтор-9-метокси-8-(6-метокси-1-метилсульфонил-1Н-индол-4-ил)-1,4,4-триметил-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин
- 525** 7-Хлор-6-фтор-8-(6-фтор-1-метилсульфонил-1Н-индазол-4-ил)-1,4,4,9-тетраметил-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин
- 526** 7-Хлор-6-фтор-8-(5-фтор-3-метил-1Н-индол-7-ил)-1,4,4,9-тетраметил-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин
- 527** 7-Хлор-6-фтор-1,4,4,9-тетраметил-8-(1-метилсульфонил-1Н-индазол-4-ил)-

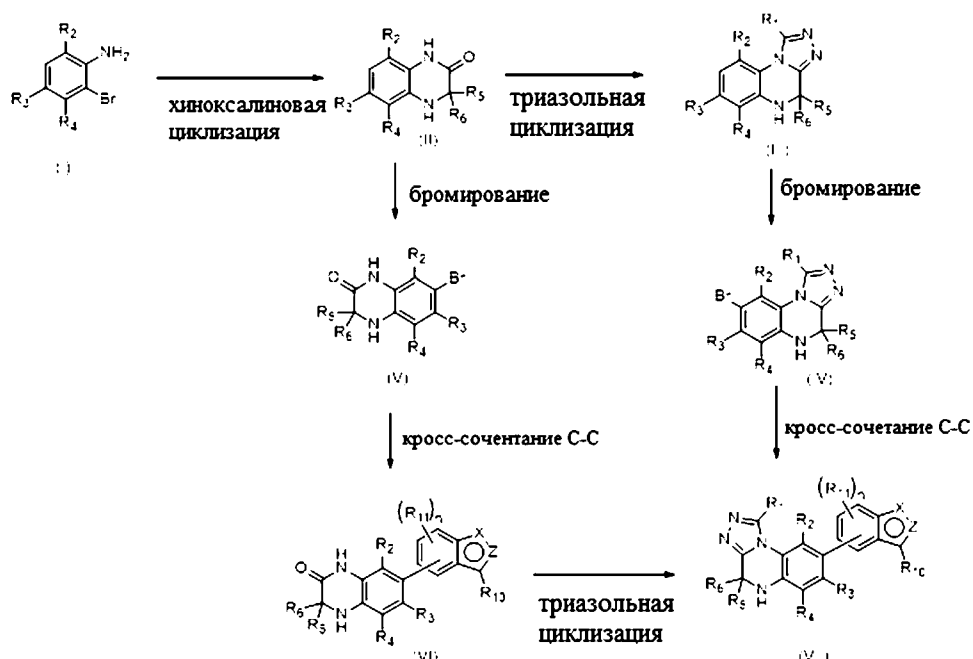
5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин

в форме свободного соединения или его физиологически приемлемой соли.

Соединения согласно настоящему изобретению могут быть синтезированы стандартными реакциями в области органической химии, известными специалисту в данной области техники, или способом, описанным в данном документе (см. Реакционную схему 1 ниже), или аналогичным образом. Реакционные условия путей синтеза, описанных в настоящем документе, известны специалисту в данной области техники и для некоторых случаев показаны в примерах, описанных в настоящем документе.

10

Реакционная схема 1



Замещенный индольный/индазольный фрагмент в соединениях формулы (VII) можно ввести, подвергая соединение формулы (IV) катализируемой металлом реакции кросс-сочетания C-C. Катализируемые металлами реакции кросс-сочетания C-C известны в данной области техники (см. *Metal Catalyzed Cross-Coupling Reactions and More*, 3 Volume Set Wiley, 2014; *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2012, 51, 5062 – 5085). Благоприятные реакции кросс-сочетания C-C представляют собой реакции кросс-сочетания, катализируемые палладием (ср. *Angew. Chem.*, 2005, 117, 4516 – 4563). Триазольная циклизация соединения (II) дает соединения общей формулы (III). Образование

20

триазола на хиноксалинах известно в данной области техники (см. *Heterocycles*, **1992**, 34, 771 – 780; *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, **2005**, 28, 1216 - 1220). Электрофильное ароматическое бромирование соединения (III) дает соединение (IV). Реакции бромирования ароматических соединений общеизвестны (см. *Science of Synthesis*, Compounds with One Saturated Carbon-Heteroatom Bond, Volume 35, Houben-Weyl, 2007). Если желательно, соединение формулы (II) может быть бромировано в соединение (V), которое может подвергаться реакции кросс-сочетания, катализируемой металлами, с получением соединения (VI). Образование триазола приводит к альтернативному пути получения соединений общей формулы (VII). Опосредованная медью хиноксалиновая циклизация соединения (I) в соединение (II) известна в данной области (ср. *Adv. Synth. Catal.*, **2010**, 352, 2531 – 2537). Соединения формулы (I) коммерчески доступны или могут быть получены способами, известными в данной области.

15 Соединения в соответствии с настоящим изобретением могут быть получены способом, описанным в настоящем документе, или аналогичным образом.

В предпочтительном варианте осуществления соединения в соответствии с настоящим изобретением являются модуляторами глюкокортикоидного рецептора. В смысле настоящего изобретения термин «селективный модулятор глюкокортикоидного рецептора» предпочтительно означает, что соответствующее соединение в анализе связывания с клеточной мишенью на агонистическую или антагонистическую активность в отношении глюкокортикоидного рецептора демонстрирует значение EC50 или IC50 в отношении глюкокортикоидного рецептора не более 15 мкМ ($10 \cdot 10^{-6}$ моль/л) или не более 10 мкМ; более предпочтительно не более 1 мкМ; еще более предпочтительно не более 500 нМ (10^{-9} моль/л); еще более предпочтительно не более 300 нМ; даже более предпочтительно не более 100 нМ; наиболее предпочтительно не более 10 нМ; и, в частности, не более 1 нМ.

30 Специалисту в данной области техники известно, как тестировать соединения на предмет модуляции (агонистической или антагонистической) активности глюкокортикоидного рецептора. Предпочтительные анализы связывания с мишенью для тестирования соединений на их агонистическую или антагонистическую

активность (EC50, IC50) в отношении глюкокортикоидного рецептора описаны ниже в настоящем документе:

Клеточные анализы глюкокортикоидного рецептора

5 Потенциальные селективные модуляторы глюкокортикоидного рецептора по настоящему изобретению можно протестировать на предмет модуляции активности глюкокортикоидного рецептора, используя клеточные анализы. В таких анализах используется линия клеток яичника китайского хомяка (CHO), которая содержит фрагменты глюкокортикоидного рецептора, а также слитые белки. Используемые фрагменты глюкокортикоидного рецептора способны связываться с лигандом (например, беклометазоном) для идентификации молекул, которые конкурируют за связывание с лигандами глюкокортикоидного рецептора. Более конкретно, лиганд-связывающий домен глюкокортикоидного рецептора слит с ДНК-связывающим доменом (DBD) фактора транскрипции GAL4 (GAL4 DBD-GR) и стабильно интегрирован в линию клеток CHO, содержащую репортерную конструкцию GAL4-UAS-люцифераза. Чтобы идентифицировать селективные модуляторы глюкокортикоидного рецептора, репортерную клеточную линию инкубируют с молекулами, используя 8-точечную полулогарифмическую кривую разведения соединения, в течение нескольких часов. После клеточного лизиса обнаруживают люминесценцию, создаваемую люциферазой после добавления субстрата, и можно рассчитать значения EC50 или IC50. Вовлечение молекул, которые индуцируют экспрессию гена посредством связывания глюкокортикоидного рецептора с ДНК, приводит к экспрессии гена люциферазы под контролем белка слияния GAL4 DBD-GR и, следовательно, к дозозависимому увеличению сигнала люминесценции. Связывание молекул, которые подавляют индуцированную беклометазоном экспрессию гена люциферазы под контролем белка слияния GAL4 DBD-GR, приводит к дозозависимому снижению сигнала люминесценции.

В предпочтительном варианте осуществления соединение в соответствии с настоящим изобретением в анализе связывания с клеточной мишенью на агонистическую или антагонистическую активность в отношении глюкокортикоидного рецептора демонстрирует значение EC50 или IC50 в отношении глюкокортикоидного рецептора не более 1 мкМ (10^{-6} моль/л); более предпочтительно не более 500 нМ (10^{-9} моль/л); еще более предпочтительно не более 300 нМ; даже более предпочтительно не более

100 нМ; наиболее предпочтительно не более 50 нМ; и, в частности, не более 10 нМ или не более 1 нМ.

5 В предпочтительном варианте осуществления соединение в соответствии с настоящим изобретением в анализе связывания с клеточной мишенью на агонистическую или антагонистическую активность в отношении глюкокортикоидного рецептора демонстрирует значение EC50 или IC50 в отношении глюкокортикоидного рецептора в диапазоне от 0,1 нМ (10^{-9} моль/л) до 1000 нМ; более предпочтительно от 1 нМ до 800 нМ; еще более предпочтительно от 1 нМ до 500 нМ; даже более предпочтительно от 1 нМ до 300 нМ; наиболее предпочтительно от 1 нМ до 100 нМ; и, в частности, от 1 нМ до 80 нМ.

15 Предпочтительно, соединения в соответствии с настоящим изобретением являются пригодными в качестве селективных модуляторов глюкокортикоидного рецептора.

15 Таким образом, соединения в соответствии с настоящим изобретением являются предпочтительно пригодными для лечения или профилактики *in vivo* заболеваний, связанных с участием глюкокортикоидного рецептора.

20 Таким образом, настоящее изобретение также относится к соединению в соответствии с настоящим изобретением для применения с целью модуляции активности глюкокортикоидного рецептора.

25 Таким образом, другой аспект настоящего изобретения относится к соединению в соответствии с настоящим изобретением для применения при лечении и/или профилактике расстройства, опосредованного по меньшей мере частично глюкокортикоидным рецептором. Еще один аспект настоящего изобретения относится к способу лечения расстройства, опосредованного по меньшей мере частично глюкокортикоидным рецептором, при этом способ включает в себя введение терапевтически эффективного количества соединения в соответствии с настоящим изобретением субъекту, нуждающемуся в этом, предпочтительно человеку.

Дополнительный аспект изобретения относится к применению соединения в соответствии с настоящим изобретением в качестве лекарственного средства.

5 Другой аспект настоящего изобретения относится к лекарственной форме, содержащей соединение в соответствии с настоящим изобретением. Предпочтительно лекарственная форма содержит соединение в соответствии с настоящим изобретением и один или более фармацевтических наполнителей, таких как физиологически приемлемые носители, добавки и/или вспомогательные вещества; а также
10 необязательно один или более дополнительных фармакологически активных ингредиентов. Примерами подходящих физиологически приемлемых носителей, добавок и/или вспомогательных веществ являются наполнители, растворители, разбавители, красители и/или связующие вещества. Такие вещества известны специалисту в данной области техники (см. Н. Р. Fiedler, Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete, Editio Cantor Aulendorf).

15 Лекарственная форма в соответствии с настоящим изобретением предназначена предпочтительно для системного, местного или локального введения, предпочтительно для перорального введения. Таким образом, лекарственная форма может быть в жидкой, полутвердой или твердой форме, например, в виде растворов для инъекций,
20 капель, соков, сиропов, спреев, суспензий, таблеток, накладок, пленок, капсул, пластырей, суппозиториях, мазей, кремов, лосьонов, гелей, эмульсий, аэрозолей, или в форме, состоящей из множества твердых частиц, например, в форме пеллет или гранул, если уместно спрессованных в таблетки, декантированных в капсулы или суспендированных в жидкости, а также может вводиться как таковая.

25 Лекарственную форму в соответствии с настоящим изобретением предпочтительно получают с помощью обычных способов, устройств, методов и процессов, известных в данной области техники. Количество соединения в соответствии с настоящим изобретением, которое следует вводить пациенту, может варьироваться и зависит,
30 например, от массы или возраста пациента, а также от способа введения, показаний и степени тяжести заболевания. Предпочтительно от 0,001 до 100 мг/кг, более предпочтительно от 0,05 до 75 мг/кг, наиболее предпочтительно от 0,05 до 50 мг

соединения в соответствии с настоящим изобретением вводится на кг массы тела пациента.

5 Считается, что глюкокортикоидный рецептор может потенциально модифицировать различные заболевания или расстройства у млекопитающих, таких как человек. К ним, в частности, относятся воспалительные заболевания.

10 Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению в соответствии с настоящим изобретением для применения при лечении и/или профилактике боли и/или воспаления; более предпочтительно воспалительной боли.

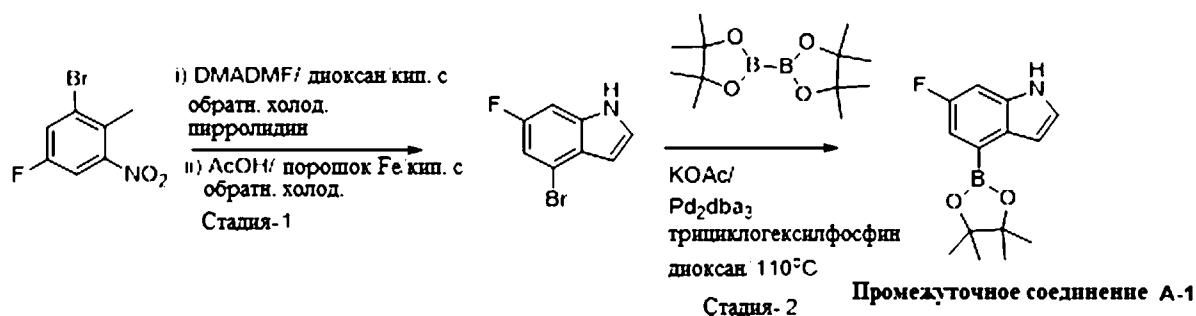
Дополнительный аспект настоящего изобретения относится к способу лечения боли и/или воспаления; более предпочтительно воспалительной боли.

15 Примеры

В описаниях экспериментов применяют следующие сокращения:

20 АсОН = уксусная кислота; Ас = ацетильная группа; Attaphos = бис(ди-*трет*-бутил(4 диметиламинофенил)фосфин)дихлорпалладий(II); Ar = аргон; BISPIN (или Bis-Pin) = бис(пинаколато)диборан; dba = дибензилиденацетон; DAST = трифторид (диэтиламино)серы; ДХМ = ДХМ; DIPEA = N,N-диизопропилэтиламин; DIBAL-H = гидрид диизобутилалюминия; ДМА = диметилацетамид; ДМАДМФА = N,N-диметилформамид диметилацеталь; DMAP = 4-(диметиламино)-пиридин; ДМФА = N,N-диметилформамид; ДМСО = диметилсульфоксид; dppf = 1,1';
 25 бис(дифенилфосфанил)ферроцен; EtOAc = EtOAc; EtOH = EtOH; ч = час; LAlH = алюмогидрид лития; LDA = диизопропиламид лития; LiHMDS = бис(триметилсилил)амид лития; m_c = мультиплет центрированный; MeOH = MeOH; мин. = минута; MTBE = метил-*трет*-бутиловый эфир; n-BuLi = н-бутиллитий; комн. темп. = комнатная температура; Rt = время удерживания; трет = третичный; TEA =
 30 триэтиламин; ТГФ = тетрагидрофуран; p-TSA = пара-толуолсульфоновая кислота; TMSCl = триметилсилилхлорид; X-Phos = 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил; XANTphos = 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен.

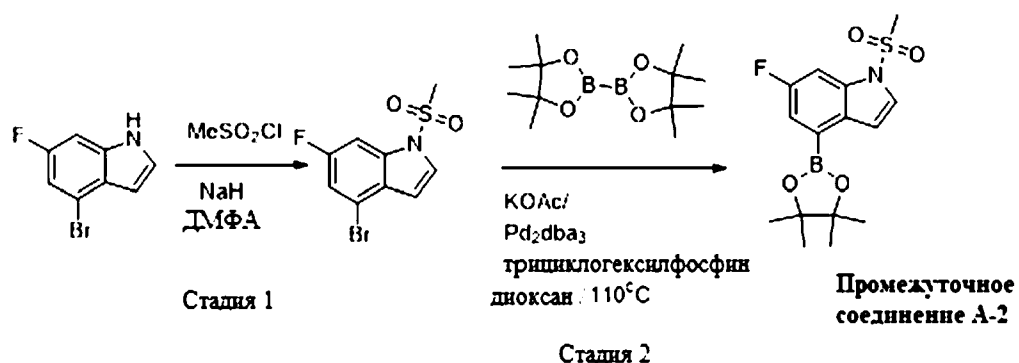
Синтез 6-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индола
(промежуточное соединение А-1)



5 Стадия 1 К перемешиваемому раствору 2-бром-4-фтор-6-нитротолуола (4,69 г, 20 ммоль, 1 экв.) в 1,4-диоксане (25 мл) медленно прибавляли N,N-диметилформаида диметилацеталь (13,3 мл, 100 ммоль, 5 экв.), пирролидин (1,47 мл, 20 ммоль, 1 экв.). Затем реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч. при 100 °С. Реакционную смесь концентрировали до получения темного остатка. К данному остатку прибавляли AcOH (30 мл), порошок железа (11 г, 200 ммоль, 10 экв.), а затем реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 1 ч. Реакционную смесь затем охлаждали до комн. темп., а затем фильтровали через слой целита. Фильтрат нейтрализовали 50% раствором гидроксида натрия, а затем экстрагировали EtOAc (2 x 100 мл). Объединенные органические слои промывали водой (100 мл), солевым раствором (100 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и выпаривали с получением неочищенного вещества, которое очищали колоночной хроматографией с получением 4-бром-6-фтор-1H-индола (1,3 г, 30%) в виде коричневой жидкости.

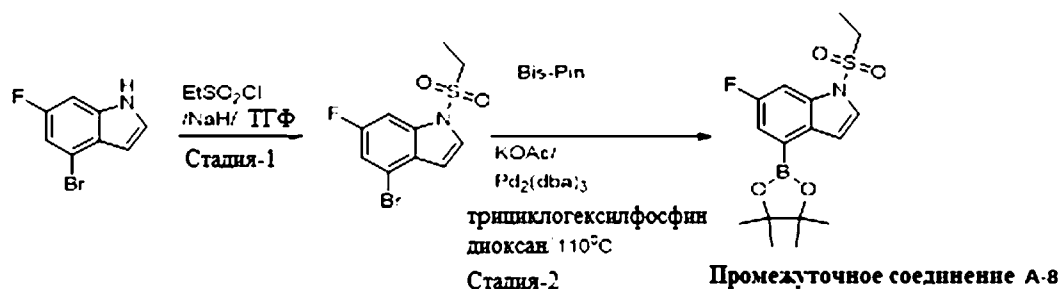
15 Стадия 2 Перемешиваемую суспензию 4-бром-6-фтор-1H-индола (1,1 г, 5,1 ммоль, 1 экв.), бис(пинаколато)диборана (2,6 г, 10,2 ммоль, 2 экв.) и ацетата калия (2,0 г, 20,4 ммоль, 4 экв.) в 1,4-диоксане (20 мл) дезоксигенировали Ag в течение 10 мин. $Pd_2(dba)_3$ (0,07 г, 0,07 ммоль, 0,015 экв.) и трициклогексилфосфин (0,102 г, 0,36 ммоль, 0,07 экв.) затем добавляли в реакционную смесь и повторно дезоксигенировали Ag в течение 10 мин. Затем реакционную смесь перемешивали в течение 14 ч. при 110 °С. Затем реакционную смесь охлаждали до комн. темп. и затем фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного материала, который очищали колоночной хроматографией с получением 6-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индола (1,1 г, 82%) в виде светло-желтого твердого вещества.

Синтез 6-фтор-1-(метилсульфонил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индола (**промежуточное соединение А-2**)



- Стадия 1 Перемешиваемому раствору 4-бром-6-фтор-1H-индола (0,18 г, 0,841 ммоль, 1 экв.) в ДМФА (5 мл) порциями прибавляли гидрид натрия (60%, 0,07 г, 1,68 ммоль, 2 экв.) при 0 °С. Реакционную смесь затем перемешивали в течение 30 мин при комн. темп. Метансульфонилхлорид (0,114 мл, 1,26 ммоль, 1,5 экв.) затем добавляли в реакционную смесь при 0 °С. Затем реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. при комн. темп. Реакционную смесь разбавили EtOAc (50 мл). Объединенные органические слои промывали водой (5 x 10 мл), солевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией с получением 4-бром-6-фтор-1-(метилсульфонил)-1H-индола (0,1 г, 41%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком.
- Стадия 2 Перемешиваемую суспензию 4-бром-6-фтор-1-(метилсульфонил)-1H-индола (1,2 г, 3,53 ммоль, 1 экв.), бис-пинаколатодиборана (1,79 г, 7,06 ммоль, 2 экв.) и ацетата калия (1,39 г, 10,62 ммоль, 4 экв.) в 1,4-диоксане (20 мл) дезоксигенировали Ag в течение 10 мин. Pd₂(dba)₃ (0,048 г, 0,052 ммоль, 0,015 экв.) и трициклогексилфосфин (0,071 г, 0,25 ммоль, 0,07 экв.) затем добавляли в реакционную смесь и повторно дезоксигенировали Ag в течение 10 мин. Затем реакционную смесь перемешивали в течение 14 ч. при 110 °С. Затем реакционную смесь охлаждали до комн. темп. и затем фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией с получением 6-фтор-1-(метилсульфонил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индола (1,0 г, 80%) в виде светло-желтого твердого вещества.

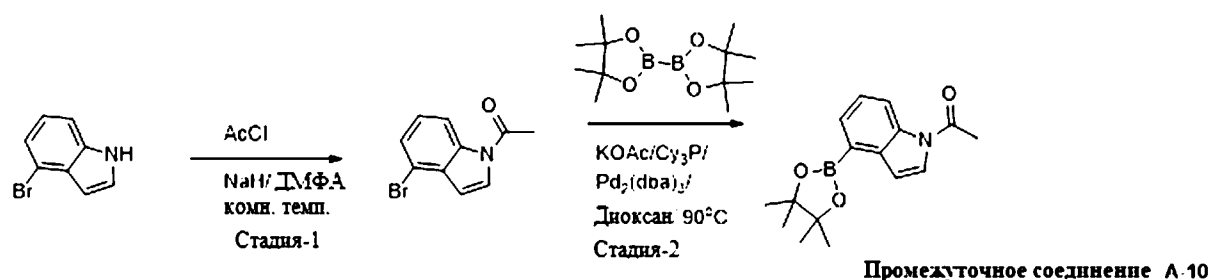
Синтез 1-(этилсульфонил)-6-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индола (промежуточное соединение **A-8**)



Стадия 1 Перемешиваемому раствору 4-бром-6-фтор-1H-индола (1,0 г, 4,67 ммоль, 1 экв.) в ДМФА (24 мл) порциями прибавляли гидрид натрия (60%, 0,224 г, 9,34 ммоль, 2 экв.) при 0 °С. Реакционную смесь затем перемешивали в течение 30 мин при комн. темп. Этансульфонилхлорид (0,604 мл, 7 ммоль, 1,5 экв.) затем добавляли в реакционную смесь при 0 °С. Затем реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. при комн. темп. Реакционную смесь разбавили EtOAc (200 мл). Объединенные органические слои промывали водой (5 x 30 мл), солевым раствором (30 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией с получением 4-бром-1-(этилсульфонил)-6-фтор-1H-индола (0,513 г, 36%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком.

Стадия 2 Перемешиваемую суспензию 4-бром-1-(этилсульфонил)-6-фтор-1H-индола (0,51 г, 1,6 ммоль, 1 экв.), бис(пинаколато)диборана (0,843 г, 3,2 ммоль, 2 экв.) и ацетата калия (0,653 г, 6,4 ммоль, 4 экв.) в 1,4-диоксане (15 мл) дезоксигенировали Ag в течение 10 мин. $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,023 г, 0,025 ммоль, 0,015 экв.) и трициклогексилфосфин (0,036 г, 0,12 ммоль, 0,072 экв.) затем добавляли в реакционную смесь и повторно дезоксигенировали Ag в течение 10 мин. Затем реакционную смесь перемешивали в течение 14 ч. при 110 °С. Реакционную смесь охлаждали до комн. темп. и затем фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного материала, который очищали колоночной хроматографией с получением 1-(этилсульфонил)-6-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индола (0,212 г, 38%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком.

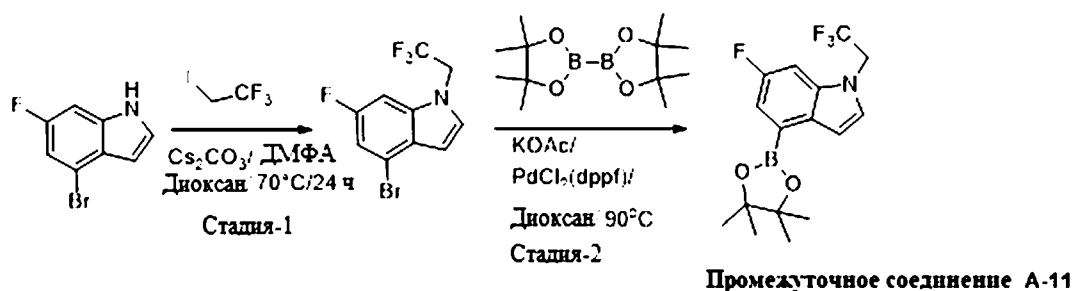
Синтез 1-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-индол-1-ил)этанона (промежуточное соединение **A-10**)



Стадия 1 В перемешиваемый раствор 4-бром-1Н-индола (0,5 г, 2,55 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (25 мл) добавляли гидрид натрия (60%) (0,122 г, 3,06 ммоль, 1,2 экв.) при 0 °С и продолжали перемешивание при комн. темп. в течение 30 мин. Ацетилхлорид (0,02 мл, 3,06 ммоль, 1,2 экв.) затем добавляли в реакционную смесь и повторно перемешивали в течение еще 2 ч. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали с помощью EtOAc (2 x 100 мл). Объединенные органические слои промывали водой (100 мл), соевым раствором (100 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, и растворитель выпаривали с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией с получением 1-(4-бром-1Н-индол-1-ил)этанона (0,55 г, 91%) в виде коричневой жидкости.

Стадия 2 К перемешиваемому раствору 1-(4-бром-1Н-индол-1-ил)этанона (0,55 г, 2,31 ммоль, 1 экв.), бис(пинаколато)дибора (0,707 г, 4,62 ммоль, 2 экв.), ацетата калия (0,680 г, 6,93 ммоль, 3 экв.) в 1,4-диоксане (20 мл) дезоксигенировали Ag в течение 10 мин. Pd₂(dba)₃ (0,106 г, 0,1155 ммоль, 0,08 экв.), Cu₃P (0,052 г, 0,1848 ммоль, 0,08 экв.) затем прибавляли к реакционной смеси и кипятили с обратным холодильником при 90 °С в течение дополнительных 16 ч. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного материала, который очищали колоночной хроматографией с получением 1-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-индол-1-ил)этанона (0,600 г, 92%) в виде коричневой жидкости.

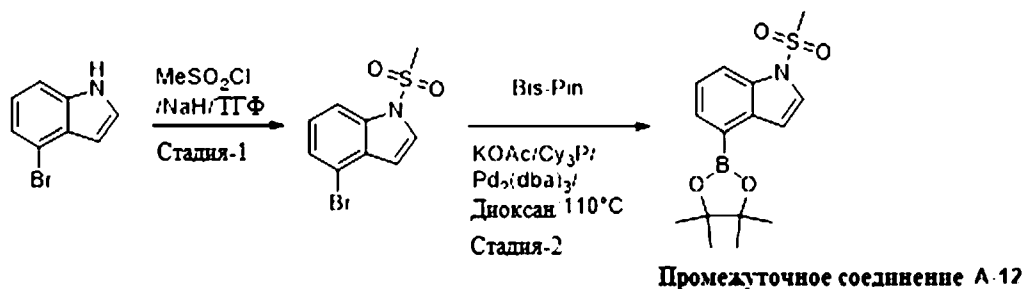
Синтез 6-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-индола (промежуточное соединение **A-11**)



Стадия 1 К раствору 4-бром-6-фтор-1H-индола (2,0 г, 9,345 ммоль, 1 экв.) в ДМФА (25 мл) прибавляли Cs_2CO_3 (15,18 г, 46,72 ммоль, 5 экв.), 1,1,1-трифтор-2-иодэтан (5,8 г, 28,037 ммоль, 3,0 экв.) в герметично закрытом сосуде. Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником при 50 °С в течение 24 ч. Реакционную смесь фильтровали через фильтр из спеченного стекла, и фильтрат разбавляли EtOAc (100 мл). Органический слой промывали холодной водой (3 x 50 мл), солевым раствором (25 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , и растворитель выпаривали с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной флэш-хроматографией с получением смеси, которую дополнительно очищали препаративной ВЭЖХ с получением 4-бром-6-фтор-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индола (0,400 г, 14%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком.

Стадия 2 Перемешиваемый раствор 4-бром-6-фтор-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индола (0,450 г, 1,52 ммоль, 1 экв.), бис(пинаколато)дибора (0,461 г, 1,824 ммоль, 1,2 экв.), ацетата калия (0,446 г, 4,56 ммоль, 3 экв.) в 1,4-диоксане (20 мл) дезоксигенировали Ag в течение 10 мин. $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{ДХМ}$ (0,124 г, 0,152 ммоль, 0,1 экв.) затем прибавляли к реакционной смеси и перемешивали при 90 °С в течение дополнительных 16 ч. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного материала, который использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки.

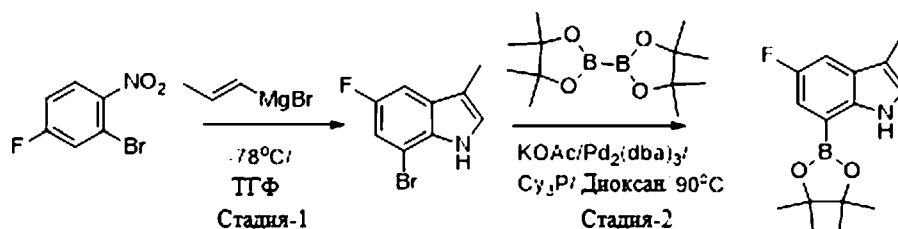
Синтез 1-(метилсульфонил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индола (промежуточное соединение А-12)



Стадия 1 Перемешиваемому раствору 4-бром-1H-индола (1,0 г, 5,1 ммоль, 1 экв.) в ДМФА (20 мл) порциями прибавляли гидрид натрия (60%, 0,245 г, 10,2 ммоль, 2 экв.) при 0 °С. Реакционную смесь затем перемешивали в течение 30 мин при комн. темп. Метансульфонилхлорид (0,584 мл, 7,6 ммоль, 1,5 экв.) затем добавляли в реакционную смесь при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. при комн. темп. Реакционную смесь разбавили EtOAc (100 мл). Объединенные органические слои промывали водой (5 x 20 мл), солевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией с получением 4-бром-1-(метилсульфонил)-1H-индола (0,532 г, 38%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком.

Стадия 2 Перемешиваемую суспензию 1-(метилсульфонил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индола (0,36 г, 1,31 ммоль, 1 экв.), бис(пинаколато)дидборана (0,66 г, 2,62 ммоль, 2 экв.) и ацетата калия (0,57 г, 5,25 ммоль, 4 экв.) в 1,4-диоксане (10 л) дезоксигенировали Ag в течение 10 мин. Pd₂(dba)₃ (0,018 г, 0,019 ммоль, 0,015 экв.) и трициклогексилфосфин (0,027 г, 0,094 ммоль, 0,072 экв.) затем добавляли в реакционную смесь и повторно дезоксигенировали Ag в течение 10 мин. Затем реакционную смесь перемешивали в течение 14 ч. при 110 °С. Реакционную смесь затем охлаждали до комн. темп., а затем фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного материала, который очищали колоночной хроматографией с получением 1-(метилсульфонил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индола (0,31 г, 73%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком.

Синтез 5-фтор-3-метил-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индола (промежуточное соединение **A-15**)



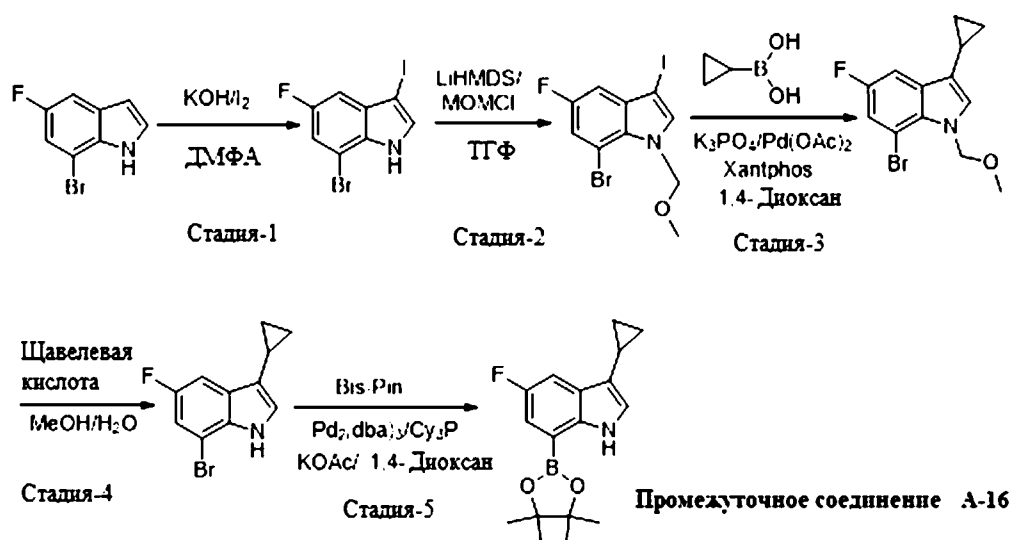
Промежуточное соединение A-15

Стадия 1 Раствору 2-бром-4-фтор-1-нитробензола (0,5 г, 2,27 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (20 мл) прибавляли (Е)-проп-1-ен-1-илмагнийбромид (0,5 М в ТГФ) (13,6 мл, 6,818 ммоль,

3 экв.) при $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ в атмосфере азота. Затем реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь погасили насыщенным раствором хлорида аммония при $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$. Затем полученную смесь экстрагировали EtOAc (2 x 100 мл), промывали солевым раствором и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта который очищали колоночной флэш-хроматографией с получением 7-бром-5-фтор-3-метил-1H-индола (0,3 г, 58%) в виде густой желтой жидкости.

Стадия 2 В раствор 7-бром-5-фтор-3-метил-1H-индола (0,8 г, 3,669 ммоль, 1 экв.) в 1,4-диоксане (15,0 мл) добавляли KOAc (1,43 г, 14,67 ммоль, 4 экв.) и биспинаколатодиборан (1,12 г, 7,33 ммоль, 2 экв.). Раствор дегазировали Ar в течение 20 мин с последующим прибавлением $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,16 г, 0,183 ммоль, 0,05 экв.), Cu_3P (0,082 г, 0,293 ммоль, 0,08 экв.). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 16 ч. После завершения реакции (отслеживали посредством ТСХ) растворитель выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии с получением 5-фтор-3-метил-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индол (0,7 г, 70%) в виде коричневого твердого вещества.

Синтез 3-циклопропил-5-фтор-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индола (промежуточное соединение A-16)



Стадия 1 В перемешиваемый раствор 7-бром-5-фториндола (7,0 г, 32,7 ммоль, 1 экв.) в ДМФА (175 мл) добавляли порошкообразный гидроксид калия (4,56 г, 81,77 ммоль, 2,5 экв.). Реакционную смесь затем перемешивали в течение 30 мин при комн. темп. Иод

(12,46 г, 49,06 ммоль, 1,5 экв.) затем прибавляли к реакционной смеси и окончательно перемешивали в течение 2 ч при комн. темп. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (1000 мл) и промывали водой (5 x 100 мл) с последующим промыванием солевым раствором (100 мл). Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄, и растворитель
5 выпаривали с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией с получением 7-бром-5-фтор-3-иод-1H-индола (6,2, 56 %) в виде коричневого твердого вещества.

Стадия 2 В перемешиваемый раствор 7-бром-5-фтор-3-иод-1H-индола (6,2 г, 18,23 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (109 мл) добавляли по каплям LiHMDS (1 М) (91,15 мл, 91,15
10 ммоль, 5 экв.) при -78°C в инертной атмосфере. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при данных условиях. MOMCl (5,83 г, 72,94 ммоль, 4 экв.) затем добавляли в реакционную смесь при -78°C. Обеспечивали нагревание реакционной смеси до комн. темп. и затем перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного раствора хлорида аммония (100 мл). Отделяли
15 органический слой, а водный слой экстрагировали EtOAc (100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (100 мл). Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄ и растворитель выпаривали с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией с получением 7-бром-5-фтор-3-иод-1-(метоксиметил)-1H-индола (5,4 г, 57%) в виде грязно-белого твердого
20 вещества.

Стадия 3 Перемешиваемую суспензию 7-бром-5-фтор-3-иод-1-(метоксиметил)-1H-индола (2,7 г, 7,03 ммоль, 1 экв.), циклопропилбороновой кислоты (1,84 г, 2,03 ммоль, 3 экв.), K₃PO₄ (4,5 г, 21,05 ммоль, 3 экв.) в 1,4-диоксане (45 мл) дезоксигенировали Ag в течение 10 мин. Pd(OAc)₂ (0,08 г, 0,3525 ммоль, 0,05 экв.), xantphos (0,407 г, 0,713
25 ммоль, 0,1 экв.) затем прибавляли к реакционной смеси и снова дезоксигенировали в течение 10 мин. В конце реакционную смесь перемешивали при 100 °C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комн. темп., а затем фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного материала, который очищали колоночной хроматографией с получением 7-бром-3-циклопропил-5-фтор-1-(метоксиметил)-1H-индола (0,65 г, 31%) в виде белого твердого
30 вещества с металлическим оттенком.

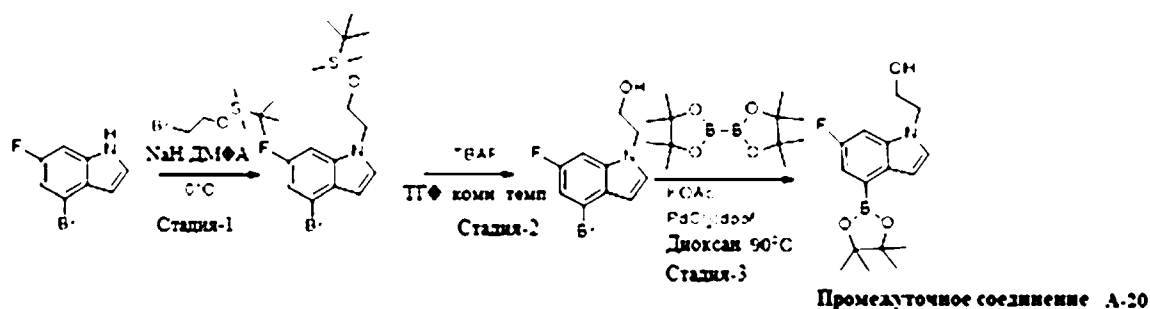
Стадия 4 В перемешиваемый раствор 7-бром-3-циклопропил-5-фтор-1-(метоксиметил)-1H-индола (1,25 г, 4,19 ммоль, 1 экв.) в смеси MeOH и воды (3:1) (66 мл) добавляли

щавелевую кислоту (1,13 г, 12,58 ммоль, 3 экв.). Затем реакционную смесь перемешивали при 90 °С в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до комн. темп. и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток разбавили EtOAc (100 мл) и промывали водой (2 x 40 мл) и солевым раствором (40 мл).

5 Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄, и растворитель выпаривали с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией с получением 7-бром-3-циклопропил-5-фтор-1H-индола (0,57 г, 54%) в виде бесцветной жидкости.

10 Стадия 5 Перемешиваемую суспензию 7-бром-3-циклопропил-5-фтор-1H-индола (0,57 г, 2,24 ммоль, 1 экв.), бис-пинаколатодиборана (1,7 г, 6,73 ммоль, 3 экв.) и ацетата калия (0,66 г, 6,73 ммоль, 3 экв.) в 1,4-диоксане (20 мл) дезоксигенировали Ag в течение 10 мин. Pd₂(dba)₃ (0,031 г, 0,033 ммоль, 0,015 экв.) и трициклогесилфосфин (0,047 г, 0,168 ммоль, 0,075 экв.) затем добавляли в реакционную смесь и повторно дезоксигенировали Ag в течение 10 мин. Затем реакционную смесь перемешивали в
15 течение 14 ч. при 110 °С. Затем реакционную смесь охлаждали до комн. темп. и затем фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного материала, который очищали колоночной хроматографией с получением 3-циклопропил-5-фтор-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индола (0,35 г, 52%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком.

20 Синтез 2-(6-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индол-1-ил)этан-1-ола (промежуточное соединение **A-20**)



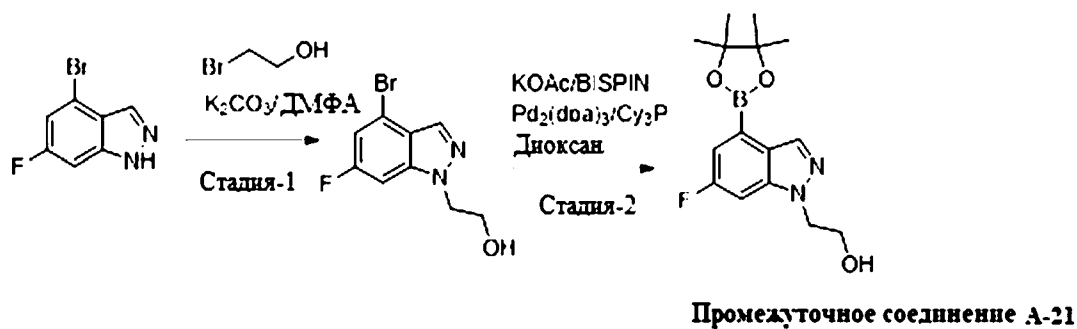
25 Стадия 1 В раствор 4-бром-6-фтор-1H-индола (0,5 г, 2,34 ммоль, 1 экв.) в ДМФА (5 мл) добавляли гидрид натрия (0,130 г, 2,80 ммоль, 1,2 экв.) при 0 °С. Раствор перемешивали при комн. темп. в течение 30 мин. с последующим добавлением (2-бромэтокси)(трет-бутил)диметилсилана (1,17 г, 4,67 ммоль, 2,0 экв.) и реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч. После завершения реакции (отслеживали посредством

ЖХ-МС) реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (20 мл) и органический слой промывали холодной водой (5 x 10 мл), солевым раствором (10 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄ и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией с получением 4-бром-1-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-6-фтор-1H-индола (0,85 г, 98%) в виде коричневой жидкости, содержащей (2-бромэтокси)(трет-бутил)диметилсилан в качестве примеси.

Стадия 2 В перемешиваемый раствор 4-бром-1-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-6-фтор-1H-индола (1,3 г, 3,49 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (15 мл) добавляли TBAF (3,49 мл) (1 M) при комн. темп. и смесь перемешивали в течение 16 ч. После завершения реакции (отслеживали посредством ЖХ-МС и ТСХ) реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (20 мл) и органический слой промывали холодной водой (5 x 10 мл), солевым раствором (10 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄ и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией с получением 2-(4-бром-6-фтор-1H-индол-1-ил)этан-1-ола (0,55 г, 61%) в виде коричневой жидкости.

Стадия 3 Перемешиваемый раствор 2-(4-бром-6-фтор-1H-индол-1-ил)этан-1-ола (0,55 г, 2,13 ммоль, 1 экв.), бис(пинаколато)дибора (0,647 г, 2,55 ммоль, 1,2 экв.), ацетата калия (0,626 г, 6,393 ммоль, 3 экв.) в 1,4-диоксане (20 мл) дезоксигенировали Ag в течение 10 мин. PdCl₂(dppf)·ДХМ (0,173 г, 0,213 ммоль, 0,1 экв.) затем прибавляли к реакционной смеси, и смесь перемешивали при 90 °С в течение 16 ч. После завершения реакции (за ходом реакции следили с помощью ТСХ), реакционную смесь фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного 2-(6-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индол-1-ил)этан-1-ола, который применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

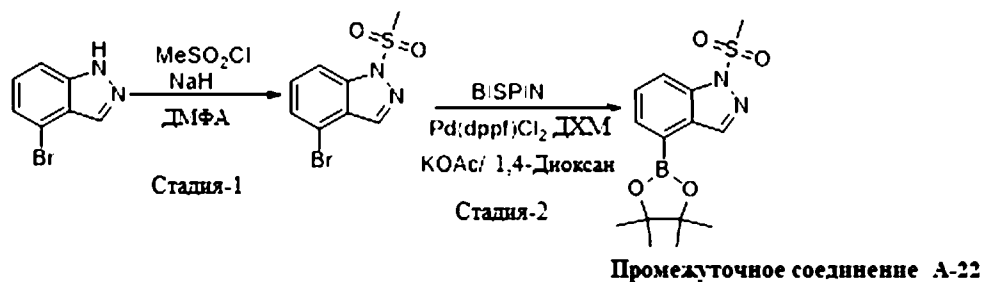
Синтез 2-(6-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-1-ил)этан-1-ола (**промежуточное соединение А-21**)



Стадия 1 В перемешиваемый раствор 4-бром-6-фтор-1H-индазола (0,2 г, 0,93 ммоль, 1 экв.) в ДМФА (5 мл) добавляли K_2CO_3 (0,38 г, 2,79 ммоль, 3,0 экв.) при комн. темп. и смесь перемешивали в течение 20 мин. Затем добавляли бромэтан-1-ол (0,07 мл, 0,93 ммоль, 1 экв.) и смесь перемешивали в течение 16 ч. при 50 °С. После завершения реакции (отслеживали посредством ТСХ) реакционную массу гасили ледяной водой и экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 20 мл), промывали с помощью H_2O (3 x 20 мл), солевого раствора (25 мл), высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии с получением 2-(4-бром-6-фтор-1H-индазол-1-ил)этан-1-ола (0,12 г, 50%) в виде белого твердого вещества.

Стадия 2 В раствор 2-(4-бром-6-фтор-1H-индазол-1-ил)этан-1-ола (0,9 г, 3,473 ммоль, 1 экв.) в 1,4-диоксане (60,0 мл) добавляли KOAc (1,02 г, 10,419 ммоль, 3 экв.) и биспинаколатодиборан (1,76 г, 6,947 ммоль, 2,0 экв.). Раствор дегазировали Ag в течение 20 мин с последующим прибавлением $Pd_2(dba)_3$ (0,17 г, 0,173 ммоль, 0,05 экв.), Cu_3P (0,077 г, 0,277 ммоль, 0,08 экв.). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 16 ч. После завершения реакции (отслеживали посредством ТСХ) растворитель выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии с получением 2-(6-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-1-ил)этан-1-ола (0,95 г, 89%) в виде коричневого твердого вещества.

Синтез 1-(метилсульфонил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазола (промежуточное соединение А-22)



Стадия 1 В перемешиваемый раствор 4-бром-1H-индазола (1,0 г, 5,07 ммоль, 1 экв.) в ДМФА (25 мл) порциями добавляли гидрид натрия (60%, 0,406 г, 10,152 ммоль, 2 экв.) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. при комн. темп.

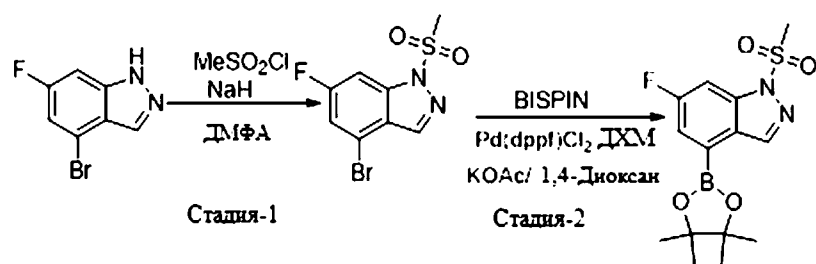
5 Метансульфонилхлорид (0,59 мл, 7,6 ммоль, 1,5 экв.) добавляли в реакционную смесь при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. при комн. темп. Реакционную смесь разбавили EtOAc (150 мл). Объединенные органические слои промывали водой (5 x 30 мл), солевым раствором (30 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт

10 очищали колоночной хроматографией (силикагель 230-400 меш 10% EtOAc/гексан; R_f-значение-0,5) с получением 4-бром-1-(метилсульфонил)-1H-индазола (0,95 г, 69%) в виде светло-желтого твердого вещества.

Стадия 2 Перемешиваемую суспензию 4-бром-1-(метилсульфонил)-1H-индазола (0,95, 3,45 ммоль, 1 экв.), бис(пинаколато)диборана (1,75 г, 6,91 ммоль, 2 экв.) и ацетата калия (1,01 г, 10,36 ммоль, 3 экв.) в 1,4-диоксане (35 мл) дезоксигенировали Ag в течение 10 мин. Pd(dppf)Cl₂·ДХМ (0,141 г, 0,1727 ммоль, 0,05 экв.) добавляли в реакционную смесь и повторно дезоксигенировали Ag в течение 10 мин. Реакционную смесь перемешивали в течение 14 ч. при 110 °С. Реакционную смесь охлаждали до комн. темп. и затем фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали при

20 пониженном давлении с получением неочищенного материала, который очищали колоночной хроматографией (силикагель 230-400 меш, 10% EtOAc/гексан; R_f-значение-0,45) с получением 1-(метилсульфонил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазола (0,9 г, 85,4%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком.

25 Синтез 6-фтор-1-(метилсульфонил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазола (промежуточное соединение **А-23**)



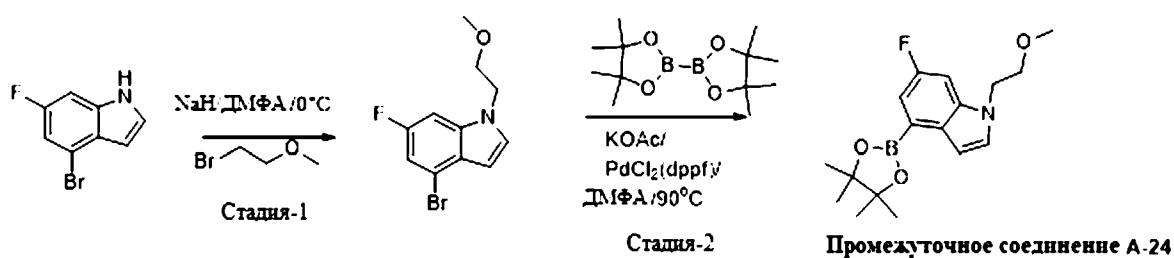
Промежуточное соединение А-23

Стадия 1 В перемешиваемый раствор 4-бром-6-фтор-1H-индазола (1,2 г, 5,58 ммоль, 1 экв.) в ДМФА (30 мл) порциями добавляли гидрид натрия (60%, 0,446 г, 11,16 ммоль, 2 экв.) при 0 °С. Затем реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. при комн. темп. Метансульфонилхлорид (0,65 мл, 8,37 ммоль, 1,5 экв.) добавляли в реакционную смесь при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. при комн. темп. Реакционную смесь разбавили EtOAc (150 мл). Объединенные органические слои промывали водой (5 x 30 мл), соевым раствором (30 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (силикагель 230-400 меш 10% EtOAc/гексан; R_f-значение-0,5) с получением 4-бром-6-фтор-1-(метилсульфонил)-1H-индазола (1,3 г, 80%) в виде светло-желтого твердого вещества.

Стадия 2 В перемешивающуюся суспензию 4-бром-6-фтор-1-(метилсульфонил)-1H-индазола (1,3, 4,43 ммоль, 1 экв.), бис(пинаколато)дибора (2,25 г, 8,87 ммоль, 2 экв.), ацетата калия (1,3 г, 13,3 ммоль, 3 экв.) в 1,4-диоксане (45 мл) дезоксигенировали Ag в течение 10 мин. Pd(dppf)Cl₂·ДХМ (0,18 г, 0,22 ммоль, 0,05 экв.) затем прибавляли к реакционной смеси и снова дезоксигенировали Ag в течение 10 мин. Реакционную смесь перемешивали в течение 14 ч при 110 °С. Реакционную смесь охлаждали до комн. темп., а затем фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного материала, который очищали колоночной хроматографией (силикагель 230-400 меш, 10% EtOAc/гексан; R_f-значение-0,45) с получением 6-фтор-1-(метилсульфонил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазола (1,1 г, 73%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком.

25

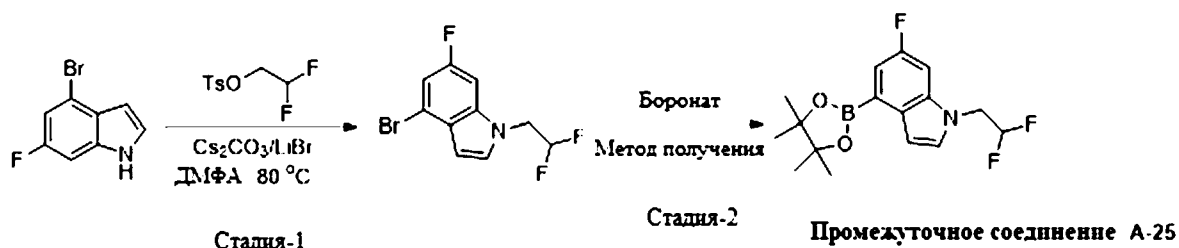
Синтез 6-фтор-1-(2-метоксиэтил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индола (промежуточное соединение А-24)



Стадия 1 Перемешиваемому раствору 4-бром-6-фтор-1H-индола (0,5 г, 2,34 ммоль, 1 экв.) в ДМФА (5 мл) порциями прибавляли гидрид натрия (0,112 г, 2,8 ммоль, 1,2 экв.) при 0 °С. Реакционную смесь затем перемешивали в течение 30 мин при комн. темп. 1-Бром-2-метоксиэтан (0,812 мл, 5,84 ммоль, 2,5 экв.) затем прибавляли к реакционной смеси при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комн. темп. Реакционную смесь разбавили EtOAc (50 мл). Объединенные органические слои промывали водой (5x10 мл), соевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (230-400 меш силикагель 20% EtOAc/гексан; R_f-значение-0,6) с получением 4-бром-6-фтор-1-(2-метоксиэтил)-1H-индола (0,63 г, 99%) в виде коричневой смолы.

Стадия 2 В перемешивающуюся суспензию 4-бром-6-фтор-1-(2-метоксиэтил)-1H-индола (0,8 г, 2,94 ммоль, 1 экв.), бис-пинаколатодибора (1,2 г, 4,4 ммоль, 1,5 экв.), ацетата калия (0,865 г, 8,823 ммоль, 3 экв.) в 1,4-диоксане (20 мл) дезоксигенировали Ag в течение 10 мин. Затем прибавляли PdCl₂(dppf)·ДХМ (0,239 г, 0,29 ммоль, 0,01 экв.), и реакционную смесь перемешивали в течение 14 ч при 90 °С. Реакционную смесь охлаждали до комн. темп., а затем фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией (силикагель 230-400 меш 5% EtOAc/гексан; R_f-значение-0,6) с получением 6-фтор-1-(2-метоксиэтил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индола (0,93 г, 99%) в виде светло-коричневого смолистого твердого вещества.

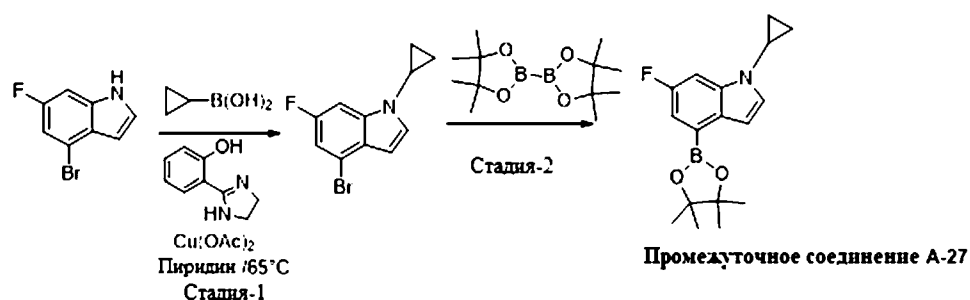
Синтез 1-(2,2-дифторэтил)-6-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индола (промежуточное соединение **A-25**)



Стадия 1 К перемешиваемому раствору 4-бром-6-фтор-1H-индола (0,1 г, 0,469 ммоль, 1 экв.) в ДМФА (25 мл) прибавляли Cs₂CO₃ (0,457 г, 1,407 ммоль, 3 экв.) с последующим прибавлением LiBr (86,84 г, 0,469 ммоль, 1 экв.), смесь перемешивали при комн. темп. в течение 10 минут. Затем 2,2-дифторэтил 4-метилбензолсульфонат (0,133 г, 0,563 ммоль, 1,2 экв.) прибавляли к реакционной смеси и нагревали при 80 °С в течение 3 ч (ТСХ). Реакционную смесь затем разбавляли водой (10 мл), EtOAc (15 мл). Органический слой промывали холодной водой (3x10 мл), солевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией (силикагель 100-200 меш; система ТСХ: EtOAc/гексан (3:7); R_f-значение-0,5) с получением 4-бром-1-(2,2-дифторэтил)-6-фтор-1H-индола (0,75 г, 58%).

Стадия 2 Суспензия 4-бром-1-(2,2-дифторэтил)-6-фтор-1H-индола (0,2 г, 0,722 ммоль, 1 экв.), бис(пинаколато)дибора (0,275 г, 1,083 ммоль, 1,5 экв.), ацетата калия (0,212 г, 2,166 ммоль, 3 экв.) в 1,4-диоксане (10 мл) дезоксигенировали Ag в течение 10 мин. Комплекс 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен палладия (II) дихлорида и ДХМ (0,03 г, 0,0361 ммоль, 0,05 экв.) затем прибавляли к реакционной смеси, и реакционную смесь нагревали при 100 °С в течение 16 ч (ЖХ-МС). Реакционную смесь затем охлаждали до комн. темп., фильтровали через подушку из целита, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного 1-(2,2-дифторэтил)-6-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индола, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки (выход ~ 49% в ЖХ-МС).

Синтез 1-циклопропил-6-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индола (промежуточное соединение **A-27**)



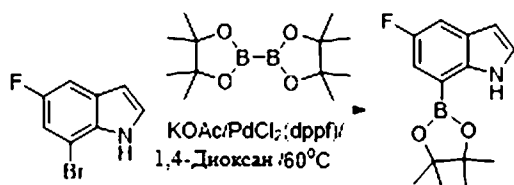
Стадия 1 К перемешиваемому раствору 4-бром-6-фтор-1H-индола (5,4 г, 25,23 ммоль, 1 экв.) в толуоле (45 мл) прибавляли циклопропилбороновую кислоту (4,33 г, 50,46 ммоль, 2 экв.), $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (0,46 г, 2,52 ммоль, 0,1 экв.), 2-(4,5-дигидро-1H-имидазол-2-ил)фенол (0,41 г, 2,52 ммоль, 0,1 экв.), пиридин (6,0 г, 75,7 ммоль, 3 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 24 ч. при 65°C. Растворитель удаляли при пониженном давлении и дважды удаляли посредством азеотропной перегонки с помощью MeOH.

Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель 230-400 меш; 10% EtOAc/гексан; R_f -значение-0,6) с получением 4-бром-1-циклопропил-6-фтор-1H-индола (0,85 г, 13%) в виде коричневой жидкости.

Стадия 2 Перемешиваемую суспензию 4-бром-1-циклопропил-6-фтор-1H-индола (0,85 г, 3,35 ммоль, 1 экв.), бис(пинаколато)диборана (1,7 г, 6,7 ммоль, 2 экв.) и ацетата калия (1,31 г, 13,38 ммоль, 4 экв.) в 1,4-диоксане (20 мл) дезоксигенировали Ag в течение 10 мин. $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,046 г, 0,05 ммоль, 0,015 экв.) и оммтрициклогексилфосфин (0,067 г, 0,24 ммоль, 0,072 экв.) затем добавляли в реакционную смесь и повторно дезоксигенировали Ag в течение 10 мин. Реакционную смесь перемешивали в течение 14 ч. при 110 °C. Реакционную смесь охлаждали до комн. темп. и затем фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного материала, который очищали колоночной хроматографией (силикагель 230-400 меш, 20% EtOAc/гексан; R_f -значение-0,6) с получением 1-циклопропил-6-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индола (0,61 г, 61%) в виде светло-желтого твердого вещества.

¹H-ЯМР (400 МГц; $\text{DMSO}-d_6$, 20 °C): δ 7,45 (дд, 1H), 7,35 (д, 1H), 7,15 (дд, 1H), 6,67 (д, 1H), 3,41 (м, 1H), 1,32 (12H), 1,03-1,08 (2H), 0,82-0,92 (2H).

Синтез 5-фтор-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индола (промежуточное соединение A-71)



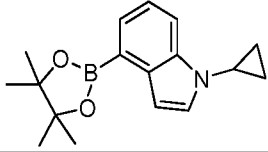
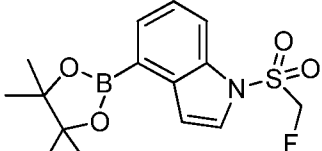
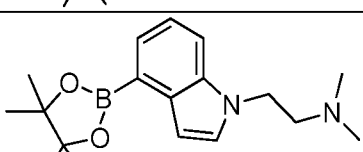
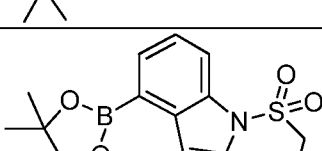
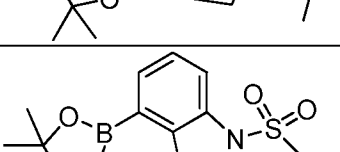
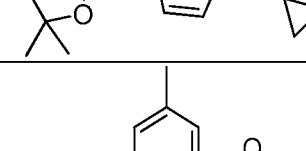
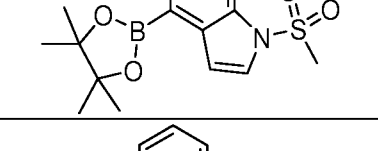
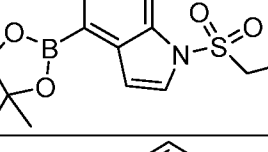
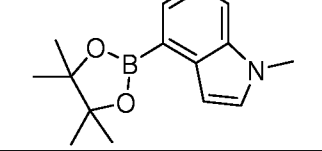
Промежуточное соединение A-71

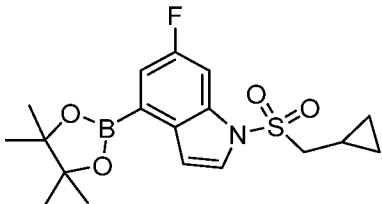
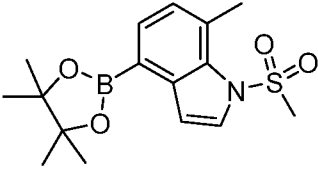
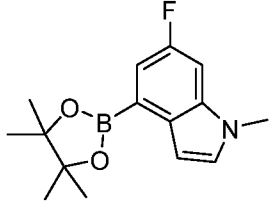
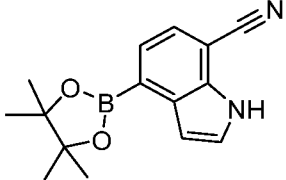
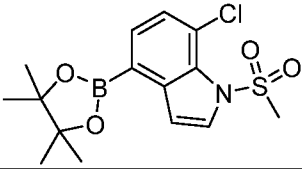
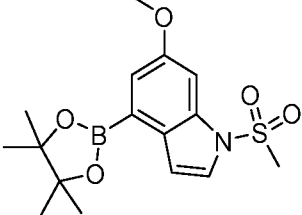
Смесь 7-бром-5-фтор-1H-индола (1 г, 4,7 ммоль, 1 экв.), бис(пинаколато)диборана (2,02 г, 7,9 ммоль, 1,7 экв.), ацетата калия (917 мг, 9,4 ммоль, 2 экв.), комплекса 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладия(II) дихлорида и дихлорметана (382 мг, 0,467 ммоль, 0,1 экв.) в 1,4-диоксане (13 мл) дегазировали азотом и реакционную смесь перемешивали при 60 °С. После завершения реакции (отслеживали посредством ЖХ-МС), насыщенный раствор бикарбоната натрия добавляли в реакционную смесь, которую затем экстрагировали с помощью EtOAc (2 x). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным MgSO₄ и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (силикагель; EtOAc/циклогексан в качестве элюента) с получением 5-фтор-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индола (940 мг, 77%).

15

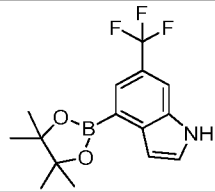
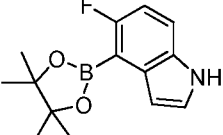
Промежуточные соединения в Таблице 1 синтезировали аналогично промежуточному соединению A-1 - промежуточному соединению A-27.

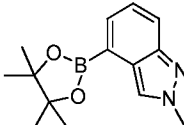
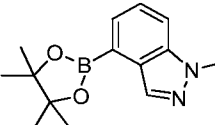
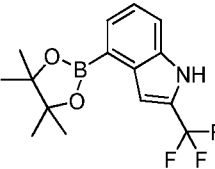
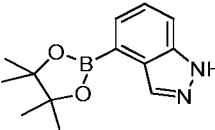
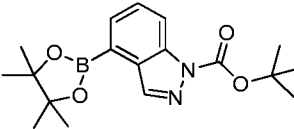
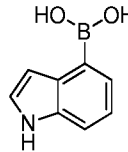
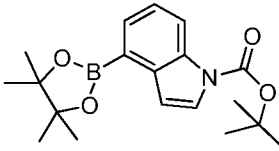
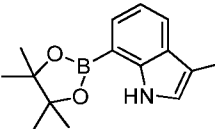
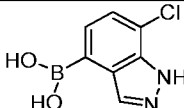
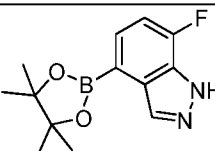
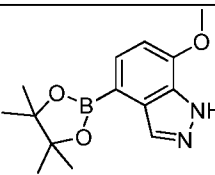
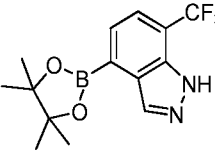
| Промежуточное соединение | Синтезировали аналогично | Структура |
|--------------------------|--------------------------|-----------|
| Промеж. соед.-A-30 | Промеж. соед.-A-2 | |
| Промеж. соед.-A-42 | Промеж. соед.-A-11 | |
| Промеж. соед.-A-43 | Промеж. соед.-A-11 | |

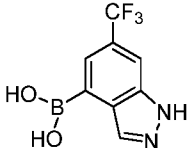
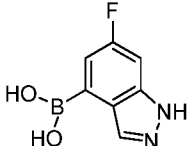
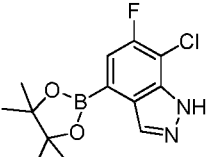
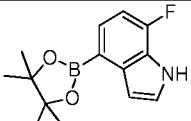
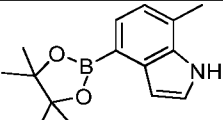
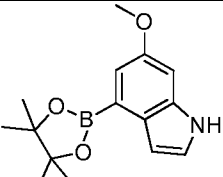
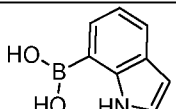
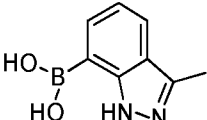
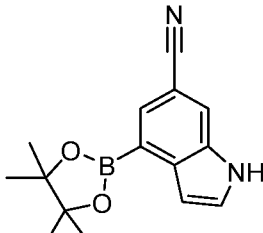
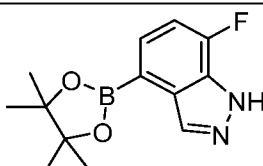
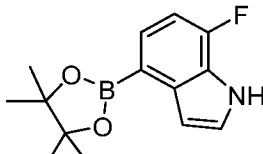
| Промежуточное соединение | Синтезировали аналогично | Структура |
|--------------------------|--------------------------|---|
| Промеж. соед.-А-44 | Промеж. соед.-А-27 |  |
| Промеж. соед.-А-45 | Промеж. соед.-А-2 |  |
| Промеж. соед.-А-46 | Промеж. соед.-А-11 |  |
| Промеж. соед.-А-47 | Промеж. соед.-А-2 |  |
| Промеж. соед.-А-48 | Промеж. соед.-А-2 |  |
| Промеж. соед.-А-54 | Промеж. соед.-А-22 |  |
| Промеж. соед.-А-63 | Промеж. соед.-А-22 |  |
| Промеж. соед.-А-59 | Промеж. соед.-А-21 |  |
| Промеж. соед.-А-66 | Промеж. соед.-А-22 |  |

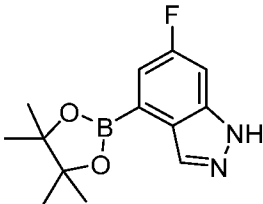
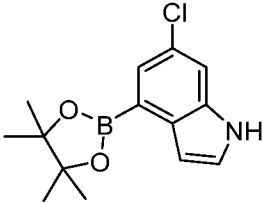
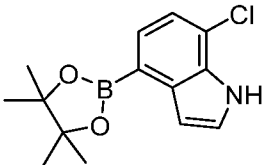
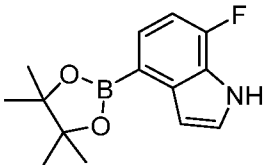
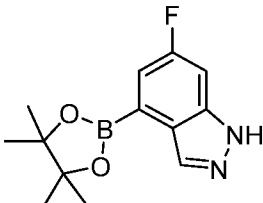
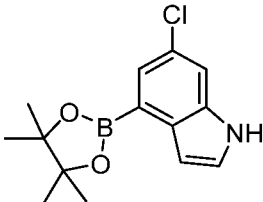
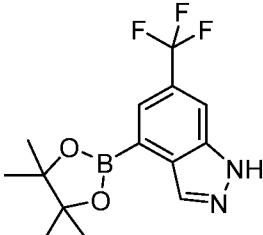
| Промежуточное соединение | Синтезировали аналогично | Структура |
|--------------------------|--------------------------|---|
| Промеж. соед.-А-68 | Промеж. соед.-А-22 |  |
| Промеж. соед.-А-72 | Промеж. соед.-А-22 |  |
| Промеж. соед.-А-73 | Промеж. соед.-А-21 |  |
| Промеж. соед.-А-75 | Промеж. соед.-А-71 |  |
| Промеж. соед.-А-76 | Промеж. соед.-А-22 |  |
| Промеж. соед.-А-77 | Промеж. соед.-А-22 |  |

Промежуточные соединения в Таблице 2 являются коммерчески доступными:

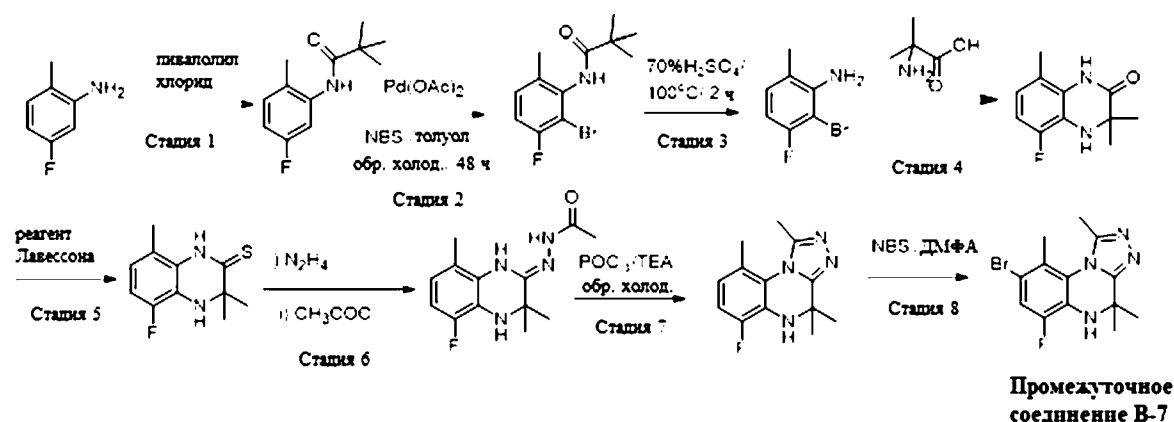
| Наименование | Структура |
|---|--|
| 4-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-6-(трифторметил)-1H-индол |  |
| 5-фтор-1H-индол-4-бороновой кислоты пинаколовый эфир |  |

| Наименование | Структура |
|--|---|
| 2-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2Н-индол |  |
| 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-1Н-индазол |  |
| 4-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-(трифторметил)-1Н-индол |  |
| 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-индазол |  |
| трет-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-индазол-1-карбоксилат |  |
| индол-4-бороновая кислота |  |
| 1,1-диметилэтил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-индол-1-карбоксилат |  |
| 3-метил-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-индол |  |
| (7-хлор-1Н-индазол-4-ил)бороновая кислота |  |
| 7-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)1Н-индазол |  |
| 7-метокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-индазол |  |
| 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-7-(трифторметил)-1Н-индазол |  |

| Наименование | Структура |
|--|---|
| (6-(трифторметил)-1H-индазол-4-ил)бороновая кислота |  |
| (6-фтор-1H-индазол-4-ил)бороновая кислота |  |
| 7-хлор-6-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол |  |
| 7-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]-диоксаборолан-2-ил)-1H-индол |  |
| 7-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]-диоксаборолан-2-ил)-1H-индол |  |
| 6-метокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]-диоксаборолан-2-ил)-1H-индол |  |
| (1H-индол-7-ил)бороновая кислота |  |
| 3-Метил-1H-индазол-7-бороновая кислота |  |
| 4-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индол-6-карбонитрил |  |
| 7-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол |  |
| 7-фтор-4-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индол |  |

| Наименование | Структура |
|---|--|
| 6-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол |  |
| 6-хлор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индол |  |
| 7-хлор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индол |  |
| 7-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индол |  |
| 6-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)1H-индазол |  |
| 6-хлор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индол |  |
| 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-6-(трифторметил)-1H-индазол |  |

Синтез 8-бром-6-фтор-1,4,4,9-тетраметил-4,5-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалина (промежуточное соединение В-7):



Стадия 1 В перемешиваемый раствор 5-фтор-2-метил-фениламина (100 г, 0,8 моль) в ДХМ (1500 мл) добавляли пиридин (129 мл, 1,6 моль) с последующим добавлением DMAP (1 г, 0,008 моль) при комн. темп. В эту реакционную смесь добавляли по каплям пивалолилхлорид (109 мл, 0,88 моль) при 0 °С. Полученную реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 2 ч. После израсходования исходного материала реакционную смесь выливали в ледяной раствор 1(н.) HCl (1500 мл) и перемешивали в течение 30 мин. Два слоя разделяли и органический слой промывали раствором 1(н.) HCl (1000 мл) с последующим промыванием насыщенным раствором NaHCO₃ (1000 мл), соевым раствором (1000 мл), и затем высушивали над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт растирали в порошок с использованием гексана с получением N-(5-фтор-2-метил-фенил)-2,2-диметил-пропионамида (158 г, 95%) в виде белого твердого вещества.

Стадия 2 В перемешиваемый раствор N-(5-фтор-2-метил-фенил)-2,2-диметил-пропионамида (90 г, 0,43 моль) в толуоле (2000 мл) добавляли моногидрат паратолуолсульфоновой кислоты (82,0 г, 0,43 моль), Pd(OAc)₂ (9,66 г, 0,043 моль) с последующим добавлением N-бромсукцинимид (84,5 г, 0,473 моль) при комн. темп. Полученную реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 48 ч. Реакция, которую отслеживали посредством ТСХ в 20% ЕА-Нех, демонстрировала образование необходимого продукта (Rf=0,4) вместе с ~60% исходного материала, не вступившего в реакцию (Rf =0,5). Затем реакционную смесь концентрировали, полученный остаток разбавляли с помощью EtOAc и промывали водой (дважды). Весь

органический слой высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали с получением неочищенного продукта. Две объединенные партии неочищенного продукта (полученные из 90 г и 100 г реакционной смеси N-(5-фтор-2-метил-фенил)-2,2-диметил-пропионамида) очищали с помощью флеш-хроматографии с получением
5 N-(2-бром-3-фтор-6-метил-фенил)-2,2-диметил-пропионамида (60 г, 23%) в виде белого твердого вещества и выделяли N-(5-фтор-2-метил-фенил)-2,2-диметил-пропионамид, который не вступил в реакцию (125 г).

Стадия 3 В предварительно охлажденный раствор 70% H_2SO_4 в воде (430 мл) порциями добавляли N-(2-бром-3-фтор-6-метил-фенил)-2,2-диметил-пропионамид (60 г, 0,208
10 моль) при 0 °С. Полученную реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 10 мин. и затем нагревали до 100 °С в течение 2 ч. После израсходования исходного материала (отслеживали посредством ТСХ в 10% ЕА-Нex, $R_f = 0,8$) реакционную смесь охлаждали до 0 °С и рН регулировали до ~10 с помощью 10% раствора NaOH. Полученную основную водную часть экстрагировали с помощью
15 EtOAc (3 x 500 мл). Все органические слои промывали водой с последующим промыванием солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии с получением 2-бром-3-фтор-6-метил-фениламина (36 г, 85%) в виде бледно-желтой жидкости.

Стадия 4 В перемешиваемую суспензию 2-бром-3-фтор-6-метил-фениламина (36 г, 0,1764 моль) в сухом ДМСО (540 мл) добавляли 2-амино-2-метил-пропионовую кислоту (16,9 г, 0,164 моль) с последующим добавлением K_3PO_4 (75 г, 0,353 моль) при
20 комн. темп. Полученную реакционную смесь дегазировали азотом в течение 30 мин., затем добавляли CuCl (1,75 г, 0,0176 моль) и реакционную смесь нагревали при 140 °С
25 в течение 5 ч. После израсходования исходного материала (отслеживали посредством ТСХ, 20% ЕА-гексан, $R_f 0,4$) реакционную смесь охлаждали до комн. темп. и фильтровали через целит. Слой целита промывали с помощью EtOAc (500 мл). Полученный фильтрат вылили в ледяную воду (2500 мл). Полученный водный слой экстрагировали EtOAc (2 x 750 мл). Всю органическую часть промывали водой (2 x 750
30 мл) с последующим промыванием солевым раствором (500 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Полученный неочищенный продукт растирали в порошок гексаном,

фильтровали и высушивали с получением 5-фтор-3,3,8-триметил-3,4-дигидро-1Н-хиноксалин-2-она (19 г, 52%) в виде коричневого твердого вещества.

Стадия 5 В раствор 5-фтор-3,3,8-триметил-3,4-дигидро-1Н-хиноксалин-2-она (19 г, 91,2 ммоль) в толуоле (380 мл) добавляли реагент Лавессона (55,5 г, 137 ммоль) при комн. темп. и реакционную смесь кипятили с обратным холодильником при 120 °С в течение 1 ч. После израсходования исходного материала (отслеживали посредством ТСХ в 20% ЕА-гексан, Rf 0,7) реакционную массу охлаждали до комн. темп. и гасили насыщ. раствором NaHCO₃ (250 мл), и полученный водный слой экстрагировали EtOAc (3 x 250 мл). Объединенные органические слои промывали водой (250 мл), далее солевым раствором (250 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄ и растворитель выпаривали с получением неочищенного продукта. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии с получением 5-фтор-3,3,8-триметил-3,4-дигидро-1Н-хиноксалин-2-тиона (19 г, 93%) в виде желтого твердого вещества.

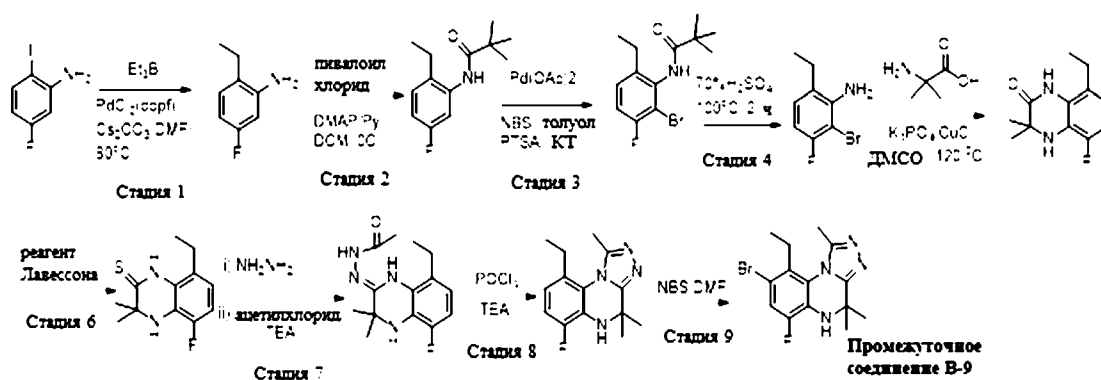
Стадия 6 В перемешиваемый раствор 5-фтор-3,3,8-триметил-3,4-дигидро-1Н-хиноксалин-2-тиона (20,5 г, 91,5 ммоль) в ТГФ (512 мл) добавляли по каплям гидразин-гидрат (13,5 мл, 274,5 ммоль) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч. ТЕА (64 мл, 457,5 ммоль), затем ацетилхлорид (21,5 мл, 274,5 ммоль) добавляли в реакционную смесь по каплям при 0 °С и перемешивали в течение 2 ч. при комн. темп. После израсходования исходного материала (за ходом реакции следили с помощью ЖХ-МС) реакционную смесь разбавляли водой (500 мл), экстрагировали 10% MeOH-ДХМ (5 x 500 мл). Всю органическую часть промывали солевым раствором (250 мл), высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением (5-фтор-3,3,8-триметил-3,4-дигидро-1Н-хиноксалин-2-илиден)-гидразида уксусной кислоты (21 г, 87%, неочищенное вещество) в виде бледно-желтого твердого вещества.

Стадия 7 (5-Фтор-3,3,8-триметил-3,4-дигидро-1Н-хиноксалин-2-илиден)-гидразид уксусной кислоты (10,5 г, 0,04 моль) помещали в круглодонную колбу (100 мл) и затем охлаждали до -10 °С. Затем оксалилхлорид фосфора (18,5 мл, 0,2 моль) добавляли по каплям с последующим добавлением по каплям ТЕА (5,6 мл, 0,04 моль). После этого реакционную смесь перемешивали при -10 °С в течение 10 мин. и затем 10 мин. при комн. темп. и наконец кипятили с обратным холодильником в течение 1 ч. После израсходования исходного материала (отслеживали посредством ЖХ-МС) реакционную охлаждали до 0 °С и гасили водой из дробленого льда (100 мл). Затем

водную часть подщелачивали с использованием холодного водного раствора аммиака (100 мл) по каплям. Затем полученную основную водную часть экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 150 мл). Всю органическую часть промывали солевым раствором (150 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения. Неочищенный продукт подвергли совместной перегонке с МТВЕ дважды, затем растирали в порошок гексаном и высушивали с получением 6-фтор-1,4,4,9-тетраметил-4,5-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалина (6 г, 61%) в виде бледно-желтого твердого вещества.

Стадия 8 В раствор 6-фтор-1,4,4,9-тетраметил-4,5-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалина (12 г, 0,048 моль) в ДМФА (360 мл) добавляли NBS (9,39 г, 0,0528 моль) порциями при -10 °С. Полученную реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 4 ч. После израсходования исходного материала (отслеживали посредством ЖХ-МС) реакционную смесь разбавляли водой (500 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2 x 500 мл). Объединенные органические слои промывали водой (750 мл) с последующим промыванием солевым раствором (400 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали с получением неочищенного соединения. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии с последующим растиранием в порошок посредством МТВЕ с получением 8-бром-6-фтор-1,4,4,9-тетраметил-4,5-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалина (9,1 г, 57%) в виде грязно-белого твердого вещества.

Синтез 8-бром-9-этил-6-фтор-1,4,4-триметил-4,5-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалина (промежуточное соединение **B-9**):



Стадия 1 Перемешиваемую суспензию Pd(dppf)Cl₂·ДХМ (1,03 г, 1,27 ммоль, 0,1 экв.) и Cs₂CO₃ (16,5 г, 50,63 ммоль, 4 экв.) в ДМФА (78 мл) дезоксигенировали Ag в течение 5

мин. 5-Фтор-2-иоданилин (3,0 г, 12,65 ммоль, 1 экв.) и триэтилборан (1 М) (16,45 мл, 16,45 ммоль, 1,5 экв.) добавляли в реакционную смесь и повторно дезоксигенировали Ag в течение 10 мин. В результате реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч. при 70 °С. Реакционную смесь охлаждали до комн. темп. и затем разбавляли с помощью EtOAc (100 мл). Органический слой промывали водой (5 x 20 мл) и солевым раствором (20 мл), высушивали над Na₂SO₄, концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (230–400 меш, силикагель; 10% EtOAc/гексан; значение R_f – 0,5) с получением 2-этил-5-фторанилина (1,20 г, 68%) в виде грязно-белого твердого вещества.

Стадия 2 В перемешиваемый раствор 2-этил-5-фторанилина (2,0 г, 14,38 ммоль 1 экв.), пиридина (2,31 мл, 28,77 ммоль, 2 экв.) и DMAP (0,018 г, 0,144 ммоль, 0,01 экв.) в ДХМ (50 мл) добавляли по каплям пивалоилхлорид (1,91 г, 15,82 ммоль, 1,1 экв.) при 0 °С. Затем реакционную смесь перемешивали в течение еще 1 ч. при 0 °С и затем выливали в ледяной раствор HCl (20 мл) (1 М). Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали с помощью Et₂O (2 x 20 мл). Объединенный органический слой промывали водой (2 x 20 мл) и солевым раствором (20 мл). Органический слой высушивали над безводным Na₂SO₄, концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного материала. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (230–400 меш, силикагель; 10%EtOAc/гексан; значение R_f– 0,5) с получением N-(2-этил-5-фторфенил)пиваламида (2,3 г, 72%) в виде грязно-белого твердого вещества.

Стадия 3 В перемешиваемый раствор N-(2-этил-5-фторфенил)пиваламида (25,0 г, 112,1 ммоль, 1 экв.) в толуоле (500 мл) добавляли p-TSA (19,3 г, 112,1 ммоль, 1 экв.), Pd(OAc)₂ (2,52 г, 11,21 ммоль, 0,1 экв.) и NBS (21,5 г, 123,3 ммоль, 1,1 экв.) соответственно при комн. темп. Реакционную смесь перемешивали в течение 48 ч. при комн. темп. в условиях окружающей среды. Растворитель выпаривали и остаток растворяли в EtOAc (1000 мл) и промывали водой (2 x 200 мл), затем солевым раствором (200 мл). Органический слой высушивали над безводным Na₂SO₄, концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного материала. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (230–400 меш, силикагель; 10%EtOAc/гексан; значение R_f–0,45) с получением N-(2-бром-6-этил-3-фторфенил)пиваламида (5,0 г, 15%) в виде грязно-белого твердого вещества.

Стадия 4 70% H_2SO_4 (70 мл) добавляли в N-(2-бром-6-этил-3-фторфенил)пиваламид (9,2 г, 30,46 ммоль, 1 экв.) в круглодонной колбе при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали в течение 20 мин. при 0 °С и в течение 2 ч. при 110 °С. Затем реакционную смесь охлаждали до 0 °С и подщелачивали посредством раствора 20%-
5 NaOH до pH~14. Водную часть экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 150 мл). Объединенные органические слои промывали водой (2 x 100 мл) и солевым раствором (100 мл). Органический слой высушивали над безводным Na_2SO_4 , концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного материала. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (230–400 меш, силикагель; 5%
10 EtOAc/гексан; значение R_f –0,5) с получением 2-бром-6-этил-3-фторанилина (5,9 г, 89%) в виде коричневой жидкости.

Стадия 5 Суспензию 2-бром-6-этил-3-фторанилина (4,9 г, 22,47 ммоль, 1 экв.), 2-амино-2-метилпропановой кислоты (4,63 г, 44,94 ммоль, 2 экв.), K_3PO_4 (9,54 г, 44,94 ммоль, 2 экв.) и хлорида меди (0,22 г, 2,247 ммоль, 0,1 экв.) в сухом ДМСО (75 мл) в герметично
15 закрытой пробирке дезоксигенировали Ar в течение 20 мин. Реакционную смесь затем перемешивали при 140 °С в течение 2 ч. После завершения реакции реакционную смесь охлаждали до комн. темп. и фильтровали через слой целита и промывали с помощью EtOAc (100 мл). Фильтрат разбавляли с помощью EtOAc (500 мл) и промывали водой (3 x 150 мл), солевым раствором (200 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 и
20 растворитель выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (230–400 меш, силикагель; 20% EtOAc/гексан; значение R_f –0,4) с получением 8-этил-5-фтор-3,3-диметил-3,4-дигидрохиноксалин-2(1H)-она (2,83 г, 57%) в виде светло-коричневого твердого вещества.

Стадия 6 В раствор 8-этил-5-фтор-3,3-диметил-3,4-дигидрохиноксалин-2(1H)-она (3,4 г, 15,3 ммоль, 1 экв.) в толуоле (110 мл) добавляли реагент Лавессона (8,03 г, 19,89 ммоль, 1,3 экв.) при комн. темп. и реакционную смесь кипятили с обратным
25 холодильником при 120 °С в течение 40 мин. После завершения реакции (отслеживали посредством ТСХ) реакционную смесь гасили насыщ. раствором NaHCO_3 (80 мл) с последующим экстрагированием с помощью EtOAc (2 x 70 мл). Объединенные
30 органические слои промывали водой (80 мл), солевым раствором (80 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 и растворитель выпаривали с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии (230–400 меш, силикагель; 20% EtOAc/гексан; значение R_f –0,6) с получением 8-этил-5-фтор-3,3-

диметил-3,4-дигидрохиноксалин-2(1H)-тиона (3,0 г, 82%) в виде желтого твердого вещества.

Стадия 7 В перемешиваемый раствор 8-этил-5-фтор-3,3-диметил-3,4-дигидрохиноксалин-2(1H)-тиона (3,0 г, 12,58 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (50 мл) добавляли по каплям гидразин-гидрат (3,03 мл, 62,93 ммоль, 5 экв.) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч. при комн. темп. ТЕА (8,56 мл, 62,93 ммоль, 5 экв.) добавляли в реакционную смесь и перемешивали в течение еще 10 мин. Ацетилхлорид (2,7 мл, 37,74 ммоль, 3 экв.) очень медленно добавляли в реакционную смесь при 0 °С и затем перемешивали в течение 2 ч. при комн. темп. Реакционную смесь погасили водой (100 мл) и экстрагировали ДХМ (3 x 100 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (100 мл). Органический слой высушивали над Na₂SO₄, концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного материала, который очищали путем промывания диэтиловым эфиром, с получением N¹-(8-этил-5-фтор-3,3-диметил-3,4-дигидрохиноксалин-2(1H)-илиден)ацетогидразида (3,4 г, 97%) в виде грязно-белого твердого вещества.

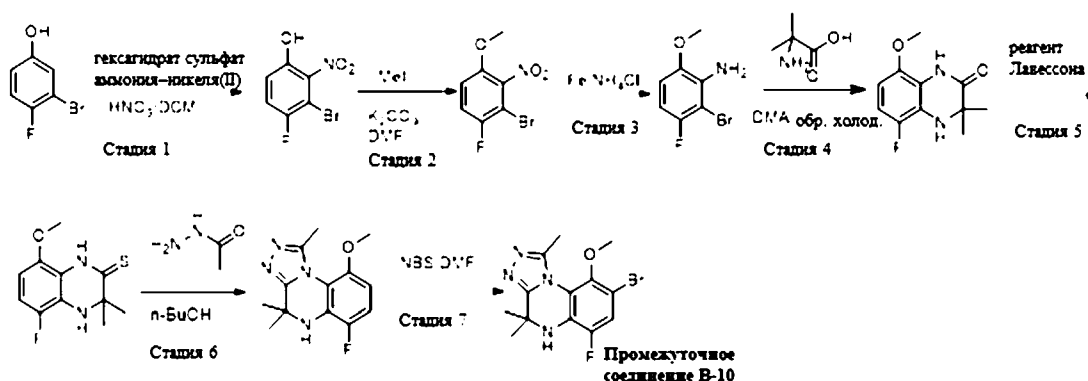
Стадия 8 N¹-(8-Этил-5-фтор-3,3-диметил-3,4-дигидрохиноксалин-2(1H)-илиден)ацетогидрид (3,4 г, 12,23 ммоль, 1 экв.) помещали в круглодонную колбу (100 мл) и охлаждали до -10 °С. Оксихлорид фосфора (11,7 мл, 122,3 ммоль, 10 экв.) затем добавляли по каплям к соединению с последующим добавлением по каплям ТЕА (1,66 мл, 12,23 ммоль, 1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при -10 °С в течение 10 мин. и затем в течение 10 мин. при комн. темп. и в результате нагревали до кипения с обратным холодильником в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0 °С и затем по каплям добавляли в дробленый лед с постоянным перемешиванием. В водную часть медленно добавляли холодный раствор аммиака до pH~12. Водную часть экстрагировали ДХМ (3 x 100 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (100 мл). Органический слой высушивали над безводным Na₂SO₄, концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного материала. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (230–400 меш, силикагель; 5% MeOH/ДХМ; значение R_f~0,4) с получением 9-этил-6-фтор-1,4,4-триметил-4,5-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалина (1,4 г, 44%) в виде светло-желтого твердого вещества.

Стадия 9 Перемешиваемый раствор 9-этил-6-фтор-1,4,4-триметил-4,5-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалина (1,4 г, 5,38 ммоль, 1 экв.) в ДМФА (30 мл) при -10 °С

обрабатывали порциями в течение 10 мин. твердым N-бромсукцинимидом (1,01 г, 5,65 ммоль, 1,05 экв.). Обеспечивали нагревание реакционной смеси до комн. темп. и перемешивали в течение 1,5 ч. После завершения реакции (отслеживали посредством ЖХ-МС) реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (300 мл) и органические слои промывали водой (5 x 50 мл), солевым раствором (50 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄ и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (230–400) (5% MeOH/ДХМ; значение R_f–0,4) с получением 8-бром-9-этил-6-фтор-1,4,4-триметил-4,5-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалина (1,45 г, 80%) в виде грязно-белого твердого вещества.

¹H-ЯМР(400 МГц; ДМСО-D₆, 20°C): δ 7,54-7,56 (1H), 6,69 (с, 1H), 2,82-2,85 (2H), 2,38 (с, 3H), 1,46 (шир. с, 3H), 0,94-0,97 (3H)

Синтез 8-бром-6-фтор-9-метокси-1,4,4-триметил-4,5-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалина (промежуточное соединение **B-10**):



Стадия 1 В ледяной раствор 3-бром-4-фторфенола (100 г, 523,56 ммоль, 1 экв.) и гексагидрата сульфата аммония–никеля(II) (103,4 г, 261,77 ммоль, 0,5 экв.) в ДХМ (1000 мл) по каплям добавляли дымящуюся азотную кислоту и реакционную смесь перемешивали при такой же температуре в течение 3 ч. (ТСХ). Реакционную смесь выливали в дробленый лед и разбавляли с помощью ДХМ. Экстрагированный органический слой промывали солевым раствором; органический слой высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (230–400 меш, силикагель, система ТСХ: EtOAc/гексан (2:8); R_f = 0,2) с получением 3-бром-4-фтор-2-нитрофенола (35 г, 28%).

Стадия 2 В перемешиваемый раствор 3-бром-4-фтор-2-нитрофенола (35 г, 148,30 ммоль, 1 экв.) в ACN (40 мл) добавляли карбонат калия (61,48 г, 444,91 ммоль, 3 экв.) и иодметан (63,15 г, 444,91 ммоль, 3 экв.) и реакционную смесь нагревали при 80 °С в течение 4 ч. После завершения (отслеживали посредством ТСХ) реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc и промывали водой. Экстрагированный органический слой промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (230–400 меш, силикагель, система ТСХ: EtOAc/гексан (2:8); R_f = 0,6) с получением 2-бром-1-фтор-4-метокси-3-нитробензола (35 г, 94%).

Стадия 3 В перемешиваемый раствор 2-бром-1-фтор-4-метокси-3-нитробензола (35 г, 140 ммоль, 1 экв.) в EtOH и воде (300 мл, 1:1) добавляли железный порошок (78,17 г, 1400 ммоль, 10 экв.) и хлорид аммония (74,886 г, 1400 ммоль, 10 экв.). Реакционную смесь нагревали до кипения с обратным холодильником в течение 12 ч. После завершения (отслеживали посредством ТСХ) реакционную смесь фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (230–400 меш, силикагель, система ТСХ: EtOAc/гексан (2:8); R_f = 0,6) с получением 2-бром-3-фтор-6-метоксианилина (30 г, 97%).

Стадия 4 Суспензию 2-бром-3-фтор-6-метоксианилина (30 г, 136,36 ммоль, 1 экв.), 2-аминоизомаляной кислоты (44,65 г, 340,83 ммоль, 2,5 экв.), DBU (49,70 г, 272,21 ммоль, 2 экв.) и иодида меди (2,59 г, 13,59 ммоль, 0,1 экв.) в сухом ДМА (300 мл) в круглодонной колбе дезоксигенировали Ag в течение 20 мин. Реакционную смесь затем перемешивали при 120 °С в течение 16 ч. После завершения реакции (отслеживали посредством ТСХ) ее фильтровали через слой целита и промывали с помощью EtOAc (500 мл), промывали водой (3x500 мл), солевым раствором (500 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄ и выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии (230–400 меш, силикагель; система ТСХ: EtOAc/гексан (2:8); R_f = 0,3) с получением 5-фтор-8-метокси-3,3-диметил-3,4-дигидрохиноксалин-2(1H)-она (14 г, 46%) в виде коричневого твердого вещества.

Стадия 5 В раствор 5-фтор-8-метокси-3,3-диметил-3,4-дигидрохиноксалин-2(1H)-она (14 г, 62,22 ммоль, 1 экв.) в толуоле (150 мл) добавляли реагент Лавессона (37,75 г,

93,33 ммоль, 1,5 экв.) при комн. темп. и реакционную смесь кипятили с обратным холодильником при 120 °С в течение 1 ч. После завершения реакции (отслеживали посредством ТСХ) реакционную смесь гасили насыщ. раствором NaHCO_3 (200 мл) с последующим экстрагированием с помощью EtOAc (2x200 мл). Объединенные органические слои промывали водой (300 мл), соевым раствором (100 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 и растворитель выпаривали с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии с использованием силикагеля 230–400 меш и 10% EtOAc в гексане в качестве растворителя для элюирования с получением 5-фтор-8-метокси-3,3-диметил-3,4-дигидрохиноксалин-2(1H)-тиона (10 г, 67%) в виде желтого твердого вещества. Система ТСХ: EtOAc /гексан (2:8); $R_f = 0,4$.

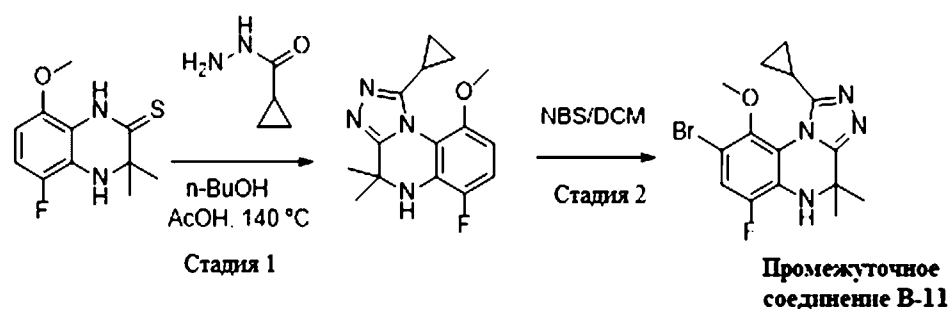
Стадия 6 В раствор 5-фтор-8-метокси-3,3-диметил-3,4-дигидрохиноксалин-2(1H)-тиона (10 г, 41,61 ммоль, 1 экв.) в $n\text{-BuOH}$ (100 мл) добавляли гидразид уксусной кислоты (10,80 г, 145,93 ммоль, 3,5 экв.) с последующим добавлением уксусной кислоты (10 мл) и затем реакционную смесь перемешивали при 140 °С в течение 16 ч. После завершения реакции (отслеживали посредством ТСХ) реакционную смесь разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2x50 мл). Объединенные органические слои промывали водой (100 мл), соевым раствором (100 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 и выпаривали с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии с использованием 5% MeOH в ДХМ в качестве растворителя для элюирования и силикагеля 230–400 меш с получением 6-фтор-9-метокси-1,4,4-триметил-4,5-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалина (3,5 г, 32%) в виде грязно-белого твердого вещества (система ТСХ, 5% MeOH в ДХМ, $R_f = 0,2$).

Стадия 7 Перемешиваемый раствор 6-фтор-9-метокси-1,4,4-триметил-4,5-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалина (3,5 г, 13,34 ммоль, 1 экв.) в ДМФА (30 мл) при 0 °С обрабатывали порциями в течение 10 мин. твердым N-бромсукцинамидом (2,48 г, 13,93 ммоль, 1,05 экв.). Обеспечивали нагревание реакционной смеси до комн. темп. и перемешивали в течение 30 мин. После завершения реакции (отслеживали посредством ЖХ-МС) реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (50 мл) и органические слои промывали водой (3x100 мл), соевым раствором (100 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии с

использованием 1,5% MeOH в ДХМ в качестве растворителя для элюирования и силикагеля 230–400 меш с получением 8-бром-6-фтор-9-метокси-1,4,4-триметил-4,5-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалина (1,9 г, 42%) в виде грязно-белого твердого вещества (система ТСХ, 5% MeOH в ДХМ, Rf=0,4).

- 5 ¹H-ЯМР (400 МГц; ДМСО-D₆, 20 °С): δ 7,58 (д, 1H), 6,73 (с, 1H), 3,56 (с, 3H), 2,44 (с, 3H), 1,49 (с, 3H), 1,46 (с, 3H).

Синтез 8-бром-1-циклопропил-6-фтор-9-метокси-4,4-диметил-4,5-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалина (**промежуточное соединение В-11**):



10

Стадия 1 В раствор 5-фтор-8-метокси-3,3-диметил-3,4-дигидрохиноксалин-2(1H)-тиона (10 г, 41,61 ммоль, 1 экв.) в n-BuOH (100 мл) добавляли циклопропанкарбонилгидразид (14,58 г, 145,62 ммоль, 3,5 экв.) с последующим добавлением уксусной кислоты (10 мл) и затем реакционную смесь перемешивали при 140 °С в течение 16 ч. После завершения реакции (отслеживали посредством ТСХ) реакционную смесь разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2 x 50 мл). Объединенные органические слои промывали водой (100 мл), солевым раствором (100 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄ и растворитель выпаривали с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии с использованием 5% MeOH в ДХМ в качестве растворителя для элюирования и силикагеля 230–400 меш с получением 1-циклопропил-6-фтор-9-метокси-4,4-диметил-4,5-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалина (2,6 г, 32%) в виде грязно-белого твердого вещества.

15

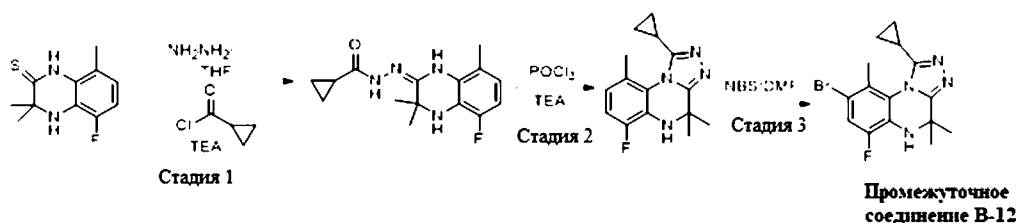
20

25

Стадия 2 Перемешиваемый раствор 1-циклопропил-6-фтор-9-метокси-4,4-диметил-4,5-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалина (2,6 г, 9,02 ммоль, 1 экв.) в ДМФА (30 мл) при 0 °С обрабатывали порциями в течение 10 мин. твердым N-бромсукцинамидом (1,68 г, 9,43 ммоль, 1,05 экв.). Обеспечивали нагревание реакционной смеси до комн. темп. и перемешивали в течение 30 мин. После завершения реакции (отслеживали

посредством ЖХ-МС) реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (50 мл) и органические слои промывали водой (3x100 мл), соевым раствором (100 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄ и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии с использованием 1,5% MeOH в ДХМ в качестве растворителя для элюирования и силикагеля 230–400 меш с получением 8-бром-1-циклопропил-6-фтор-9-метокси-4,4-диметил-4,5-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалина (1,8 г, 55%) в виде грязно-белого твердого вещества.

10 Синтез 8-бром-1-циклопропил-6-фтор-4,4,9-триметил-4,5-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалина (промежуточное соединение **B-12**):



Стадия 1 В перемешиваемый раствор 5-фтор-3,3,8-триметил-3,4-дигидрохиноксалин-2(1H)-тиона (1,7 г, 7,58 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (40 мл) добавляли по каплям гидразин-гидрат (1,72 мл, 37,94 ммоль, 5 экв.) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч. при комн. темп. ТЕА (5,13 мл, 37,94 ммоль, 5 экв.) добавляли в реакционную смесь и перемешивали в течение еще 10 мин. Циклопропанкарбонилхлорид (2,39 г, 22,76 ммоль, 3 экв.) очень медленно добавляли в реакционную смесь при 0 °С и затем перемешивали в течение 2 ч. при комн. темп.

20 Реакционную смесь разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали ДХМ (3 x 100 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (100 мл). Органический слой высушивали над Na₂SO₄, концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали посредством промывания диэтиловым эфиром с получением N'-(5-фтор-3,3,8-триметил-3,4-дигидрохиноксалин-2(1H)-илиден)циклопропанкарбонилгидразида (2,1 г, 95%) в виде грязно-белого твердого вещества.

25

Стадия 2 N'-(5-Фтор-3,3,8-триметил-3,4-дигидрохиноксалин-2(1H)-илиден)циклопропанкарбонилгидрид (1,44 г, 4,96 ммоль, 1 экв.) помещали в круглодонную колбу (50 мл) и затем охлаждали до -10 °С. Оксихлорид фосфора (4,7 мл, 49,65 ммоль, 10 экв.) затем добавляли по каплям к соединения с последующим

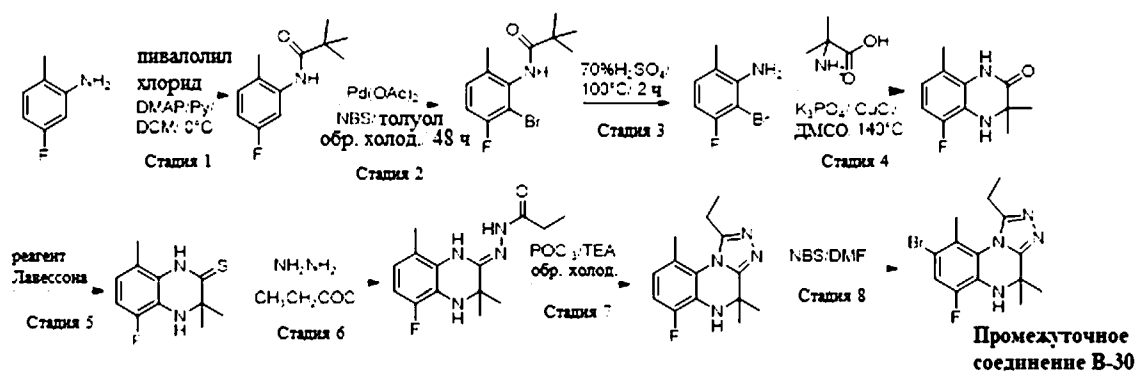
30

добавлением по каплям TEA (10,67 мл, 4,96 ммоль, 1 экв.). После этого реакционную смесь перемешивали при -10 °С в течение 10 мин. и затем 10 мин. при комн. темп. и наконец кипятили с обратным холодильником в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0 °С и затем ее добавляли по каплям в дробленый лед с постоянным перемешиванием. В водную часть медленно добавляли холодный раствор аммиака до рН~12. Водную часть экстрагировали ДХМ (3 x 50 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (50 мл). Органический слой высушивали над безводным Na₂SO₄, концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (230–400 меш, силикагель; 5% MeOH/ДХМ; значение R_f–0,4) с получением 1-циклопропил-6-фтор-4,4,9-триметил-4,5-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалина (0,24 г, 18%) в виде светло-желтого твердого вещества.

Стадия 3 Перемешиваемый раствор 1-циклопропил-6-фтор-4,4,9-триметил-4,5-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалина (0,55 г, 2,02 ммоль, 1 экв.) в ДМФА (15 мл) при -10 °С обрабатывали порциями в течение 10 мин. твердым N-бромсукцинимидом (0,36 г, 2,02 ммоль, 1 экв.). Обеспечивали нагревание реакционной смеси до комн. темп. и перемешивали в течение 1,5 ч. После завершения реакции (отслеживали посредством ЖХ-МС) реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (80 мл) и органические слои промывали водой (5x20 мл), солевым раствором (20 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄ и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (230–400) (5% MeOH/ДХМ; значение R_f–0,4) с получением 8-бром-1-циклопропил-6-фтор-4,4,9-триметил-4,5-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалина (0,55 г, 78%) в виде грязно-белого твердого вещества.

¹H-ЯМР (400 МГц; DMSO-D₆, 20 °С): δ 7,58 (д, 1H), 6,58 (с, 1H), 2,45 (с, 3H), 1,71-1,77 (1H), 1,44 (bs, 6H), 1,02-1,27 (4H).

Синтез 8-бром-1-этил-6-фтор-4,4,9-триметил-4,5-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалина (промежуточное соединение **B-30**):



- Стадия 1** В перемешиваемый раствор 5-фтор-2-метил-фениламина (100 г, 0,8 моль, 1 экв.) в ДХМ (1,5 л) добавляли пиридин (129 мл, 1,6 моль, 2 экв.) с последующим добавлением DMAP (1 г, 0,008 моль, 0,01 экв.) при комнатной температуре. В эту реакционную смесь добавляли по каплям пивалолилхлорид (109 мл, 0,88 моль, 1,1 экв.) при 0 °С и полученную реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 2 ч. После израсходования исходного материала (отслеживали посредством ТСХ в 10% EtOAc-Гекс, Rf 0,7), реакционную смесь выливали в ледяной раствор 1 н. HCl (1,5 л) и перемешивали в течение 30 мин. Два слоя разделяли и органический слой промывали раствором 1 н. HCl (1 л), затем насыщенным раствором NaHCO₃ (1 л) и соевым раствором (1 л), высушивали над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Этот неочищенный остаток растирали в порошок с использованием гексана с получением N-(5-фтор-2-метил-фенил)-2,2-диметил-пропионамида (158 г, 95%) в виде белого твердого вещества.
- Стадия 2** В перемешиваемый раствор N-(5-фтор-2-метил-фенил)-2,2-диметил-пропионамида (90 г, 0,43 моль, 1 экв.) в толуоле (2 л) добавляли моногидрат *para*-толуолсульфоновой кислоты (82,0 г, 0,43 моль, 1 экв.) и Pd(OAc)₂ (9,66 г, 0,043 моль, 0,1 экв.) с последующим добавлением N-бромсукцинимида (84,5 г, 0,473 моль, 1,1 экв.) при комнатной температуре и полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 48 ч. Реакция, которую отслеживали посредством ТСХ (20% EtOAc в гексане), демонстрировала образование необходимого продукта (Rf 0,4) вместе с ~60% исходного материала, не вступившего в реакцию (Rf 0,5). Вторую партию затем прогоняли, начиная со 100 г N-(5-фтор-2-метил-фенил)-2,2-диметил-пропионамида, в соответствии с такой же процедурой, как описано выше.
- Объединенные реакционные смеси из двух партий (всего 190 г исходного материала) затем концентрировали и полученный остаток растворяли в EtOAc и промывали водой (дважды). Объединенные органические слои затем высушивали над безводным Na₂SO₄

и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (100–200 меш, силикагель; 1-5% EtOAc/гексан в качестве элюента) с получением *N*-(2-бром-3-фтор-6-метил-фенил)-2,2-диметил-пропионамида (60 г, 22,9%) в виде белого твердого вещества вместе с выделенным исходным материалом, не вступившим в реакцию (125 г).

Стадия 3 В предварительно охлажденный раствор 70% H₂SO₄ в воде (430 мл) добавляли *N*-(2-бром-3-фтор-6-метил-фенил)-2,2-диметил-пропионамид (60 г, 0,208 моль, 1 экв.) порциями при 0 °С и полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. и затем нагревали при 100 °С в течение 2 ч.

После израсходования исходного материала (отслеживали посредством ТСХ в 10% EtOAc-гексан, R_f 0,8) реакционную смесь охлаждали до 0 °С и регулировали рН до ~10 с помощью 10% раствора NaOH. Полученную основную водную фракцию экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 500 мл), объединенные органические слои последовательно промывали водой и солевым раствором, высушивали над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного остатка. Его очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, 100–200 меш; 1-3% EtOAc/гексан в качестве элюента) с получением 2-бром-3-фтор-6-метил-фениламина (36 г, 85%) в виде бледно-желтой жидкости.

Стадия 4 В перемешиваемую суспензию 2-бром-3-фтор-6-метил-фениламина (36 г, 0,1764 моль, 1 экв.) в сухом ДМСО (540 мл) добавляли 2-амино-2-метил-пропионовую кислоту (16,9 г, 0,1636 моль, 0,93 экв.) с последующим добавлением K₃PO₄ (75 г, 0,3528 моль, 2 экв.) при комнатной температуре. Полученную реакционную смесь дегазировали азотом в течение 30 минут, затем добавляли CuCl (1,75 г, 0,0176 моль, 0,1 экв.) и реакционную смесь нагревали при 140 °С в течение 5 ч. После израсходования исходного материала (отслеживали посредством ТСХ, 20% EtOAc-гексан, R_f 0,4) реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через слой целита. После промывания с помощью EtOAc (500 мл) полученный фильтрат выливали в ледяную воду (2,5 л) и полученную водную фракцию экстрагировали с помощью EtOAc (2 x 750 мл). Объединенные органические слои промывали водой (2 x 750 мл) и солевым раствором (500 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄ и выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенного остатка. Его растирали в порошок гексаном, фильтровали и высушивали с получением 5-фтор-3,3,8-триметил-3,4-дигидро-1H-хиноксалин-2-она (19 г, 52%) в виде коричневого твердого вещества.

Стадия 5 В раствор 5-фтор-3,3,8-триметил-3,4-дигидро-1Н-хиноксалин-2-она (19 г, 91,2 ммоль, 1 экв.) в толуоле (380 мл) добавляли реагент Лавессона (55,5 г, 137 ммоль, 1,5 экв.) при комн. темп. и реакционную смесь кипятили с обратным холодильником при 120 °С в течение 1 ч. После израсходования исходного материала (отслеживали 5 посредством ТСХ в 20% EtOAc-гексан, Rf 0,7) реакционную массу охлаждали до комнатной температуры и гасили насыщ. раствором NaHCO₃ (250 мл) и полученную водную фракцию экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 250 мл). Объединенные органические слои промывали водой (250 мл) и солевым раствором (250 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄ и выпаривали при пониженном давлении. 10 Полученный неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель 100–200 меш; 3-5% EtOAc/гексан) с получением 5-фтор-3,3,8-триметил-3,4-дигидро-1Н-хиноксалин-2-тиона (19 г, 93%) в виде желтого твердого вещества.

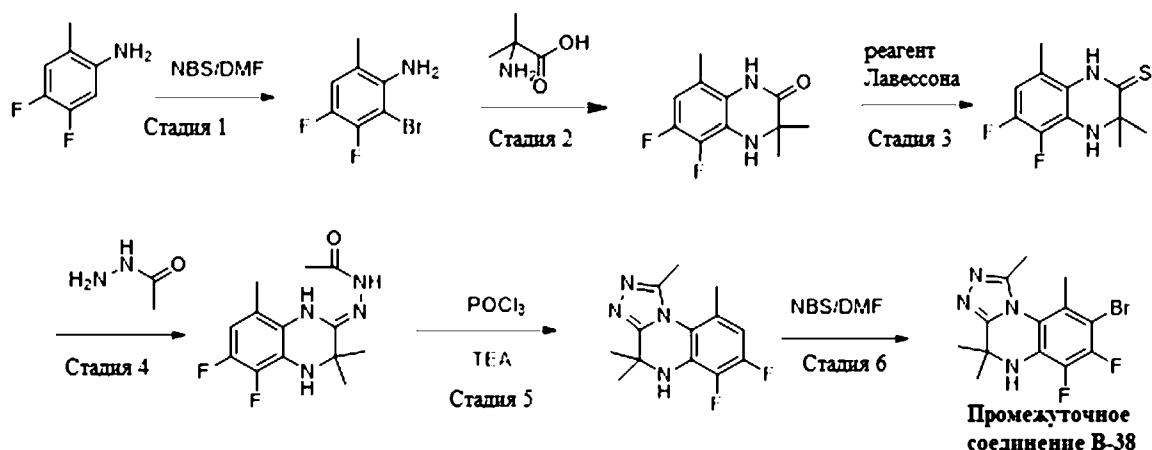
Стадия 6 В перемешиваемый раствор 5-фтор-3,3,8-триметил-3,4-дигидро-1Н-хиноксалин-2-тиона (9 г, 0,0401 моль, 1 экв.) в тетрагидрофуране (225 мл) по каплям 15 добавляли гидрат гидразина (6,02 г, 0,1203 моль, 3 экв.) при 0 °С и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Триэтиламин (27,8 мл, 0,2006 моль, 5 экв.) и пропанилхлорид (10,5 мл, 0,1203 моль, 3 экв.) добавляли в реакционную смесь по каплям при 0 °С и ее перемешивали в течение 2 ч. при 20 комнатной температуре. После израсходования исходного материала (отслеживали посредством ЖХ-МС) реакционную смесь разбавляли водой (250 мл) и экстрагировали с помощью 10% MeOH-ДХМ (5 x 250 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (250 мл), высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением (5-фтор-3,3,8-триметил-3,4-дигидро-1Н-хиноксалин-2-илиден)-гидразида пропионовой кислоты (12,5 г неочищенного 25 материала) в виде грязно-белого твердого вещества.

Стадия 7 Неочищенный (5-фтор-3,3,8-триметил-3,4-дигидро-1Н-хиноксалин-2-илиден)-гидразид пропионовой кислоты (12,5 г, 0,0449 моль, 1 экв.) помещали в круглодонную колбу, затем его охлаждали до -10 °С. Оксалилхлорид фосфора (20,9 мл, 0,2243 моль, 5 экв.) затем по каплям добавляли к соединению с последующим добавлением по каплям 30 триэтиламина (6,25 мл, 0,0449 моль, 1 экв.). После этого реакционную смесь перемешивали при -10 °С в течение 10 мин. с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 10 мин. и наконец кипятили с обратным холодильником в течение 4 ч. После израсходования исходного материала

(отслеживали посредством ЖХ-МС) реакционную смесь охлаждали до 0 °С и гасили дробленным льдом в воде (250 мл). Затем водную часть подщелачивали добавлением по каплям холодного раствора аммиака (250 мл). Полученную основную водную фракцию экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 500 мл) и объединенные органические слои промывали солевым раствором (250 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный остаток очищали посредством растирания в порошок с использованием МТВЕ с получением 1-этил-6-фтор-4,4,9-триметил-4,5-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалина (6,5 г, 56%) в виде грязно-белого твердого вещества.

- 5 Стадия 8 В раствор 1-этил-6-фтор-4,4,9-триметил-4,5-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалина (10 г, 0,0384 моль, 1 экв.) в ДМФА (250 мл) добавляли NBS (7,52 г, 0,0422 моль, 1,1 экв.) порциями при -10 °С и полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. После израсходования исходного материала (отслеживали посредством ЖХ-МС) реакционную смесь разбавляли водой (500 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2 x 250 мл). Объединенные органические слои промывали водой (500 мл) и солевым раствором (400 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (230–400 меш, силикагель; 5% MeOH/ДХМ в качестве элюента) с получением 8-бром-1-этил-6-фтор-4,4,9-триметил-4,5-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалина (7,5 г, 58%) в виде грязно-белого твердого вещества.

Синтез 8-бром-6,7-дифтор-1,4,4,9-тетраметил-4,5-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалина (промежуточное соединение В-38)



Стадия 1 В суспензию 4,5-дифтор-2-метиланилина (0,5 г, 3,49 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (30 мл) добавляли Br_2 (0,55 г, 0,17 мл, 3,49 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (20 мл) при 0 °С. Затем реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч. После израсходования исходного материала реакционную массу гасили насыщенным раствором NaHCO_3 (50 мл). Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали с помощью ДХМ (50 мл). Объединенные органические слои промывали водой (150 мл), затем соевым раствором (150 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 и растворитель выпаривали с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии (230–400 меш, силикагель; 10% EtOAc /гексан; значение R_f –0,6) с получением 2-бром-3,4-дифтор-6-метиланилина (0,4 г, 52%).

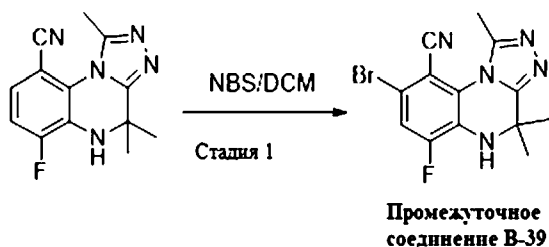
Стадия 2 Суспензию 2-бром-3,4-дифтор-6-метиланилина (0,25 г, 1,13 ммоль, 1 экв.), 2-аминомасляной кислоты (0,23 г, 2,26 ммоль, 2 экв.) в ДМА (10 мл) в герметично закрытой пробирке дезоксигенировали Ag в течение 20 мин. DBU (0,35 мл, 2,26 ммоль, 2 экв.) и CuI (0,02 г, 0,113 ммоль, 0,1 экв.) добавляли и реакционную смесь перемешивали при 140 °С в течение 16 ч. После завершения реакции ее фильтровали через слой целита и промывали с помощью EtOAc (100 мл). Фильтрат разбавляли с помощью EtOAc (100 мл) и промывали водой (3x150 мл), соевым раствором (200 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 и растворитель выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии (100–200 меш, силикагель; 30% EtOAc /гексан; значение R_f –0,4) с получением 5,6-дифтор-3,3,8-триметил-3,4-дигидрохиноксалин-2(1H)-она (0,2 г, 75%).

Стадия 3 В раствор 5,6-дифтор-3,3,8-триметил-3,4-дигидрохиноксалин-2(1H)-она (3,66 г, 17,6 ммоль, 1 экв.) в толуоле (75 мл) добавляли реагент Лавессона (10,67 г, 26,2 ммоль, 1,5 экв.) при комн. темп. и реакционную смесь нагревали при 120 °С в течение 40 мин. После завершения реакции (отслеживали посредством ТСХ) реакционную смесь гасили насыщ. раствором NaHCO_3 (100 мл) с последующим экстрагированием с помощью EtOAc (2x100 мл). Объединенные органические слои промывали водой (100 мл), соевым раствором (100 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 и растворитель выпаривали с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии (230–400 меш, силикагель; 20% EtOAc /гексан; значение R_f –0,4) с получением 5,6-дифтор-3,3,8-триметил-3,4-дигидрохиноксалин-2(1H)-тиона (2,8 г, 71%) в виде желтого твердого вещества.

- Стадия 4 В перемешиваемый раствор 5,6-дифтор-3,3,8-триметил-3,4-дигидрохиноксалин-2(1H)-тиона (5,50 г, 24,55 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (30 мл) добавляли по каплям гидразин-гидрат (5,17 мл, 122,76 ммоль, 5 экв.) при 0 °С. Затем реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч. при комн. темп. ТЕА (16,7 мл, 122,76 ммоль, 5 экв.) добавляли в реакционную смесь и перемешивали в течение еще 10 мин. Ацетилхлорид (5,78 г, 73,65 ммоль, 3 экв.) добавляли очень медленно при 0 °С и затем смесь перемешивали в течение 2 ч. при комн. темп. Реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали с помощью ДХМ (5x100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (100 мл). Органический слой высушивали над Na₂SO₄, концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного материала, который очищали путем промывания диэтиловым эфиром, с получением N'-(5,6-дифтор-3,3,8-триметил-3,4-дигидрохиноксалин-2(1H)-илиден)ацетогидразида (5,5 г, 85%) в виде белого твердого вещества.
- Стадия 5 N'-(5,6-Дифтор-3,3,8-триметил-3,4-дигидрохиноксалин-2(1H)-илиден)ацетогидразид (5,5 г, 20,8 ммоль, 1 экв.) помещали в круглодонную колбу (50 мл) и затем охлаждали до -10 °С. Оксихлорид фосфора (18,4 мл, 197,6 ммоль, 9,5 экв.) затем добавляли по каплям к соединению с последующим добавлением по каплям ТЕА (2,9 мл, 20,8 ммоль, 1 экв.). После этого реакционную смесь перемешивали при -10 °С в течение 10 мин. и затем 10 мин. при комн. темп. и наконец кипятили с обратным холодильником в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0 °С и затем по каплям добавляли в дробленый лед с постоянным перемешиванием. В водную часть медленно добавляли холодный раствор аммиака (100 мл). Водную часть экстрагировали с помощью ДХМ (2x100 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (100 мл). Органический слой высушивали над безводным Na₂SO₄, концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии (230–400 меш, силикагель; 5% MeOH/ДХМ; значение R_f–0,4) с получением 6,7-дифтор-1,4,4,9-тетраметил-4,5-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалина (3,0 г, 59%) в виде желтого твердого вещества.
- Стадия 6 Перемешиваемый раствор 6,7-дифтор-1,4,4,9-тетраметил-4,5-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалина (4,0 г, 16,2 ммоль, 1 экв.) в ДМФА (40 мл) при -10 °С обрабатывали порциями в течение 10 мин. твердым N-бромсукцинимидом (3,1 г, 17,1 ммоль, 1,05 экв.). Обеспечивали нагревание реакционной смеси до комн. темп. и

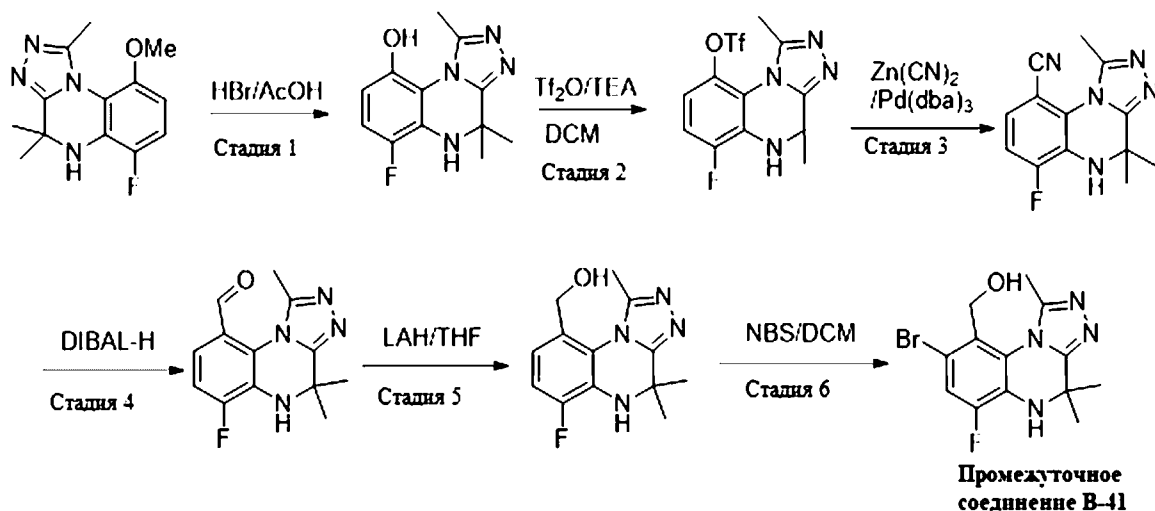
перемешивали в течение 1,5 ч. После завершения реакции (отслеживали посредством ЖХ-МС) реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (300 мл) и органические слои промывали водой (5x50 мл), соевым раствором (50 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄ и растворитель выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (230–400) (5% MeOH/ДХМ; значение R_f–0,3) с получением 8-бром-6,7-дифтор-1,4,4,9-тетраметил-4,5-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалина (3,3 г, 63%) в виде грязно-белого твердого вещества.

10 Синтез 8-бром-6-фтор-1,4,4-триметил-4,5-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин-9-карбонитрила (**промежуточное соединение В-39**)



Перемешиваемый раствор 6-фтор-1,4,4-триметил-4,5-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин-9-карбонитрила (для синтеза см. **промежуточное соединение В-41**) (2,0 г, 7,78 ммоль, 1 экв.) в ДМФА (20 мл) при 0 °С обрабатывали порциями в течение 10 мин. твердым N-бромсукцинимидом (1,38 г, 7,78 ммоль, 1 экв.). Обеспечивали нагревание реакционной смеси до комн. темп. и перемешивали в течение 1,5 ч. После завершения реакции (отслеживали посредством ЖХ-МС) реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (100 мл) и органические слои промывали водой (5x100 мл), соевым раствором (100 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄ и растворитель выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (230–400) (5% MeOH/ДХМ; значение R_f–0,3) с получением 8-бром-6-фтор-1,4,4-триметил-4,5-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин-9-карбонитрила (1,5 г, 58%) в виде грязно-белого твердого вещества.

Синтез (8-бром-6-фтор-1,4,4-триметил-4,5-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин-9-ила)MeOH (**промежуточное соединение В-41**):



- Стадия 1 Раствор 6-фтор-9-метокси-1,4,4-триметил-4,5-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-
 а]хиноксалина (для синтеза см. **промежуточное соединение В-10**) (12 г, 45,80 ммоль, 1
 экв.) в водном растворе NBr (350 мл) нагревали до 80 °С и затем добавляли уксусную
 5 кислоту (100 мл) и нагревание продолжали при 120 °С в течение 48 ч. После
 завершения реакции (отслеживали посредством ТСХ) реакционную смесь разбавляли
 ледяной водой (1000 мл) и подщелачивали бикарбонатом натрия (pH>8). Реакционную
 смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3x500 мл). Объединенные органические слои
 промывали водой (1000 мл), солевым раствором (1000 мл), высушивали над безводным
 10 Na₂SO₄ и растворитель выпаривали с получением неочищенного продукта, который
 очищали с помощью колоночной хроматографии с использованием 3% MeOH в ДХМ в
 качестве растворителя для элюирования и силикагеля 230–400 меш с получением 6-
 фтор-1,4,4-триметил-4,5-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин-9-ола (8 г, 70%) в
 виде грязно-белого твердого вещества (система ТСХ, 5% MeOH в ДХМ, Rf=0,2).
- 15 Стадия 2 В ледяной холодный раствор 6-фтор-1,4,4-триметил-4,5-дигидро-
 [1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин-9-ола (8 г, 32,25 ммоль, 1 экв.) в ДХМ, TEA (4,89 г,
 48,32 ммоль, 1,5 экв.) и DMAP (5,91 г, 48,37 ммоль, 1,5 экв.) добавляли и смесь
 перемешивали при такой же температуре в течение 10 мин. Затем
 трифторметансульфоновый ангидрид (10,92 г, 38,70 ммоль, 1,2 экв.) добавляли по
 20 каплям и смесь перемешивали в течение 16 ч. После завершения реакции (отслеживали
 посредством ТСХ) реакционную смесь разбавляли ледяной водой (1000 мл) и
 реакционную смесь экстрагировали с помощью ДХМ (2 x 500 мл). Объединенные
 органические слои промывали водой (1000 мл), солевым раствором (1000 мл),
 высушивали над безводным Na₂SO₄ и растворитель выпаривали с получением

неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии с использованием 2% MeOH в ДХМ в качестве растворителя для элюирования и силикагеля 230–400 меш с получением 6-фтор-1,4-диметил-4,5-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин-9-ил-трифторметансульфоната (4 г, 33%) в виде жидкости. (Система ТСХ, 5% MeOH в ДХМ, Rf-0,5).

5 Стадия 3 В продутый аргоном раствор 6-фтор-1,4-диметил-4,5-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин-9-ил-трифторметансульфоната (4 г, 10,52 ммоль, 1 экв.) в 1,4-диоксане добавляли *N,N'*-диметилэтилендиамин (0,611 г, 3,767 ммоль, 0,5 экв.) и цианид цинка (0,962 г, 10,52 ммоль, 1 экв.) и смесь перемешивали в течение 10 мин. Затем добавляли Pd₂(dba)₃ (1,089 г, 1,052 ммоль, 0,1 экв.) и xantphos (0,611 г, 1,05 ммоль, 0,1 экв.) и реакцию смесь продували в течение еще 5 мин., и реакцию смесь нагревали до 100 °С в течение 12 ч. После завершения реакции (отслеживали посредством ТСХ) реакцию смесь фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии с использованием 4% MeOH в ДХМ в качестве растворителя для элюирования и силикагеля 230–400 меш с получением 6-фтор-1,4,4-триметил-4,5-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин-9-карбонитрила (3 г, 37%) в виде жидкости (система ТСХ, 5% MeOH в ДХМ, Rf-0,4).

15 Стадия 4 В раствор 6-фтор-1,4,4-триметил-4,5-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин-9-карбонитрила (0,1 г, 0,389 ммоль, 1 экв.) в толуоле (5 мл) добавляли DIBAL-H (0,2 мл, 0,389 ммоль, 1 экв.) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при такой же температуре в течение 3 ч. После завершения реакции (отслеживали посредством ТСХ) реакцию смесь гасили с помощью NH₄Cl и экстрагировали с помощью EA. Органический слой промывали водой, соевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и растворитель выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии с получением 6-фтор-1,4,4-триметил-4,5-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин-9-карбальдегида (0,04 г, 34%) в виде коричневого твердого вещества.

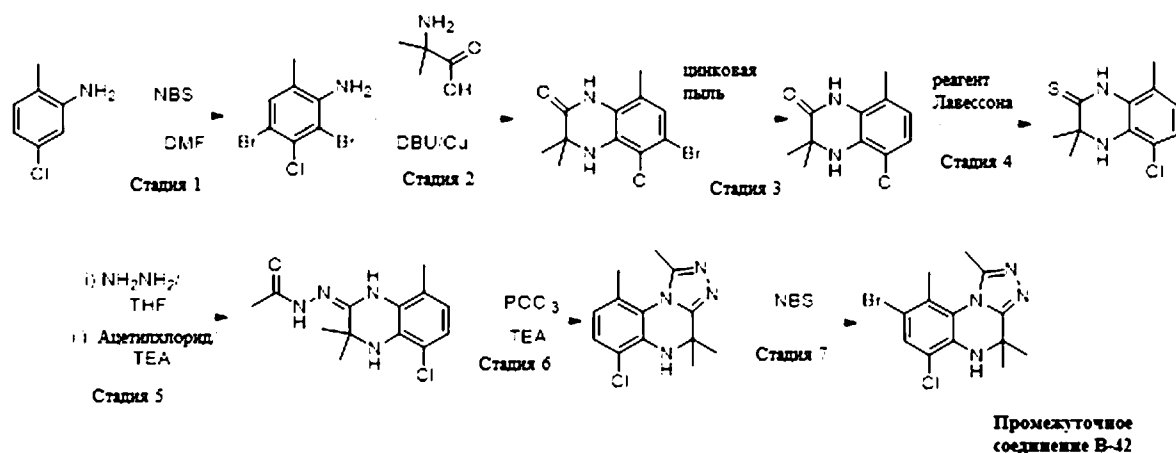
25 Стадия 5 В раствор 6-фтор-1,4,4-триметил-4,5-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин-9-карбальдегида (0,04 г, 0,15 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (5 мл) добавляли ЛАН (0,005 г, 0,15 ммоль, 1 экв.) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при такой же температуре в течение 3 ч. После завершения реакции (отслеживали посредством ТСХ) реакцию смесь гасили насыщенным раствором Na₂SO₄ и экстрагировали с

30

помощью ЕА. Органический слой промывали водой, солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и растворитель выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии с получением (6-фтор-1,4,4-триметил-4,5-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-
5 а]хиноксалин-9-ил)MeOH (0,01 г, 25%) в виде коричневой камеди.

Стадия 6 Перемешиваемый раствор (6-фтор-1,4,4-триметил-4,5-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин-9-ил)MeOH (0,18 г, 0,692 ммоль, 1 экв.) в ДМФА (15 мл) при 0 °С обрабатывали порциями в течение 10 мин. твердым N-бромсукцинимидом (0,123 г, 0,692 ммоль, 1 экв.). Обеспечивали нагревание реакционной смеси до комн.
10 темп. и перемешивали в течение 1,5 ч. После завершения реакции (отслеживали посредством ЖХ-МС) реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (30 мл) и органические слои промывали водой (5x50 мл), солевым раствором (50 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 и растворитель выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью
15 колоночной хроматографии на силикагеле (230–400) (5% MeOH/ДХМ; значение $R_f=0,3$) с получением (8-бром-6-фтор-1,4,4-триметил-4,5-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин-9-ил)MeOH (0,12 г, 50%) в виде грязно-белого твердого вещества.

Синтез 8-бром-6-хлор-1,4,4,9-тетраметил-4,5-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-
20 а]хиноксалина (промежуточное соединение В-42):



Стадия 1 Перемешиваемый раствор 5-хлор-2-метиланилина (25,0 г, 176,55 ммоль, 1 экв.) в ДМФА (530 мл) при -10 °С обрабатывали порциями в течение 10 мин. твердым N-бромсукцинимидом (69,13 г, 388,4 ммоль, 2,2 экв.). Обеспечивали нагревание
25 реакционной смеси до комн. темп. и перемешивали в течение 1,5 ч. После завершения

реакции реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (3000 мл) и органические слои промывали водой (5x500 мл), солевым раствором (500 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄ и растворитель выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (230–400) (10% EtOAc/гексан; значение R_f–0,6) с получением 2,4-дибром-3-хлор-6-метиланилина (35 г, 66%) в виде коричневого твердого вещества.

5

Стадия 2 Раствор 2,4-дибром-3-хлор-6-метиланилина (7,5 г, 25,08 ммоль, 1 экв.), 2-амино-2-метилпропановой кислоты (5,16 г, 50,16 ммоль, 2 экв.) и DBU (9,54 г, 44,94 ммоль, 2 экв.) в сухом ДМА (112 мл) в герметично закрытой пробирке дезоксигенировали Ag в течение 10 мин. Йодид меди (0,479 г, 2,5 ммоль, 0,1 экв.) добавляли в реакционную смесь и повторно дезоксигенировали Ag в течение 10 мин. Реакционную смесь затем перемешивали при 140 °С в течение 16 ч. После завершения реакции реакционную смесь охлаждали до комн. темп. и разбавляли с помощью EtOAc (1000 мл) и промывали водой (4 x 150 мл), солевым раствором (200 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄ и выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии (230–400 меш, силикагель; 20% EtOAc/гексан; значение R_f–0,4) с получением 6-бром-5-хлор-3,3,8-триметил-3,4-дигидрохиноксалин-2(1H)-она (2,2 г, 29%) в виде светло-коричневого твердого вещества.

10

15

Стадия 3 В перемешиваемый раствор 6-бром-5-хлор-3,3,8-триметил-3,4-дигидрохиноксалин-2(1H)-она (3,9 г, 12,87 ммоль, 1 экв.) в смеси 1,4-диоксана и воды (1:1) (100 мл) добавляли хлорид аммония (10,32 г, 193,06 ммоль, 15 экв.) и цинковую пыль (12,26 г, 193,06 ммоль, 15 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч. при кипячении с обратным холодильником. Реакционную смесь охлаждали до комн. темп. и затем фильтровали через шоттовскую воронку. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который растворяли в EtOAc (100 мл) и промывали водой (2x30 мл), затем солевым раствором (30 мл). Органический слой высушивали над Na₂SO₄, концентрировали при пониженном давлении с получением 5-хлор-3,3,8-триметил-3,4-дигидрохиноксалин-2(1H)-она (2,3 г, 80%) в виде грязно-белого твердого вещества.

20

25

30

Стадия 4 В раствор 5-хлор-3,3,8-триметил-3,4-дигидрохиноксалин-2(1H)-она (2,3 г, 10,23 ммоль, 1 экв.) в толуоле (75 мл) добавляли реагент Лавессона (5,37 г, 13,3 ммоль, 1,3 экв.) при комн. темп. и реакционную смесь кипятили с обратным холодильником

при 120 °С в течение 40 мин. После завершения реакции (отслеживали посредством ТСХ) реакционную смесь гасили насыщ. раствором NaHCO_3 (80 мл) с последующим экстрагированием с помощью EtOAc (2x70 мл). Объединенные органические слои промывали водой (80 мл), соевым раствором (80 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 и растворитель выпаривали с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии (230–400 меш, силикагель; 20% EtOAc /гексан; значение $R_f=0,6$) с получением 5-хлор-3,3,8-триметил-3,4-дигидрохиноксалин-2(1H)-тиона (2,0 г, 81%) в виде желтого твердого вещества.

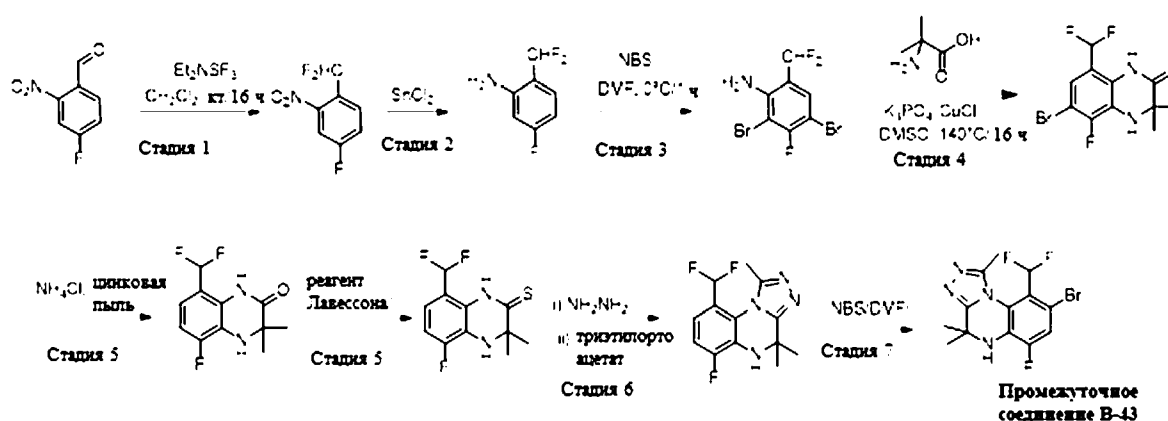
Стадия 5 В перемешиваемый раствор 5-хлор-3,3,8-триметил-3,4-дигидрохиноксалин-2(1H)-тиона (2,0 г, 8,33 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (50 мл) добавляли по каплям гидразин-гидрат (2,08 мл, 41,64 ммоль, 5 экв.) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч. при комн. темп. Добавляли ТЕА (5,8 мл, 41,65 ммоль, 5 экв.) и реакционную смесь перемешивали в течение еще 10 мин. Ацетилхлорид (1,78 мл, 24,99 ммоль, 3 экв.) очень медленно добавляли в реакционную смесь при 0 °С и затем перемешивали в течение 2 ч. при комн. темп. Реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали с помощью ДХМ (3x100 мл). Объединенный органический слой промывали соевым раствором (100 мл). Органический слой высушивали над Na_2SO_4 , концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали посредством промывания диэтиловым эфиром с получением N¹-(5-хлор-3,3,8-триметил-3,4-дигидрохиноксалин-2(1H)-илиден)ацетогидразида (2,2 г, 94%) в виде грязно-белого твердого вещества.

Стадия 6 N¹-(5-Хлор-3,3,8-триметил-3,4-дигидрохиноксалин-2(1H)-илиден)ацетогидразид (5,2 г, 18,57 ммоль, 1 экв.) помещали в круглодонную колбу (100 мл) и затем охлаждали до -10 °С. Оксихлорид фосфора (17,8 мл, 185,7 ммоль, 10 экв.) затем добавляли по каплям к соединению с последующим добавлением по каплям ТЕА (2,52 мл, 18,57 ммоль, 1 экв.). После этого реакционную смесь перемешивали при -10 °С в течение 10 мин. и затем 10 мин. при комн. темп. и наконец кипятили с обратным холодильником в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0 °С и по каплям добавляли в дробленный лед с постоянным перемешиванием. В водную часть медленно добавляли холодный раствор аммиака до pH~12. Водную часть экстрагировали с помощью ДХМ (3x100 мл). Объединенный органический слой промывали соевым раствором (100 мл). Органический слой высушивали над безводным Na_2SO_4 , концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта,

который очищали с помощью колоночной хроматографии (230–400 меш, силикагель; 5% МЕОН/ДХМ; значение $R_f=0,4$) с получением 6-хлор-1,4,4,9-тетраметил-4,5-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалина (3,25 г, 67%) в виде светло-желтого твердого вещества.

- 5 Стадия 7 Перемешиваемый раствор 6-хлор-1,4,4,9-тетраметил-4,5-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалина (3,25 г, 12,4 ммоль, 1 экв.) в ДМФА (60 мл) при -10 °С обрабатывали порциями в течение 10 мин. твердым N-бромсукцинимидом (2,32 г, 13,02 ммоль, 1,05 экв.). Обеспечивали нагревание реакционной смеси до комн. темп. и перемешивали в течение 1,5 ч. После завершения реакции (отслеживали посредством
- 10 ЖХ-МС) реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (500 мл) и органические слои промывали водой (5x100 мл), соевым раствором (100 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 и растворитель выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (230–400) (5% MeOH/ДХМ; значение $R_f=0,4$) с получением
- 15 8-бром-6-хлор-1,4,4,9-тетраметил-4,5-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалина (3,0 г, 71%) в виде грязно-белого твердого вещества.

Синтез 8-бром-9-(дифторметил)-6-фтор-1,4,4-триметил-4,5-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалина (промежуточное соединение **B-43**):



- Стадия 1 В перемешиваемый раствор 4-фтор-2-нитробензальдегида (20 г, 118,27 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (600 мл) добавляли DAST (23,26 мл, 177,51 ммоль, 1,5 экв.) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 4 ч. После израсходования исходного материала реакционную смесь гасили насыщ. раствором
- 25 NaHCO_3 и экстрагировали с помощью ДХМ (2x500 мл). Объединенные органические слои промывали водой (500 мл), затем соевым раствором (500 мл), высушивали над

безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии с использованием 2–3% EtOAc /гексана с получением 1-(дифторметил)-4-фтор-2-нитробензола (22 г, 88%) в виде желтой жидкости.

5 Стадия 2 В перемешиваемый раствор 1-(дифторметил)-4-фтор-2-нитробензола (10 г, 52,16 ммоль, 1 экв.) в EtOH (372 мл) добавляли $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (47 г, 209,46 ммоль, 4 экв.) с последующим добавлением конц. HCl (35 мл) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч. После израсходования исходного материала реакцию смесь концентрировали, остаток подщелачивали 5 н. раствором NaOH и экстрагировали с помощью MTBE (2 x 500 мл). Объединенные органические слои промывали водой (500 мл), затем соевым раствором (500 мл), 10 высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии с использованием 2–3% EtOAc /гексана с получением 2-(дифторметил)-5-фторанилина (7,0 г, 83%) в виде желтой камеденосной жидкости.

15 Стадия 3 В раствор 2-(дифторметил)-5-фторанилина (4 г, 24 ммоль, 1,0 экв.) в DMFA (40 мл) порциями добавляли NBS (13 г, 74 ммоль, 3,0 экв.) при -10 °С. Полученную реакцию смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 ч. После израсходования исходного материала (отслеживали посредством ЖХ-МС) реакцию смесь разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2 x 100 мл). 20 Объединенные органические слои промывали водой (2 x 100 мл) и соевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали с получением неочищенного 2,4-дибром-6-(дифторметил)-3-фторанилина (7 г, 85%), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

25 Стадия 4 В суспензию неочищенного 2,4-дибром-6-(дифторметил)-3-фторанилина (8 г, 25,2 ммоль, 1 экв.) в DMSO (80 мл) добавляли 2-аминомасляную кислоту (5,2 г, 50 ммоль, 2 экв.) при комн. темп. Затем реакцию смесь дезоксигенировали Ag в течение 20 мин. Добавляли K_3PO_4 (10,6 г, 50 ммоль, 2 экв.) и CuCl (0,024 г, 2,5 ммоль, 0,1 экв.) и реакцию смесь затем перемешивали при 140 °С в течение 16 ч. После 30 завершения реакции реакцию смесь фильтровали через слой целита и промывали с помощью EtOAc (100 мл). Фильтрат разбавляли с помощью EtOAc (100 мл) и промывали водой (3x150 мл), соевым раствором (200 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 и растворитель выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии

(100–200 меш, силикагель; 30% EtOAc/гексан; значение $R_f=0,4$) с получением 6-бром-8-(дифторметил)-5-фтор-3,3-диметил-3,4-дигидрохиноксалин-2(1H)-она (1,5 г, 20%).

Стадия 5 В перемешиваемый раствор 6-бром-8-(дифторметил)-5-фтор-3,3-диметил-3,4-дигидрохиноксалин-2(1H)-она (3,0 г, 9,3 ммоль, 1 экв.) в смеси 1,4-диоксана и воды (1:1) (100 мл) добавляли NH_4Cl (7,47 г, 139,0 ммоль, 15 экв.) и цинковую пыль (9,08 г, 139,0 ммоль, 15 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч. при кипячении с обратным холодильником. Реакционную смесь охлаждали до комн. темп. и затем фильтровали через шоттовскую воронку. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением продукта, который растворяли в EtOAc (100 мл) и промывали водой (2x30 мл), затем соевым раствором (30 мл). Органический слой высушивали над Na_2SO_4 , концентрировали при пониженном давлении с получением 8-(дифторметил)-5-фтор-3,3-диметил-3,4-дигидрохиноксалин-2(1H)-она (2,0 г, 90%) в виде грязно-белого твердого вещества.

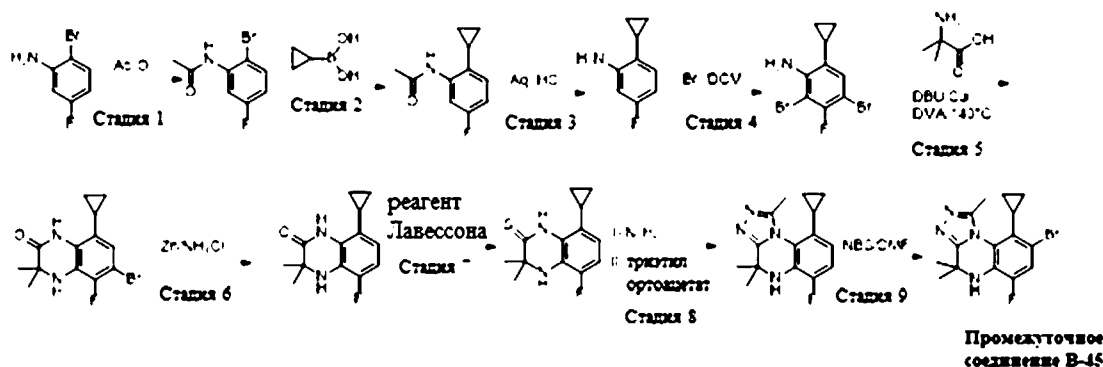
Стадия 6 В раствор 8-(дифторметил)-5-фтор-3,3-диметил-3,4-дигидрохиноксалин-2(1H)-она (1 г, 4,09 ммоль, 1 экв.) в толуоле (10 мл) добавляли реагент Лавессона (2,48 г, 6,14 ммоль, 1,5 экв.) при комн. темп. и реакционную смесь кипятили с обратным холодильником при 120 °C в течение 40 мин. После завершения реакции (отслеживали посредством ТСХ) реакционную смесь гасили насыщ. раствором NaHCO_3 (100 мл) с последующей экстракцией EtOAc (2 x 100 мл). Объединенные органические слои промывали водой (100 мл), соевым раствором (100 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 и растворитель выпаривали с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии (230–400 меш, силикагель; 20% etOAc/гексан; значение $R_f=0,4$) с получением 8-(дифторметил)-5-фтор-3,3-диметил-3,4-дигидрохиноксалин-2(1H)-тиона (0,6 г, 65%) в виде желтого твердого вещества.

Стадия 7 В перемешиваемый раствор 8-(дифторметил)-5-фтор-3,3-диметил-3,4-дигидрохиноксалин-2(1H)-тиона (2,5 г, 9,6 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (30 мл) добавляли по каплям гидразин-гидрат (2,4 мл, 48 ммоль, 5 экв.) при 0 °C. Реакционную смесь затем перемешивали в течение 16 ч при комн. темп. Затем реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного материала. Затем в реакционную смесь добавляли триэтилортоацетат (20 мл). Реакционную смесь перемешивали при 140 °C в течение 16 ч. После завершения реакции (отслеживали посредством ТСХ) реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали с помощью ДХМ (5x100 мл). Объединенный органический слой промывали соевым

раствором (100 мл). Органический слой высушивали над Na_2SO_4 , концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии (230–400 меш, силикагель; 5% $\text{MeOH}/\text{ДХМ}$; значение $R_f=0,4$) с получением 9-(дифторметил)-6-фтор-1,4,4-триметил-4,5-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалина (2,0 г, 74%) в виде грязно-белого твердого вещества.

Стадия 8 Перемешиваемый раствор 9-(дифторметил)-6-фтор-1,4,4-триметил-4,5-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалина (2,0 г, 7,08 ммоль, 1 экв.) в ДМФА (30 мл) при $-10\text{ }^\circ\text{C}$ обрабатывали порциями в течение 10 мин. твердым N-бромсукцинимидом (1,3 г, 7,79 ммоль, 1,05 экв.). Обеспечивали нагревание реакционной смеси до комн. темп. и перемешивали в течение 1,5 ч. После завершения реакции (отслеживали посредством ЖХ-МС) реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (300 мл) и органические слои промывали водой (5x50 мл), солевым раствором (50 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 и растворители выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (230–400) (5% $\text{MeOH}/\text{ДХМ}$; значение $R_f=0,3$) с получением 8-бром-9-(дифторметил)-6-фтор-1,4,4-триметил-4,5-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалина (1,5 г, 75%) в виде грязно-белого твердого вещества.

Синтез 8-бром-9-циклопропил-6-фтор-1,4,4-триметил-4,5-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалина (промежуточное соединение **B-45**):



Стадия 1 2-Бром-5-фтор-фениламин (50 г, 0,262 моль, 1 экв.) растворяли в ангидриде уксусной кислоты (25 мл) при $10\text{ }^\circ\text{C}$ и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. После завершения реакции (отслеживали посредством ТСХ, 10% $\text{EtOAc}/\text{гексан}$) густую реакционную массу разбавляли н-гексаном и фильтровали. Твердый материал промывали н-гексаном и высушивали при пониженном давлении с

получением *N*-(2-бром-5-фтор-фенил)-ацетамида (55 г, 90%) в виде грязно-белого твердого вещества.

Стадия 2 В перемешиваемый раствор *N*-(2-бром-5-фтор-фенил)-ацетамида (50 г, 0,259 моль, 1 экв.) в смеси толуол:вода (1:1, 1 л) добавляли трициклогексилфосфин (7,26 г, 0,0259 моль, 0,1 экв.) с последующим добавлением K_3PO_4 (192 г, 0,906 моль, 3,5 экв.) при комнатной температуре и смесь дегазировали аргоном в течение 30 минут. Добавляли циклопропилбороновую кислоту (28,98 г, 0,336 моль, 1,3 экв.) и впоследствии $Pd(OAc)_2$ (2,9 г, 0,0129, 0,05 экв.) и реакционную смесь нагревали при 100 °С в течение 16 ч. После завершения реакции (отслеживали посредством ТСХ, 20% EtOAc-гексан, Rf 0,4) реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли с помощью EtOAc (1 л), промывали водой (2 x 500 мл) и солевым раствором (500 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (100–200 меш, силикагель; 15-20% EtOAc/гексан в качестве элюента) с получением *N*-(2-циклопропил-4-фтор-фенил)-ацетамида (36 г, 86%) в виде коричневатого твердого вещества.

Стадия 3 Перемешиваемую суспензию *N*-(2-циклопропил-4-фтор-фенил)-ацетамида (54 г, 0,279 моль, 1 экв.) в водном растворе HCl (2,1 л, 2 М) нагревали при 90 °С в течение 16 ч. После завершения реакции (отслеживали посредством ТСХ, 20% EtOAc-гексан, Rf 0,6) реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и подщелачивали до pH~13–14 с помощью раствора NaOH (2 М). Эту смесь экстрагировали с помощью EtOAc (1 л), промывали водой (2 x 500 мл) и солевым раствором (500 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-циклопропил-5-фтор-фениламина (48 г, неочищенное вещество) в виде темно-коричневой жидкости.

Стадия 4 В перемешиваемый раствор 2-циклопропил-5-фтор-фениламина (27 г, 0,18 моль, 1 экв.) в ДМФА (480 мл) порциями добавляли NBS (79,5 г, 0,447 моль, 2,5 экв.) при -10 °С и полученную реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 ч. После завершения реакции (отслеживали посредством ТСХ, 20% EtOAc/гексан) реакционную смесь разбавляли водой (1 л) и экстрагировали с помощью МТВЕ (2 x 750 мл). Объединенные органические слои промывали холодным солевым раствором (3 x 500 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный остаток очищали с помощью колоночной

хроматографии (100–200 меш, силикагель; 5-10% EtOAc/гексан в качестве элюента) с получением 2,4-дибром-6-циклопропил-3-фтор-фениламина (22 г, 45% с двух стадий) в виде коричневатой жидкости.

Стадия 5 В перемешиваемую суспензию 2,4-дибром-6-циклопропил-3-фтор-фениламина (20 г, 0,065 моль, 1 экв.) в сухом ДМА (300 мл) добавляли 2-амино-2-метил-пропионовую кислоту (13,35 г, 0,129 моль, 2 экв.) с последующим добавлением DBU (19,2 мл, 0,129 моль, 2 экв.) при комнатной температуре. Полученную реакционную смесь дегазировали аргоном в течение 30 минут, добавляли CuI (1,2 г, 0,006 моль, 0,1 экв.) и реакционную смесь нагревали при 140 °С в течение 16 ч. После израсходования исходного материала (отслеживали посредством ТСХ, 30% EtOAc-гексан, R_f 0,4) реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через слой целита, затем ее промывали с помощью EtOAc (500 мл). Органическую фракцию промывали водой (2 x 750 мл) и солевым раствором (500 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (15–16% EtOAc-гексан) с получением 6-бром-8-циклопропил-5-фтор-3,3-диметил-3,4-дигидро-1H-хиноксалин-2-она (13 г, 64%) в виде коричневого твердого вещества.

Стадия 6 В суспензию 6-бром-8-циклопропил-5-фтор-3,3-диметил-3,4-дигидро-1H-хиноксалин-2-она (10 г, 0,031 моль, 1 экв.) в смеси диоксан:вода (2:1, 200 мл) добавляли порошкообразный цинк (12,52 г, 0,191 моль, 6 экв.) с последующим добавлением хлорида аммония (10,25 г, 0,191 моль, 6 экв.) при комнатной температуре и реакционную смесь перемешивали при 100 °С в течение 16 ч. После завершения реакции (отслеживали посредством ТСХ, 30% EtOAc-гексан, R_f 0,4) реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через слой целита, затем ее промывали с помощью EtOAc (500 мл). Органическую фракцию промывали водой (2 x 750 мл) и солевым раствором (500 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с использованием 15–20% EtOAc-гексан с получением 8-циклопропил-5-фтор-3,3-диметил-3,4-дигидро-1H-хиноксалин-2-она (4,3 г, 59%) в виде коричневого твердого вещества.

Стадия 7 В раствор 8-циклопропил-6-фтор-3,3-диметил-3,4-дигидро-1H-хиноксалин-2-она (4,3 г, 18,376 ммоль, 1 экв.) в толуоле (86 мл) добавляли реагент Лавессона (11,16 г, 27,564 ммоль, 1,5 экв.) при комнатной температуре и реакционную смесь кипятили с

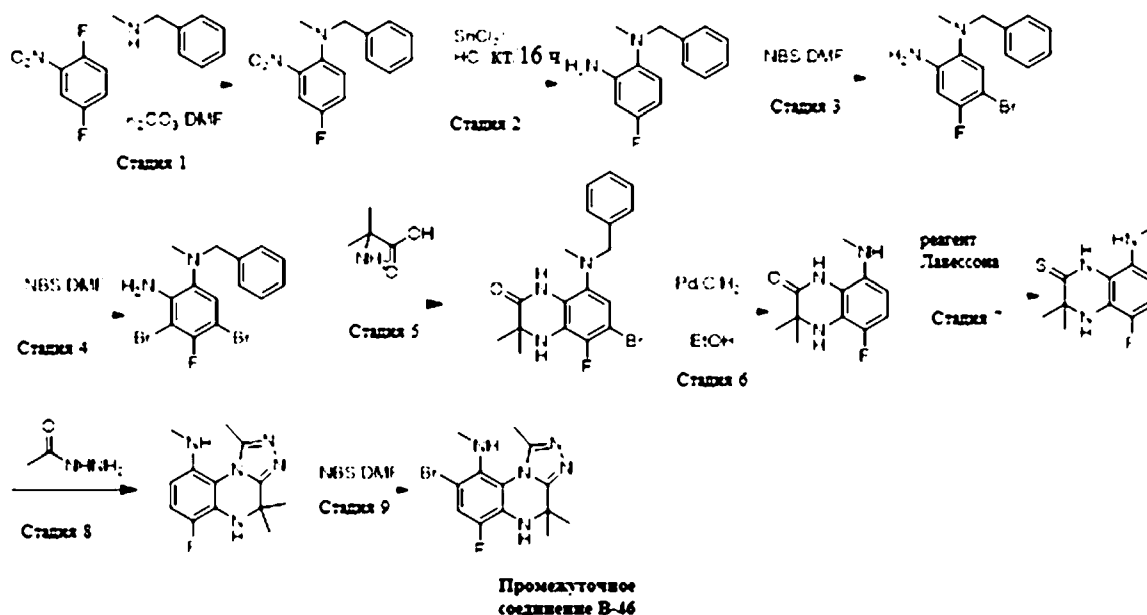
обратным холодильником при 120 °С в течение 1 ч. После завершения реакции (отслеживали посредством ТСХ в 20% EtOAc-гексан, Rf 0,6) реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и гасили насыщ. раствором NaHCO₃. Полученную водную фракцию экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 200 мл) и объединенные органические слои промывали водой (200 мл) и соевым раствором (200 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (100–200 меш, силикагель; 5–10% EtOAc/гексан) с получением 8-циклопропил-5-фтор-3,3-диметил-3,4-дигидро-1H-хиноксалин-2-тиона (4,2 г, 92%) в виде желтого твердого вещества.

Стадия 8 В перемешиваемый раствор 8-циклопропил-5-фтор-3,3-диметил-3,4-дигидро-1H-хиноксалин-2-тиона (4 г, 16 ммоль, 1 экв.) в тетрагидрофуране (80 мл) добавляли гидрат гидразина (2,35 мл, 48 ммоль, 3 экв.) по каплям при 0 °С и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Затем растворитель выпаривали и остаток поглощали в триэтилортоацетате и нагревали при 140 °С в течение 48 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью колоночной хроматографии (100–200 меш, силикагель; 2 % MeOH/ДХМ в качестве элюента) с получением 9-циклопропил-6-фтор-1,4,4-триметил-4,5-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалина (2,7 г, 59%) в виде белого твердого вещества.

Стадия 9 В перемешиваемый раствор 9-циклопропил-6-фтор-4,4-диметил-4,5-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалина (2,27 г, 8,345 ммоль, 1 экв.) в ДМФА (40 мл) порциями добавляли NBS (1,33 г, 7,511 ммоль, 0,9 экв.) при -10 °С и полученную реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 ч. После израсходования исходного материала (отслеживали посредством ЖХ-МС) реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2 x 30 мл). Объединенные органические слои промывали водой (2 x 50 мл) и соевым раствором, высушивали над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Неочищенный остаток объединяли с другой партией (начиная с 800 мг 9-циклопропил-6-фтор-4,4-диметил-4,5-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалина и согласно такой же процедуре, как описано выше) и все количество неочищенного вещества затем очищали с помощью колоночной хроматографии (100–200 меш, силикагель; 5% MeOH/ДХМ в качестве

элюента) с получением 8-бром-9-циклопропил-6-фтор-1,4,4-триметил-4,5-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалина (2,2 г, 56 %) в виде грязно-белого твердого вещества.

Синтез 8-бром-6-фтор-N,1,4,4-тетраметил-4,5-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин-9-амина (**промежуточное соединение В-46**)



Стадия 1 В перемешиваемый раствор 1,4-дифтор-2-нитробензола (120 г, 754,7 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФА добавляли бикарбонат натрия (82,41 г, 981,07 ммоль, 1,3 экв.) и смесь перемешивали в течение 10 мин. Затем добавляли N-метилбензиламин (109,58 г, 905,6 ммоль, 1,2 экв.) и смесь перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч. После завершения (отслеживали посредством ТСХ) реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc и промывали водой. Экстрагированный органический слой промывали соевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (230–400 меш, силикагель, система ТСХ: EtOAc / гексан (2:8); $R_f = 0,3$) с получением N-бензил-4-фтор-N-метил-2-нитроанилина (110 г, 56%).

Стадия 2 В ледяной раствор N-бензил-4-фтор-N-метил-2-нитроанилина (110 г, 423,07 ммоль, 1,0 экв.) в EtOH (800 мл) добавляли хлорид олова(II) (381,8 г, 1692,3 ммоль, 4,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин. при комн. темп. Концентрированную HCl (250 мл) добавляли по каплям при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч. После завершения (отслеживали посредством ТСХ) реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток

растворяли в холодной воде и подщелачивали гранулами NaOH до (pH~12) и водную часть разбавляли с помощью EtOAc. Экстрагированный органический слой промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии (230–400 меш, силикагель), (система ТСХ: EtOAc/гексан (2:8); R_f = 0,4) с получением N¹-бензил-4-фтор-N¹-метилбензол-1,2-диамина (100 г, 100%).

Стадия 3 Перемешиваемый раствор N¹-бензил-4-фтор-N¹-метилбензол-1,2-диамина (100 г, 434,7 ммоль, 1 экв.) в ДМФА при -10 °С обрабатывали порциями в течение 10 мин. твердым N-бромсукцинимидом (81,26 г, 456,51 ммоль, 1,05 экв.). Обеспечивали нагревание реакционной смеси до комн. темп. и перемешивали в течение 1,5 ч. После завершения реакции (отслеживали посредством ЖХ-МС) реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (300 мл) и органические слои промывали водой (5x50 мл), солевым раствором (50 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄ и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (230–400) (система ТСХ: EtOAc/гексан (2:8); R_f = 0,3) с получением N¹-бензил-5-бром-4-фтор-N¹-метилбензол-1,2-диамина (60 г, 45%) в виде бесцветной жидкости.

Стадия 4 Перемешиваемый раствор N¹-бензил-5-бром-4-фтор-N¹-метилбензол-1,2-диамина (60 г, 194,17 ммоль, 1 экв.) в ДМФА при -10 °С обрабатывали порциями в течение 10 мин. твердым N-бромсукцинимидом (34,56 г, 194,17 ммоль, 1,05 экв.). Обеспечивали нагревание реакционной смеси до комн. темп. и перемешивали в течение 1,5 ч. После завершения реакции (отслеживали посредством ЖХ-МС) реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (300 мл) и органические слои промывали водой (5x50 мл), солевым раствором (50 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄ и растворитель выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (230–400) (система ТСХ: EtOAc/гексан (2:8); R_f = 0,3) с получением N¹-бензил-3,5-дибром-4-фтор-N¹-метилбензол-1,2-диамина (30 г, 40%) в виде грязно-белого твердого вещества.

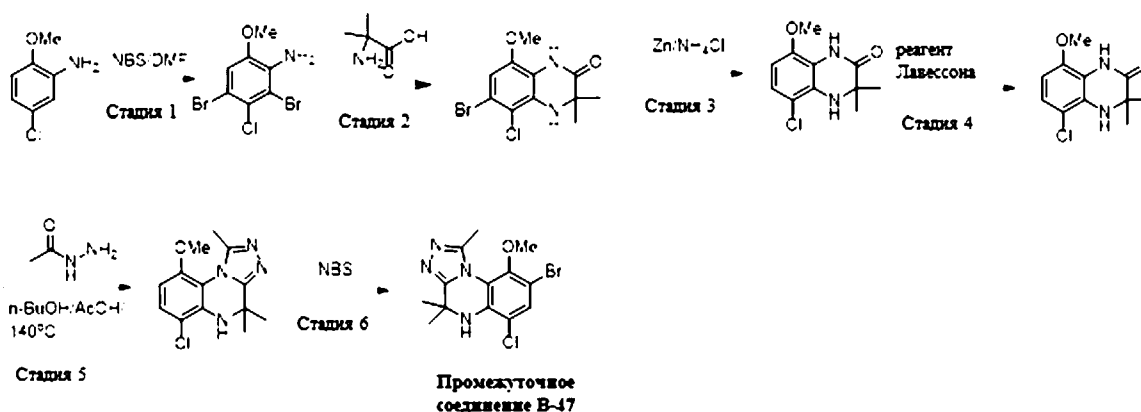
Стадия 5 Суспензию N¹-бензил-3,5-дибром-4-фтор-N¹-метилбензол-1,2-диамина (30 г, 77,31 ммоль, 1 экв.), 2-аминоизомасляной кислоты (15,94 г, 154,63 ммоль, 2 экв.), DBU (29,42 г, 193,29 ммоль, 2,5 экв.) и иодида меди (1,47 г, 7,73 ммоль, 0,1 экв.) в ДМА (300

- мл) в круглодонной колбе дезоксигенировали Ag в течение 20 мин. Реакционную смесь затем перемешивали при 130 °С в течение 16 ч. После завершения (отслеживали посредством ТСХ) реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (500 мл) и воды (5 x 100 мл), солевым раствором (100 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄ и растворитель выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии (230–400 меш, силикагель; (система ТСХ: EtOAc/гексан (2:8); R_f = 0,2) с получением 8-(бензил(метил)амино)-6-бром-5-фтор-3,3-диметил-3,4-дигидрохиноксалин-2(1H)-она (8,0 г, 26%) в виде коричневого твердого вещества.
- 10 Стадия 6 В раствор 8-(бензил(метил)амино)-6-бром-5-фтор-3,3-диметил-3,4-дигидрохиноксалин-2(1H)-она (8 г, 20,40 ммоль, 1 экв.) в EtOH добавляли 10% Pd/C (2 г). Реакцию проводили в стандартном автоклаве в атмосфере водорода (200 фунтов/кв. дюйм) в течение 8 ч. После завершения реакции реакционную смесь фильтровали через слой целита, ее промывали с помощью EtOAc. Фильтрат выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии (230–400 меш, силикагель; (система ТСХ: EtOAc/гексан (4:6); R_f = 0,3) с получением 5-фтор-3,3-диметил-8-(метиламино)-3,4-дигидрохиноксалин-2(1H)-она (2,0 г, 22%) в виде белого твердого вещества.
- 15 Стадия 7 В раствор 5-фтор-3,3-диметил-8-(метиламино)-3,4-дигидрохиноксалин-2(1H)-он (2 г, 8,95 ммоль, 1 экв.) в толуоле (30 мл) добавляли реагент Лавессона (5,43 г, 13,43 ммоль, 1,5 экв.) при комн. темп. и реакционную смесь нагревали до 120 °С в течение 40 мин. После завершения реакции (отслеживали посредством ТСХ) реакционную смесь гасили насыщ. раствором NaHCO₃ (100 мл) с последующим экстрагированием с помощью EtOAc (2 x 200 мл). Объединенные органические слои промывали водой (300 мл), солевым раствором (100 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄ и растворитель выпаривали с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии (230–400 меш, силикагель; (система ТСХ: EtOAc/гексан (4:6); R_f = 0,3) с получением 5-фтор-3,3-диметил-8-(метиламино)-3,4-дигидрохиноксалин-2(1H)-тиона (1,85 г, 86%) в виде желтого твердого вещества.
- 20 Стадия 8 В перемешиваемый раствор 5-фтор-3,3-диметил-8-(метиламино)-3,4-дигидрохиноксалин-2(1H)-тиона (1,85 г, 7,73 ммоль, 1 экв.) и гидразида уксусной кислоты (2 г, 27,05 ммоль, 1 экв.) в н-бутаноле (20 мл) добавляли каталитическое количество уксусной кислоты и смесь нагревали до кипения с обратным
- 25
- 30

холодильником в течение 16 ч. После завершения реакции растворитель выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии (230–400 меш, силикагель; (система ТСХ: МеоН/ДХМ (1:9); $R_f = 0,2$) с получением 6-фтор-N,1,4,4-тетраметил-4,5-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин-9-амина (1,0 г, 50%) в виде жидкости.

Стадия 9 Перемешиваемый раствор 6-фтор-N,1,4,4-тетраметил-4,5-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин-9-амина (1,0 г, 3,82 ммоль, 1 экв.) в ДМФА (20 мл) при $-10\text{ }^\circ\text{C}$ обрабатывали порциями в течение 10 мин. твердым N-бромсукцинимидом (0,681 г, 3,82 ммоль, 1,05 экв.). Обеспечивали нагревание реакционной смеси до комн. темп. и перемешивали в течение 1,5 ч. После завершения реакции (отслеживали посредством ЖХ-МС) реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (300 мл) и органические слои промывали водой (5x50 мл), солевым раствором (50 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 и растворитель выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии (230–400 меш, силикагель; (система ТСХ: МеоН/ДХМ (1:9); $R_f = 0,4$) с получением 8-бром-6-фтор-N,1,4,4-тетраметил-4,5-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин-9-амина (1,0 г, 77%) в виде жидкости.

Синтез 8-бром-6-хлор-9-метокси-1,4,4-триметил-4,5-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалина (промежуточное соединение В-47)



Стадия 1 В ледяной раствор 5-хлор-2-метоксианилина (25 г, 158,62 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФА добавляли раствор N-бромсукцинимид (56,47 г, 317,25 ммоль, 1,0 экв.) порциями и смесь перемешивали при такой же температуре в течение 1 ч. После завершения (отслеживали посредством ТСХ) реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc и промывали водой. Экстрагированный органический слой промывали

солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии (230–400 меш, силикагель, система ТСХ: EtOAc/гексан (1:9); $R_f = 0,5$) с получением 2,4-дибром-3-хлор-6-метоксианилина (30 г, 60%).

5 Стадия 2 Суспензию 2,4-дибром-3-хлор-6-метоксианилина (30 г, 95,12 ммоль, 1 экв.), 2-аминоизомаасляной кислоты (24,92 г, 190,24 ммоль, 2 экв.), DBU (43,44 г, 285,36 ммоль, 3 экв.) и CuI (1,81 г, 9,51 ммоль, 0,1 экв.) в ДМА (300 мл) в круглодонной колбе дезоксигенировали Ag в течение 20 мин. Реакционную смесь затем перемешивали при 10 130 °C в течение 16 ч. После завершения (отслеживали посредством ТСХ) реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (500 мл) и воды (5 x 100 мл), солевым раствором (400 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 и растворитель выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии (230–400 меш, силикагель; (система 15 ТСХ: EtOAc/гексан (2:8); $R_f = 0,2$) с получением 6-бром-5-хлор-8-метокси-3,3-диметил-3,4-дигидрохиноксалин-2(1H)-она (3,0 г, 10%) в виде коричневого твердого вещества.

Стадия 3 Перемешиваемый раствор 6-бром-5-хлор-8-метокси-3,3-диметил-3,4-дигидрохиноксалин-2(1H)-она (3 г, 9,38 ммоль, 1 экв.) в смеси воды и 1,4-диоксана (1:1) добавляли цинк (8,94 г, 140,78 ммоль, 15 экв.) и хлорид аммония (7,53 г, 140,74 20 ммоль, 15 экв.) и смесь нагревали до кипения с обратным холодильником в течение 16 ч. После завершения (отслеживали посредством ТСХ) реакционную смесь фильтровали через слой целита. Фильтрат разбавляли с помощью EtOAc (500 мл) и воды (5 x 100 мл), солевого раствора (100 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 и растворитель выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который 25 очищали с помощью колоночной хроматографии (230–400 меш, силикагель; (система ТСХ: EtOAc/гексан (2:8); $R_f = 0,4$) с получением 5-хлор-8-метокси-3,3-диметил-3,4-дигидрохиноксалин-2(1H)-она (2 г, 88%) в виде белого твердого вещества.

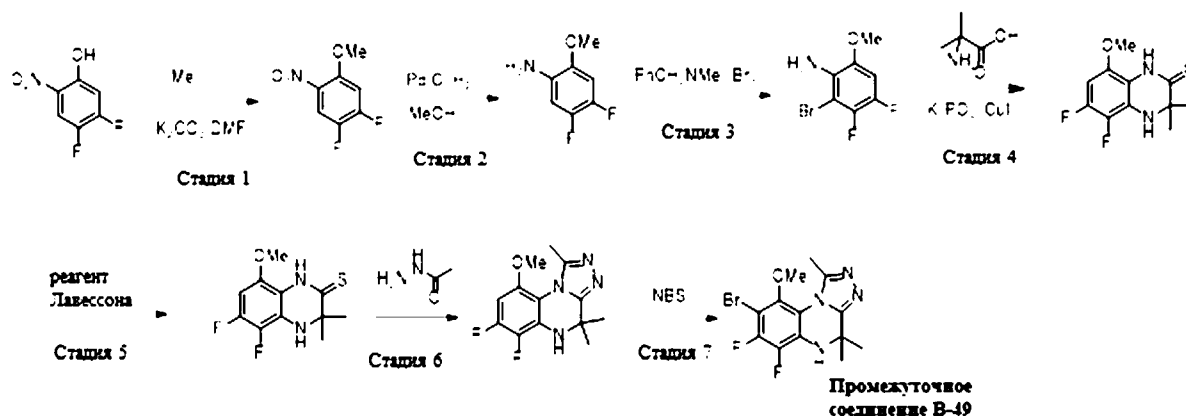
Стадия 4 В раствор 5-хлор-8-метокси-3,3-диметил-3,4-дигидрохиноксалин-2(1H)-она (2,5 г, 10,38 ммоль, 1 экв.) в толуоле (30 мл) добавляли реагент Лавессона (6,30 г, 15,58 30 ммоль, 1,5 экв.) при комн. темп. и реакционную смесь нагревали до 120 °C в течение 40 мин. После завершения реакции (отслеживали посредством ТСХ) реакционную смесь гасили насыщ. раствором NaHCO_3 (100 мл) с последующим экстрагированием с помощью EtOAc (2 x 200 мл). Объединенные органические слои промывали водой (300

мл), соевым раствором (100 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 и растворитель выпаривали с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии (230–400 меш, силикагель; (система ТСХ: EtOAc/гексан (3:7); $R_f = 0,3$) с получением 5-хлор-8-метокси-3,3-диметил-3,4-дигидрохиноксалин-2(1H)-тиона (2,1 г, 79%) в виде желтого твердого вещества.

5 Стадия 5 Перемешиваемый раствор 5-хлор-8-метокси-3,3-диметил-3,4-дигидрохиноксалин-2(1H)-тиона (2,1 г, 8,17 ммоль, 1 экв.) и гидразида уксусной кислоты (2,13 г, 28,75 ммоль, 3,5 экв.) поглощали в н-бутаноле (20 мл) и добавляли каталитическое количество уксусной кислоты и смесь нагревали до кипения с обратным холодильником в течение 16 ч. После завершения реакции растворитель выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии (230–400 меш, силикагель; (система ТСХ: MeOH/ДХМ (1:9); $R_f = 0,2$) с получением 6-хлор-9-метокси-1,4,4-триметил-4,5-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалина (1,2 г, 53%) в виде жидкости.

15 Стадия 6 Перемешиваемый раствор 6-хлор-9-метокси-1,4,4-триметил-4,5-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалина (1,2 г, 4,30 ммоль, 1 экв.) в ДМФА (20 мл) при $-10\text{ }^\circ\text{C}$ обрабатывали порциями в течение 10 мин. твердым N-бромсукцинимидом (0,804 г, 4,52 ммоль, 1,05 экв.). Обеспечивали нагревание реакционной смеси до комн. темп. и перемешивали в течение 1,5 ч. После завершения реакции (отслеживали посредством ЖХ-МС) реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (300 мл) и органические слои промывали водой (5x50 мл), соевым раствором (50 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 и растворитель выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии (230–400 меш, силикагель; (система ТСХ: MeOH/ДХМ (1:9); $R_f = 0,4$) с получением 8-бром-6-хлор-9-метокси-1,4,4-триметил-4,5-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалина (0,9 г, 59%) в виде белого твердого вещества.

Синтез 8-бром-6,7-дифтор-9-метокси-1,4,4-триметил-4,5-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалина (**промежуточное соединение В-49**)



Стадия 1 В перемешиваемый раствор 4,5-дифтор-2-нитрофенола (20 г, 114,226 ммоль, 1 экв.) в ДМФА (100 мл) добавляли карбонат калия (47,2 г, 342,68 ммоль, 3 экв.) и иодметан (21,34 мл, 342,68 ммоль, 3 экв.) в реакционную смесь при комн. темп. в течение 4 ч. После завершения (отслеживали посредством ТСХ) реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc и промывали водой. Экстрагированный органический слой промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии (230–400 меш, силикагель, система ТСХ: EtOAc/гексан (2:8); $R_f = 0,6$) с получением 1,2-дифтор-4-метокси-5-нитробензола (20 г, 93%).

Стадия 2 В перемешиваемый раствор 1,2-дифтор-4-метокси-5-нитробензола (20,0 г, 105,75 ммоль, 1 экв.) в MeOH (200 мл) добавляли Pd/C (10,0 г, 10% влаги) и реакционную смесь перемешивали с помощью баллона водорода в течение 2 ч. при комн. темп. После завершения (отслеживали посредством ТСХ, система ТСХ 20% EtOAc в гексане, $R_f=0,4$) реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали 2–3 раза с помощью MeOH. Фильтрат концентрировали с получением желаемого 4,5-дифтор-2-метоксианилина (16,0 г, 95%).

Стадия 3 В перемешиваемый раствор 4,5-дифтор-2-метоксианилина (8,0 г, 50,273 ммоль, 1 экв.) в MeOH:ДХМ (50 мл:100 мл) добавляли бензилтриметиламмония трибромид (8,82 г, 60,328 ммоль, 1,2 экв.) порциями при комн. темп. Полученную реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 12 ч. После израсходования исходного материала реакционную смесь концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии (230–400 меш, силикагель; 15% EtOAc/гексан; значение $R_f=0,4$) с

получением 2-бром-3,4-дифтор-6-метоксианилина (0,5 г, 4%) в виде желтого твердого вещества.

Стадия 4 В перемешиваемый раствор 2-бром-3,4-дифтор-6-метоксианилина (0,413 г, 1,735 ммоль, 1 экв.) в сухом ДМСО (10 мл) добавляли 2-амино-2-метил-пропионовую кислоту (0,536 г, 5,205 ммоль, 3,0 экв.) с последующим добавлением K_3PO_4 (0,919 г, 4,337 ммоль, 2,5 экв.) при комн. темп. Полученную реакционную смесь дегазировали с помощью Ag в течение 10 мин., затем добавляли CuI (0,033 г, 0,1735 ммоль, 0,1 экв.) и реакционную смесь нагревали при 140 °С в течение 12 ч. После израсходования исходного материала реакционную смесь охлаждали до комн. темп. и фильтровали через целит. Слой целита промывали с помощью EtOAc (500 мл). Полученный фильтрат промывали водой (2 x 50 мл), затем солевым раствором (50 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 и растворитель выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии (100–200 меш, силикагель; 20% EtOAc/гексан; значение R_f –0,2) с получением 5,6-дифтор-8-метокси-3,3-диметил-3,4-дигидрохиноксалин-2(1H)-она (0,3 г, 71%) в виде коричневого твердого вещества.

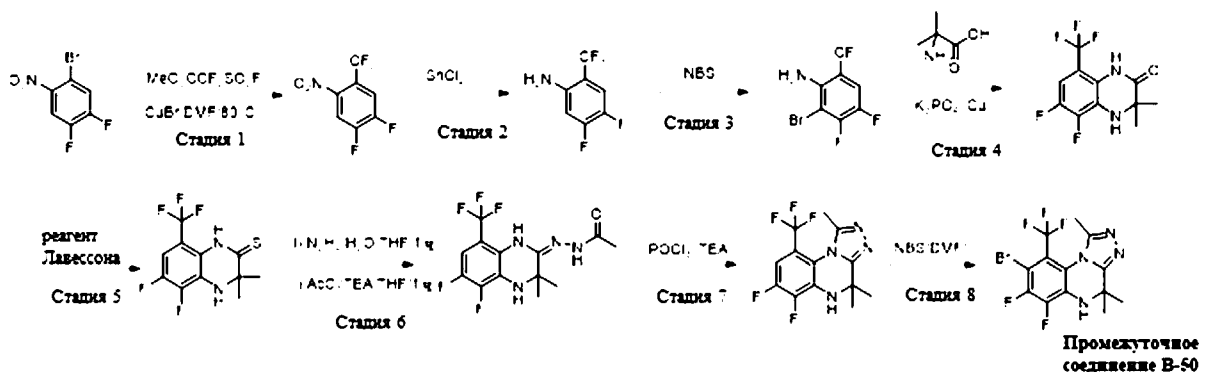
Стадия 5 В раствор 5,6-дифтор-8-метокси-3,3-диметил-3,4-дигидрохиноксалин-2(1H)-она (0,3 г, 1,238 ммоль, 1 экв.) в толуоле (50 мл) добавляли реагент Лавессона (0,65 г, 1,61 ммоль, 1,5 экв.) при комн. темп. и реакционную смесь нагревали до 120 °С в течение 1 ч. После израсходования исходного материала реакционную массу охлаждали до комн. темп. и гасили насыщенным раствором $NaHCO_3$ (50 мл). Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (50 мл). Объединенные органические слои промывали водой (50 мл), затем солевым раствором (50 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 и растворитель выпаривали с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии (230–400 меш, силикагель; 20% EtOAc/гексан; значение R_f –0,6) с получением 5,6-дифтор-8-метокси-3,3-диметил-3,4-дигидрохиноксалин-2(1H)-тиона (0,3 г, 94%) в виде желтого твердого вещества.

Стадия 6 В раствор 5,6-дифтор-8-метокси-3,3-диметил-3,4-дигидрохиноксалин-2(1H)-тиона (0,1 г, 0,3871 ммоль, 1 экв.) в n-BuOH (10 мл) добавляли гидразид уксусной кислоты (0,094 г, 1,277 ммоль, 3,3 экв.) с последующим добавлением уксусной кислоты (1 мл) и затем реакционную смесь перемешивали при 140 °С в течение 12 ч. После завершения реакции (отслеживали посредством ТСХ) реакционную смесь разбавляли

водой (10 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2x20 мл). Объединенный органический слой промывали водой (20 мл), соевым раствором (20 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄ и растворитель выпаривали с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии с использованием 5% MeOH в ДХМ в качестве растворителя для элюирования и силикагеля 230–400 меш с получением 6,7-дифтор-9-метокси-1,4,4-триметил-4,5-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалина (0,05 г, 46%) в виде грязно-белого твердого вещества.

Стадия 7 Перемешиваемый раствор 6,7-дифтор-9-метокси-1,4,4-триметил-4,5-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалина (0,8 г, 2,854 ммоль, 1 экв.) в ДМФА (20 мл) при 0 °С порциями обрабатывали течение 10 мин. твердым N-бромсукцинамидом (0,6 г, 3,425 ммоль, 1,2 экв.). Обеспечивали нагревание реакционной смеси до комн. темп. и перемешивали в течение 30 мин. После завершения реакции (отслеживали посредством ЖХ-МС) реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (50 мл) и органические слои промывали водой (3x50 мл), соевым раствором (100 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄ и растворители выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии с использованием 1,5% MeOH в ДХМ в качестве растворителя для элюирования и силикагеля 230–400 меш с получением 8-бром-6,7-дифтор-9-метокси-1,4,4-триметил-4,5-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалина (0,25 г, 42%) в виде грязно-белого твердого вещества.

Синтез 8-бром-6,7-дифтор-1,4,4-триметил-9-(трифторметил)-4,5-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалина (**промежуточное соединение В-50**)



Стадия 1 Раствор 1-бром-4,5-дифтор-2-нитробензола (1,0 г, 4,2 ммоль, 1 экв.) в ДМФА (15 мл) дегазировали с помощью Ag в течение 20 мин. с последующим добавлением CuBr (0,06 г, 0,42 ммоль, 0,1 экв.) и метил-2,2-дифтор-2-(фторсульфонил)ацетата (0,88

мл, 6,93 ммоль, 1,65 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 80 °С в течение 16 ч. После завершения реакции (отслеживали посредством ТСХ) реакционную смесь разбавляли диэтиловым эфиром и промывали ледяной водой (2–3 раза). Объединенный органический слой выпаривали с получением неочищенного продукта, который

5 очищали с помощью колоночной хроматографии с использованием силикагеля 100–200 меш и гексана в качестве растворителя для элюирования с получением 1,2-дифтор-4-нитро-5-(трифторметил)бензола (0,6 г, 45%) в виде светло-желтой жидкости.

Стадия 2 Раствор 1,2-дифтор-4-нитро-5-(трифторметил)бензола (0,25 г, 1,1 ммоль, 1 экв.) в EtOH (10 мл) охлаждали до 0 °С. SnCl₂·2H₂O добавляли порциями (0,994 г, 4,4

10 ммоль, 4,0 экв.) с последующим добавлением по каплям конц. HCl (2,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч. После завершения реакции (отслеживали посредством ТСХ) реакционную смесь подщелачивали 6 н. раствором NaOH и разбавляли с помощью ДХМ. Органический слой промывали водой (2–3 раза). Объединенный органический слой выпаривали с получением желаемого 4,5-

15 дифтор-2-(трифторметил)анилина (0,21 г, 93%) в виде светло-желтого жидкого соединения.

Стадия 3 Раствор 4,5-дифтор-2-(трифторметил)анилина (0,20 г, 1,01 ммоль, 1 экв.) в ДМФА (10 мл) охлаждали до 0 °С. NBS добавляли порциями (0,217 г, 1,21 ммоль, 1,2 экв.). Обеспечивали постепенное нагревание реакционной смеси до комн. темп. в

20 течение 5 ч. После завершения реакции (отслеживали посредством ТСХ) реакционную смесь разбавляли диэтиловым эфиром. Органический слой промывали ледяной водой (2–3 раза). Объединенный органический слой выпаривали с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии с использованием силикагеля 100–200 меш и гексана в качестве растворителя для элюирования с

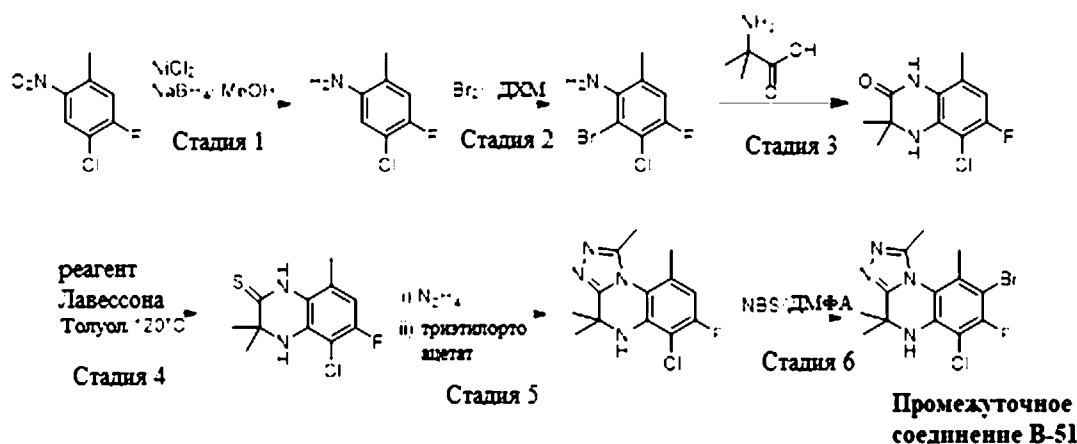
25 получением 2-бром-3,4-дифтор-6-(трифторметил)анилина (0,19 г, 63%) в виде светло-желтого жидкого соединения.

Стадия 4 Раствор 2-бром-3,4-дифтор-6-(трифторметил)анилина (5,0 г, 18,11 ммоль, 1 экв.), 2-аминоизомасляной кислоты (3,76 г, 36,23 ммоль, 2 экв.), K₃PO₄ (9,6 г, 45,28 ммоль, 2,5 экв.) в сухом ДМСО (86 мл), помещенный в герметичную пробирку,

30 дезоксигенировали Ag. CuI (0,34 г, 1,8 ммоль, 0,1 экв.) добавляли и повторно восстанавливали в течение 5 мин. Реакционную смесь затем перемешивали при 120 °С в течение 6 ч. После завершения реакции (отслеживали посредством ТСХ, 20% EtOAc в гексане, R_f–0,2) реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали с

- помощью EtOAc (100 мл), промывали водой (3x100 мл), солевым раствором (100 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄ и выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии (230–400 меш, силикагель; 20% EtOAc/гексан; значение R_f–0,2) с
- 5 получением 5,6-дифтор-3,3-диметил-8-(трифторметил)-3,4-дигидрохиноксалин-2(1H)-она (0,7 г, 14%) в виде коричневого твердого вещества.
- Стадия 5 В раствор 5,6-дифтор-3,3-диметил-8-(трифторметил)-3,4-дигидрохиноксалин-2(1H)-она (0,7 г, 2,5 ммоль, 1 экв.) в толуоле (15 мл) добавляли реагент Лавессона (1,5 г, 3,75 ммоль, 1,5 экв.) при комн. темп. и реакцию кипятили с обратным
- 10 холодильником при 120 °С в течение 1,5 ч. После завершения реакции (отслеживали посредством ТСХ, 20% EtOAc в гексане, R_f–0,5) реакцию смесь гасили насыщ. раствором NaHCO₃ (100 мл) с последующей экстракцией EtOAc (2 x 100 мл). Объединенные органические слои промывали водой (100 мл), солевым раствором (100 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄ и растворитель выпаривали с получением
- 15 неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии с использованием силикагеля 230–400 меш и 10% EtOAc в гексане в качестве растворителя для элюирования с получением 5,6-дифтор-3,3-диметил-8-(трифторметил)-3,4-дигидрохиноксалин-2(1H)-тиона (0,7 г, 94%) в виде желтого твердого вещества.
- 20 Стадия 6 В раствор 5,6-дифтор-3,3-диметил-8-(трифторметил)-3,4-дигидрохиноксалин-2(1H)-тиона (0,7 г, 2,36 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (30 мл) добавляли гидрат гидразина (0,59 г, 11,82 ммоль, 5,0 экв.) при комн. темп. и реакцию смесь перемешивали при комн. темп. в течение 1 ч. После завершения реакции (отслеживали посредством ТСХ, 5% MeOH-ДХМ, R_f–0,5) реакцию смесь концентрировали. Реакционную смесь
- 25 растворяли в ТГФ и охлаждали до 0 °С. ТЕА (1,6 мл, 11,82 ммоль, 5,0 экв.) и ацетилхлорид (0,5 мл, 7,09 ммоль, 3,0 экв.) добавляли и перемешивали при комн. темп. в течение 1 ч. После завершения реакции (отслеживали посредством ТСХ, 5% MeOH-ДХМ, R_f–0,5) реакцию смесь разбавляли с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывали водой, солевым раствором, высушивали над безводным
- 30 Na₂SO₄ и растворитель выпаривали с получением неочищенного N'-(5,6-дифтор-3,3-диметил-8-(трифторметил)-3,4-дигидрохиноксалин-2(1H)-илиден)ацетогидразида, который переносили на следующую стадию без дополнительной очистки.

- Стадия 7 Раствор N'-(5,6-дифтор-3,3-диметил-8-(трифторметил)-3,4-дигидрохиноксалин-2(1H)-илиден)ацетогидразида (2,36 ммоль, 1 экв.) в POCl₃ (15 мл) охлаждали до 0 °С. ТЕА (0,33 мл, 2,36 ммоль, 1,0 экв.) добавляли и смесь перемешивали при такой же температуре в течение 10 мин. и затем при кипячении с обратным холодильником в течение 6 ч. После завершения реакции (отслеживали посредством ТСХ, 50% ацетона–гексан, Rf=0,5) реакционную смесь концентрировали. Реакционную смесь охлаждали до 0 °С и подщелачивали с использованием водного раствора аммиака и разбавляли с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывали водой, соевым раствором, высушивали над безводным Na₂SO₄ и растворитель выпаривали с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии с использованием силикагеля 230–400 меш и 50% ацетона в гексане в качестве растворителя для элюирования с получением 6,7-дифтор-1,4,4-триметил-9-(трифторметил)-4,5-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалина (0,5 г, 66%) в виде коричневого твердого вещества.
- 15 Стадия 8 Раствор 6,7-дифтор-1,4,4-триметил-9-(трифторметил)-4,5-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалина (0,5 г, 1,57 ммоль, 1 экв.) в ДМФА (15 мл) охлаждали до 0 °С. NBS (0,559 г, 6,28 ммоль, 2,0 экв.) добавляли и смесь перемешивали при комн. темп. в течение 10 мин. и затем при кипячении с обратным холодильником в течение 2 ч. После завершения реакции (отслеживали посредством ТСХ, 50% ацетона–гексан, Rf=0,5) реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывали ледяной холодной водой, соевым раствором, высушивали над безводным Na₂SO₄ и растворитель выпаривали с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии с использованием силикагеля 230–400 меш и 50% ацетона в гексане в качестве растворителя для элюирования с получением 8-бром-6,7-дифтор-1,4,4-триметил-9-(трифторметил)-4,5-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалина (0,45 г, 72%) в виде коричневого твердого вещества.
- 25
30 Синтез 8-бром-6-хлор-7-фтор-1,4,4,9-тетраметил-4,5-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалина (**промежуточное соединение В-51**)



Стадия 1 В перемешиваемый раствор $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (12,54 г, 0,0527 моль, 1 экв.) в MeOH (526 мл) добавляли NaBH_4 (5,97 г, 0,158 моль, 3 экв.) порциями при 0°C и полученную суспензию перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Затем добавляли 1-хлор-2-фтор-4-метил-5-нитро-бензол (20 г, 0,1055 моль, 2 экв.) с последующим дополнительным добавлением NaBH_4 (13,95 г, 0,369 моль, 7 экв.) порциями и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч. После израсходования исходного материала (отслеживали посредством ТСХ) реакционную смесь концентрировали и полученный остаток разбавляли с помощью 1 н. HCl (150 мл), затем водным раствором аммиака (150 мл) и EtOAc (200 мл). Эту смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин., фильтровали через слой целита и полученный водный фильтрат экстрагировали с помощью EtOAc (2 x 250 мл). Объединенные органические фракции промывали водой (350 мл) и солевым раствором (250 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали с получением 5-хлор-4-фтор-2-метил-фениламина (14 г, 83%) в виде грязно-белого твердого вещества.

Стадия 2 В раствор 5-хлор-4-фтор-2-метил-фениламина (14 г, 0,087 моль, 1 экв.) в DCM (280 мл) по каплям добавляли раствор Br_2 (4,97 мл, 0,098 моль, 1,1 экв.) в DCM (70 мл) при 0°C и полученную реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч. После израсходования исходного материала (отслеживали посредством ТСХ в 10% EtOAc -гексан) реакционную смесь разбавляли водой (300 мл) и экстрагировали с помощью DCM (2 x 150 мл). Объединенные органические слои промывали водой (2 x 250 мл), насыщенным раствором тиосульфата натрия (2 x 250 мл) и солевым раствором (250 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (100–200 меш, силикагель; 5% EtOAc /гексан в качестве элюента) с

получением 2-бром-3-хлор-4-фтор-6-метил-фениламина (11,2 г, 53%) в виде коричневого твердого вещества.

Стадия 3 В перемешиваемую суспензию 2-бром-3-хлор-4-фтор-6-метил-фениламина (18 г, 0,075 моль, 1 экв.) в сухом DMAc (270 мл) добавляли 2-амино-2-метил-пропионовую кислоту (15,56 г, 0,15 моль, 2 экв.), затем DBU (22,57 мл, 0,15 моль, 2 экв.) при комнатной температуре и полученную реакционную смесь дегазировали азотом в течение 30 минут. Затем добавляли CuI (1,43 г, 0,0075 моль, 0,1 экв.) и реакционную смесь нагревали при 140 °C в течение 16 ч. После израсходования исходного материала (отслеживали посредством ТСХ, 20% EtOAc–гексан, Rf 0,4) реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в ледяную воду (1 л). Полученную водную смесь экстрагировали с помощью EtOAc (2 x 400 мл) и объединенные органические фракции промывали водой (2 x 500 мл) и солевым раствором (400 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄ и выпаривали при пониженном давлении. Полученный неочищенный остаток растирали в порошок гексаном с получением 5-хлор-6-фтор-3,3,8-триметил-3,4-дигидро-1H-хиноксалин-2-она (8 г, 44%) в виде коричневой жидкости.

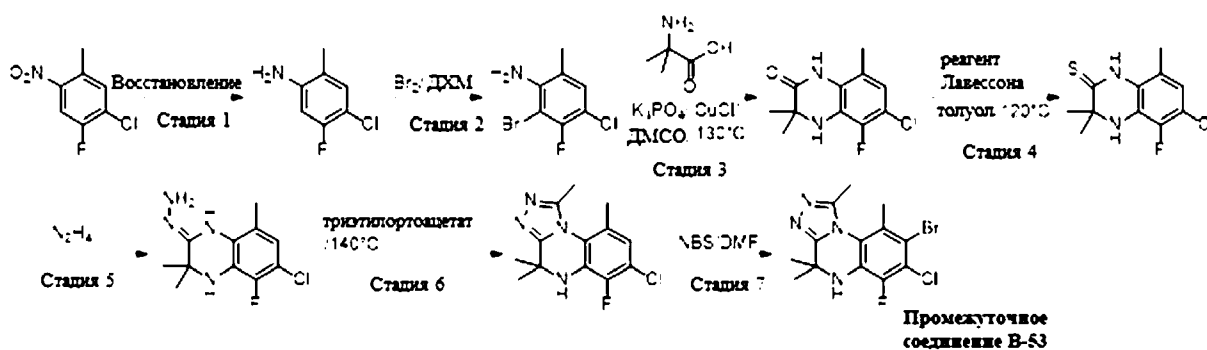
Стадия 4 В раствор 5-хлор-6-фтор-3,3,8-триметил-3,4-дигидро-1H-хиноксалин-2-она (12 г, 0,049 моль, 1 экв.) в толуоле (150 мл) добавляли реагент Лавессона (29,97 г, 0,074 моль, 1,5 экв.) при комнатной температуре и реакционную смесь кипятили с обратным холодильником при 120 °C в течение 2 ч. После израсходования исходного материала (отслеживали посредством ТСХ в 20% EtOAc–гексан, Rf 0,6) реакционную смесь гасили насыщ. раствором NaHCO₃ (200 мл) и полученную водную смесь экстрагировали с помощью EtOAc (2 x 350 мл). Объединенные органические слои промывали водой (200 мл) и солевым раствором (200 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄ и выпаривали при пониженном давлении. Полученный неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (100–200 меш, силикагель; 10% EtOAc/гексан в качестве элюента) с получением 5-хлор-6-фтор-3,3,8-триметил-3,4-дигидро-1H-хиноксалин-2-тиона (128 г, 93%) в виде желтого твердого вещества.

Стадия 5 В перемешиваемый раствор 5-хлор-6-фтор-3,3,8-триметил-3,4-дигидро-1H-хиноксалин-2-тиона (11 г, 0,042 моль, 1 экв.) в тетрагидрофуране (275 мл) по каплям добавляли гидрат гидразина (6,38 г, 0,127 моль, 3 экв.) при 0 °C и полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После образования промежуточного соединения в виде имина реакционную смесь

концентрировали и дважды подвергали азеотропной перегонке толуолом. Полученный остаток растворяли в триэтилортоацетате (120 мл) и нагревали до кипения с обратным холодильником в течение 24 ч. После израсходования исходного материала (отслеживали посредством ЖХ-МС) реакционную смесь концентрировали и полученный неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (230–400 меш, силикагель; 5% MeOH/ДХМ в качестве элюента) с получением 6-хлор-7-фтор-1,4,4,9-тетраметил-4,5-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалина (8,5 г, 71%) в виде грязно-белого твердого вещества.

Стадия 6 В раствор 6-хлор-7-фтор-1,4,4,9-тетраметил-4,5-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалина (8 г, 0,028 моль, 1 экв.) в ДМФА (160 мл) порциями добавляли NBS (5,07 г, 0,028 моль, 1 экв.) при 0 °С и полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. После израсходования исходного материала (отслеживали посредством ЖХ-МС) реакционную смесь разбавляли водой (500 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2 x 250 мл). Объединенные органические слои промывали водой (2 x 250 мл) и соевым раствором (250 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (230–400 меш, силикагель; 5% MeOH/ДХМ в качестве элюента) с получением 8-бром-6-хлор-7-фтор-1,4,4,9-тетраметил-4,5-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалина (6,2 г, 60%) в виде грязно-белого твердого вещества.

Синтез 8-бром-7-хлор-6-фтор-1,4,4,9-тетраметил-4,5-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалина (промежуточное соединение В-53)



25

Стадия 1 В перемешиваемый раствор 1-хлор-2-фтор-5-метил-4-нитро-бензола (10,0 г, 52,91 ммоль, 1 экв.) в смеси EtOH-вода (1:1, 120 мл) добавляли конц. водный раствор

НCl (6 мл) с последующим добавлением железного порошка (10,3 г, 185,18 ммоль, 3,5 экв.) при комнатной температуре и реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч. при 110 °С. После завершения реакции (отслеживали посредством ТСХ, 20% EtOAc/гексан, Rf 0,3) реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали с помощью EtOAc (200 мл x 3). Объединенные органические фракции концентрировали при пониженном давлении, разбавляли с помощью EtOAc (500 мл), промывали водой (100 мл x 2) и солевым раствором (200 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (100–200 меш, силикагель; 20% EtOAc/гексан в качестве элюента) с получением 4-хлор-5-фтор-2-метил-фениламина (7,5 г, 89%) в виде светло-коричневого твердого вещества.

Стадия 2 В перемешиваемый раствор 4-хлор-5-фтор-2-метил-фениламина (5,5 г, 34,81 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (150 мл) добавляли раствор Br₂ (1,79 мл, 34,81 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (60 мл) по каплям при 0 °С и полученную реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 2 ч. После израсходования исходного материала (отслеживали посредством ТСХ в 20% EtOAc-гексан, Rf 0,6) реакционную смесь гасили насыщенным раствором NaHCO₃ (400 мл) и органический слой отделяли. Водную фракцию экстрагировали и объединенные органические слои промывали водой (2 x 300 мл) и солевым раствором (200 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (100–200 меш, силикагель; 10% EtOAc/гексан в качестве элюента) с получением 2-бром-4-хлор-3-фтор-6-метиланилина (4,5 г, 54%) в виде коричневого твердого вещества.

Стадия 3 В перемешиваемый раствор 2-бром-4-хлор-3-фтор-6-метиланилина (5 г, 21,008 ммоль, 1 экв.) в сухом DMAc (100 мл) добавляли 2-амино-2-метил-пропионовую кислоту (4,4 г, 42,016 ммоль, 2 экв.) и DBU (5,46 мл, 42,016 ммоль, 2 экв.) при комнатной температуре и полученную реакционную смесь дегазировали азотом в течение 30 минут. CuI (400 мг, 2,1006 ммоль, 0,1 экв.) добавляли в эту реакционную смесь, которую нагревали при 140 °С в течение 16 ч. После израсходования исходного материала (отслеживали посредством ТСХ, 20% EtOAc-гексан, Rf 0,3) реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через слой целита, затем ее промывали с помощью EtOAc (2 x 300 мл). Полученный фильтрат выливали в ледяную воду (200 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2 x 400 мл). Объединенные

органические фракции промывали холодной водой (3 x 100 мл) и солевым раствором (100 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали с помощью хроматографии (100–200 меш, силикагель; 20% EtOAc/гексан в качестве элюента) с получением 6-хлор-5-фтор-3,3,8-триметил-3,4-дигидрохиноксалин-2(1H)-она (28 г, 69%) в виде грязно-белого твердого вещества.

5

Стадия 4 В перемешиваемый раствор 6-хлор-5-фтор-3,3,8-триметил-3,4-дигидрохиноксалин-2(1H)-она (12 г, 49,58 ммоль, 1 экв.) в толуоле (240 мл) добавляли реагент Лавессона (30,08 г, 74,38 ммоль, 1,5 экв.) при комнатной температуре и реакционную смесь кипятили с обратным холодильником при 120 °С в течение 2 ч.

10 После израсходования исходного материала (отслеживали посредством ТСХ в 20% EtOAc-гексан, R_f 0,6) реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении.

Полученный твердый остаток гасили насыщ. раствором NaHCO_3 (500 мл) и полученную водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 300 мл), после чего объединенные органические слои промывали водой (400 мл) и солевым раствором (200

15 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 и выпаривали при пониженном давлении.

Полученный неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (100–200 меш, силикагель; 10% EtOAc/гексан в качестве элюента) с получением 6-хлор-5-фтор-3,3,8-триметил-3,4-дигидро-1H-хиноксалин-2-тиона (11,5 г, 90%) в виде желтого твердого вещества.

20 Стадия 5 В перемешиваемый раствор 6-хлор-5-фтор-3,3,8-триметил-3,4-дигидро-1H-хиноксалин-2-тиона (8 г, 31,007 ммоль, 1 экв.) в тетрагидрофуране (200 мл) добавляли по каплям гидразин-гидрат (6,209 г, 124 ммоль, 4 экв.) при 0 °С и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После израсходования

25 реакционную смесь концентрировали с получением неочищенного 7-хлор-8-фтор-3-гидразинилиден-2,2,5-триметил-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалина (8 г), который применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 6 К неочищенному 7-хлор-8-фтор-3-гидразинилиден-2,2,5-триметил-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалину (8 г, 34,06 ммоль, 1 экв.) добавляли триэтилортоацетат (240 мл)

30 при комнатной температуре, и раствор перемешивали при 140 °С в течение 48 ч. После израсходования исходного материала (отслеживали посредством ЖХ-МС) реакционную смесь концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии (100–200 меш, силикагель; 2% MeOH/ДХМ в качестве элюента) с

получением 7-хлор-6-фтор-1,4,4,9-тетраметил-4,5-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалина (6 г, 69% с двух стадий) в виде белого твердого вещества.

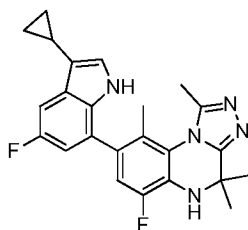
Стадия 7 В перемешиваемый раствор 7-хлор-6-фтор-1,4,4,9-тетраметил-4,5-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалина (3 г, 10,686 ммоль, 1 экв.) в ДМФА (90 мл) порциями добавляли NBS (1,99 г, 11,22 ммоль, 1,05 экв.) при 0 °С и полученную реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 ч. После израсходования исходного материала (отслеживали посредством ЖХ-МС) реакционную смесь разбавляли водой (60 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2 x 100 мл). Объединенные органические слои промывали водой (2 × 60 мл) и солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Три партии (3 x 3 г) выполняли параллельно и объединенный неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии (100–200 меш, силикагель; 5% MeOH/ДХМ в качестве элюента) с получением 8-бром-7-хлор-6-фтор-1,4,4,9-тетраметил-4,5-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалина (7,6 г, 66%) в виде желтого твердого вещества.

15

Любое из промежуточных соединений-А может быть связано с любым из промежуточных соединений-В в стандартных химических реакциях, которые известны специалисту в данной области, например те, которые описаны в данном документе ниже.

20

Пример 38 8-(3-циклопропил-5-фтор-1Н-индол-7-ил)-6-фтор-1,4,4,9-тетраметил-4,5-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин



25 В раствор **промежуточного соединения В-7** (0,30 г, 0,923 ммоль, 1 экв.) в смеси толуол:EtOH (2:1) (9 мл) добавляли 10% раствор Na₂CO₃ (1,0 мл) и 3-циклопропил-5-фтор-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-индол (**промежуточное соединение А-16**) (0,361 г, 1,2 ммоль, 1,3 экв.) в герметично закрытой пробирке. Раствор дегазировали с помощью Ag в течение 20 мин. с последующим добавлением

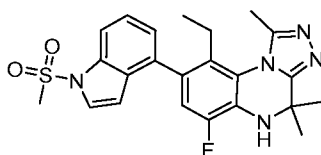
30 Pd(PPh₃)₄ (0,053 г, 0,0461 ммоль, 0,05 экв.), реакционную смесь кипятили с обратным

холодильником при 110 °С в течение 16 ч. После завершения реакции реакционную смесь выпаривали досуха и остаток разбавляли с помощью EtOAc (50 мл). Органический слой промывали водой (2 x 30 мл), солевым раствором (30 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄ и растворители выпаривали с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (230–400) (5% MeOH/ДХМ; значение R_f–0,4) с получением 8-(3-циклопропил-5-фтор-1H-индол-7-ил)-6-фтор-1,4,4,9-тетраметил-4,5-дигидро-

- 5 [1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалина (0,140 г, 36%) в виде грязно-белого твердого вещества.
- 10 ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 10,64 (с, 1H), 7,36 (д, 1H), 7,17 (д, 1H), 7,08 (с, 1H), 6,9 (д, 1H), 6,49 (с, 1H), 2,5 (с, 3H), 1,98 (с, 3H), 1,93-1,9 (м, 1H), 1,53-1,48 (м, 6H), 0,85 (д, 2H), 0,60 (д, 2H).

Пример 49 9-этил-6-фтор-1,4,4-триметил-8-(1-(метилсульфонил)-1H-индол-4-ил)-4,5-

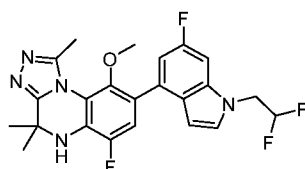
15 дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин



- В раствор **промежуточного соединения В-9** (0,25 г, 0,737 ммоль, 1 экв.) в 1,4-диоксане и воде (15 мл и 1,5 мл) добавляли CsF (0,336 г, 2,21 ммоль, 3 экв.) и **промежуточное соединение А-2** (0,344 г, 1,1 ммоль, 1,5 экв.) в герметично закрытой пробирке. Раствор дегазировали Ar в течение 20 мин с последующим прибавлением Pd(PPh₃)₄ (0,043 г, 0,0368 ммоль, 0,05 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 90 °С в течение 16 ч. После завершения реакции (отслеживали посредством ЖХ-МС) растворители выпаривали досуха и остаток разбавляли с помощью EtOAc (50 мл). Органический слой промывали водой (2 x 20 мл), солевым раствором (20 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄ и растворитель выпаривали с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (230–400) (5% MeOH/ДХМ; значение R_f–0,4) с получением 9-этил-6-фтор-1,4,4-триметил-8-(1-(метилсульфонил)-1H-индол-4-ил)-4,5-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалина (0,08 г, 24%) в виде грязно-белого твердого вещества.
- 20
- 25

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, при 100°C): 7,92 (д, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,48 (т, 1H), 7,34 (д, 1H), 7,08 (д, 1H), 6,58 (с, 1H), 6,21 (с, 1H), 3,43 (с, 3H), 2,68-2,66(м, 2H), 2,53 (с, 3H), 1,57 (с, 6H), 0,51 (т).

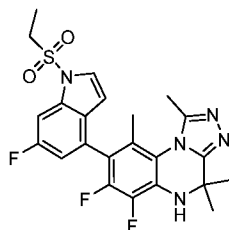
5 Пример 58 8-(1-(2,2-дифторэтил)-6-фтор-1H-индол-4-ил)-6-фтор-9-метокси-1,4,4-триметил-4,5-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин



В раствор **промежуточного соединения В-10** (0,1 г, 0,294 ммоль, 1 экв.) и **промежуточного соединения А-25** (0,115 г, 0,353 ммоль, 1,2 экв.) в смеси *трет*-амиловый спирт (3 мл)/диоксан (3 мл)/вода (0,3 мл) добавляли K₂CO₃ (0,122 г, 0,882 ммоль, 3 экв.). Затем раствор дегазировали (N₂) в течение 10 мин. с последующим добавлением катализатора Attaphos (0,011 г, 0,0147 ммоль, 0,05 экв.). Затем реакционную смесь нагревали при 100 °С в течение 16 ч. После завершения (ЖХ-МС) реакционную смесь фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали при
10 пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением 8-(1-(2,2-дифторэтил)-6-фтор-1H-индол-4-ил)-6-фтор-9-метокси-1,4,4-триметил-4,5-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалина (0,071 г, 50%).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 7,51 (дд, 1H), 7,41 (д, 1H), 7,25 (д, 1H), 7,05 (дд, 1H),
20 6,67 (с, 1H), 6,54-6,27 (м, 2H), 4,71 (тд, 1H), 3,16 (с, 3H), 2,55 (д, 3H), 1,55 (с, 3H).

Пример 446 8-(1-(этилсульфонил)-6-фтор-1H-индол-4-ил)-6,7-дифтор-1,4,4,9-тетраметил-4,5-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин

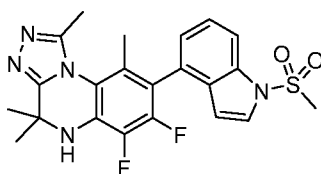


25 В раствор 8-бром-6,7-дифтор-1,4,4,9-тетраметил-4,5-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалина (**промежуточное соединение В-38**) (0,6 г, 1,75 ммоль, 1,0 экв.) в смеси трет-амиловый спирт:1,4-диоксан:H₂O (3:2:1) (100 мл) добавляли K₂CO₃ (0,725 г, 5,25

ммоль, 3 экв.) при комн. темп. Раствор дегазировали Ag в течение 20 мин. с последующим добавлением 1-(этилсульфонил)-6-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индола (**промежуточное соединение А-8**) (0,930 г, 2,63 ммоль, 1,2 экв.) и Attaphos (0,062 г, 0,0875 ммоль, 0,05 экв.). Затем реакционную смесь помещали на предварительно нагретую масляную баню при 90 °С в течение 2 ч. После завершения реакции (отслеживали посредством ТСХ и ЖХ-МС) реакционную смесь разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2x250 мл). Органический слой промывали солевым раствором (75 мл), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и растворитель выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который сначала очищали с помощью колоночной хроматографии с использованием MeOH-ДХМ в качестве элюента. После этого его снова повторно очищали с помощью колоночной хроматографии Combiflash с использованием ацетона-гексана в качестве элюента. Затем продукт промывали эфиром с получением чистого 8-(1-(этилсульфонил)-6-фтор-1H-индол-4-ил)-6,7-дифтор-1,4,4,9-тетраметил-4,5-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалина (0,32 г, 38%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 7,71 (д, 1H), 7,66 (д, 1H), 7,37 (д, 1H), 6,93 (с, 1H), 6,59 (д, 1H), 3,75 (к, 2H), 2,45 (с, 3H), 1,97 (с, 3H), 1,57 (с, 3H), 1,51 (с, 3H), 1,11 (т, 3H).

Пример 448 6,7-дифтор-1,4,4,9-тетраметил-8-(1-(метилсульфонил)-1H-индол-4-ил)-4,5-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин

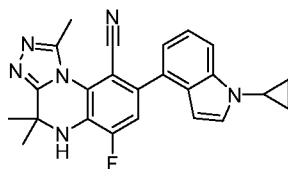


В раствор 8-бром-6,7-дифтор-1,4,4,9-тетраметил-4,5-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалина (**промежуточное соединение В-38**) (0,05 г, 0,146 ммоль, 1 экв.) в 1,4-диоксане (9 мл) добавляли CsF (0,067 г, 0,438 ммоль, 3 экв.) и 1-(метилсульфонил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индол (**промежуточное соединение А-12**) (0,07 г, 0,219 ммоль, 1,5 экв.) в герметично закрытой пробирке. Раствор дегазировали с помощью Ag в течение 20 мин. с последующим добавлением Pd(PPh₃)₄ (0,013 г, 0,0073 ммоль, 0,05 экв.). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником при 110 °С в течение 16 ч. После завершения реакции (отслеживали посредством ЖХ-МС) реакционную смесь выпаривали досуха и остаток разбавляли с

помощью EtOAc (50 мл). Органический слой промывали водой (2x20 мл), соевым раствором (20 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄ и растворитель выпаривали с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (5% MeOH/ДХМ; значение R_f-0,4) с получением 6,7-дифтор-1,4,4,9-тетраметил-8-(1-(метилсульфонил)-1H-индол-4-ил)-4,5-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалина (0,04 г, 61%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ= 7,94 (д, 1H), 7,65 (д, 1H), 7,51 (т, 1H), 7,35 (д, 1H), 6,88 (с, 1H), 6,57 (д, 1H), 3,53 (с, 3H), 2,44 (с, 3H), 1,95 (с, 3H), 1,58 (с, 3H), 1,49 (с, 3H).

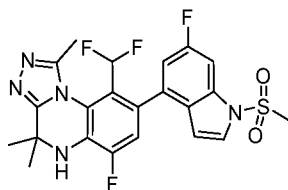
10 Пример 450 8-(1-циклопропил-1H-индол-4-ил)-6-фтор-1,4,4-триметил-4,5-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин-9-карбонитрил



В раствор 8-бром-6-фтор-1,4,4-триметил-4,5-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин-9-карбонитрила (**промежуточное соединение В-39**) (0,130 г, 0,388 ммоль, 1,00 экв.) в смеси диоксан:вода (10:1, 10 мл) добавляли CsF (0,176 г, 1,164 ммоль, 3,00 экв.) и 1-циклопропил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индол (**промежуточное соединение А-44**) (0,219 г, 0,776 ммоль, 2,00 экв.). Раствор дегазировали с помощью Ag в течение 20 мин. с последующим добавлением Pd(PPh₃)₄ (0,022 г, 0,019 ммоль, 0,05 экв.). Затем реакционную смесь нагревали до 90 °С в течение 16 ч. После завершения реакции (отслеживали посредством ТСХ) реакционную смесь фильтровали через слой целита и слой целита промывали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения, которое очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением 8-(1-циклопропил-1H-индол-4-ил)-6-фтор-1,4,4-триметил-4,5-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин-9-карбонитрила (0,045г, 28,3%) в виде белого твердого вещества.

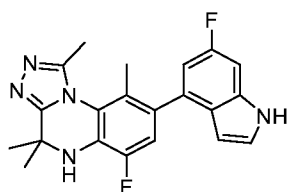
¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ= δ 7,71 (д, 1H), 7,52-7,50 (м, 1H), 7,47 (д, 1H), 7,34-7,30 (м, 1H), 7,26-7,25 (м, 1H), 7,13 (с, 1H), 6,42-6,41 (м, 1H), 3,52-3,49 (м, 1H), 2,75 (с, 3H), 1,57 (с, 6H), 1,11-1,08 (м, 2H), 1,02-1,00 (м, 2H).

Пример 455 9-(дифторметил)-6-фтор-8-(6-фтор-1-(метилсульфонил)-1H-индол-4-ил)-1,4,4-триметил-4,5-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин



В раствор 8-бром-9-(дифторметил)-6-фтор-1,4,4-триметил-4,5-дигидро-
 5 [1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалина (**промежуточное соединение В-43**) (0,470 г, 1,388 ммоль, 1,50 экв.) в смеси *трет*-амиловый спирт:диоксан:вода (3:2:1, 30 мл) добавляли K_2CO_3 (0,287 г, 2,082 ммоль, 3,00 экв.) при температуре окружающей среды. Раствор дегазировали с помощью Ag в течение 20 минут с последующим добавлением 6-фтор-1-(метилсульфонил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индола
 10 (**промежуточное соединение А-2**) (0,250 г, 0,694 ммоль, 1,00 экв.) и Attaphos (0,025 г, 0,035 ммоль, 0,05 экв.). Затем реакцию смесь нагревали до 90 °С в течение 2 ч. После завершения реакции (отслеживали посредством ТСХ и ЖХ-МС) реакцию смесь разбавляли водой и экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой промывали соевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 и выпаривали при
 15 пониженном давлении с получением неочищенного соединения. Этот неочищенный материал затем очищали посредством колоночной хроматографии с использованием MeOH-ДХМ в качестве элюента и повторно очищали посредством колоночной хроматографии с использованием ацетона-гексана в качестве элюента. Затем полученный материал промывали простым эфиром с получением 9-(дифторметил)-6-
 20 фтор-8-(6-фтор-1-(метилсульфонил)-1H-индол-4-ил)-1,4,4-триметил-4,5-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалина (0,150 г, 42%) в виде белого твердого вещества.
 1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ = 7,68-7,65 (м, 1H), 7,61 (д, 1H), 7,29-7,26 (м, 2H), 7,18-6,92 (м, 2H), 6,56-6,55 (м, 1H), 3,56 (с, 3H), 1,54 (шир., 6H); (CH_3 - скрытый пиком ДМСО).

25 Пример 465 6-фтор-8-(6-фтор-1H-индол-4-ил)-1,4,4,9-тетраметил-4,5-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин

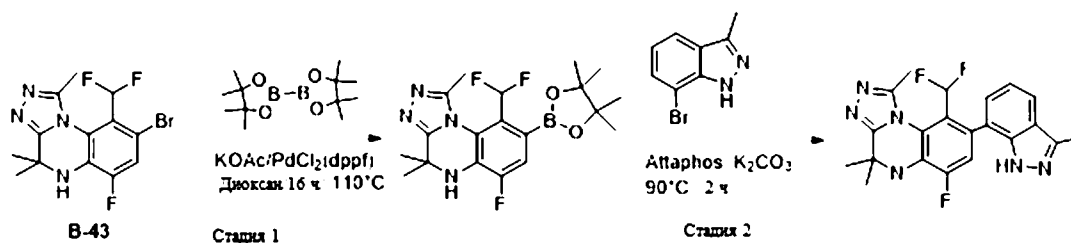


В сосуд для микроволновой обработки отвешивали 6-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-

диоксaborolan-2-ил)-1H-индол (**промежуточное соединение А-1**) (144,5 мг, 0,554 ммоль, 2,0 экв.), 8-бром-6-фтор-1,4,4,9-тетраметил-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин (**промежуточное соединение В-7**) (90,0 мг, 0,277 ммоль, 1,0 экв.) и бис(три-*tert*-бутилфосфин)палладий(0) (14,2 мг, 0,028 ммоль, 0,1 экв.). Добавляли магнитный перемешивающий элемент, сосуд герметизировали и сосуд продували азотом в течение 5 минут при перемешивании. Затем добавляли ТГФ (1,8 мл) и 2 М раствор Na₂CO₃ (0,6 мл) и смесь нагревали до 60 °С в течение 16 часов. Затем смесь охлаждали обратно до температуры окружающей среды с последующим добавлением ДХМ и воды. Смесь фильтровали посредством гидрофобного входного фильтра и органический слой выпаривали при пониженном давлении. Оставшееся неочищенное вещество затем очищали с использованием колоночной хроматографии на силикагеле с получением 84,0 мг (80%) 6-фтор-8-(6-фтор-1H-индол-4-ил)-1,4,4,9-тетраметил-4,5-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалина (**пример 465**) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (ДМСО-*d*₆) δ: 11,30 (с, 1H), 7,40 (т, 1H), 7,22 (дд, 1H), 7,18 (д, 1H), 6,91 (дд, 1H), 6,46 (д, 1H), 6,19 (т, 1H), 2,50 (с, 3H), 2,05 (с, 3H), 1,53 (с, 6H).

Пример 466 9-(дифторметил)-6-фтор-1,4,4-триметил-8-(3-метил-1H-индазол-7-ил)-4,5-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин

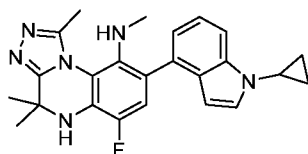


Стадия 1 В раствор 8-бром-9-(дифторметил)-6-фтор-1,4,4-триметил-4,5-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалина (**промежуточное соединение В-43**) (0,05 г, 0,138 ммоль, 1 экв.) в диоксане (10,0 мл) добавляли KOAc (0,041 г, 0,414 ммоль, 3 экв.) и биспинаколатодиборан (0,42 г, 0,166 ммоль, 1,2 экв.) Раствор дегазировали с помощью Ag в течение 20 мин. с последующим добавлением PdCl₂(dppf)·ДХМ (0,011 г, 0,0138 ммоль, 0,01 экв.). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 16 ч. После завершения реакции (отслеживали посредством ТСХ) растворитель выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии с получением 9-(дифторметил)-6-

фтор-1,4,4-триметил-8-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-4,5-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалина (0,05 г, 89%) в виде коричневого твердого вещества. Стадия 2 В раствор 7-бром-3-метил-1Н-индазола (0,10 г, 0,473 ммоль, 1,0 экв.) в смеси трет-амиловый спирт:диоксан:Н₂О (3:2:1) (30 мл) добавляли К₂СО₃ (0,196 г, 1,419 ммоль, 3 экв.) при комн. темп. Раствор дегазировали с помощью Аг в течение 20 мин. с последующим добавлением 9-(дифторметил)-6-фтор-1,4,4-триметил-8-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-4,5-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалина (0,231 г, 0,568 ммоль, 1,2 экв.) и Attaphos (0,017 г, 0,023 ммоль, 0,05 экв.). Затем реакционную смесь помещали на предварительно нагретую масляную баню при 90 °С в течение 2 ч. После завершения реакции (отслеживали посредством ТСХ и ЖХ-МС) реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали с помощью ЕА. Органический слой промывали солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и растворитель выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который сначала очищали с помощью колоночной хроматографии с использованием MeOH-ДХМ в качестве элюента. После этого его снова повторно очищали с помощью колоночной хроматографии Combiflash с использованием ацетонагексана в качестве элюента. Затем продукт промывали простым эфиром с получением чистого 9-(дифторметил)-6-фтор-1,4,4-триметил-8-(3-метил-1Н-индазол-7-ил)-4,5-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалина (0,08 г, 40%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 12,55 (с, 1H), 7,72 (д, 1H), 7,26-7,22 (м, 2H), 7,14-7,12 (м, 1H), 7,11-6,82 (м, 2H), 2,51 (с, 3H), 1,54-1,51 (м, 6H).

Пример 481 8-(1-циклопропил-1Н-индол-4-ил)-6-фтор-N,1,4,4-тетраметил-4,5-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин-9-амин

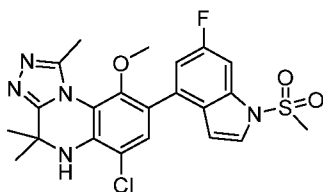


В раствор 8-бром-6-фтор-N,1,4,4-тетраметил-4,5-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин-9-амин (**промежуточное соединение В-46**) (0,15 г, 0,44 ммоль, 1 экв.) в смеси трет-амиловый спирт:диоксан (2:1) (5,0-2,5 мл) добавляли 2 М раствор К₂СО₃ (1,0 мл) и 1-циклопропил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-индол (**промежуточное соединение А-44**) (0,15 г, 0,53 ммоль, 1,2 экв.). Раствор дегазировали

с помощью Ag в течение 20 мин. с последующим добавлением Attaphos (0,016 г, 0,02 ммоль, 0,05 экв.). Реакционную смесь нагревали до 90 °С в течение 16 ч. После завершения реакции (отслеживали посредством ТСХ) реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали с помощью EtOAc. Объединенный органический слой выпаривали с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (значение R_f -0,3: 5% MeOH/ДХМ) с получением 8-(1-циклопропил-1H-индол-4-ил)-6-фтор-N,1,4,4-тетраметил-4,5-дигидро-

- 5 [1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин-9-амин (0,09 г, 49%) в виде белого твердого вещества.
- 10 ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 7,63-7,61 (м, 1H), 7,40 (д, 1H), 7,31-7,27 (м, 1H), 7,08 (д, 1H), 7,00-6,98 (м, 1H), 6,46 (с, 1H), 6,20 (д, 1H), 4,07-4,05 (м, 1H), 3,48-3,47 (м, 1H), 2,53 (с, 3H), 2,16-2,14 (м, 3H), 1,58-1,49 (м, 6H), 1,10-1,08 (м, 2H), 0,99-0,98 (м, 2H).

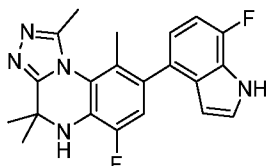
Пример 483 6-хлор-8-(6-фтор-1-(метилсульфонил)-1H-индол-4-ил)-9-метокси-1,4,4-
 15 триметил-4,5-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин



- В раствор 8-бром-6-хлор-9-метокси-1,4,4-триметил-4,5-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалина (**промежуточное соединение В-47**) (0,150 г, 0,42 ммоль, 1 экв.) в смеси трет-амиловый спирт:диоксан:H₂O (3:2:1) (10 мл) добавляли K₂CO₃ (0,174 г, 1,26 ммоль, 3 экв.) и 6-фтор-1-(метилсульфонил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индол (**промежуточное соединение А-2**) (0,171 г, 0,50 ммоль, 1,2 экв.). Раствор дегазировали с помощью Ag в течение 20 мин. с последующим добавлением Attaphos (0,015 г, 0,021 ммоль, 0,05 экв.). Реакционную смесь нагревали до 90 °С в течение 30 мин. После завершения реакции (отслеживали посредством ТСХ)
- 20 реакционную смесь фильтровали через слой целита и слой целита промывали с помощью EtOAc. Объединенный органический слой выпаривали с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (значение R_f -0,3: 50% ацетон/гексан) с получением 6-хлор-8-(6-фтор-1-
- 25 (метилсульфонил)-1H-индол-4-ил)-9-метокси-1,4,4-триметил-4,5-дигидро-
- 30 [1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалина (0,05 г, 24%) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 7,68-7,65 (м, 1H), 7,64-7,63 (м, 1H), 7,40 (с, 1H), 7,33-7,30 (м, 1H), 6,68-6,67 (м, 1H), 6,33 (с, 1H), 3,56 (с, 3H), 3,21 (с, 3H), 2,55 (с, 3H), 1,57 (с, 6H).

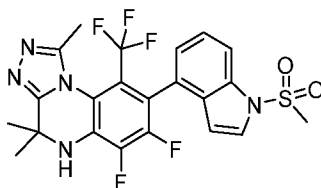
5 Пример 490 6-фтор-8-(7-фтор-1H-индол-4-ил)-1,4,4,9-тетраметил-4,5-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин



В сосуд для микроволновой обработки отвешивали 7-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индол (128,5 мг, 0,492 ммоль, 2,0 экв.), 8-бром-6-фтор-1,4,4,9-тетраметил-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин (**промежуточное соединение В-7**) (80,0 мг, 0,246 ммоль, 1,0 экв.) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$. Добавляли магнитный перемешивающий элемент, сосуд герметизировали и сосуд продували азотом в течение 5 минут при перемешивании. Затем последовательно добавляли толуол (2,1 мл), EtOH (0,6 мл) и 2 М раствор Na_2CO_3 (0,5 мл). Затем реакционную смесь нагревали до 90 °С в течение 16 часов. Обеспечивали охлаждение смеси до температуры окружающей среды, разбавляли ее водой и ДХМ и фильтровали через гидрофобный входной фильтр. Органический слой выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенного материала, который затем очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле и ВЭЖХ с получением 6-фтор-8-(7-фтор-1H-индол-4-ил)-1,4,4,9-тетраметил-4,5-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалина (**пример 490**) с выходом 71% (66,0 мг) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ : 11,76 (т, 1H), 7,47 (т, 1H), 7,13 (д, 1H), 7,01 (дд, 1H), 6,96 (дд, 1H), 6,42 (д, 1H), 6,27 (м, 1H), 2,49 (с, 3H), 2,02 (с, 3H), 1,52 (с, 6H).

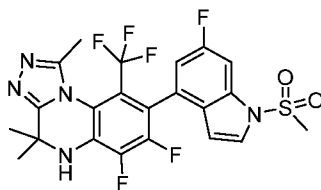
25 Пример 500 6,7-дифтор-1,4,4-триметил-8-(1-(метилсульфонил)-1H-индол-4-ил)-9-(трифторметил)-4,5-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин



В раствор 8-бром-6,7-дифтор-1,4,4-триметил-9-(трифторметил)-4,5-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалина (**промежуточное соединение В-50**) (0,07 г, 0,17 ммоль, 1 экв.) в смеси трет-амиловый спирт:диоксан:H₂O (3:2:1) (3,0 мл:2,0 мл:1 мл) добавляли K₂CO₃ (0,073 г, 0,53 ммоль, 3 экв.) и 1-(метилсульфонил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-индол (**промежуточное соединение А-12**) (0,085 г, 0,26 ммоль, 1,5 экв.). Раствор дегазировали с помощью Ag в течение 20 мин. с последующим добавлением Attaphos (0,006 г, 0,008 ммоль, 0,05 экв.). Реакционную смесь нагревали до 90 °С в течение 16 ч. После завершения реакции (отслеживали посредством ТСХ) реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали с помощью EtOAc. Объединенный органический слой выпаривали с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (значение R_f-0,3: 50% ацетон/гексан) с получением 6,7-дифтор-1,4,4-триметил-8-(1-(метилсульфонил)-1Н-индол-4-ил)-9-(трифторметил)-4,5-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалина (0,037 г, 39%) в виде белого твердого вещества.

1Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 8,00-7,98 (м, 1Н), 7,61 (с, 1Н), 7,51-7,47 (м, 1Н), 7,38 (с, 1Н), 7,25 (с, 1Н), 6,63 (с, 1Н), 3,46 (с, 3Н), 2,49 (с, 3Н), 1,85 (с, 3Н), 1,40 (с, 3Н).

Пример 518 6,7-дифтор-8-(6-фтор-1-(метилсульфонил)-1Н-индол-4-ил)-1,4,4-триметил-9-(трифторметил)-4,5-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин

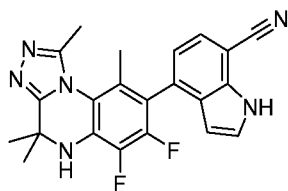


В раствор 8-бром-6,7-дифтор-1,4,4-триметил-9-(трифторметил)-4,5-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалина (**промежуточное соединение В-50**) (0,07 г, 0,17 ммоль, 1 экв.) в смеси трет-амиловый спирт:диоксан (1:1) (2,5 мл-2,5 мл) добавляли K₂CO₃ (0,073 г, 0,53 ммоль, 3 экв.) и 6-фтор-1-(метилсульфонил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-индол (**промежуточное соединение А-2**) (0,09 г, 0,26 ммоль, 1,5 экв.). Раствор дегазировали с помощью Ag в течение 20 мин. с последующим добавлением X-phos (0,017 г, 0,035 ммоль, 0,2 экв.) и Pd₂(dba)₃ (0,016 г, 0,017 ммоль, 0,1 экв.). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником при 90 °С в течение 16 ч. После завершения реакции (отслеживали посредством ТСХ) реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали с помощью EtOAc. Объединенный органический слой выпаривали с получением неочищенного продукта, который

очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (значение $R_f=0,3$: 50% ацетон/гексан) с получением 6,7-дифтор-8-(6-фтор-1-(метилсульфонил)-1H-индол-4-ил)-1,4,4-триметил-9-(трифторметил)-4,5-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалина (0,037 г, 37%) в виде белого твердого вещества.

- 5 ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 7,77 (д, 1H), 7,63 (д, 1H), 7,28-7,34 (м, 2H), 6,64 (с, 1H), 3,51 (с, 3H), 2,47 (с, 3H), 1,77 (с, 3H), 1,38 (с, 3H).

Пример 520 4-(6,7-дифтор-1,4,4,9-тетраметил-4,5-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин-8-ил)-1H-индол-7-карбонитрил



- 10 В сосуд для микроволновой обработки отвешивали 8-бром-6,7-дифтор-1,4,4,9-тетраметил-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин (**промежуточное соединение В-38**) (60,0 мг, 0,175 ммоль, 1,0 экв.), 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индол-7-карбонитрил (**промежуточное соединение А-75**) (93,8 мг, 0,350 ммоль, 2,0 экв.), Pd₂dba₃ (16,0 мг, 0,018 ммоль, 0,1 экв.) и X-Phos (16,9 мг, 0,036 ммоль, 0,2 экв.).
- 15 Затем добавляли магнитный перемешивающий элемент и сосуд герметизировали. Затем сосуд вакуумировали и обратно заполняли азотом три раза с последующим добавлением 1,4-диоксана (1,3 мл), *трет*-амилового спирта (1,3 мл) и 2 М K₂CO₃ (0,4 мл). Затем реакцию барботировали азотом в условиях обработки
- 20 ультразвуком с последующим нагревом до 60 °С в течение четырех часов. Обеспечивали охлаждение смеси до температуры окружающей среды, разбавляли ее водой и ДХМ и фильтровали через гидрофобный входной фильтр. Органический слой выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенного материала, который затем очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле и
- 25 ВЭЖХ с получением 4-(6,7-дифтор-1,4,4,9-тетраметил-4,5-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин-8-ил)-1H-индол-7-карбонитрила (**пример 520**) с выходом 76% (54,0 мг) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ : 12,20 (с, 1H), 7,72 (д, 1H), 7,57 (т, 1H), 7,22 (д, 1H), 6,90 (д, 1H), 6,36 (дд, 1H), 2,45 (с, 3H), 1,95 (с, 3H), 1,59 (с, 3H), 1,50 (с, 3H)

В следующих Таблицах 3, 4 и 5 кратко изложено, как были получены остальные примеры.

Таблица 3

| Пр. № | Промежуточные соединения | Синтез аналогично | Выход (% моль) | ¹ H-ЯМР |
|-------|--|-------------------|----------------|---|
| 48 | Промеж. соед.-А-2 + Промеж. соед.-В-9 | Пр. 49 | 31% | ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆ , при 100°C): 7,68 (д, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,24 (д, 1H, J=10,16 Гц), 7,11 (д, 1H), 6,57 (с, 1H), 6,26 (с, 1H), 3,48 (с, 3H), 2,69-2,67(м, 2H), 2,53 (с, 3H), 1,57 (с, 6H), 0,54 (т, 3H). |
| 53 | Промеж. соед.-А-23 + Промеж. соед.-В-9 | Пр. 49 | 15% | ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆ , при 100°C): 8,33 (с, 1H), 7,73 (д, 1H, J=9,0 Гц), 7,4 (д, 1H), 7,2 (д, 1H), 6,36 (с, 1H), 3,53 (с, 3H), 2,74-2,66 (м, 2H), 2,56 (с, 3H), 1,58 (с, 6H), 0,56 (т, 3H). |
| 54 | Промеж. соед.-А-24 + Промеж. соед.-В-10 | Пр. 49 | 40% | ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 7,44-7,38 (м, 2H), 7,24 (д, 1H), 7,0 (дд, 1H), 6,67 (с, 1H), 6,33 (д, 1H), 4,33 (т, 2H), 3,67 (т, 2H), 3,24 (с, 3H), 3,16 (с, 3H), 2,55 (с, 3H), 1,55 (с, 6H). |
| 55 | Промеж. соед.-А-20 + Промеж. соед.-В-10 | Пр. 49 | 63% | ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 7,40-7,39 (м, 2H), 7,23 (д, 1H), 7,0 (дд, 1H), 6,67 (с, 1H), 6,33 (д, 1H), 4,9 (т, 1H), 4,22 (т, 2H), 3,74 (к, 2H), 3,17 (с, 3H), 2,56 (с, 3H), 1,55 (с, 6H). |
| 56 | Промеж. соед.-А-2 + Промеж. соед.-В-10 | Пр. 49 | 34% | ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 7,68-7,62 (м, 2H), 7,33-7,26 (м, 2H), 6,66 (с, 1H), 6,69 (д, 1H), 3,56 (с, 3H), 3,18 (с, 3H), 2,57 (с, 3H), 1,55 (с, 6H). |
| 57 | Промеж. соед.-А-12 + Промеж. соед.-В-10 | Ex.49 | 33% | ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 7,89 (д, 1H), 7,62 (д, 1H), 7,48 (д, 1H), 7,38 (д, 1H), 7,23 (д, 1H), 6,69 (д, 1H), 3,5 (с, 3H), 3,14 (с, 3H), 2,57 (с, 3H), 1,55 (с, 6H). |
| 59 | Промеж. соед.-А-2 + Промеж. соед.-В-11 | Пр. 49 | 20% | ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 7,66 (дд, 1H), 7,63 (д, 1H), 7,31-7,36 (м, 1H), 7,19 (д, 1H), 6,55-6,56 (м, 2H), 3,56 (с, 3H), 2,18 (с, 3H), 1,95 (м, 1H), 1,50 (шир., 6H), 1,08 (шир., 4H). |
| 60 | Промеж. соед.-А-12 + Промеж. соед.-В11 | Пр. 49 | 26% | ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 7,88 (д, 1H), 7,62 (д, 1H), 7,46 (т, 1H), 7,33-7,35 (м, 1H), 7,16 (д, J = 10,4 Гц, 1H), 6,55 (д, 1H), 6,50 (с, 1H), 3,50 (с, 3H), 2,15 (с, 3H), 1,90 (м, 1H), 1,50 (шир., 6H), 1,07-1,11 (м, 4H). |
| 61 | Промеж. соед.-А-20 + Промеж. соед.-В-11 | Пр. 49 | 27% | ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 7,38-7,40 (м, 2H), 7,15 (д, 1H), 6,96 (д, 1H), 6,46 (с, 1H), 6,16 (д, 1H), 4,90 (т, J = 5,2 Гц, 1H), 4,21 (т, 2H), 3,73 (к, 2H), 2,19 (с, 3H), 1,92 (м, 1H), 1,50 (шир., 6H), 1,07-1,12 (м, 4H). |
| 62 | Промеж. соед.-А-15 + Промеж. соед.-В-11 | Пр. 49 | 29% | ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 10,61 (с, 1H), 7,26 (дд, 1H), 7,15-7,18 (м, 2H), 6,93 (д, 1H), 6,46 (с, 1H), 2,25 (с, 3H), 2,07-2,08 (м, 4H), 1,51 (шир., 6H), 1,09 (шир., 4H). |
| 63 | Промеж. соед.-А-2 + Промеж. соед.-В-12 | Пр. 49 | 20% | ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 10,61 (с, 1H), 7,26 (дд, 1H), 7,15-7,18 (м, 2H), 6,93 (д, 1H), 6,46 (с, 1H), 2,25 (с, 3H), 2,07-2,08 (м, 4H), 1,51 (шир., 6H), 1,09 (шир., 4H). |
| 64 | Промеж. соед.-А-22 + Промеж. соед.-В-12 | Пр. 49 | 26% | ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 7,88 (д, 1H), 7,62 (д, 1H), 7,46 (т, J = 8,0 Гц, 1H), 7,33-7,35 (м, 1H), 7,16 (д, J = 10,4 Гц, 1H), 6,55 (д, 1H), 6,50 (с, 1H), 3,50 (с, 3H), 2,15 (с, 3H), 1,90 (м, 1H), 1,50 (шир., 6H), 1,07-1,11 (м, 4H). |
| 65 | Промеж. | Пр. 49 | 27% | ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 7,38-7,40 (м, 2H), 7,15 (д, |

| Пр. № | Промежуточные соединения | Синтез аналогично | Выход (% моль) | ¹ H-ЯМР |
|-------|--|-------------------|----------------|---|
| | соед.-А-20 + Промеж. соед.-В-12 | | | 1H), 6,96 (д, J = 10,0 Гц, 1H), 6,46 (с, 1H), 6,16 (д, 1H), 4,90 (т, 1H), 4,21 (т, 2H), 3,73 (к, 2H), 2,19 (с, 3H), 1,92 (м, 1H), 1,50 (шир., 6H), 1,07-1,12 (м, 4H). |
| 66 | Промеж. соед.-А-15 + Промеж. соед.-В-12 | Пр. 49 | 29% | ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 10,61 (с, 1H), 7,26 (дд, 1H), 7,15-7,18 (м, 2H), 6,93 (д, 1H), 6,46 (с, 1H), 2,25 (с, 3H), 2,07-2,08 (м, 4H), 1,51 (шир., 6H), 1,09 (шир., 4H). |

Таблица 4

| Пр. № | Промежуточные соединения | Синтез аналогично | Выход (% моль) | m/z [M+1] | ¹ H-ЯМР |
|-------|---|-------------------|----------------|-----------|--|
| 300 | Промеж. соед.-В-7 + Промеж. соед.-А-43 | Пр. 465 | 22% | | ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 7,54 (м, 1H), 7,41 (д, 1H), 7,23 (дд, 1H), 7,13 (д, 1H), 7,02 (д, 1H), 6,44 – 6,40 (м, 1H), 6,21 – 6,17 (м, 1H), 4,38 (т, 2H), 3,70 (т, 2H), 3,25 (д, 3H), 2,50 (с, 3H), 2,03 (с, 3H), 1,55 – 1,51 (м, 6H) |
| 304 | Промеж. соед.-В-7 + 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол | Пр. 490 | 57% | | ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 7,86 (с, 1H), 7,68 (д, 1H), 7,49 (дд, 1H), 7,20 (д, 1H), 7,16 (д, 1H), 6,51 (с, 1H), 4,10 (с, 3H), 2,52 (с, 3H), 2,04 (с, 3H), 1,53 (с, 6H) |
| 305 | Промеж. соед.-В-7 + Промеж. соед.-А-44 | Пр. 465 | 88% | | ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 7,61 (дд, 1H), 7,38 (д, 1H), 7,27 (дд, 1H), 7,11 (д, 1H), 7,08 – 7,03 (м, 1H), 6,42 (д, 1H), 6,15 (дд, 1H), 2,49 (с, 3H), 2,02 (с, 3H), 1,52 (с, 6H), 1,34 – 1,25 (м, 1H), 1,13 – 1,05 (м, 2H), 1,02 – 0,96 (м, 2H) |
| 308 | Промеж. соед.-В-30 + Промеж. соед.-А-12 | Пр. 465 | 70% | | ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 7,91 (д, 1H), 7,66 (д, 1H), 7,48 (дд, 1H), 7,31 (д, 1H), 7,15 (д, 1H), 6,55 (дд, 1H), 6,50 (д, 1H), 3,51 (с, 3H), 2,84 (с, 2H), 2,01 (с, 3H), 1,75 – 1,34 (м, 6H), 1,29 (т, 3H) |
| 316 | Промеж. соед.-В-30 + Промеж. соед.-А-15 | Пр. 465 | 80% | | ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 10,59 (д, 1H), 7,27 (дд, 1H), 7,21 – 7,12 (м, 2H), 6,90 (д, 1H), 6,45 (д, 1H), 2,86 (с, 2H), 2,27 (д, 3H), 1,98 (с, 3H), 1,69 – 1,39 (м, 6H), 1,29 (т, 3H) |
| 322 | Промеж. соед.-В-30 + Промеж. соед.-А-43 | Пр. 465 | 66% | | ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 7,53 (дд, 1H), 7,41 (д, 1H), 7,22 (дд, 1H), 7,12 (д, 1H), 7,01 (д, 1H), 6,41 (д, 1H), 6,16 (м, 1H), 4,37 (т, 2H), 3,70 (т, 2H), 3,25 (д, 3H), 2,84 (с, 2H), 2,02 (с, 3H), 1,52 (с, 6H), 1,28 (т, 3H) |
| 323 | Промеж. соед.-В-30 + Промеж. соед.-А-2 | Пр. 465 | 82% | | ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 7,69 – 7,67 (м, 1H), 7,66 (д, 1H), 7,27 (д, 1H), 7,19 (д, 1H), 6,54 (д, 1H), 6,53 (дд, 1H), 3,56 (с, 3H), 2,83 (с, 2H), 2,03 (с, 3H), 1,74 – 1,33 (м, 6H), 1,28 (т, 3H) |
| 326 | Промеж. соед.-В-7 + Промеж. соед.-А-42 | Пр. 490 | 62% | | ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 7,60 (д, 1H), 7,44 (д, 1H), 7,27 (дд, 1H), 7,14 (д, 1H), 7,08 – 7,04 (м, 1H), 6,51 – 6,30 (м, 2H), 6,27 (дд, 1H), 4,73 (тд, 2H), 2,50 (с, 3H), 2,02 (с, 3H), 1,52 (с, 6H) |
| 340 | Промеж. соед.-В-7 + Промеж. соед.-А-23 | Пр. 465 | 77% | | ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 8,47 – 8,43 (м, 1H), 7,72 (дд, 1H), 7,47 (дд, 1H), 7,29 (дд, 1H), 6,63 (д, 1H), 3,57 (д, 3H), 2,54 (д, 3H), 2,08 (с, 3H), 1,53 (с, 6H) |
| 349 | Промеж. соед.-В-7 | Пр. | 57% | | ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 7,89 (д, 1H), 7,65 (д, 1H), |

| Пр. № | Промежуточные соединения | Синтез аналогично | Выход (% моль) | m/z [M+1] | ¹ H-ЯМР |
|-------|---|-------------------|----------------|-----------|--|
| | + Промеж. соедин.-А-45 | 465 | | | 7,54 – 7,46 (м, 1H), 7,35 (д, 1H), 7,17 (д, 1H), 6,66 (д, 1H), 6,51 (д, 1H), 6,07 (д, 2H), 2,50 (с, 3H), 2,01 (с, 3H), 1,58 (с, 3H), 1,48 (с, 3H) |
| 350 | Промеж. соедин.-В-7 + Промеж. соедин.-А-47 | Пр. 465 | 56% | | ¹ H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆) δ: 7,90 (м _с , 1H), 7,65 (м _с , 1H), 7,47 (м _с , 1H), 7,31 (м _с , 1H), 7,17 (м _с , 1H), 6,58 (м _с , 1H), 6,50 (т, 1H), 3,66 (м _с , 2H), 2,50 – 2,49 (м, 3H), 2,00 (с, 3H), 1,45 (с, 6H), 1,10 (м _с , 3H) |
| 352 | Промеж. соедин.-В-7 + 3-Метил-1H-индазол-7-бороновая кислота | Пр. 465 | 20% | | ¹ H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆) δ: 12,56 (с, 1H), 7,74 (дд, 1H), 7,26 (дд, 1H), 7,20 – 7,12 (м, 2H), 6,47 (д, 1H), 2,55 (с, 3H), 2,53 (с, 3H), 1,97 (с, 3H), 1,53 (с, 6H) |
| 355 | Промеж. соедин.-В-30 + 3-метил-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индол | Пр. 465 | 81% | | ¹ H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆) δ: 10,47 (д, 1H), 7,51 (д, 1H), 7,14 – 7,06 (м, 3H), 6,99 (д, 1H), 6,40 (д, 1H), 2,93 – 2,78 (м, 2H), 2,29 (д, 3H), 1,96 (с, 3H), 1,67 – 1,43 (м, 6H), 1,28 (т, 3H) |
| 366 | Промеж. соедин.-В-7 + Промеж. соедин.-А-30 | Пр. 465 | 97% | | ¹ H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆) δ: 7,90 (д, 1H), 7,64 (д, 1H), 7,47 (дд, 1H), 7,31 (д, 1H), 7,18 (д, 1H), 6,58 (д, 1H), 6,50 (д, 1H), 3,84 (м _с , 1H), 2,50 (с, 3H), 2,00 (с, 3H), 1,64 – 1,42 (м, 6H), 1,23 (с, 3H), 1,22 (с, 3H) |
| 374 | Промеж. соедин.-В-30 + Промеж. соедин.-А-23 | Пр. 465 | 85% | | ¹ H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆) δ: 8,42 (д, 1H), 7,75 – 7,70 (м, 1H), 7,49 – 7,44 (м, 1H), 7,29 (д, 1H), 6,62 (д, 1H), 3,57 (с, 3H), 2,94 – 2,80 (м, 2H), 2,10 – 2,06 (м, 3H), 1,67 – 1,42 (м, 6H), 1,30 (т, 3H) |
| 375 | Промеж. соедин.-В-7 + Промеж. соедин.-А-46 | Пр. 465 | 67% | | ¹ H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆) δ: 7,52 (д, 1H), 7,45 (д, 1H), 7,23 (дд, 1H), 7,13 (д, 1H), 7,02 (д, 1H), 6,42 (д, 1H), 6,20 – 6,13 (м, 1H), 4,30 (т, 2H), 2,65 (т, 2H), 2,49 (д, 3H), 2,21 (д, 6H), 2,03 (с, 3H), 1,57 – 1,48 (м, 6H) |
| 378 | Промеж. соедин.-В-7 + Промеж. соедин.-А-22 | Пр. 465 | 99% | | ¹ H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆) δ: 8,45 (с, 1H), 8,03 (д, 1H), 7,73 (дд, 1H), 7,46 (д, 1H), 7,25 (д, 1H), 6,58 (д, 1H), 3,53 (с, 3H), 2,52 (д, 3H), 2,05 (с, 3H), 1,54 (с, 6H) |
| 389 | Промеж. соедин.-В-30 + Промеж. соедин.-А-22 | Пр. 465 | 96% | | ¹ H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆) δ: 8,41 (д, 1H), 8,02 (д, 1H), 7,73 (ддд, 1H), 7,46 (д, 1H), 7,24 (д, 1H), 6,57 (д, 1H), 3,53 (д, 3H), 2,86 (с, 2H), 2,04 (с, 3H), 1,72 – 1,38 (м, 6H), 1,30 (т, 3H) |
| 391 | Промеж. соедин.-В-7 + Промеж. соедин.-А-48 | Пр. 465 | 86% | | ¹ H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆) δ: 7,95 (дд, 1H), 7,66 (дд, 1H), 7,50 – 7,44 (м, 1H), 7,31 (д, 1H), 7,18 (дд, 1H), 6,58 (дд, 1H), 6,50 (д, 1H), 3,15 (м _с , 1H), 2,53 – 2,47 (м, 3H), 2,01 (с, 3H), 1,53 (м, 6H), 1,33 – 1,25 (м, 2H), 1,15 – 1,07 (м, 2H) |
| 464 | Промеж. соедин.-В-9 + Промеж. соедин.-А-20 | Пр. 465 | 43% | | ¹ H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆) δ: 7,43 (д, 1H), 7,42 – 7,38 (м, 1H), 7,13 (д, 1H), 6,55 (д, 1H), 6,28 – 6,18 (м, 1H), 4,23 (т, 2H), 3,76 (м _с , 2H), 2,67 (с, 2H), 2,54 (с, 3H), 1,78 – 1,35 (м, 6H), 0,49 (т, 3H) |
| 467 | Промеж. соедин.-В-45 + Промеж. соедин.-А-23 | Пр. 465 | 50% | | ¹ H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆) δ: 8,52 (с, 1H), 7,72 (дд, 1H), 7,52 (с, 1H), 7,29 (д, 1H), 6,64 (д, 1H), 3,57 (с, 3H), 2,65 (с, 3H), 2,02 (с, 1H), 1,80 (с, 3H), 1,19 (с, 3H), 0,65 (с, 1H), 0,25 (с, 1H), -0,20 (д, 2H) |
| 468 | Промеж. соедин.-В-7 + индол-4-бороновая кислота | Пр. 465 | 99% | | ¹ H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆) δ: 11,24 (с, 1H), 7,44 (д, 1H), 7,40 (т, 1H), 7,18 (т, 1H), 7,14 (д, 1H), 6,99 (д, 1H), 6,40 (д, 1H), 6,19 (дд, 1H), 2,50 (д, 3H), 2,03 (с, |

| Пр. № | Промежуточные соединения | Синтез аналогично | Выход (% моль) | m/z [M+1] | ¹ H-ЯМР |
|-------|--|-------------------|----------------|-----------|--|
| | | | | | 3H), 1,53 (с, 6H) |
| 469 | Промеж. соедин.-В-10 + индол-4-бороновая кислота | Пр. 465 | 71% | | ¹ H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆) δ: 11,19 (с, 1H), 7,44 (д, 1H), 7,37 (т, 1H), 7,23 – 7,15 (м, 2H), 7,10 (д, 1H), 6,57 (д, 1H), 6,35 (т, 1H), 3,13 (с, 3H), 2,57 (с, 3H), 1,56 (с, 6H) |
| 470 | Промеж. соедин.-В-10 + Промеж. соедин.-А-1 | Пр. 465 | 75% | | ¹ H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆) δ: 11,26 (с, 1H), 7,38 (т, 1H), 7,25 (д, 1H), 7,22 (дд, 1H), 6,99 (дд, 1H), 6,64 (д, 1H), 6,35 (т, 1H), 3,16 (с, 3H), 2,57 (с, 3H), 1,56 (с, 6H) |
| 471 | Промеж. соедин.-В-45 + Промеж. соедин.-А-2 | Пр. 465 | 67% | | ¹ H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆) δ: 7,69 – 7,63 (м, 2H), 7,47 – 7,23 (м, 1H), 7,19 (д, 1H), 6,69 – 6,64 (м, 1H), 6,56 (д, 1H), 3,54 (с, 3H), 2,61 (с, 3H), 2,08-1,82 (м, 1H), 1,79 (с, 3H), 1,18 (с, 3H), 0,62 (с, 1H), 0,21 (с, 1H), -0,19 (д, 2H) |
| 472 | Промеж. соедин.-В-45 + 3-метил-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индол | Пр. 465 | 63% | | ¹ H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆) δ: 10,49 (с, 1H), 7,50 (д, 1H), 7,27 – 6,70 (м, 4H), 6,42 (д, 1H), 2,64 (с, 3H), 2,30 (с, 3H), 2,04-1,86 (м, 1H), 1,79 (с, 3H), 1,19 (с, 3H), 0,55 (с, 1H), 0,06 (с, 1H), -0,14 – -0,34 (м, 2H) |
| 473 | Промеж. соедин.-В-10 + 4-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-6-(трифторметил)-1H-индол | Пр. 465 | 68% | | ¹ H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆) δ: 11,64 (с, 1H), 7,78 (д, 1H), 7,64 (т, 1H), 7,36 (д, 1H), 7,28 (д, 1H), 6,67 (д, 1H), 6,47 (т, 1H), 3,15 (с, 3H), 2,57 (с, 3H), 1,57 (с, 6H) |
| 474 | Промеж. соедин.-В-45 + Промеж. соедин.-А-12 | Пр. 465 | 45% | | ¹ H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆) δ: 7,89 (д, 1H), 7,64 (д, 1H), 7,48 (т, 1H), 7,36 (с, 1H), 7,15 (д, 1H), 6,67 (д, 1H), 6,51 (д, 1H), 3,49 (с, 3H), 3,35 (с, 1H), 2,61 (с, 3H), 1,79 (с, 3H), 1,18 (с, 3H), 0,60 (с, 1H), 0,13 (с, 1H), -0,20 (с, 2H) |
| 475 | Промеж. соедин.-В-7 + Промеж. соедин.-А-54 | Пр. 465 | 91% | | ¹ H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆) δ: 7,16 (д, 1H), 7,15 (д, 1H), 6,48 (д, 1H), 7,72 (д, 1H), 7,55 (д, 1H), 6,52 (дд, 1H), 3,48 (с, 3H), 2,52 (с, 3H), 2,50 (с, 3H), 2,01 (с, 3H), 1,73 – 1,17 (м, 6H) |
| 476 | Промеж. соедин.-В-10 + Промеж. соедин.-А-54 | Пр. 465 | 63% | | ¹ H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆) δ: 7,72 (м, 1H), 7,53 (д, 1H), 7,23 (т, 1H), 7,21 (д, 1H), 6,66 (д, 1H), 6,63 (дд, 1H), 3,47 (с, 3H), 3,16 (с, 3H), 2,58 (с, 3H), 2,53 (с, 3H), 1,56 (с, 6H) |
| 477 | Промеж. соедин.-В-7 + 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индол-6-карбонитрил | Пр. 465 | 67% | | ¹ H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆) δ: 11,84 – 11,80 (м, 1H), 7,95 (д, 1H), 7,71 (т, 1H), 7,38 (д, 1H), 7,20 (д, 1H), 6,50 (д, 1H), 6,34 (т, 1H), 2,51 (с, 3H), 2,02 (с, 3H), 1,55 – 1,49 (м, 6H) |
| 478 | Промеж. соедин.-В-10 + Промеж. соедин.-А-16 | Пр. 465 | 48% | | ¹ H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆) δ: 10,56 (д, 1H), 7,36 (дд, 1H), 7,22 (д, 1H), 7,08 (д, 1H), 6,98 (дд, 1H), 6,64 (д, 1H), 3,18 (д, 3H), 2,57 (с, 3H), 1,92 (м, 1H), 1,56 (с, 6H), 0,86 (м, 2H), 0,66 – 0,55 (м, 2H) |
| 484 | Промеж. соедин.-В-7 + Промеж. соедин.-А-59 | Пр. 465 | 24% | | ¹ H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆) δ: 7,48 (дд, 1H), 7,38 (д, 1H), 7,25 (дд, 1H), 7,12 (д, 1H), 7,06 – 7,00 (м, 1H), 6,42 (д, 1H), 6,18 (дд, 1H), 3,84 (с, 3H), 2,49 (с, 3H), 2,02 (с, 3H), 1,52 (с, 6H) |
| 485 | Промеж. соедин.-В-10 | Пр. | 52% | | ¹ H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆) δ: 7,47 (д, 1H), 7,35 (д, 1H), |

| Пр. № | Промежуточные соединения | Синтез аналогично | Выход (% моль) | m/z [M+1] | ¹ H-ЯМР |
|-------|--|-------------------|----------------|-----------|---|
| | + Промеж. соедин.-А-59 | 465 | | | 7,25 (дд, 1H), 7,19 (д, 1H), 7,14 (дд, 1H), 6,58 (д, 1H), 6,33 (дд, 1H), 3,83 (с, 3H), 3,12 (с, 3H), 2,57 (с, 3H), 1,56 (с, 6H) |
| 489 | Промеж. соедин.-В-10 + 7-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол | Пр. 465 | 36% | | ¹ H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆) δ: 8,06 (дд, 1H), 7,30 (д, 1H), 7,28 (д, 1H), 7,19 (дд, 1H), 6,69 (с, 1H), 3,13 (с, 3H), 2,61 (с, 3H), 1,56 (с, 6H) |
| 491 | Промеж. соедин.-В-25 + Промеж. соедин.-А-53 | Пр. 465 | 57% | | ¹ H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆) δ: 7,90 (д, 1H), 7,62 (д, 1H), 7,46 (т, 1H), 7,30 (д, 1H), 7,17 (д, 1H), 6,58 (д, 1H), 6,50 (д, 1H), 3,61 (д, 2H), 2,50 (с, 3H), 2,01 (с, 3H), 1,77 – 1,33 (м, 6H), 0,90 – 0,76 (м, 1H), 0,42 – 0,27 (м, 2H), -0,00 – -0,11 (м, 2H) |
| 492 | Промеж. соедин.-В-10 + Промеж. соедин.-А-66 | Пр. 465 | 59% | | ¹ H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆) δ: 8,22 – 8,18 (м, 1H), 7,88 (д, 1H), 7,69 (д, 1H), 7,32 (д, 1H), 6,82 (дд, 1H), 6,77 (д, 1H), 3,64 (с, 3H), 3,18 (с, 3H), 2,58 (с, 3H), 1,57 (с, 6H) |
| 494 | Промеж. соедин.-В-10 7-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индол | Пр. 490 | 50% | | ¹ H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆) δ: 11,69 (т, 1H), 7,44 (т, 1H), 7,20 (д, 1H), 7,09 – 6,98 (м, 2H), 6,59 (д, 1H), 6,41 (м, 1H), 3,12 (с, 3H), 2,57 (с, 3H), 1,56 (с, 6H) |
| 495 | Промеж. соедин.-В-10 + 6-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол | Пр. 465 | 22% | | ¹ H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆) δ: 13,21 (с, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,39 – 7,32 (м, 2H), 7,14 (дд, 1H), 6,78 – 6,73 (м, 1H), 3,17 (с, 3H), 2,61 (с, 3H), 1,56 (с, 6H) |
| 496 | Промеж. соедин.-В-7 + 6-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол | Пр. 465 | 51% | | ¹ H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆) δ: 13,28 (с, 1H), 7,89 (д, 1H), 7,41 – 7,34 (м, 1H), 7,26 (д, 1H), 7,09 (дд, 1H), 6,55 (д, 1H), 2,53 (с, 3H), 2,07 (с, 3H), 1,53 (с, 6H) |
| 497 | Промеж. соедин.-В-7 + Промеж. соедин.-А-68 | Пр. 465 | 20% | | ¹ H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆) δ: 7,66 (дд, 1H), 7,63 (дд, 1H), 7,29 – 7,23 (м, 1H), 7,21 (д, 1H), 6,58 (д, 1H), 6,55 (д, 1H), 3,68 (д, 2H), 2,51 – 2,50 (м, 3H), 2,03 (с, 3H), 1,53 (с, 6H), 0,86 (тт, 1H), 0,36 (д, 2H), -0,01 – -0,06 (м, 2H) |
| 502 | Промеж. соедин.-В-51 + Промеж. соедин.-А-12 | Пр. 465 | 37% | | ¹ H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆) δ: 7,95 (м, 1H), 7,65 (д, 1H), 7,51 (дд, 1H), 7,34 (д, 1H), 6,55 (д, 1H), 6,45 (с, 1H), 3,52 (с, 3H), 2,44 (с, 3H), 1,98 (с, 3H), 1,63 (с, 3H), 1,52 (с, 3H) |
| 503 | Промеж. соедин.-В-51 + Промеж. соедин.-А-2 | Пр. 465 | 70% | | ¹ H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆) δ: 7,73 (м, 1H), 7,66 (д, 1H), 7,35 (дд, 1H), 6,56 (д, 1H), 6,50 (с, 1H), 3,59 (с, 3H), 2,45 (с, 3H), 2,01 (с, 3H), 1,64 – 1,60 (м, 3H), 1,53 (с, 3H), |
| 504 | Промеж. соедин.-В-7 + 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол | Пр. 465 | 13% | | ¹ H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆) δ: 7,88 (с, 1H), 7,58 (д, 1H), 7,45 (дд, 1H), 7,21 (д, 1H), 7,12 (д, 1H), 6,50 (д, 1H), 2,52 (с, 3H), 2,05 (с, 3H), 1,53 (с, 6H) |
| 505 | Промеж. соедин.-В-10 + Промеж. соедин.-А-48 | Пр. 465 | 62% | | ¹ H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆) δ: 7,94 (дт, 1H), 7,64 (д, 1H), 7,47 (дд, 1H), 7,38 (дд, 1H), 7,24 (д, 1H), 6,72 – 6,64 (м, 2H), 3,17 – 3,09 (м, 4H), 2,58 (с, 3H), 1,56 (с, 6H), 1,28 (дд, 2H), 1,11 (дд, 2H) |
| 506 | Промеж. соедин.-В-7 | Пр. | 90% | | ¹ H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆) δ: 11,37 (т, 1H), 7,49 (дд, 1H), |

| Пр. № | Промежуточные соединения | Синтез аналогично | Выход (% моль) | m/z [M+1] | ¹ H-ЯМР |
|-------|---|-------------------|----------------|-----------|--|
| | + Промеж. соедин.-А-69 | 465 | | | 7,45 (т, 1H), 7,17 (д, 1H), 7,03 (д, 1H), 6,47 (д, 1H), 6,20 (дд, 1H), 2,49 (с, 3H), 2,03 (с, 3H), 1,52 (с, 6H) |
| 507 | Промеж. соедин.-В-7 + 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-6-(трифторметил)-1H-индазол | Пр. 465 | 35% | | ¹ H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆) δ: 8,06 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,41 (с, 1H), 7,29 (д, 1H), 6,57 (д, 1H), 2,54 (с, 3H), 2,04 (с, 3H), 1,53 (с, 6H) |
| 508 | Промеж. соедин.-В-51 + Промеж. соедин.-А-15 | Пр. 465 | 67% | | ¹ H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆) δ: 10,70 (д, 1H), 7,33 (дд, 1H), 7,18 (дд, 1H), 6,97 (дд, 1H), 6,41 (с, 1H), 2,45 (с, 3H), 2,27 (с, 3H), 1,96 (с, 3H), 1,61 (с, 3H), 1,55 (с, 3H) |
| 509 | Промеж. соедин.-В-51 + Промеж. соедин.-А-22 | Пр. 465 | 39% | | ¹ H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆) δ: 8,46 (с, 1H), 8,08 (д, 1H), 7,77 (дд, 1H), 7,49 (д, 1H), 6,52 (с, 1H), 3,56 (с, 3H), 2,47 (с, 3H), 2,01 (с, 3H), 1,64 (с, 3H), 1,53 (с, 3H) |
| 510 | Промеж. соедин.-В-51 + Промеж. соедин.-А-23 | Пр. 465 | 4% | | ¹ H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆) δ: 8,47 (с, 1H), 7,81 – 7,75 (м, 1H), 7,54 (дд, 1H), 6,58 (с, 1H), 3,60 (с, 3H), 2,48 (с, 3H), 2,04 (с, 3H), 1,58 (д, 6H) |
| 511 | Промеж. соедин.-В-10 + Промеж. соедин.-А-44 | Пр. 465 | 20% | | ¹ H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆) δ: 7,60 (дд, 1H), 7,35 (д, 1H), 7,27 (дд, 1H), 7,21 – 7,13 (м, 2H), 6,59 (д, 1H), 6,29 (дд, 1H), 3,48 (тт, 1H), 3,13 (с, 3H), 2,56 (с, 3H), 1,55 (с, 6H), 1,09 (тд, 2H), 1,02 – 0,96 (м, 2H) |
| 512 | Промеж. соедин.-В-38 + индол-4-бороновая кислота | Пр. 465 | 52% | | ¹ H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆) δ: 11,27 (с, 1H), 7,49 (д, 1H), 7,40 (т, 1H), 7,21 (т, 1H), 7,01 (д, 1H), 6,77 (с, 1H), 6,14 (т, 1H), 2,45 (с, 3H), 1,97 (с, 3H), 1,60 (с, 3H), 1,49 (с, 3H) |
| 513 | Промеж. соедин.-В-38 + промеж. соедин.-3-метил-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индол | Пр. 465 | 73% | | ¹ H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆) δ: 10,59 (д, 1H), 7,57 (д, 1H), 7,17 – 7,08 (м, 2H), 7,05 (дд, 1H), 6,78 (д, 1H), 2,47 (с, 3H), 2,30 (д, 3H), 1,93 (с, 3H), 1,56 (д, 6H) |
| 514 | Промеж. соедин.-В-38 + Промеж. соедин.-А-15 | Пр. 465 | 55% | | ¹ H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆) δ: 7,33 (дд, 1H), 7,19 (с, 1H), 6,99 (дд, 1H), 6,84 (д, 1H), 2,47 (с, 3H), 2,27 (д, 3H), 1,95 (с, 3H), 1,57 (с, 3H), 1,55 (с, 3H) |
| 515 | Промеж. соедин.-В-10 + Промеж. соедин.-А-71 | Пр. 465 | 4% | 396,1 | |
| 517 | Промеж. соедин.-В-7 7-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол | Пр. 465 | 46% | | ¹ H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆) δ: 7,99 (д, 1H), 7,28 (дд, 1H), 7,20 (д, 1H), 7,09 (дд, 1H), 6,50 (д, 1H), 2,52 (с, 3H), 2,03 (с, 3H), 1,53 (с, 6H) |
| 521 | Промеж. соедин.-В-38 + Промеж. соедин.-А-73 | Пр. 465 | 59% | | ¹ H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆) δ: 7,42 (дт, 1H), 7,38 (д, 1H), 6,99 (дд, 1H), 6,84 (д, 1H), 6,14 (д, 1H), 3,82 (д, 3H), 2,44 (с, 3H), 1,97 (с, 3H), 1,59 (с, 3H), 1,50 (с, 3H) |
| 522 | Промеж. соедин.-В-38 + Промеж. соедин.-А-77 | Пр. 520 | 55% | | ¹ H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆) δ: 7,49 (д, 1H), 7,46 – 7,42 (м, 1H), 7,01 (д, 1H), 6,87 (д, 1H), 6,46 (д, 1H), 3,88 (с, 3H), 2,45 (с, 3H), 1,97 (с, 3H), 1,58 (с, 3H), 1,49 (с, 3H) (MeO- скрытый пиком воды) |
| 523 | Промеж. соедин.-В-7 | Пр. | 87% | | ¹ H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆) δ: 7,49 (д, 1H), 7,42 – 7,38 (м, |

| Пр. № | Промежуточные соединения | Синтез аналогично | Выход (% моль) | m/z [M+1] | ¹ H-ЯМР |
|-------|---|-------------------|----------------|-----------|---|
| | + Промеж. соедин.-А-77 | 520 | | | 1H), 7,16 (д, 1H), 6,96 (д, 1H), 6,51 (д, 1H), 6,50 – 6,45 (м, 1H), 3,89 (с, 3H), 3,48 (с, 3H), 2,50 (с, 3H), 2,02 (с, 3H), 1,52 (с, 6H) |
| 524 | Промеж. соедин.-В-10 + Промеж. соедин.-А-77 | Пр. 465 | 86% | | ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 7,47 (д, 1H), 7,42 – 7,38 (м, 1H), 7,24 (д, 1H), 7,03 (д, 1H), 6,69 (д, 1H), 6,60 (дд, 1H), 3,89 (с, 3H), 3,46 (с, 3H), 3,18 (с, 3H), 2,57 (с, 3H), 1,55 (с, 6H) |
| 525 | Промеж. соедин.-В-53 + Промеж. соедин.-А-23 | Пр. 465 | 41% | | ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 8,48 (с, 1H), 7,78 (д, 1H), 7,54 (д, 1H), 6,58 (с, 1H), 3,60 (с, 3H), 2,48 (д, 3H), 2,05 (с, 3H), 1,62 (с, 3H), 1,55 (с, 3H) |
| 526 | Промеж. соедин.-В-53 + Промеж. соедин.-А-15 | Пр. 465 | 61% | | ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 10,72 – 10,68 (м, 1H), 7,33 (дд, 1H), 7,21 – 7,12 (м, 1H), 6,97 (дд, 1H), 6,41 (с, 1H), 2,45 (с, 3H), 2,27 (д, 3H), 1,96 (с, 3H), 1,61 (с, 3H), 1,55 (с, 3H) |
| 527 | Промеж. соедин.-В-53 + Промеж. соедин.-А-22 | Пр. 465 | 73% | | ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 8,46 (с, 1H), 8,08 (д, 1H), 7,81 – 7,75 (м, 1H), 7,49 (д, 1H), 6,53 (с, 1H), 3,56 (д, 3H), 2,47 (с, 3H), 2,01 (с, 3H), 1,65 (с, 3H), 1,53 (с, 3H) |

Таблица 5

| Пр. № | Промежуточные соединения | Синтез аналогично | Выход (% моль) | ¹ H-ЯМР |
|-------|---|-------------------|----------------|--|
| 447 | Промеж. соедин.-А2 + Промеж. соедин.-В-38 | Пр. 446 | 56% | ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 7,72 (дд, 1H), 7,66 (д, 1H), 7,36 (дд, 1H), 6,93 (с, 1H), 6,58 (д, 1H), 3,59 (с, 3H), 2,45 (с, 3H), 1,97 (с, 3H), 1,57 (с, 3H), 1,50 (с, 3H). |
| 449 | Промеж. соедин.-А-20 + Промеж. соедин.-В-38 | Пр. 448 | 59% | ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆) δ= 7,46 (д, 1H), 7,41 (д, 1H), 6,98 (д, 1H), 6,85 (с, 1H), 6,13 (с, 1H), 4,92 (с, 1H), 4,22 (с, 2H), 3,74 (с, 2H), 2,44 (с, 3H), 1,97 (с, 3H), 1,58 (с, 3H), 1,48 (с, 3H). |
| 451 | Промеж. соедин.-А-22 + Промеж. соедин.-В-38 | Пр. 448 | 54% | ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆) δ= 8,49 (с, 1H), 8,07 (д, 1H), 7,77 (т, 1H), 7,51 (д, 1H), 6,95 (с, 1H), 3,55 (с, 3H), 2,48 (с, 3H), 1,98 (с, 3H), 1,52-1,58 (м, 6H). |
| 452 | Промеж. соедин.-А-23 + Промеж. соедин.-В-38 | Пр. 448 | 58% | ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆) δ= 8,51 (с, 1H), 7,77 (д, 1H), 7,57 (д, 1H), 7,02 (с, 1H), 3,59 (с, 3H), 2,02 (с, 3H), 1,53-1,56 (м, 6H). (CH ₃ - скрытый пиком ДМСО) |
| 453 | Промеж. соедин.-А-2 + Промеж. соедин.-В-41 | Пр. 450 | 28% | ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆) δ= 7,66-7,64 (м, 2H), 7,29-7,26 (м, 1H), 7,18-7,16 (м, 1H), 6,58-6,56 (м, 2H), 4,84 (с, 1H), 4,55 (с, 2H), 3,56 (с, 3H), 1,52 (с, 6H). (CH ₃ - скрытый пиком ДМСО) |
| 454 | Промеж. соедин.-А-15 + Промеж. соедин.-В-42 | Пр. 450 | 54% | ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆) δ= 10,62 (с, 1H), 7,28-7,25 (м, 2H), 7,17 (с, 1H), 6,90-6,88 (м, 1H), 6,06 (с, 1H), 2,25 (с, 3H), 1,97 (с, 3H), 1,62-1,48 (м, 6H). (CH ₃ - скрытый пиком ДМСО) |
| 456 | Промеж. соедин.-А-12 + Промеж. соедин.-В-42 | Пр. 450 | 55% | ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆) δ= 7,91 (д, 1H), 7,65-7,64 (м, 1H), 7,49 (т, 1H), 7,31-7,29 (м, 1H), 7,27 (с, 1H), 6,57-6,56 (м, 1H), 6,10 (с, 1H), 3,50 (с, 3H), 2,47 (с, 3H), 2,01 (с, 3H), 1,62-1,47 (м, 6H). |
| 457 | Промеж. соедин.-А-2 + Промеж. соедин.-В-42 | Пр. 450 | 52% | ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆) δ= 7,68-7,65 (м, 2H), 7,31-7,27 (м, 2H), 6,56-6,55 (м, 1H), 6,15 (с, 1H), 3,56 (с, 3H), 2,03 (с, 3H), 1,59-1,48 (м, 6H). (CH ₃ - скрытый пиком ДМСО) |
| 458 | Промеж. соедин.-А-22 + Промеж. | Пр. 450 | 57% | ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆) δ= 8,43 (с, 1H), 8,03 (д, 1H), 7,74 (т, 1H), 7,45 (д, 1H), 7,35 (с, 1H), 6,17 (с, 1H), 3,53 (с, 3H), |

| Пр. № | Промежуточные соединения | Синтез аналогично | Выход (%) | ¹ H-ЯМР |
|-------|---|-------------------|-----------|--|
| | соед.-В-42 | | | 2,04 (с, 3H), 1,55 (с, 6H). (<i>CH</i> ₃ - скрытый пиком ДМСО) |
| 459 | Промеж. соед.-А-12 + Промеж. соед.-В-43 | Пр. 455 | 40% | ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 7,90-7,88 (м, 1H), 7,59 (д, 1H), 7,45-7,41 (м, 1H), 7,33-7,31 (м, 1H), 7,24-7,21 (м, 1H), 7,12-6,86 (м, 2H), 6,56-6,55 (м, 1H), 3,50 (с, 3H), 1,54 (шир., 6H). (<i>CH</i> ₃ - скрытый пиком ДМСО) |
| 460 | Промеж. соед.-А-8 + Промеж. соед.-В-43 | Пр. 455 | 40% | ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 7,67-7,65 (м, 1H), 7,61 (д, 1H), 7,31-7,25 (м, 2H), 7,17-6,91 (м, 2H), 6,56-6,55 (м, 1H), 3,75-3,69 (м, 2H), 1,61-1,54 (м, 6H), 1,14-1,07 (м, 3H). (<i>CH</i> ₃ - скрытый пиком ДМСО) |
| 461 | Промеж. соед.-А-47 + Промеж. соед.-В-43 | Пр. 455 | 40% | ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 7,89 (д, 1H), 7,60 (д, 1H), 7,44-7,40 (м, 1H), 7,33-7,31 (м, 1H), 7,26-7,23 (м, 1H), 7,11-6,85 (м, 2H), 6,56-6,55 (м, 1H), 3,69-3,63 (м, 2H), 1,54-1,50 (м, 6H), 1,14-1,05 (м, 3H). (<i>CH</i> ₃ - скрытый пиком ДМСО) |
| 462 | Промеж. соед.-А-15 + Промеж. соед.-В-43 | Пр. 455 | 40% | ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 10,57 (с, 1H), 7,28-7,22 (м, 2H), 7,14 (с, 1H), 7,08-6,82 (м, 3H), 2,25 (с, 3H), 1,55-1,48 (м, 6H). (<i>CH</i> ₃ - скрытый пиком ДМСО) |
| 463 | Промеж. соед.-А-20 + Промеж. соед.-В-42 | Пр. 450 | 43% | ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 7,42-7,39 (м, 2H), 7,28 (с, 1H), 6,93-6,91 (м, 1H), 6,16-6,15 (м, 1H), 6,07 (м, 1H), 4,91 (т, 1H), 4,23 (т, 2H), 3,75-3,71 (м, 2H), 2,47 (с, 3H), 2,05 (с, 3H), 1,54 (с, 6H). |
| 479 | Промеж. соед.-А-8 + Промеж. соед.-В-46 | Пр. 481 | 37% | ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 7,66-7,64 (м, 2H), 7,24-7,21 (м, 1H), 7,06-7,03 (м, 1H), 6,57-6,55 (м, 2H), 4,45-4,44 (м, 1H), 3,73-3,68 (м, 2H), 2,54 (с, 3H), 2,17-2,15 (м, 3H), 1,60-1,47 (м, 6H), 1,14 (т, 3H). (<i>CH</i> ₃ - скрытый пиком ДМСО) |
| 480 | Промеж. соед.-А-20 + Промеж. соед.-В-46 | Пр. 481 | 52% | ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 7,43-7,41 (м, 2H), 7,04-7,02 (м, 1H), 6,92-6,89 (м, 1H), 6,51 (с, 1H), 6,23 (д, 1H), 4,89-4,86 (м, 1H), 4,23-4,21 (м, 2H), 4,17-4,16 (м, 1H), 3,75-3,71 (м, 2H), 2,56 (с, 3H), 2,17-2,16 (м, 3H), 1,54 (шир., 6H). |
| 482 | Промеж. соед.-А-12 + Промеж. соед.-В-47 | Пр. 455 | 20% | ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 7,90-7,88 (м, 1H), 7,62 (д, 1H), 7,47-7,45 (м, 1H), 7,39-7,35 (м, 2H), 6,68 (д, 1H), 6,27 (с, 1H), 3,50 (с, 3H), 3,17 (с, 3H), 2,55 (с, 3H), 1,57 (с, 6H). |
| 486 | Промеж. соед.-А-2 + Промеж. соед.-В-46 | Пр. 481 | 43% | ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 7,67-7,63 (м, 2H), 7,24-7,21 (м, 1H), 7,05-7,02 (м, 1H), 6,56-6,55 (м, 2H), 4,41-4,39 (м, 1H), 3,53 (с, 3H), 2,54 (с, 3H), 2,17-2,16 (м, 3H), 1,61-1,47 (м, 6H). |
| 487 | Промеж. соед.-А-15 + Промеж. соед.-В-46 | Пр. 481 | 50% | ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆ , 100°C): δ 10,29 (с, 1H), 7,27-7,25 (м, 1H), 7,14 (с, 1H), 7,00-6,97 (м, 1H), 6,86-6,84 (м, 1H), 6,16 (с, 1H), 3,86-3,85 (м, 1H), 2,56 (с, 3H), 2,28-2,23 (м, 6H), 1,60 (с, 6H). |
| 488 | Промеж. соед.-А-1 + Промеж. соед.-В-47 | Пр. 483 | 29% | ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 11,28 (с, 1H), 7,38-7,37 (м, 2H), 7,22-7,19 (м, 1H), 6,99-6,96 (м, 1H), 6,31 (с, 1H), 6,23 (с, 1H), 3,19 (с, 3H), 2,54 (с, 3H), 1,57 (с, 6H). |
| 493 | Промеж. соед.-А-43 + Промеж. соед.-В-47 | Пр. 483 | 29% | ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 8,46 (с, 1H), 7,72-7,70 (м, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,49-7,46 (м, 1H), 6,43 (с, 1H), 3,57 (с, 3H), 3,22 (с, 3H), 2,60 (с, 3H), 1,58 (с, 6H). |
| 498 | Промеж. соед.-А-2 + Промеж. соед.-В-49 | Пр. 455 | 29% | ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 7,73-7,71 (м, 1H), 7,65-7,64 (м, 1H), 7,38-7,35 (м, 1H), 7,12 (с, 1H), 6,67-6,66 (м, 1H), 3,59 (с, 3H), 3,22 (с, 3H), 1,65 (с, 3H), 1,49 (с, 3H). (<i>CH</i> ₃ - скрытый пиком ДМСО) |
| 499 | Промеж. соед.-А-12 + Промеж. соед.-В-49 | Пр. 455 | 36% | ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 7,94-7,92 (м, 1H), 7,63 (д, 1H), 7,52-7,48 (м, 1H), 7,40-7,38 (м, 1H), 7,05 (с, 1H), 6,66-6,65 (м, 1H), 3,53 (с, 3H), 3,18 (с, 3H), 1,65 (с, 3H), |

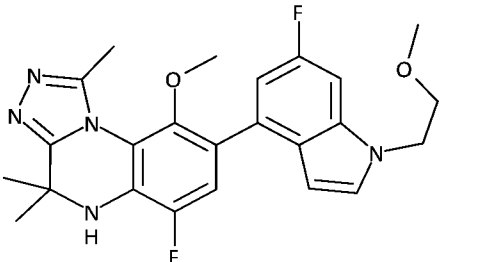
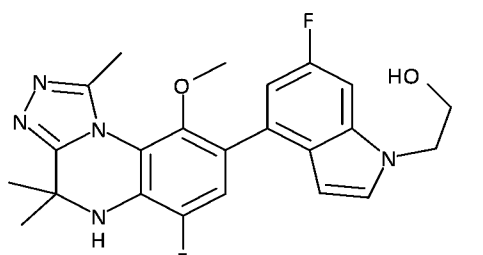
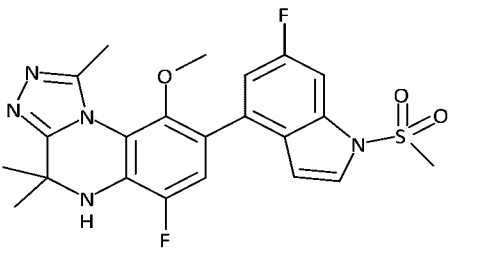
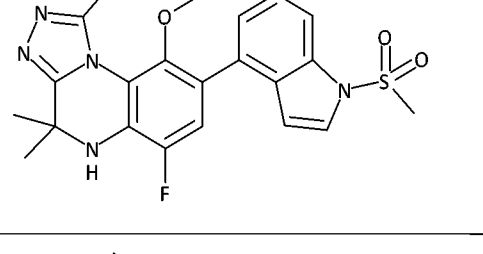
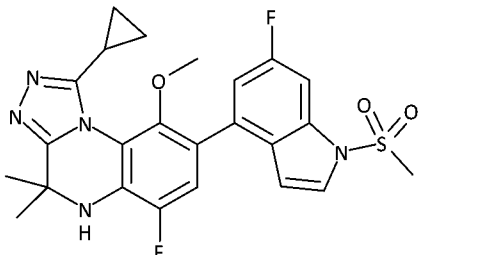
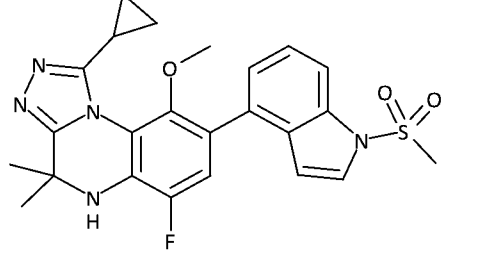
| Пр. № | Промежуточные соединения | Синтез аналогично | Выход (%) | ¹ H-ЯМР |
|-------|---|-------------------|-----------|---|
| | | | | 1,49 (с, 3H). |
| 501 | Промеж. соедин.-А-23 + Промеж. соедин.-В-49 | Пр. 500 | 39% | ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 8,53 (с, 1H), 7,78 (д, 1H), 7,55 (д, 1H), 7,23 (с, 1H), 3,60 (с, 3H), 3,22 (с, 3H), 2,54 (с, 3H), 1,68 (с, 3H), 1,48 (с, 3H). |
| 516 | Промеж. соедин.-А-1 + Промеж. соедин.-В-50 | Пр. 500 | 44% | ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 11,33 (д, 1H), 7,51 (д, 1H), 7,36-7,39 (м, 1H), 7,28-32 (м, 1H), 7,02 (дд, 1H), 6,23 (д, 1H), 2,41 (с, 2H), 1,82 (с, 3H), 1,35 (с, 3H). (CH ₃ -скрытый пиком ДМСО) |
| 519 | Промеж. соедин.-А-23 + Промеж. соедин.-В-50 | Пр. 518 | 17% | ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 8,65 (д, 1H), 7,83 (д, 1H), 7,59-7,67 (м, 2H), 3,62 (д, 3H), 2,49 (с, 3H), 1,83 (с, 3H), 1,37 (д, , 3H). |

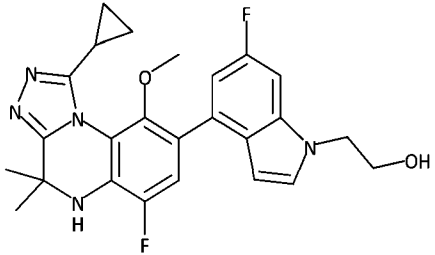
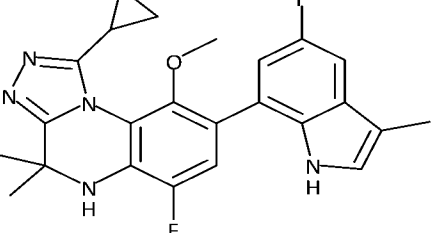
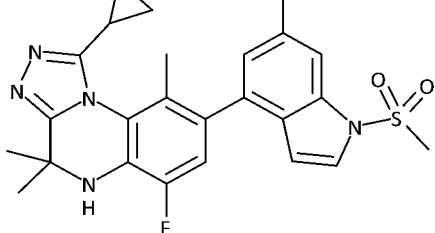
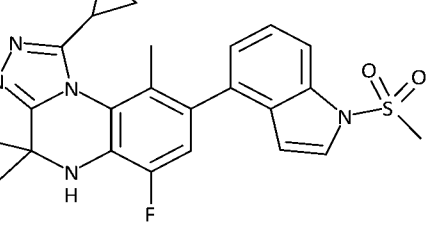
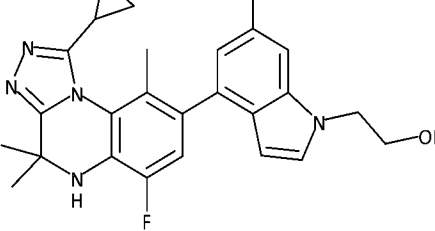
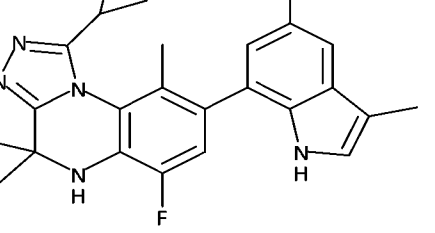
Пример в Таблице 6 (ниже) был синтезирован стандартными химическими реакциями, которые известны специалисту в данной области:

| Пр. № | Промежуточные соединения | Выход (%) | ¹ H ЯМР |
|-------|--|-----------|--|
| 301 | Деметилирование по прим. 300 (DL-метионин) | 19% | ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 7,53 (д, 1H), 7,42 (д, 1H), 7,22 (дд, 1H), 7,12 (д, 1H), 7,01 (д, 1H), 6,42 (д, 1H), 6,20 – 6,16 (м, 1H), 4,91 (т, 1H), 4,27 (т, 2H), 3,77 (к, 2H), 2,50 (с, 3H), 2,04 (с, 3H), 1,55 – 1,51 (м, 6H) |

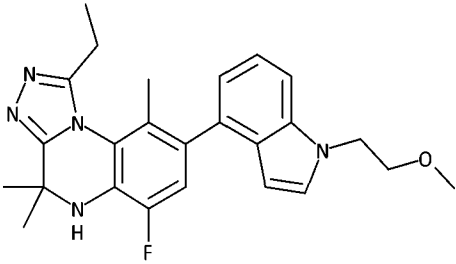
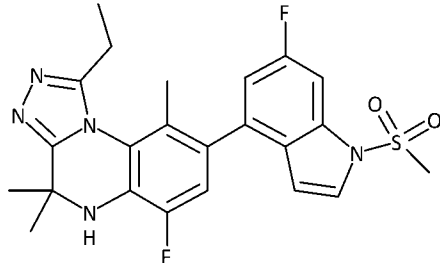
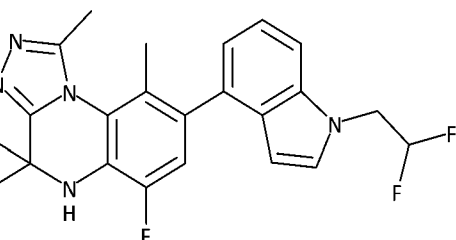
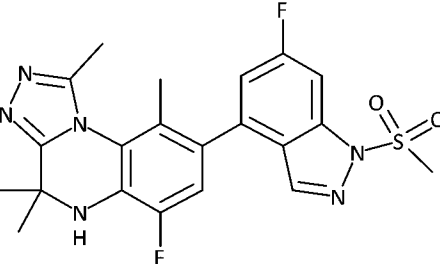
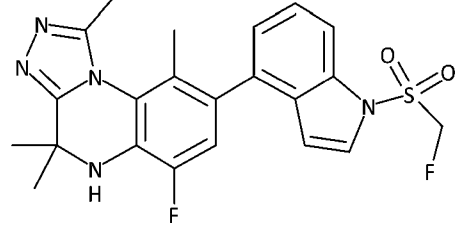
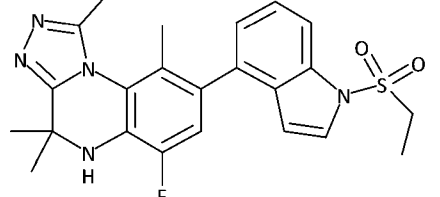
5 Молекулярные структуры и химические названия примеров, представленных в Таблицах 3, 4, 5 и 6, приведены в Таблице 7 ниже:

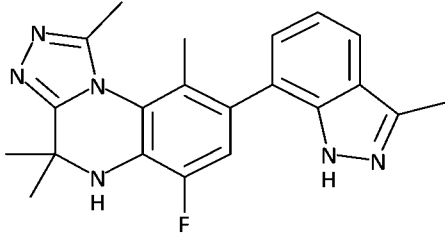
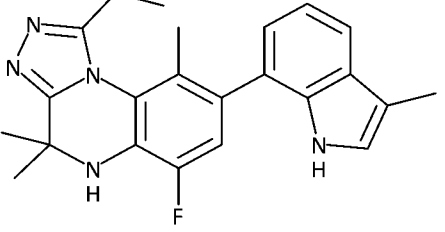
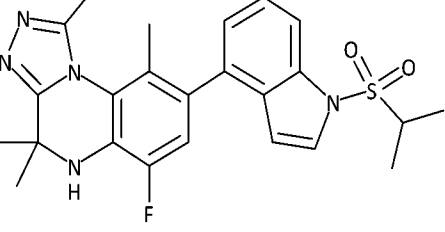
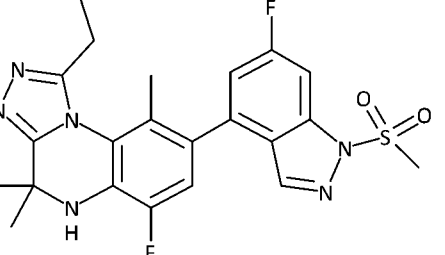
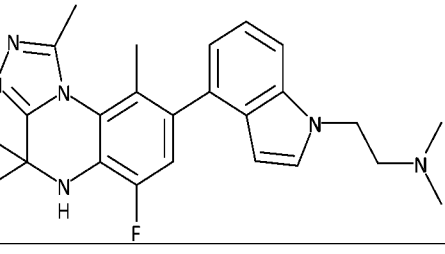
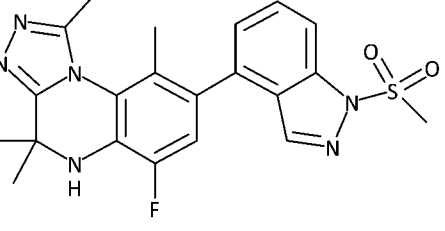
| Пр. № | Структура | Наименование |
|-------|-----------|--|
| 48 | | 9-Этил-6-фтор-8-(6-фтор-1-метилсульфонил-1H-индол-4-ил)-1,4,4-триметил-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин |
| 53 | | 9-Этил-6-фтор-8-(6-фтор-1-метилсульфонил-1H-индазол-4-ил)-1,4,4-триметил-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин |

| Пр. № | Структура | Наименование |
|-------|---|--|
| 54 |  | 6-Фтор-8-[6-фтор-1-(2-метокси-этил)-1Н-индол-4-ил]-9-метокси-1,4,4-триметил-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин |
| 55 |  | 2-[6-Фтор-4-(6-фтор-9-метокси-1,4,4-триметил-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин-8-ил)-1Н-индол-1-ил]-EtOH |
| 56 |  | 6-Фтор-8-(6-фтор-1-метилсульфонил-1Н-индол-4-ил)-9-метокси-1,4,4-триметил-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин |
| 57 |  | 6-Фтор-9-метокси-1,4,4-триметил-8-(1-метилсульфонил-1Н-индол-4-ил)-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин |
| 59 |  | 1-Циклопропил-6-фтор-8-(6-фтор-1-метилсульфонил-1Н-индол-4-ил)-9-метокси-4,4-диметил-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин |
| 60 |  | 1-Циклопропил-6-фтор-9-метокси-4,4-диметил-8-(1-метилсульфонил-1Н-индол-4-ил)-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин |

| Пр. № | Структура | Наименование |
|-------|---|---|
| 61 |  | 2-[4-(1-Циклопропил-6-фтор-9-метокси-4,4-диметил-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин-8-ил)-6-фтор-1Н-индол-1-ил]-ЕтОН |
| 62 |  | 1-Циклопропил-6-фтор-8-(5-фтор-3-метил-1Н-индол-7-ил)-9-метокси-4,4-диметил-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин |
| 63 |  | 1-Циклопропил-6-фтор-8-(6-фтор-1-метилсульфонил-1Н-индол-4-ил)-4,4,9-триметил-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин |
| 64 |  | 1-Циклопропил-6-фтор-4,4,9-триметил-8-(1-метилсульфонил-1Н-индол-4-ил)-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин |
| 65 |  | 2-[4-(1-Циклопропил-6-фтор-4,4,9-триметил-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин-8-ил)-6-фтор-1Н-индол-1-ил]-ЕтОН |
| 66 |  | 1-Циклопропил-6-фтор-8-(5-фтор-3-метил-1Н-индол-7-ил)-4,4,9-триметил-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин |

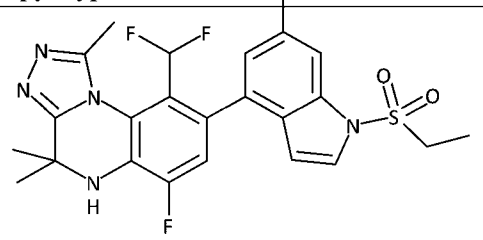
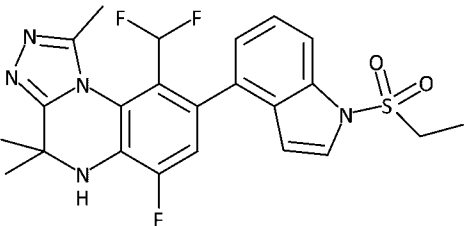
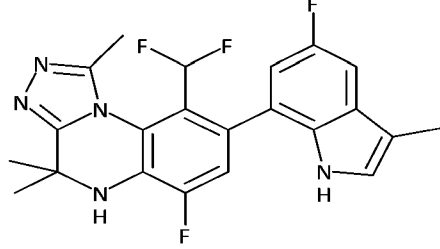
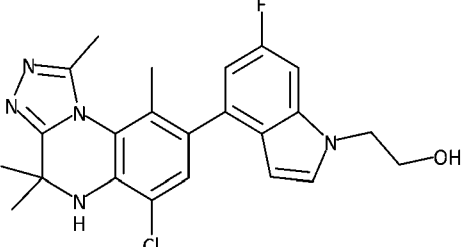
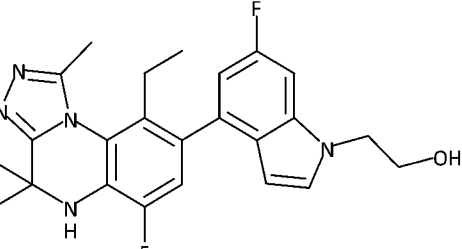
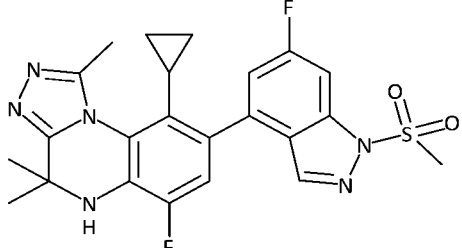
| Пр. № | Структура | Наименование |
|-------|-----------|---|
| 300 | | 6-Фтор-8-[1-(2-метокси-этил)-1Н-индол-4-ил]-1,4,4,9-тетраметил-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин |
| 301 | | 2-[4-(6-Фтор-1,4,4,9-тетраметил-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин-8-ил)-1Н-индол-1-ил]-ЕтОН |
| 304 | | 6-Фтор-1,4,4,9-тетраметил-8-(1-метил-1Н-индазол-4-ил)-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин |
| 305 | | 8-(1-Циклопропил-1Н-индол-4-ил)-6-фтор-1,4,4,9-тетраметил-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин |
| 308 | | 1-Этил-6-фтор-4,4,9-триметил-8-(1-метилсульфонил-1Н-индол-4-ил)-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин |
| 316 | | 1-Этил-6-фтор-8-(5-фтор-3-метил-1Н-индол-7-ил)-4,4,9-триметил-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин |

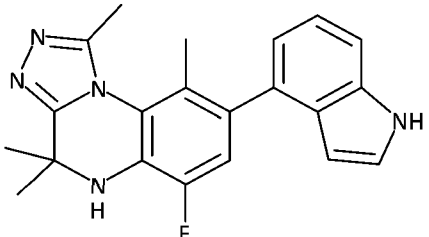
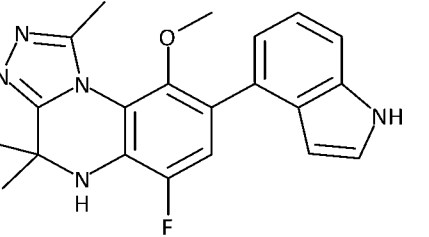
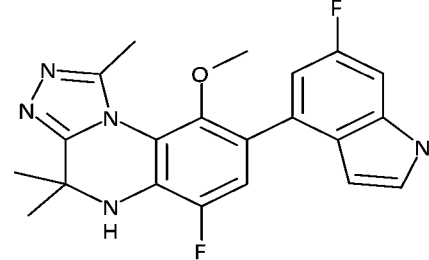
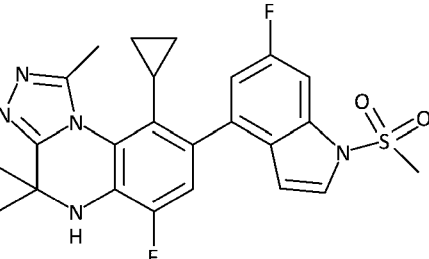
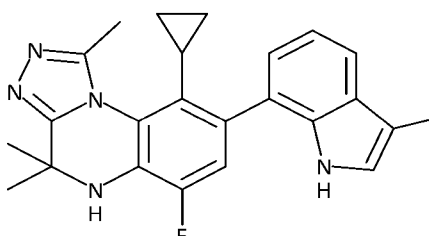
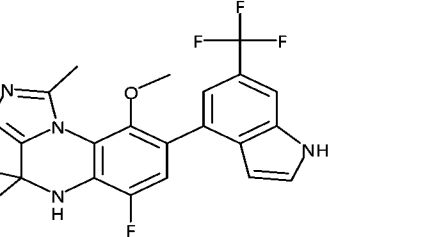
| Пр. № | Структура | Наименование |
|-------|---|--|
| 322 |  | 1-Этил-6-фтор-8-[1-(2-метокси-этил)-1Н-индол-4-ил]-4,4,9-триметил-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин |
| 323 |  | 1-Этил-6-фтор-8-(6-фтор-1-метилсульфонил-1Н-индол-4-ил)-4,4,9-триметил-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин |
| 326 |  | 8-[1-(2,2-Дифтор-этил)-1Н-индол-4-ил]-6-фтор-1,4,4,9-тетраметил-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин |
| 340 |  | 6-Фтор-8-(6-фтор-1-метилсульфонил-1Н-индазол-4-ил)-1,4,4,9-тетраметил-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин |
| 349 |  | 6-Фтор-8-[1-(фтор-метилсульфонил)-1Н-индол-4-ил]-1,4,4,9-тетраметил-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин |
| 350 |  | 8-[1-(Этилсульфонил)-1Н-индол-4-ил]-6-фтор-1,4,4,9-тетраметил-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин |

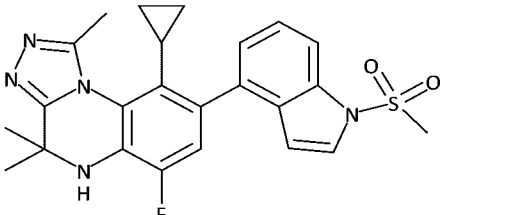
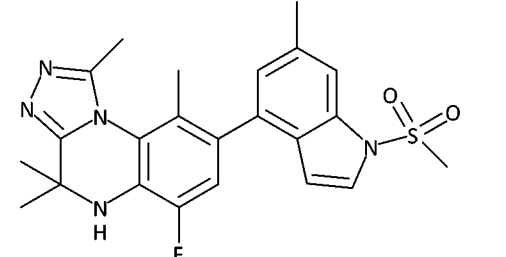
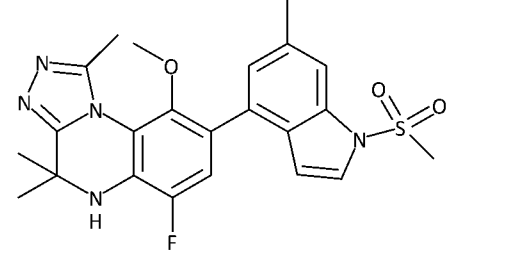
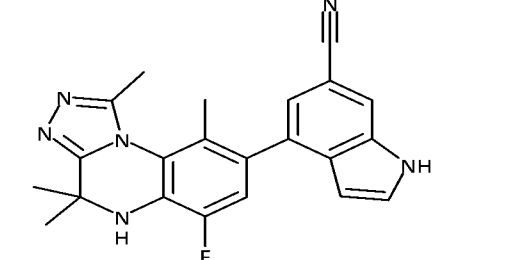
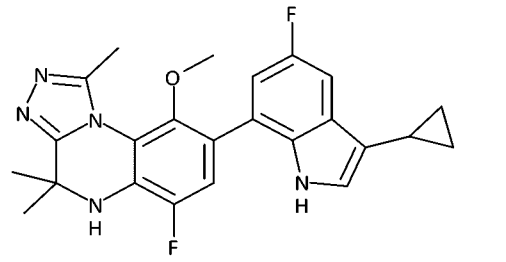
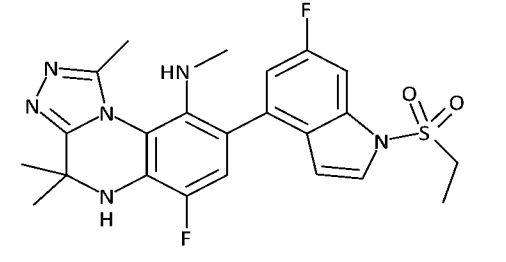
| Пр. № | Структура | Наименование |
|-------|---|--|
| 352 |  | 6-Фтор-1,4,4,9-тетраметил-8-(3-метил-1Н-индазол-7-ил)-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин |
| 355 |  | 1-Этил-6-фтор-4,4,9-триметил-8-(3-метил-1Н-индол-7-ил)-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин |
| 366 |  | 6-Фтор-8-[1-(изопропилсульфонил)-1Н-индол-4-ил]-1,4,4,9-тетраметил-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин |
| 374 |  | 1-Этил-6-фтор-8-(6-фтор-1-метилсульфонил-1Н-индазол-4-ил)-4,4,9-триметил-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин |
| 375 |  | [2-[4-(6-Фтор-1,4,4,9-тетраметил-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин-8-ил)-1Н-индол-1-ил]-этил]-диметил-амин |
| 378 |  | 6-Фтор-1,4,4,9-тетраметил-8-(1-метилсульфонил-1Н-индазол-4-ил)-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин |

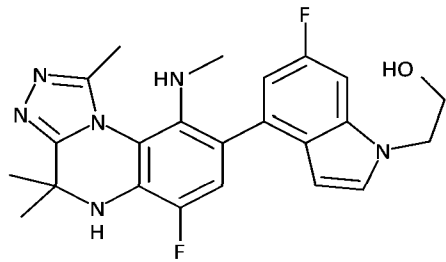
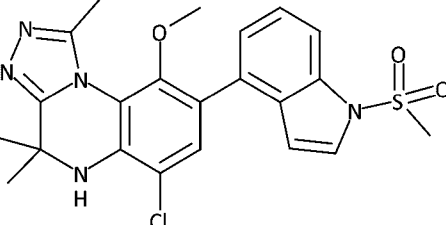
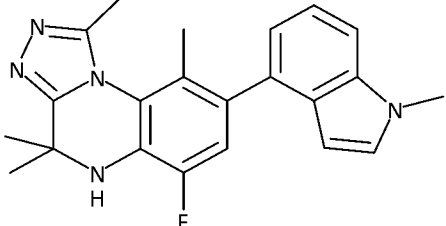
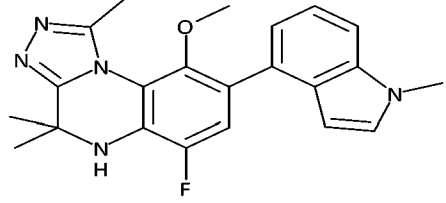
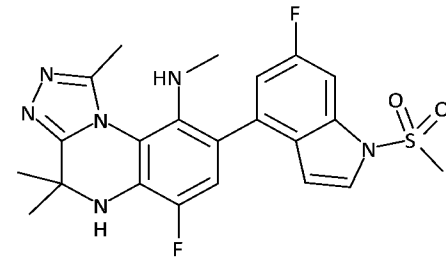
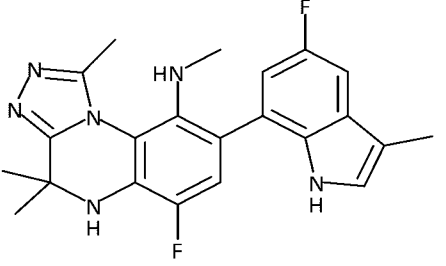
| Пр. № | Структура | Наименование |
|-------|-----------|---|
| 389 | | 1-Этил-6-фтор-4,4,9-триметил-8-(1-метилсульфонил-1Н-индазол-4-ил)-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин |
| 391 | | 8-[1-(Циклопропилсульфонил)-1Н-индол-4-ил]-6-фтор-1,4,4,9-тетраметил-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин |
| 447 | | 6,7-Дифтор-8-(6-фтор-1-метилсульфонил-1Н-индол-4-ил)-1,4,4,9-тетраметил-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин |
| 449 | | 2-[4-(6,7-Дифтор-1,4,4,9-тетраметил-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин-8-ил)-6-фтор-1Н-индол-1-ил]-EtOH |
| 451 | | 6,7-Дифтор-1,4,4,9-тетраметил-8-(1-метилсульфонил-1Н-индазол-4-ил)-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин |
| 452 | | 6,7-Дифтор-8-(6-фтор-1-метилсульфонил-1Н-индазол-4-ил)-1,4,4,9-тетраметил-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин |

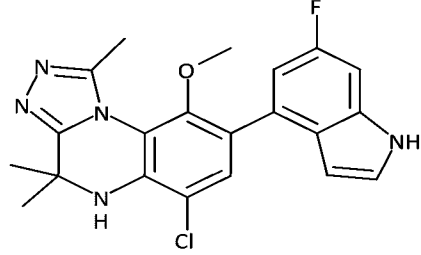
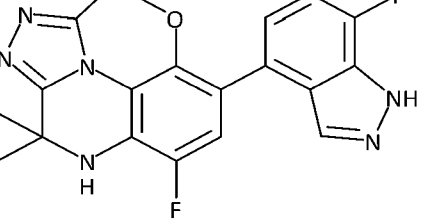
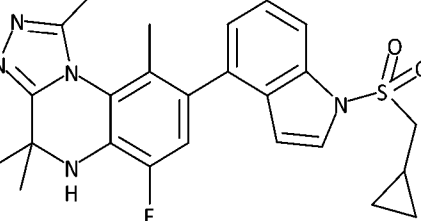
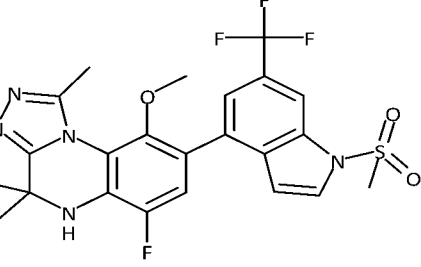
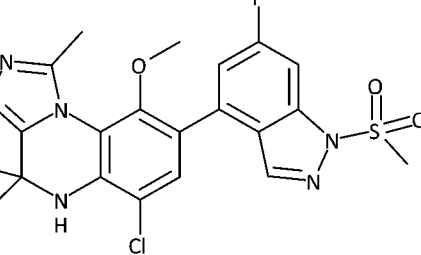
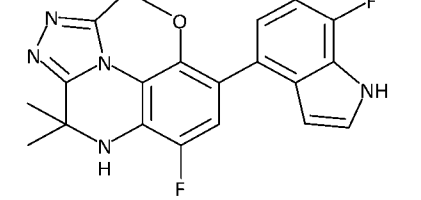
| Пр. № | Структура | Наименование |
|-------|-----------|---|
| 453 | | [6-Фтор-8-(6-фтор-1-метилсульфонил-1Н-индол-4-ил)-1,4,4-триметил-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин-9-ил]-МеОН |
| 454 | | 6-Хлор-8-(5-фтор-3-метил-1Н-индол-7-ил)-1,4,4,9-тетраметил-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин |
| 456 | | 6-Хлор-1,4,4,9-тетраметил-8-(1-метилсульфонил-1Н-индол-4-ил)-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин |
| 457 | | 6-Хлор-8-(6-фтор-1-метилсульфонил-1Н-индол-4-ил)-1,4,4,9-тетраметил-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин |
| 458 | | 6-Хлор-1,4,4,9-тетраметил-8-(1-метилсульфонил-1Н-индазол-4-ил)-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин |
| 459 | | 9-(Дифтор-метил)-6-фтор-1,4,4-триметил-8-(1-метилсульфонил-1Н-индол-4-ил)-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин |
| 460 | | 9-(Дифтор-метил)-8-[1-(этилсульфонил)-6-фтор-1Н-индол-4-ил]-6-фтор-1,4,4-триметил-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин |

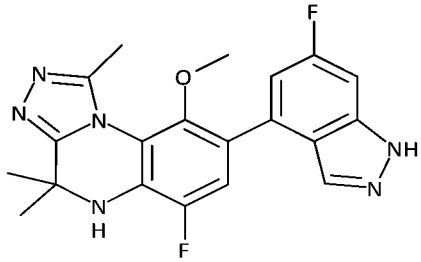
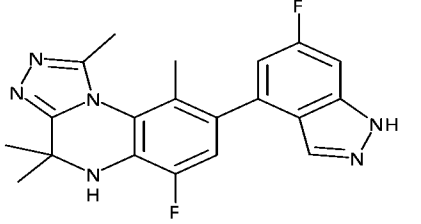
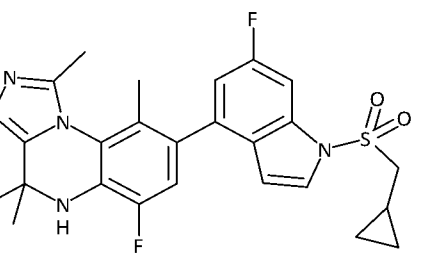
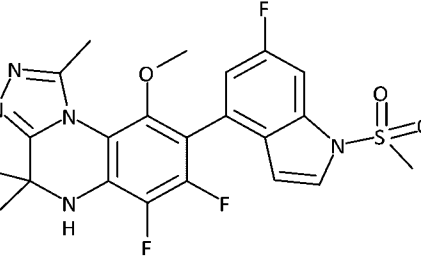
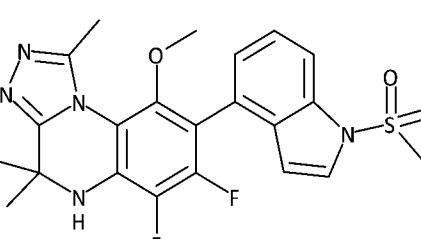
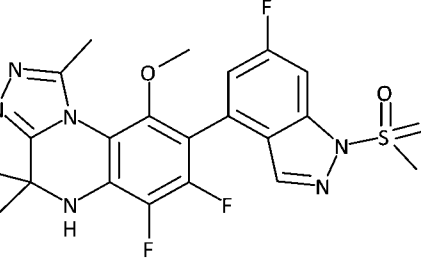
| Пр. № | Структура | Наименование |
|-------|---|---|
| |  | |
| 461 |  | 9-(Дифтор-метил)-8-[1-(этилсульфонил)-1Н-индол-4-ил]-6-фтор-1,4,4-триметил-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин |
| 462 |  | 9-(Дифтор-метил)-6-фтор-8-(5-фтор-3-метил-1Н-индол-7-ил)-1,4,4-триметил-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин |
| 463 |  | 2-[4-(6-Хлор-1,4,4,9-тетраметил-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин-8-ил)-6-фтор-1Н-индол-1-ил]-EtOH |
| 464 |  | 2-[4-(9-Этил-6-фтор-1,4,4-триметил-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин-8-ил)-6-фтор-1Н-индол-1-ил]-EtOH |
| 467 |  | 9-Циклопропил-6-фтор-8-(6-фтор-1-метилсульфонил-1Н-индазол-4-ил)-1,4,4-триметил-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин |

| Пр. № | Структура | Наименование |
|-------|---|---|
| 468 |  | 6-Фтор-8-(1H-индол-4-ил)-1,4,9-триметил-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин |
| 469 |  | 6-Фтор-8-(1H-индол-4-ил)-9-метокси-1,4,4-триметил-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин |
| 470 |  | 6-Фтор-8-(6-фтор-1H-индол-4-ил)-9-метокси-1,4,4-триметил-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин |
| 471 |  | 9-Циклопропил-6-фтор-8-(6-фтор-1-метилсульфонил-1H-индол-4-ил)-1,4,4-триметил-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин |
| 472 |  | 9-Циклопропил-6-фтор-1,4,4-триметил-8-(3-метил-1H-индол-7-ил)-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин |
| 473 |  | 6-Фтор-9-метокси-1,4,4-триметил-8-[6-(трифторметил)-1H-индол-4-ил]-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин |

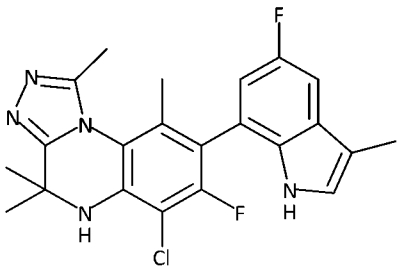
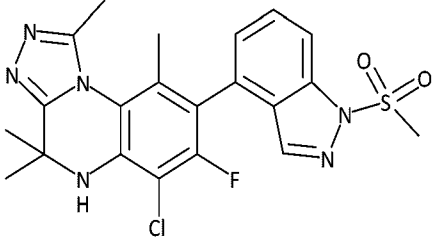
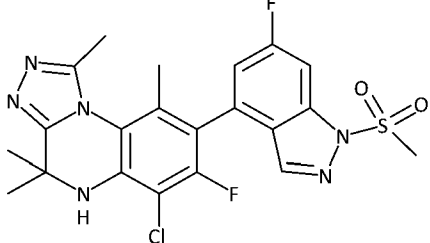
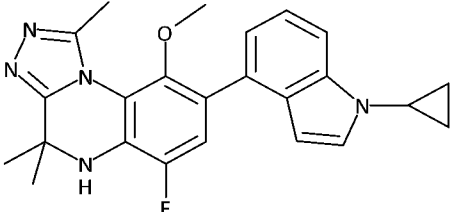
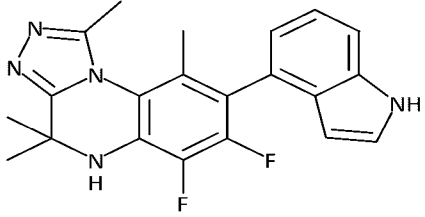
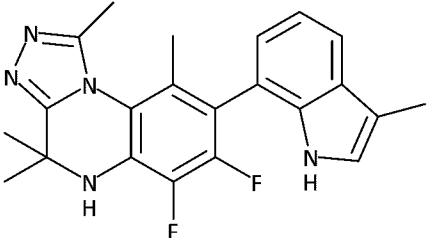
| Пр. № | Структура | Наименование |
|-------|---|--|
| 474 |  | 9-Циклопропил-6-фтор-1,4,4-триметил-8-(1-метилсульфонил-1Н-индол-4-ил)-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин |
| 475 |  | 6-Фтор-1,4,4,9-тетраметил-8-(6-метил-1-метилсульфонил-1Н-индол-4-ил)-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин |
| 476 |  | 6-Фтор-9-метокси-1,4,4-триметил-8-(6-метил-1-метилсульфонил-1Н-индол-4-ил)-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин |
| 477 |  | 4-(6-Фтор-1,4,4,9-тетраметил-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин-8-ил)-1Н-индол-6-карбонитрил |
| 478 |  | 8-(3-Циклопропил-5-фтор-1Н-индол-7-ил)-6-фтор-9-метокси-1,4,4-триметил-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин |
| 479 |  | [8-[1-(Этилсульфонил)-6-фтор-1Н-индол-4-ил]-6-фтор-1,4,4-триметил-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин-9-ил]-метил-амин |

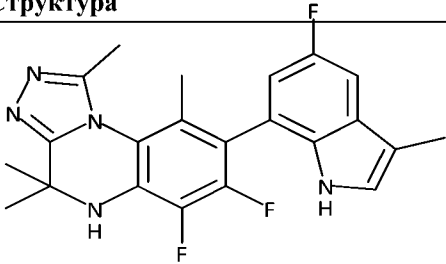
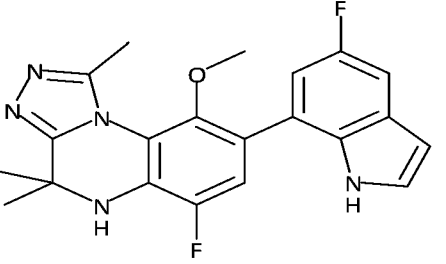
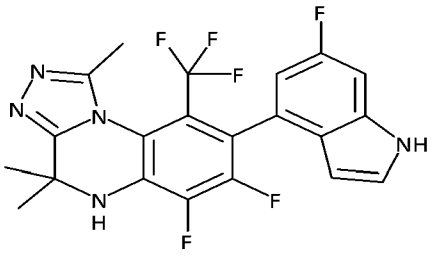
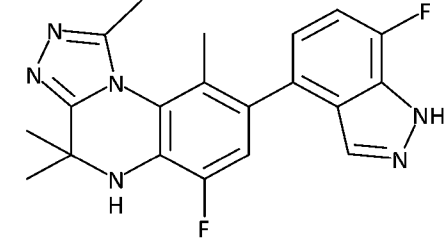
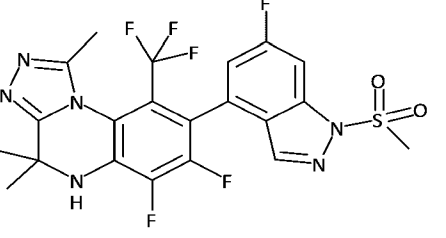
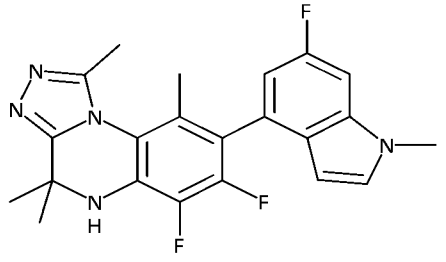
| Пр. № | Структура | Наименование |
|-------|---|---|
| 480 |  | 2-[6-Фтор-4-(6-фтор-1,4,4-триметил-9-метиламино-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин-8-ил)-1Н-индол-1-ил]-ЕтОН |
| 482 |  | 6-Хлор-9-метокси-1,4,4-триметил-8-(1-метилсульфонил-1Н-индол-4-ил)-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин |
| 484 |  | 6-Фтор-1,4,4,9-тетраметил-8-(1-метил-1Н-индол-4-ил)-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин |
| 485 |  | 6-Фтор-9-метокси-1,4,4-триметил-8-(1-метил-1Н-индол-4-ил)-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин |
| 486 |  | [6-Фтор-8-(6-фтор-1-метилсульфонил-1Н-индол-4-ил)-1,4,4-триметил-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин-9-ил]-метил-амин |
| 487 |  | [6-Фтор-8-(5-фтор-3-метил-1Н-индол-7-ил)-1,4,4-триметил-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин-9-ил]-метил-амин |

| Пр. № | Структура | Наименование |
|-------|---|---|
| 488 |  | 6-Хлор-8-(6-фтор-1Н-индол-4-ил)-9-метокси-1,4,4-триметил-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин |
| 489 |  | 6-Фтор-8-(7-фтор-1Н-индазол-4-ил)-9-метокси-1,4,4-триметил-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин |
| 491 |  | 8-[1-(Циклопропил-метилсульфонил)-1Н-индол-4-ил]-6-фтор-1,4,4,9-тетраметил-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин |
| 492 |  | 6-Фтор-9-метокси-1,4,4-триметил-8-[1-метилсульфонил-6-(трифторметил)-1Н-индол-4-ил]-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин |
| 493 |  | 6-Хлор-8-(6-фтор-1-метилсульфонил-1Н-индазол-4-ил)-9-метокси-1,4,4-триметил-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин |
| 494 |  | 6-Фтор-8-(7-фтор-1Н-индол-4-ил)-9-метокси-1,4,4-триметил-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин |

| Пр. № | Структура | Наименование |
|-------|---|---|
| 495 |  | 6-Фтор-8-(6-фтор-1H-индазол-4-ил)-9-метокси-1,4,4-триметил-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин |
| 496 |  | 6-Фтор-8-(6-фтор-1H-индазол-4-ил)-1,4,4,9-тетраметил-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин |
| 497 |  | 8-[1-(Циклопропил-метилсульфонил)-6-фтор-1H-индол-4-ил]-6-фтор-1,4,4,9-тетраметил-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин |
| 498 |  | 6,7-Дифтор-8-(6-фтор-1-метилсульфонил-1H-индол-4-ил)-9-метокси-1,4,4-триметил-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин |
| 499 |  | 6,7-Дифтор-9-метокси-1,4,4-триметил-8-(1-метилсульфонил-1H-индол-4-ил)-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин |
| 501 |  | 6,7-Дифтор-8-(6-фтор-1-метилсульфонил-1H-индазол-4-ил)-9-метокси-1,4,4-триметил-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин |

| Пр. № | Структура | Наименование |
|-------|-----------|--|
| 502 | | 6-Хлор-7-фтор-1,4,4,9-тетраметил-8-(1-метилсульфонил-1Н-индол-4-ил)-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин |
| 503 | | 6-Хлор-7-фтор-8-(6-фтор-1-метилсульфонил-1Н-индол-4-ил)-1,4,4,9-тетраметил-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин |
| 504 | | 6-Фтор-8-(1Н-индазол-4-ил)-1,4,4,9-тетраметил-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин |
| 505 | | 8-[1-(Циклопропилсульфонил)-1Н-индол-4-ил]-6-фтор-9-метокси-1,4,4-триметил-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин |
| 506 | | 8-(6-Хлор-1Н-индол-4-ил)-6-фтор-1,4,4,9-тетраметил-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин |
| 507 | | 6-Фтор-1,4,4,9-тетраметил-8-[6-(трифторметил)-1Н-индазол-4-ил]-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин |

| Пр. № | Структура | Наименование |
|-------|---|--|
| 508 |  | 6-Хлор-7-фтор-8-(5-фтор-3-метил-1Н-индол-7-ил)-1,4,4,9-тетраметил-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин |
| 509 |  | 6-Хлор-7-фтор-1,4,4,9-тетраметил-8-(1-метилсульфонил-1Н-индазол-4-ил)-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин |
| 510 |  | 6-Хлор-7-фтор-8-(6-фтор-1-метилсульфонил-1Н-индазол-4-ил)-1,4,4,9-тетраметил-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин |
| 511 |  | 8-(1-Циклопропил-1Н-индол-4-ил)-6-фтор-9-метокси-1,4,4-триметил-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин |
| 512 |  | 6,7-Дифтор-8-(1Н-индол-4-ил)-1,4,4,9-тетраметил-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин |
| 513 |  | 6,7-Дифтор-1,4,4,9-тетраметил-8-(3-метил-1Н-индол-7-ил)-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин |
| 514 | | 6,7-Дифтор-8-(5-фтор-3-метил-1Н-индол-7-ил)-1,4,4,9-тетраметил-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин |

| Пр. № | Структура | Наименование |
|-------|---|--|
| |  | |
| 515 |  | 6-Фтор-8-(5-фтор-1Н-индол-7-ил)-9-метокси-1,4,4-триметил-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин |
| 516 |  | 6,7-Дифтор-8-(6-фтор-1Н-индол-4-ил)-1,4,4-триметил-9-(трифторметил)-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин |
| 517 |  | 6-Фтор-8-(7-фтор-1Н-индазол-4-ил)-1,4,4,9-тетраметил-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин |
| 519 |  | 6,7-Дифтор-8-(6-фтор-1-метилсульфонил-1Н-индазол-4-ил)-1,4,4-триметил-9-(трифторметил)-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин |
| 521 |  | 6,7-Дифтор-8-(6-фтор-1-метил-1Н-индол-4-ил)-1,4,4,9-тетраметил-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин |

| Пр. № | Структура | Наименование |
|-------|-----------|--|
| 522 | | 6,7-Дифтор-8-(6-метокси-1-метилсульфонил-1Н-индол-4-ил)-1,4,4,9-тетраметил-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин |
| 523 | | 6-Фтор-8-(6-метокси-1-метилсульфонил-1Н-индол-4-ил)-1,4,4,9-тетраметил-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин |
| 524 | | 6-Фтор-9-метокси-8-(6-метокси-1-метилсульфонил-1Н-индол-4-ил)-1,4,4-триметил-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин |
| 525 | | 7-Хлор-6-фтор-8-(6-фтор-1-метилсульфонил-1Н-индазол-4-ил)-1,4,4,9-тетраметил-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин |
| 526 | | 7-Хлор-6-фтор-8-(5-фтор-3-метил-1Н-индол-7-ил)-1,4,4,9-тетраметил-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин |
| 527 | | 7-Хлор-6-фтор-1,4,4,9-тетраметил-8-(1-метилсульфонил-1Н-индазол-4-ил)-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин |

Биологические исследования**Агонистический способ действия на глюкокортикоидный рецептор**

5 Линия репортерных клеток CHO-Gal4/GR состояла из линии клеток яичника китайского хомячка (CHO) (*Leibniz Institute DSMZ* - Немецкая коллекция микроорганизмов и клеточных культур ГмбХ: ACC-110), содержащих ген люциферазы светлячка под контролем лиганд-связывающего домена GR, слитого с ДНК-связывающим доменом (DBD) GAL4 (GAL4 DBD-GR), стабильно интегрированного в

10 клетки CHO. Эта клеточная линия была получена путем стабильной трансфекции клеток CHO репортерной конструкцией *GAL4-UAS-люцифераза*. На последующем этапе трансфицировали лиганд-связывающий домен GR, клонированный в *pIRES2-EGFP-GAL4*, содержащий ДНК-связывающий домен GAL4 из *pFA-AT2*. Эта гибридная конструкция активировала экспрессию люциферазы светлячка под контролем

15 последовательности GAL4 (UAS). Сигнал испускаемой люминесценции был зарегистрирован с помощью *FLIPR^{TETRA}*. Это позволило специально обнаружить индуцированную лигандом активацию GR и, таким образом, идентифицировать соединения с агонистическими свойствами. Репортер GAL4/UAS предварительно смешивали с вектором, который конститутивно экспрессировал люциферазу *Renilla*,

20 которая служила в качестве внутреннего положительного контроля эффективности трансфекции.

Полная культуральная среда для анализа была следующей:

- СМЕСЬ DMEM F-12 (1:1) (LONZA № по кат. : BE04-687F/U1) 500 мл
- 25 • 5 мл 100 мМ пирувата натрия (LONZA № по кат. : BE12-115E)
- 25 мл 7,5% бикарбоната натрия (LONZA № по кат. : BE17-613E)
- 6,5 мл 1 М Hepes (LONZA № по кат. : BE17-737E)
- 5 мл 100X пенициллина/стрептомицина (LONZA № по кат. : DE17-602E)
- 50 мл фетальной бычачьей сыворотки (Euroclone № по кат. : ECS 0180L)
- 30 • 0,25 мл 10 мг/мл пурамицина (InvivoGen № по кат. : ant-pr-1)
- 0,5 мл 100 мг/мл зеоцина (InvivoGen № по кат. : ant-zn-1)

Сохраненные при низкой температуре клетки CHO-Gal4/GR суспендировали в полной среде и 5000 клеток/25 мкл/лунка заседали в лунки 384-луночных аналитических планшетов из полистирола (Thermo Scientific, № по кат. 4332) и культивировали при 37°C, 5% CO₂ и влажности 95%. Через 24 часа питательную среду осторожно удаляли и

5 заменяли 30 мкл Opti-MEM (GIBCO, № по кат. 31985062) в качестве аналитического буфера. Для тестирования соединений строили полулогарифмическую кривую разбавления соединения с 8 точками в 100% ДМСО, начиная с 2 мМ исходного раствора, и затем соединения разбавляли 1:50 в Opti-MEM. Затем 10 мкл соединений добавляли в лунки, содержащие 30 мкл Opti-MEM, что приводило к конечному

10 диапазону тестируемых концентраций от 10 мкМ до 0,003 мкМ в 0,5% ДМСО. Соединения тестировали в 8 концентрациях в четырех репликах точек данных. Клетки инкубировали в течение 6 часов с соединениями и беклометазоном (Sigma, № по кат. Y0000351) в качестве контрольного соединения при 37°C, 5% CO₂ и влажности 95% общим объемом 40 мкл. Наконец, клетки лизировали с 20 мкл раствора тритона/люциферина, и сигнал испускаемой люминесценции был зарегистрирован с

15 помощью FLIPR^{TETRA} в течение 2 минут.

Относительную эффективность соединения (% эффекта) рассчитывали на основании полного эффекта агониста беклометазона:

20
$$\% \text{ эффекта} = ((\text{соединение} - \text{мин}) / (\text{макс} - \text{мин})) \times 100$$

[мин=только Opti-MEM, макс=беклометазон]

Чтобы рассчитать EC₅₀, максимум, минимум и угловой коэффициент для каждого соединения, кривую зависимости ответа от концентрации подгоняли путем построения

25 графика зависимости % эффекта от концентрации соединения, используя логистическое уравнение с 4 параметрами:

$$y = A + (B-A) / (1 + ((10C)/x)^D)$$

[A=мин y, B=макс y, C=logEC₅₀, D=угловой коэффициент]

30 Антагонистический способ действия на глюкокортикоидный рецептор

Линия репортерных клеток CHO-Gal4/GR состояла из линии клеток яичника китайского хомячка (CHO) (*Leibniz Institute DSMZ* - Немецкая коллекция микроорганизмов и клеточных культур ГмбХ: ACC-110), содержащих ген люциферазы

светлячка под контролем лиганд-связывающего домена GR, слитого с ДНК-связывающим доменом (DBD) GAL4 (GAL4 DBD-GR), стабильно интегрированного в клетки CHO. Эта клеточная линия была получена путем стабильной трансфекции клеток CHO репортерной конструкцией *GAL4-UAS-люцифераза*. На последующем этапе трансфицировали лиганд-связывающий домен GR, клонированный в pIRES2-EGFP-GAL4, содержащий ДНК-связывающий домен GAL4 из pFA-AT2. Эта гибридная конструкция активировала экспрессию люциферазы светлячка под контролем мультимеризированной расположенной перед сайтом транскрипции активирующей последовательности GAL4 (UAS). Сигнал испускаемой люминесценции был зарегистрирован с помощью FLIPR^{TETRA}. Это позволило специально обнаружить антагонистические свойства соединений путем измерения индуцированного лигандом ингибирования GR, активированного беклометазоном. Репортер GAL4/UAS предварительно смешивали с вектором, который конститутивно экспрессировал люциферазу Renilla, которая служила в качестве внутреннего положительного контроля эффективности трансфекции.

Полная культуральная среда для анализа была следующей:

- СМЕСЬ DMEM F-12 (1:1) (LONZA № по кат. : BE04-687F/U1) 500 мл
- 5 мл 100 мМ пирувата натрия (LONZA № по кат. : BE12-115E)
- 25 мл 7,5% бикарбоната натрия (LONZA № по кат. : BE17-613E)
- 6,5 мл 1 М Hepes (LONZA № по кат. : BE17-737E)
- 5 мл 100X пенициллина/стрептомицина (LONZA № по кат. : DE17-602E)
- 50 мл фетальной бычачьей сыворотки (Euroclone № по кат. : ECS 0180L)
- 0,25 мл 10 мг/мл пурамицина (InvivoGen № по кат. : ant-pr-1)
- 0,5 мл 100 мг/мл зоцина (InvivoGen № по кат. : ant-zn-1)

Сохраненные при низкой температуре клетки CHO-Gal4/GR суспендировали в полной среде и 5000 клеток/25 мкл/лунка засеивали в лунки 384-луночных аналитических планшетов из полистирола (Thermo Scientific, № по кат. 4332) и культивировали при 37°C, 5% CO₂ и влажности 95%. Через 24 часа питательную среду осторожно удаляли и заменяли 20 мкл Opti-MEM (GIBCO, № по кат. 31985062) в качестве аналитического буфера. Для тестирования соединений получали 8-точечную полулогарифмическую кривую разведения соединения в 100% ДМСО, начиная с 2 мМ исходного раствора, и затем соединения разбавляли в Opti-MEM в соотношении 1:50. Для тестирования

соединений в режиме антагониста 10 мкл соединений затем добавляли в лунки, содержащие 20 мкл Opti-MEM, и инкубировали в течение 10 мин. После этой предварительной инкубации добавляли 10 мкл эталонного агониста беклометазона (Sigma, № по кат. Y0000351) при EC50 2,5 нМ, получая в результате конечный диапазон тестируемой концентрации от 10 мкМ до 0,003 мкМ в 0,5% ДМСО общим объемом 40 мкл. Соединения тестировали в 8 концентрациях в четырех репликах точек данных. Клетки инкубировали в течение 6 часов с соединениями и мифепристоном в качестве контрольного соединения (Sigma, № по кат. M8046) при 37°C, 5% CO₂ и влажности 95%. Наконец, клетки лизировали с 20 мкл раствора тритона/люциферина, и сигнал испускаемой люминесценции был зарегистрирован с помощью FLIPR^{TETRA} в течение 2 минут.

Относительную эффективность соединения (% эффекта) рассчитывали на основании полного эффекта антагониста мифепристона:

$$\% \text{ эффекта} = ((\text{соединение} - \text{мин}) / (\text{макс} - \text{мин})) \times 100$$

[мин=только Opti-MEM, макс=мифепристон]

Чтобы рассчитать IC₅₀, максимум, минимум и угловой коэффициент для каждого соединения, кривую зависимости ответа от концентрации подгоняли путем построения графика зависимости % эффекта от концентрации соединения, используя логистическое уравнение с 4 параметрами:

$$y = A + (B-A) / (1 + ((10C)/x)^D)$$

[A=мин y, B=макс y, C=logIC₅₀, D=угловой коэффициент]

В Таблице 7 ниже суммированы диапазоны IC₅₀ или EC₅₀ в примерах, которые наблюдали в агонистическом анализе или антагонистическом анализе, описанном выше.

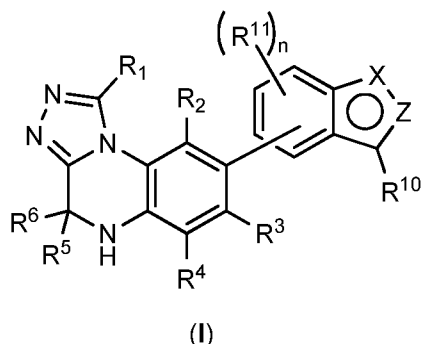
Таблица 7 (A < 100 нМ; B = 100 нМ-1 мкМ; C = 1 мкМ-15 мкМ; n.d. = не определено):

| | | | | | |
|-----------|---|------------|---|------------|---|
| 38 | A | 449 | B | 489 | B |
| 48 | A | 450 | A | 490 | B |
| 49 | B | 451 | B | 491 | A |
| 53 | B | 452 | A | 492 | B |
| 54 | B | 453 | A | 493 | B |

| | | | | | |
|-----|------|-----|---|-----|---|
| 55 | B | 454 | A | 494 | B |
| 56 | B | 455 | A | 495 | B |
| 57 | B | 456 | A | 496 | B |
| 58 | B | 457 | A | 497 | A |
| 59 | C | 458 | B | 498 | A |
| 60 | н.д. | 459 | A | 499 | B |
| 61 | C | 460 | A | 500 | B |
| 62 | B | 461 | B | 501 | B |
| 63 | B | 462 | A | 502 | A |
| 64 | C | 463 | A | 503 | C |
| 65 | C | 464 | B | 504 | B |
| 66 | B | 465 | A | 505 | B |
| 300 | B | 466 | B | 506 | B |
| 301 | B | 467 | B | 507 | B |
| 304 | B | 468 | A | 508 | B |
| 305 | A | 469 | B | 509 | B |
| 308 | A | 470 | B | 510 | A |
| 316 | B | 471 | A | 511 | B |
| 322 | н.д. | 472 | B | 512 | A |
| 323 | B | 473 | B | 513 | B |
| 326 | B | 474 | B | 514 | A |
| 340 | B | 475 | B | 515 | B |
| 349 | B | 476 | B | 516 | A |
| 350 | A | 477 | B | 517 | B |
| 352 | B | 478 | A | 518 | B |
| 355 | B | 479 | B | 519 | B |
| 366 | C | 480 | B | 520 | B |
| 374 | н.д. | 481 | B | 521 | A |
| 375 | B | 482 | B | 522 | B |
| 378 | C | 483 | A | 523 | B |
| 389 | н.д. | 484 | A | 524 | B |
| 391 | A | 485 | B | 525 | A |
| 446 | A | 486 | B | 526 | A |
| 447 | A | 487 | A | 527 | B |
| 448 | A | 488 | A | | |

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, соответствующее общей формуле (I),



5 где

R^1 представляет собой H; C_{1-10} -алкил; C_{3-10} -циклоалкил; 3–7-членный гетероциклоалкил; арил; или 5 или 6-членный гетероарил;

10 где C_{3-10} -циклоалкил, 3–7-членный гетероциклоалкил, арил и 5 или 6-членный гетероарил может необязательно быть соединен через C_{1-6} -алкиленовый мостик;

R^2 представляет собой H; F; Cl; Br; I; CN; C_{1-10} -алкил; C_{3-10} -циклоалкил; O- C_{1-10} -алкил; N(H)(C_{1-10} -алкил), N(C_{1-10} -алкил)₂; C(O)- C_{1-10} -алкил; C(O)-O- C_{1-10} -алкил; C(O)-NH₂; C(O)-N(H)(C_{1-10} -алкил); C(O)-N(C_{1-10} -алкил)₂; O- C_{3-10} -циклоалкил; N(H)(C_{3-10} -циклоалкил), N(C_{1-10} -алкил)(C_{3-10} -циклоалкил); C(O)- C_{3-10} -циклоалкил; C(O)-O- C_{3-10} -циклоалкил; C(O)-N(H)(C_{3-10} -циклоалкил) или C(O)-N(C_{1-10} -алкил)(C_{3-10} -циклоалкил);

15 где C_{3-10} -циклоалкил может необязательно быть соединен через C_{1-6} -алкиленовый мостик;

R^3 представляет собой H; F; Cl; Br; I; CN; C_{1-10} -алкил; C_{3-10} -циклоалкил; O- C_{1-10} -алкил; N(H)(C_{1-10} -алкил); N(C_{1-10} -алкил)₂; C(O)- C_{1-10} -алкил; C(O)-O- C_{1-10} -алкил; C(O)-NH₂; C(O)-N(H)(C_{1-10} -алкил); C(O)-N(C_{1-10} -алкил)₂; O- C_{3-10} -циклоалкил; N(H)(C_{3-10} -циклоалкил), N(C_{1-10} -алкил)(C_{3-10} -циклоалкил); C(O)- C_{3-10} -циклоалкил; C(O)-O- C_{3-10} -циклоалкил; C(O)-N(H)(C_{3-10} -циклоалкил) или C(O)-N(C_{1-10} -алкил)(C_{3-10} -циклоалкил);

20 где C_{3-10} -циклоалкил может необязательно быть соединен через C_{1-6} -алкиленовый мостик;

25 R^4 представляет собой F или Cl;

R^5 и R^6 представляет собой независимо друг от друга H или незамещенный C_{1-4} -алкил;

X представляет собой N или NR^7 ;

Z представляет собой N, NR^7 или CR^9 ;

5 при условии, что

где X представляет собой NR^7 , Z представляет собой N или CR^9 ;

когда X представляет собой N, Z представляет собой NR^7 ;

R^7 представляет собой H или $L-R^8$; где

10 L представляет собой связь; S(O); S(O)₂; C_{1-6} -алкилен; C(O); C_{1-6} -алкилен-C(O); C(O)-O; C_{1-6} -алкилен-C(O)-O; C_{1-6} -алкилен-N(H)-C(O); C_{1-6} -алкилен-N(C_{1-10} -алкил)-C(O); C_{1-6} -алкилен-N(H)-C(O)-O; C_{1-6} -алкилен-N(C_{1-10} -алкил)-C(O)-O; O; NH или N(C_{1-10} -алкил);

R^8 представляет собой C_{1-10} -алкил; C_{3-10} -циклоалкил или 3–7-членный гетероциклоалкил;

15 где C_{3-10} -циклоалкил и 3–7-членный гетероциклоалкил могут необязательно быть соединены через C_{1-6} -алкиленовый мостик;

R^9 и R^{10} представляют собой независимо друг от друга H; F; Cl; Br; I; CN; C_{1-10} -алкил; C_{3-10} -циклоалкил; 3–7-членный гетероциклоалкил; S(O)-(C_{1-10} -алкил); S(O)-(C_{3-10} -циклоалкил); S(O)-(3–7-членный гетероциклоалкил);

20 S(O)₂-(C_{1-10} -алкил); S(O)₂-(C_{3-10} -циклоалкил); S(O)₂-(3–7-членный гетероциклоалкил); P(O)-(C_{1-10} -алкил)₂; P(O)(C_{1-10} -алкил)(C_{3-10} -циклоалкил); P(O)(C_{1-10} -алкил)(3–7-членный гетероциклоалкил);

25 P(O)-(O- C_{1-10} -алкил)₂; P(O)(O- C_{1-10} -алкил)(O- C_{3-10} -циклоалкил); P(O)(O- C_{1-10} -алкил)(O-(3–7-членный гетероциклоалкил));

O- C_{1-10} -алкил; S- C_{1-10} -алкил; N(H)(C_{1-10} -алкил), N(C_{1-10} -алкил)₂; C(O)- C_{1-10} -алкил; C(O)-O- C_{1-10} -алкил; C(O)-NH₂; C(O)-N(H)(C_{1-10} -алкил); C(O)-N(C_{1-10} -алкил)₂; O- C_{3-10} -циклоалкил; N(H)(C_{3-10} -циклоалкил), N(C_{1-10} -алкил)(C_{3-10} -циклоалкил); C(O)- C_{3-10} -циклоалкил; C(O)-O- C_{3-10} -циклоалкил; C(O)-N(H)(C_{3-10} -циклоалкил); C(O)-N(C_{1-10} -алкил)(C_{3-10} -циклоалкил);

30 O-3–7-членный гетероциклоалкил; N(H)(3–7-членный гетероциклоалкил), N(C_{1-10} -алкил)(3–7-членный гетероциклоалкил); C(O)-3–7-членный гетероциклоалкил; C(O)-O-(3–7-членный гетероциклоалкил);

гетероциклоалкил); C(O)-N(H)(3–7-членный гетероциклоалкил) или C(O)-N(C₁₋₁₀-алкил)(3–7-членный гетероциклоалкил);

где C₃₋₁₀-циклоалкил и 3–7-членный гетероциклоалкил могут необязательно быть соединены через C₁₋₆-алкиленовый мостик;

- 5 R¹¹ представляет собой F; Cl; Br; I; CN; C₁₋₁₀-алкил; O-C₁₋₁₀-алкил; NO₂; OH, NH₂; C₃₋₁₀-циклоалкил; 3–7-членный гетероциклоалкил; S(O)-(C₁₋₁₀-алкил); S(O)-(C₃₋₁₀-циклоалкил); S(O)-(3–7-членный гетероциклоалкил); S(O)₂-(C₁₋₁₀-алкил); S(O)₂-(C₃₋₁₀-циклоалкил); S(O)₂-(3–7-членный гетероциклоалкил); P(O)-(C₁₋₁₀-алкил)₂; P(O)(C₁₋₁₀-алкил)(C₃₋₁₀-циклоалкил); P(O)(C₁₋₁₀-алкил)(3–7-членный гетероциклоалкил); P(O)-(O-C₁₋₁₀-алкил)₂; P(O)(O-C₁₋₁₀-алкил)(O-C₃₋₁₀-циклоалкил); P(O)(O-C₁₋₁₀-алкил)(O-(3–7-членный гетероциклоалкил)); O-C₁₋₁₀-алкил; N(H)(C₁₋₁₀-алкил), N(C₁₋₁₀-алкил)₂; C(O)-C₁₋₁₀-алкил; C(O)-O-C₁₋₁₀-алкил; C(O)-NH₂; C(O)-N(H)(C₁₋₁₀-алкил); C(O)-N(C₁₋₁₀-алкил)₂; O-C₃₋₁₀-циклоалкил; N(H)(C₃₋₁₀-циклоалкил), N(C₁₋₁₀-алкил)(C₃₋₁₀-циклоалкил); C(O)-C₃₋₁₀-циклоалкил; C(O)-O-C₃₋₁₀-циклоалкил; C(O)-N(H)(C₃₋₁₀-циклоалкил); C(O)-N(C₁₋₁₀-алкил)(C₃₋₁₀-циклоалкил); O-3–7-членный гетероциклоалкил; N(H)(3–7-членный гетероциклоалкил), N(C₁₋₁₀-алкил)(3–7-членный гетероциклоалкил); C(O)-3–7-членный гетероциклоалкил; C(O)-O-(3–7-членный гетероциклоалкил); C(O)-N(H)(3–7-членный гетероциклоалкил) или C(O)-N(C₁₋₁₀-алкил)(3–7-членный гетероциклоалкил);
- 10 где C₃₋₁₀-циклоалкил и 3–7-членный гетероциклоалкил могут необязательно быть соединены через C₁₋₆-алкиленовый мостик;
- 15
- 20

- 25 n представляет собой 0, 1, 2 или 3;

где C₁₋₁₀-алкил, C₁₋₄-алкил и C₁₋₆-алкилен в каждом случае независимо друг от друга являются линейными или разветвленными, насыщенными или ненасыщенными;

- 30 где C₁₋₁₀-алкил, C₁₋₄-алкил, C₁₋₆-алкилен, C₃₋₁₀-циклоалкил и 3-7-членный гетероциклоалкил в каждом случае независимо друг от друга являются незамещенными, моно- или полизамещенными одним или более заместителями,

выбранными из F; Cl; Br; I; CN; C₁₋₆-алкила; CF₃; CF₂H; CFH₂; CF₂Cl; CFC₂; C(O)-
 C₁₋₆-алкила; C(O)-OH; C(O)-OC₁₋₆-алкила; C(O)-NH₂; C(O)-N(H)(C₁₋₆-алкила);
 C(O)-N(C₁₋₆-алкила)₂; OH; =O; OCF₃; OCF₂H; OCFH₂; OCF₂Cl; OCFCl₂; O-C₁₋₆-
 алкила; O-C(O)-C₁₋₆-алкила; O-C(O)-O-C₁₋₆-алкила; O-(CO)-N(H)(C₁₋₆-алкила); O-
 5 C(O)-N(C₁₋₆-алкила)₂; O-S(O)₂-NH₂; O-S(O)₂-N(H)(C₁₋₆-алкила); O-S(O)₂-N(C₁₋₆-
 алкила)₂; NH₂; N(H)(C₁₋₆-алкила); N(C₁₋₆-алкила)₂; N(H)-C(O)-C₁₋₆-алкила; N(H)-
 C(O)-O-C₁₋₆-алкила; N(H)-C(O)-NH₂; N(H)-C(O)-N(H)(C₁₋₆-алкила); N(H)-C(O)-
 N(C₁₋₆-алкила)₂; N(C₁₋₆-алкил)-C(O)-C₁₋₆-алкила; N(C₁₋₆-алкил)-C(O)-O-C₁₋₆-алкила;
 N(C₁₋₆-алкил)-C(O)-NH₂; N(C₁₋₆-алкил)-C(O)-N(H)(C₁₋₆-алкила); N(C₁₋₆-алкил)-
 10 C(O)-N(C₁₋₆-алкила)₂; N(H)-S(O)₂OH; N(H)-S(O)₂-C₁₋₆-алкила; N(H)-S(O)₂-O-C₁₋₆-
 алкила; N(H)-S(O)₂-NH₂; N(H)-S(O)₂-N(H)(C₁₋₆-алкила); N(H)-S(O)₂N(C₁₋₆-
 алкила)₂; N(C₁₋₆-алкил)-S(O)₂-OH; N(C₁₋₆-алкил)-S(O)₂-C₁₋₆-алкила; N(C₁₋₆-алкил)-
 S(O)₂-O-C₁₋₆-алкила; N(C₁₋₆-алкил)-S(O)₂-NH₂; N(C₁₋₆-алкил)-S(O)₂-N(H)(C₁₋₆-
 алкила); N(C₁₋₆-алкил)-S(O)₂-N(C₁₋₆-алкила)₂; SCF₃; SCF₂H; SCFH₂; S-C₁₋₆-алкила;
 15 S(O)-C₁₋₆-алкила; S(O)₂-C₁₋₆-алкила; S(O)₂-OH; S(O)₂-O-C₁₋₆-алкила; S(O)₂-NH₂;
 S(O)₂-N(H)(C₁₋₆-алкила); S(O)₂-N(C₁₋₆-алкила)₂; C₃₋₆-циклоалкила; 3-6-членного
 гетероциклоалкила; фенила; 5 или 6-членного гетероарила; O-C₃₋₆-циклоалкила;
 O-(3-6-членного гетероциклоалкила); O-фенила; O-(5 или 6-членного
 гетероарила); C(O)-C₃₋₆-циклоалкила; C(O)-(3-6-членного гетероциклоалкила);
 20 C(O)-фенила; C(O)-(5 или 6-членного гетероарила); S(O)₂-(C₃₋₆-циклоалкила);
 S(O)₂-(3-6-членного гетероциклоалкила); S(O)₂-фенила или S(O)₂-(5 или 6-
 членного гетероарила);

где арил и 5- или 6-членный гетероарил в каждом случае независимо друг от
 друга являются незамещенными или моно- или полизамещенными одним или
 25 более заместителями, выбранными из F; Cl; Br; I; CN; C₁₋₆-алкила; CF₃; CF₂H;
 CFH₂; CF₂Cl; CFC₂; C₁₋₄-алкилен-CF₃; C₁₋₄-алкилен-CF₂H; C₁₋₄-алкилен-CFH₂;
 C(O)-C₁₋₆-алкила; C(O)-OH; C(O)-OC₁₋₆-алкила; C(O)-N(H)(OH); C(O)-NH₂; C(O)-
 N(H)(C₁₋₆-алкила); C(O)-N(C₁₋₆-алкила)₂; OH; OCF₃; OCF₂H; OCFH₂; OCF₂Cl;
 OCFCl₂; O-C₁₋₆-алкила; O-C₃₋₆-циклоалкила; O-(3-6-членного гетероциклоалкила);
 30 NH₂; N(H)(C₁₋₆-алкила); N(C₁₋₆-алкила)₂; N(H)-C(O)-C₁₋₆-алкила; N(C₁₋₆-алкил)-
 C(O)-C₁₋₆-алкила; N(H)-C(O)-NH₂; N(H)-C(O)-N(H)(C₁₋₆-алкила); N(H)-C(O)-N(C₁₋₆-
 алкила)₂; N(C₁₋₆-алкил)-C(O)-N(H)(C₁₋₆-алкила); N(C₁₋₆-алкил)-C(O)-N(C₁₋₆-
 алкила)₂; N(H)-S(O)₂-C₁₋₆-алкила; SCF₃; S-C₁₋₆-алкила; S(O)-C₁₋₆-алкила; S(O)₂-C₁₋₆-

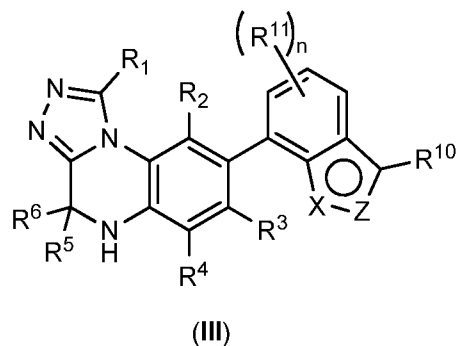
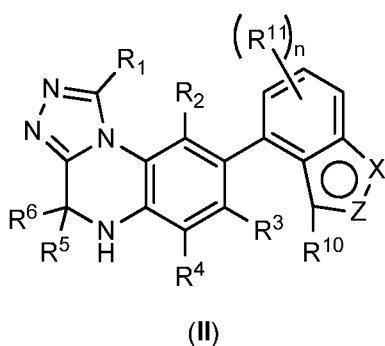
6-алкила; $S(O)_2-NH_2$; $S(O)_2-N(H)(C_{1-6}\text{-алкила})$; $S(O)_2-N(C_{1-6}\text{-алкила})_2$; C_{3-6} -циклоалкила; C_{1-4} -алкилен- C_{3-6} -циклоалкила; 3-6-членного гетероциклоалкила; C_{1-4} -алкилен-(3-6-членного гетероциклоалкила); фенила или 5 или 6-членного гетероарила;

5 в форме свободного соединения или его физиологически приемлемой соли.

2. Соединение по п. 1, где R^5 и R^6 оба представляют собой CH_3 .

3. Соединение по п. 1 или 2, отличающееся тем, что соответствует общей формуле (II) или (III)

10



4. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где X представляет собой NR^7 , и Z представляет собой N или CR^9 .

15

5. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R^1 представляет собой H; C_{1-6} -алкил; C_{3-6} -циклоалкил; 3-6-членный гетероциклоалкил; фенил или 5- или 6-членный гетероарил; где C_{3-6} -циклоалкил, 3-6-членный гетероциклоалкил, фенил и 5 или 6-членный гетероарил может необязательно быть соединен через C_{1-4} -алкиленовый мостик.

20

6. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R^2 представляет собой H; F; Cl; Br; CN; C_{1-6} -алкил; C_{3-6} -циклоалкил; O- C_{1-6} -алкил; $C(O)-NH_2$; $C(O)-N(H)(C_{1-6}\text{-алкил})$; $C(O)-N(C_{1-6}\text{-алкил})_2$; $C(O)-N(H)(C_{3-6}\text{-циклоалкил})$ или $C(O)-N(C_{1-6}\text{-алкил})(C_{3-6}\text{-циклоалкил})$;

25

где C_{3-6} -циклоалкил может необязательно быть соединен через C_{1-4} -алкиленовый мостик; и/или

R^3 представляет собой H; F; Cl; Br; CN; C_{1-6} -алкил; C_{3-6} -циклоалкил; O- C_{1-6} -алкил; C(O)-NH₂; C(O)-N(H)(C_{1-6} -алкил); C(O)-N(C_{1-6} -алкил)₂; C(O)-N(H)(C_{3-6} -циклоалкил) или C(O)-N(C_{1-6} -алкил)(C_{3-6} -циклоалкил);

где C_{3-6} -циклоалкил может необязательно быть соединен через C_{1-4} -алкиленовый мостик.

7. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R^7 представляет собой H.

8. Соединение по любому из пп. 1–6, где R^7 представляет собой L- R^8 ; где

L представляет собой связь; S(O); S(O)₂; C_{1-4} -алкилен; C(O); C_{1-4} -алкилен-C(O); C(O)-O; C_{1-4} -алкилен-C(O)-O; C_{1-4} -алкилен-N(H)-C(O) или C_{1-4} -алкилен-N(H)-C(O)-O;

R^8 представляет собой C_{1-6} -алкил; C_{3-6} -циклоалкил или 3–6-членный гетероциклоалкил;

где C_{3-6} -циклоалкил и 3–6-членный гетероциклоалкил могут необязательно быть соединены через C_{1-4} -алкиленовый мостик.

9. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где

R^9 представляет собой H; F; CN; метил; этил; н-пропил; 2-пропил; CF₃; CH₂CF₃; CHF₂; CH₂CHF₂; CH₂F; CH₂CH₂F; S(O)-CH₃; S(O)-CH₂CH₃; S(O)-CH₂CH₂CH₃; S(O)-CH(CH₃)₂; S(O)₂-CH₃; S(O)₂-CH₂CH₃; S(O)₂-CH₂CH₂CH₃ или S(O)₂-CH(CH₃)₂.

10. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где

R^{10} представляет собой H; F; Cl; Br; CN; C_{1-6} -алкил; C_{3-6} -циклоалкил; 3-6-членный гетероциклоалкил; P(O)-(C₁₋₆-алкил)₂; P(O)(C₁₋₆-алкил)(C₃₋₆-циклоалкил); P(O)(C₁₋₆-алкил)(3-6-членный гетероциклоалкил) P(O)-(O-C₁₋₆-алкил)₂; P(O)(O-C₁₋₆-алкил)(O-C₃₋₆-циклоалкил); P(O)(O-C₁₋₆-алкил)(O-(3-6-членный гетероциклоалкил)).

11. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где

R^{11} представляет собой F; Cl; Br; I; CN; C_{1-6} -алкил или O- C_{1-6} -алкил;

и/или

n представляет собой 0, 1 или 2.

5 12. Соединение по любому из предыдущих пунктов, выбранное из группы, состоящей из:

- 38** 8-(3-Циклопропил-5-фтор-1H-индол-7-ил)-6-фтор-1,4,4,9-тетраметил-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин
- 48** 9-Этил-6-фтор-8-(6-фтор-1-метилсульфонил-1H-индол-4-ил)-1,4,4-триметил-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин
- 49** 9-Этил-6-фтор-1,4,4-триметил-8-(1-метилсульфонил-1H-индол-4-ил)-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин
- 53** 9-Этил-6-фтор-8-(6-фтор-1-метилсульфонил-1H-индазол-4-ил)-1,4,4-триметил-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин
- 54** 6-Фтор-8-[6-фтор-1-(2-метокси-этил)-1H-индол-4-ил]-9-метокси-1,4,4-триметил-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин
- 55** 2-[6-Фтор-4-(6-фтор-9-метокси-1,4,4-триметил-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин-8-ил)-1H-индол-1-ил]-EtOH
- 56** 6-Фтор-8-(6-фтор-1-метилсульфонил-1H-индол-4-ил)-9-метокси-1,4,4-триметил-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин
- 57** 6-Фтор-9-метокси-1,4,4-триметил-8-(1-метилсульфонил-1H-индол-4-ил)-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин
- 58** 8-[1-(2,2-Дифтор-этил)-6-фтор-1H-индол-4-ил]-6-фтор-9-метокси-1,4,4-триметил-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин
- 59** 1-Циклопропил-6-фтор-8-(6-фтор-1-метилсульфонил-1H-индол-4-ил)-9-метокси-4,4-диметил-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин
- 60** 1-Циклопропил-6-фтор-9-метокси-4,4-диметил-8-(1-метилсульфонил-1H-индол-4-ил)-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин
- 61** 2-[4-(1-Циклопропил-6-фтор-9-метокси-4,4-диметил-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин-8-ил)-6-фтор-1H-индол-1-ил]-EtOH

- 62** 1-Циклопропил-6-фтор-8-(5-фтор-3-метил-1Н-индол-7-ил)-9-метокси-4,4-диметил-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин
- 63** 1-Циклопропил-6-фтор-8-(6-фтор-1-метилсульфонил-1Н-индол-4-ил)-4,4,9-триметил-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин
- 64** 1-Циклопропил-6-фтор-4,4,9-триметил-8-(1-метилсульфонил-1Н-индол-4-ил)-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин
- 65** 2-[4-(1-Циклопропил-6-фтор-4,4,9-триметил-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин-8-ил)-6-фтор-1Н-индол-1-ил]-EtOH
- 66** 1-Циклопропил-6-фтор-8-(5-фтор-3-метил-1Н-индол-7-ил)-4,4,9-триметил-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин
- 300** 6-Фтор-8-[1-(2-метокси-этил)-1Н-индол-4-ил]-1,4,4,9-тетраметил-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин
- 301** 2-[4-(6-Фтор-1,4,4,9-тетраметил-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин-8-ил)-1Н-индол-1-ил]-EtOH
- 304** 6-Фтор-1,4,4,9-тетраметил-8-(1-метил-1Н-индазол-4-ил)-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин
- 305** 8-(1-Циклопропил-1Н-индол-4-ил)-6-фтор-1,4,4,9-тетраметил-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин
- 308** 1-Этил-6-фтор-4,4,9-триметил-8-(1-метилсульфонил-1Н-индол-4-ил)-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин
- 316** 1-Этил-6-фтор-8-(5-фтор-3-метил-1Н-индол-7-ил)-4,4,9-триметил-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин
- 322** 1-Этил-6-фтор-8-[1-(2-метокси-этил)-1Н-индол-4-ил]-4,4,9-триметил-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин
- 323** 1-Этил-6-фтор-8-(6-фтор-1-метилсульфонил-1Н-индол-4-ил)-4,4,9-триметил-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин
- 326** 8-[1-(2,2-Дифтор-этил)-1Н-индол-4-ил]-6-фтор-1,4,4,9-тетраметил-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин
- 340** 6-Фтор-8-(6-фтор-1-метилсульфонил-1Н-индазол-4-ил)-1,4,4,9-тетраметил-

- 5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин
- 349** 6-Фтор-8-[1-(фтор-метилсульфонил)-1Н-индол-4-ил]-1,4,4,9-тетраметил-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин
- 350** 8-[1-(Этилсульфонил)-1Н-индол-4-ил]-6-фтор-1,4,4,9-тетраметил-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин
- 352** 6-Фтор-1,4,4,9-тетраметил-8-(3-метил-1Н-индазол-7-ил)-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин
- 355** 1-Этил-6-фтор-4,4,9-триметил-8-(3-метил-1Н-индол-7-ил)-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин
- 366** 6-Фтор-8-[1-(изопропилсульфонил)-1Н-индол-4-ил]-1,4,4,9-тетраметил-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин
- 374** 1-Этил-6-фтор-8-(6-фтор-1-метилсульфонил-1Н-индазол-4-ил)-4,4,9-триметил-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин
- 375** [2-[4-(6-Фтор-1,4,4,9-тетраметил-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин-8-ил)-1Н-индол-1-ил]-этил]-диметил-амин
- 378** 6-Фтор-1,4,4,9-тетраметил-8-(1-метилсульфонил-1Н-индазол-4-ил)-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин
- 389** 1-Этил-6-фтор-4,4,9-триметил-8-(1-метилсульфонил-1Н-индазол-4-ил)-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин
- 391** 8-[1-(Циклопропилсульфонил)-1Н-индол-4-ил]-6-фтор-1,4,4,9-тетраметил-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин
- 446** 8-[1-(Этилсульфонил)-6-фтор-1Н-индол-4-ил]-6,7-дифтор-1,4,4,9-тетраметил-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин
- 447** 6,7-Дифтор-8-(6-фтор-1-метилсульфонил-1Н-индол-4-ил)-1,4,4,9-тетраметил-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин
- 448** 6,7-Дифтор-1,4,4,9-тетраметил-8-(1-метилсульфонил-1Н-индол-4-ил)-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин
- 449** 2-[4-(6,7-Дифтор-1,4,4,9-тетраметил-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин-8-ил)-6-фтор-1Н-индол-1-ил]-EtOH

- 450 8-(1-Циклопропил-1Н-индол-4-ил)-6-фтор-1,4,4-триметил-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин-9-карбонитрил
- 451 6,7-Дифтор-1,4,4,9-тетраметил-8-(1-метилсульфонил-1Н-индазол-4-ил)-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин
- 452 6,7-Дифтор-8-(6-фтор-1-метилсульфонил-1Н-индазол-4-ил)-1,4,4,9-тетраметил-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин
- 453 [6-Фтор-8-(6-фтор-1-метилсульфонил-1Н-индол-4-ил)-1,4,4-триметил-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин-9-ил]-MeOH
- 454 6-Хлор-8-(5-фтор-3-метил-1Н-индол-7-ил)-1,4,4,9-тетраметил-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин
- 455 9-(Дифтор-метил)-6-фтор-8-(6-фтор-1-метилсульфонил-1Н-индол-4-ил)-1,4,4-триметил-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин
- 456 6-Хлор-1,4,4,9-тетраметил-8-(1-метилсульфонил-1Н-индол-4-ил)-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин
- 457 6-Хлор-8-(6-фтор-1-метилсульфонил-1Н-индол-4-ил)-1,4,4,9-тетраметил-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин
- 458 6-Хлор-1,4,4,9-тетраметил-8-(1-метилсульфонил-1Н-индазол-4-ил)-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин
- 459 9-(Дифтор-метил)-6-фтор-1,4,4-триметил-8-(1-метилсульфонил-1Н-индол-4-ил)-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин
- 460 9-(Дифтор-метил)-8-[1-(этилсульфонил)-6-фтор-1Н-индол-4-ил]-6-фтор-1,4,4-триметил-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин
- 461 9-(Дифтор-метил)-8-[1-(этилсульфонил)-1Н-индол-4-ил]-6-фтор-1,4,4-триметил-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин
- 462 9-(Дифтор-метил)-6-фтор-8-(5-фтор-3-метил-1Н-индол-7-ил)-1,4,4-триметил-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин
- 463 2-[4-(6-Хлор-1,4,4,9-тетраметил-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин-8-ил)-6-фтор-1Н-индол-1-ил]-EtOH
- 464 2-[4-(9-Этил-6-фтор-1,4,4-триметил-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин-8-

ил)-6-фтор-1H-индол-1-ил]-EtOH

- 465** 6-Фтор-8-(6-фтор-1H-индол-4-ил)-1,4,4,9-тетраметил-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин
- 466** 9-(Дифтор-метил)-6-фтор-1,4,4-триметил-8-(3-метил-1H-индазол-7-ил)-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин
- 467** 9-Циклопропил-6-фтор-8-(6-фтор-1-метилсульфонил-1H-индазол-4-ил)-1,4,4-триметил-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин
- 468** 6-Фтор-8-(1H-индол-4-ил)-1,4,4,9-тетраметил-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин
- 469** 6-Фтор-8-(1H-индол-4-ил)-9-метокси-1,4,4-триметил-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин
- 470** 6-Фтор-8-(6-фтор-1H-индол-4-ил)-9-метокси-1,4,4-триметил-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин
- 471** 9-Циклопропил-6-фтор-8-(6-фтор-1-метилсульфонил-1H-индол-4-ил)-1,4,4-триметил-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин
- 472** 9-Циклопропил-6-фтор-1,4,4-триметил-8-(3-метил-1H-индол-7-ил)-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин
- 473** 6-Фтор-9-метокси-1,4,4-триметил-8-[6-(трифторметил)-1H-индол-4-ил]-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин
- 474** 9-Циклопропил-6-фтор-1,4,4-триметил-8-(1-метилсульфонил-1H-индол-4-ил)-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин
- 475** 6-Фтор-1,4,4,9-тетраметил-8-(6-метил-1-метилсульфонил-1H-индол-4-ил)-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин
- 476** 6-Фтор-9-метокси-1,4,4-триметил-8-(6-метил-1-метилсульфонил-1H-индол-4-ил)-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин
- 477** 4-(6-Фтор-1,4,4,9-тетраметил-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин-8-ил)-1H-индол-6-карбонитрил
- 478** 8-(3-Циклопропил-5-фтор-1H-индол-7-ил)-6-фтор-9-метокси-1,4,4-триметил-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин

- 479 [8-[1-(Этилсульфонил)-6-фтор-1Н-индол-4-ил]-6-фтор-1,4,4-триметил-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин-9-ил]-метил-амин
- 480 2-[6-Фтор-4-(6-фтор-1,4,4-триметил-9-метиламино-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин-8-ил)-1Н-индол-1-ил]-EtOH
- 481 [8-(1-Циклопропил-1Н-индол-4-ил)-6-фтор-1,4,4-триметил-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин-9-ил]-метил-амин
- 482 6-Хлор-9-метокси-1,4,4-триметил-8-(1-метилсульфонил-1Н-индол-4-ил)-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин
- 483 6-Хлор-8-(6-фтор-1-метилсульфонил-1Н-индол-4-ил)-9-метокси-1,4,4-триметил-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин
- 484 6-Фтор-1,4,4,9-тетраметил-8-(1-метил-1Н-индол-4-ил)-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин
- 485 6-Фтор-9-метокси-1,4,4-триметил-8-(1-метил-1Н-индол-4-ил)-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин
- 486 [6-Фтор-8-(6-фтор-1-метилсульфонил-1Н-индол-4-ил)-1,4,4-триметил-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин-9-ил]-метил-амин
- 487 [6-Фтор-8-(5-фтор-3-метил-1Н-индол-7-ил)-1,4,4-триметил-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин-9-ил]-метил-амин
- 488 6-Хлор-8-(6-фтор-1Н-индол-4-ил)-9-метокси-1,4,4-триметил-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин
- 489 6-Фтор-8-(7-фтор-1Н-индазол-4-ил)-9-метокси-1,4,4-триметил-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин
- 490 6-Фтор-8-(7-фтор-1Н-индол-4-ил)-1,4,4,9-тетраметил-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин
- 491 8-[1-(Циклопропил-метилсульфонил)-1Н-индол-4-ил]-6-фтор-1,4,4,9-тетраметил-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин
- 492 6-Фтор-9-метокси-1,4,4-триметил-8-[1-метилсульфонил-6-(трифторметил)-1Н-индол-4-ил]-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин
- 493 6-Хлор-8-(6-фтор-1-метилсульфонил-1Н-индазол-4-ил)-9-метокси-1,4,4-

- триметил-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин
- 494** 6-Фтор-8-(7-фтор-1Н-индол-4-ил)-9-метокси-1,4,4-триметил-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин
- 495** 6-Фтор-8-(6-фтор-1Н-индазол-4-ил)-9-метокси-1,4,4-триметил-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин
- 496** 6-Фтор-8-(6-фтор-1Н-индазол-4-ил)-1,4,4,9-тетраметил-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин
- 497** 8-[1-(Циклопропил-метилсульфонил)-6-фтор-1Н-индол-4-ил]-6-фтор-1,4,4,9-тетраметил-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин
- 498** 6,7-Дифтор-8-(6-фтор-1-метилсульфонил-1Н-индол-4-ил)-9-метокси-1,4,4-триметил-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин
- 499** 6,7-Дифтор-9-метокси-1,4,4-триметил-8-(1-метилсульфонил-1Н-индол-4-ил)-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин
- 500** 6,7-Дифтор-1,4,4-триметил-8-(1-метилсульфонил-1Н-индол-4-ил)-9-(трифторметил)-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин
- 501** 6,7-Дифтор-8-(6-фтор-1-метилсульфонил-1Н-индазол-4-ил)-9-метокси-1,4,4-триметил-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин
- 502** 6-Хлор-7-фтор-1,4,4,9-тетраметил-8-(1-метилсульфонил-1Н-индол-4-ил)-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин
- 503** 6-Хлор-7-фтор-8-(6-фтор-1-метилсульфонил-1Н-индол-4-ил)-1,4,4,9-тетраметил-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин
- 504** 6-Фтор-8-(1Н-индазол-4-ил)-1,4,4,9-тетраметил-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин
- 505** 8-[1-(Циклопропилсульфонил)-1Н-индол-4-ил]-6-фтор-9-метокси-1,4,4-триметил-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин
- 506** 8-(6-Хлор-1Н-индол-4-ил)-6-фтор-1,4,4,9-тетраметил-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин
- 507** 6-Фтор-1,4,4,9-тетраметил-8-[6-(трифторметил)-1Н-индазол-4-ил]-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин

- 508** 6-Хлор-7-фтор-8-(5-фтор-3-метил-1Н-индол-7-ил)-1,4,4,9-тетраметил-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин
- 509** 6-Хлор-7-фтор-1,4,4,9-тетраметил-8-(1-метилсульфонил-1Н-индазол-4-ил)-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин
- 510** 6-Хлор-7-фтор-8-(6-фтор-1-метилсульфонил-1Н-индазол-4-ил)-1,4,4,9-тетраметил-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин
- 511** 8-(1-Циклопропил-1Н-индол-4-ил)-6-фтор-9-метокси-1,4,4-триметил-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин
- 512** 6,7-Дифтор-8-(1Н-индол-4-ил)-1,4,4,9-тетраметил-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин
- 513** 6,7-Дифтор-1,4,4,9-тетраметил-8-(3-метил-1Н-индол-7-ил)-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин
- 514** 6,7-Дифтор-8-(5-фтор-3-метил-1Н-индол-7-ил)-1,4,4,9-тетраметил-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин
- 515** 6-Фтор-8-(5-фтор-1Н-индол-7-ил)-9-метокси-1,4,4-триметил-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин
- 516** 6,7-Дифтор-8-(6-фтор-1Н-индол-4-ил)-1,4,4-триметил-9-(трифторметил)-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин
- 517** 6-Фтор-8-(7-фтор-1Н-индазол-4-ил)-1,4,4,9-тетраметил-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин
- 518** 6,7-дифтор-8-(6-фтор-1-метилсульфонил-1Н-индол-4-ил)-1,4,4-триметил-9-(трифторметил)-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин
- 519** 6,7-Дифтор-8-(6-фтор-1-метилсульфонил-1Н-индазол-4-ил)-1,4,4-триметил-9-(трифторметил)-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин
- 520** 4-(6,7-Дифтор-1,4,4,9-тетраметил-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин-8-ил)-1Н-индол-7-карбонитрил
- 521** 6,7-Дифтор-8-(6-фтор-1-метил-1Н-индол-4-ил)-1,4,4,9-тетраметил-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин
- 522** 6,7-Дифтор-8-(6-метокси-1-метилсульфонил-1Н-индол-4-ил)-1,4,4,9-

тетраметил-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин

523 6-Фтор-8-(6-метокси-1-метилсульфонил-1Н-индол-4-ил)-1,4,4,9-тетраметил-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин

524 6-Фтор-9-метокси-8-(6-метокси-1-метилсульфонил-1Н-индол-4-ил)-1,4,4-триметил-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин

525 7-Хлор-6-фтор-8-(6-фтор-1-метилсульфонил-1Н-индазол-4-ил)-1,4,4,9-тетраметил-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин

526 7-Хлор-6-фтор-8-(5-фтор-3-метил-1Н-индол-7-ил)-1,4,4,9-тетраметил-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин

527 7-Хлор-6-фтор-1,4,4,9-тетраметил-8-(1-метилсульфонил-1Н-индазол-4-ил)-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин

в форме свободного соединения или его физиологически приемлемой соли.

13. Лекарственная форма, содержащая соединение по любому из пп. 1–12.

5

14. Соединение по любому из пп. 1–12 для применения при лечении и/или профилактике боли и/или воспаления.

15. Соединение по п. 14 для применения в лечении и/или профилактике воспалительной боли.

10