

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202190879 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2021.08.16

(51) Int. Cl. A61K 31/519 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2019.09.27

(54) МОДУЛЯТОРЫ ИОННЫХ КАНАЛОВ

(31) 62/738,508

(32) 2018.09.28

(33) US

(86) PCT/US2019/053467

(87) WO 2020/069322 2020.04.02

(71) Заявитель:
ПРАКСИС ПРЕСИЖН МЕДСИНЗ,
ИНК. (US)

(72) Изобретатель:

Редди Киран, Мартинес Ботелья
Габриэль (US), Гриффин Эндрю Марк
(CA), Маррон Брайан Эдвард (US)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

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

202190879

A1

A1

202190879

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-568341ЕА/061

МОДУЛЯТОРЫ ИОННЫХ КАНАЛОВ

ПЕРЕКРЕСТНЫЕ ССЫЛКИ НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

Данная заявка заявляет приоритет и преимущество по предварительной заявке на патент США Номер 62/738508, поданной 28 сентября 2018 г., которая в полном объеме включена в данный документ посредством ссылки.

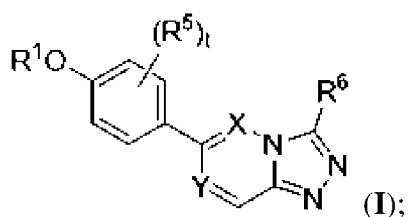
УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

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

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

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

В одном аспекте данного изобретения предложено соединение, имеющее Формулу I:



или его фармацевтически приемлемую соль, где

X и Y , каждый независимо, представляют собой CR^d или N ;

R^1 представляет собой R^3 R^2 R^4 , CF_3 , моноциклический C_{3-6} циклоалкил или 4-7-членный моноциклический гетероцикл, где указанные циклоалкил и гетероцикл необязательно замещены одним или более R^a ;

R^2 представляет собой водород, C_{1-4} галогеналкил или моноциклический C_{3-6} циклоалкил, необязательно замещенный одним или более R^b ;

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

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

R^5 представляет собой галоген, C_{3-6} циклоалкил или C_{1-4} алкил необязательно замещенный $O-C_{1-4}$ алкилом или $O-C_{3-6}$ циклоалкилом;

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

t равно 1 или 2;

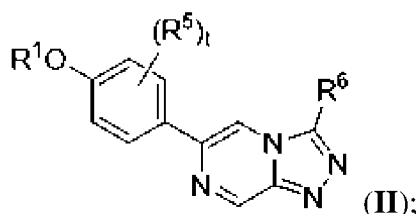
R^a и R^b каждый независимо, выбраны из галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} алкокси и C_{1-4} галогеналкокси,

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

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

В другом аспекте данное раскрытие обеспечивает соединение, имеющее Формулу

II:



или его фармацевтически приемлемую соль, где

R^1 представляет собой $R^3R^4R^2$, CF_3 , моноциклический C_{3-6} циклоалкил или 4-7-членный моноциклический гетероцикл, где указанные циклоалкил и гетероцикл необязательно замещены одним или более R^a ;

R^2 представляет собой водород, C_{1-4} галогеналкил или моноциклический C_{3-6} циклоалкил, необязательно замещенный одним или более R^b ;

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

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

R^5 представляет собой галоген, C_{3-6} циклоалкил или C_{1-4} алкил необязательно замещенный $O-C_{1-4}$ алкилом или $O-C_{3-6}$ циклоалкилом;

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

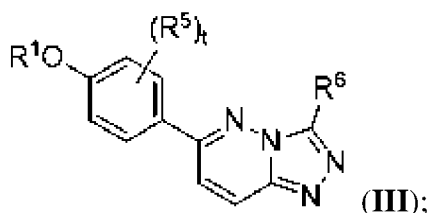
t равно 1 или 2;

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

R^c представляет собой C_{1-4} алкил, необязательно замещенный C_{3-6} циклоалкилом или фенилом, или C_{3-6} циклоалкилом.

В другом аспекте данное раскрытие обеспечивает соединение, имеющее Формулу

III:



или его фармацевтически приемлемую соль, где

R^1 представляет собой $\begin{matrix} \diagup \\ R^2 \\ \diagdown \end{matrix} \begin{matrix} R^3 \\ R^4 \end{matrix}$, CF_3 , моноциклический C_{3-6} циклоалкил или 4-7-членный моноциклический гетероцикл, где указанные циклоалкил и гетероцикл необязательно замещены одним или более R^a ;

R^2 представляет собой водород, C_{1-4} галогеналкил или моноциклический C_{3-6} циклоалкил, необязательно замещенный одним или более R^b ;

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

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

R^5 представляет собой галоген, C_{3-6} циклоалкил или C_{1-4} алкил необязательно замещенный $O-C_{1-4}$ алкилом или $O-C_{3-6}$ циклоалкилом;

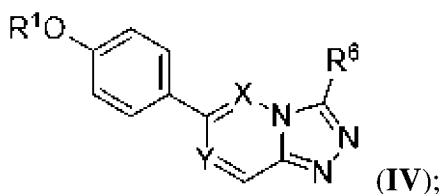
R^6 представляет собой C_{1-4} алкил или C_{1-4} галогеналкил, где каждый C_{1-4} алкил или C_{1-4} галогеналкил замещен OR^c ;

t равно 1 или 2;

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

R^c представляет собой C_{1-4} алкил, необязательно замещенный C_{3-6} циклоалкилом или фенилом, или C_{3-6} циклоалкилом.

В другом аспекте данное раскрытие обеспечивает соединение, имеющее Формулу IV:



или его фармацевтически приемлемую соль, где

X и Y , каждый независимо, представляют собой CR^d или N ;

R^1 представляет собой $\begin{matrix} \diagup \\ R^2 \\ \diagdown \end{matrix} \begin{matrix} R^3 \\ R^4 \end{matrix}$, CF_3 , моноциклический C_{3-6} циклоалкил или 4-7-членный моноциклический гетероцикл, где указанные циклоалкил и гетероцикл необязательно замещены одним или более R^a ;

R^2 представляет собой водород, C_{1-4} галогеналкил или моноциклический C_{3-6} циклоалкил, необязательно замещенный одним или более R^b ;

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

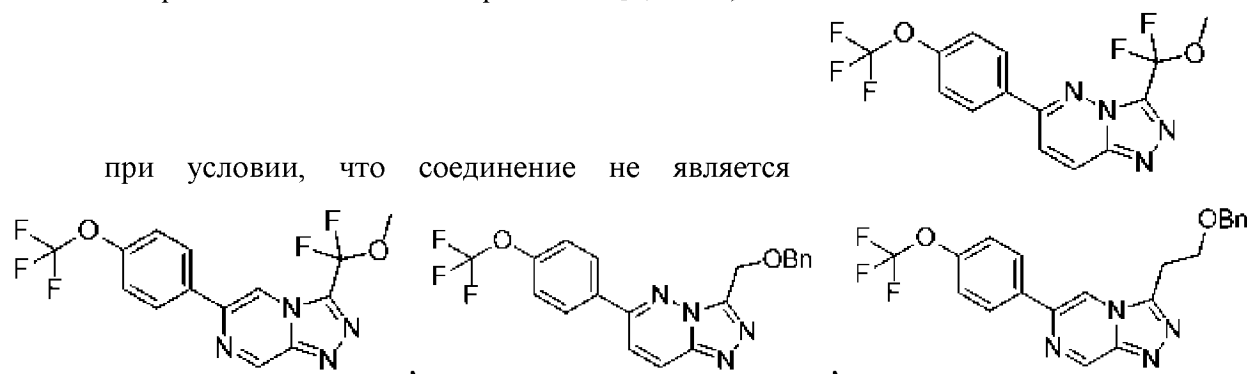
R^4 представляет собой водород или C_{1-4} алкил;

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

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

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

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



или его фармацевтически приемлемой солью.

Также в данном документе предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение, раскрытое в данном документе (например, соединение формулы I, II, III или IV) или его фармацевтически приемлемую соль; и фармацевтически приемлемый носитель.

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

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

В некоторых вариантах осуществления состояние выбирают из группы, состоящей из эпилептической энцефалопатии, эпилептической энцефалопатии с мутациями SCN1A, SCN2A, SCN8A, ранней детской эпилептической энцефалопатии, синдрома Драве,

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

В другом аспекте в данном документе предложен способ лечения неврологического расстройства или психического расстройства, причем способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, соединения, раскрытого в данном документе (например, соединения Формулы, I, II, III, или IV), или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции, раскрытых в данном документе.

В другом аспекте в данном документе предложен способ лечения боли, причем способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, соединения, раскрытого в данном документе (например, соединения Формулы, I, II, III, или IV), или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции, раскрытых в данном документе.

Другие цели и преимущества станут очевидными для специалистов в данной области техники из рассмотрения последующего **подробного описания, примеров, и формулы изобретения.**

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

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

Определения

Химические определения

Определения конкретных функциональных групп и химические термины описаны более подробно ниже. Химические элементы идентифицируются в соответствии с Периодической таблицей элементов, версией CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed., внутри обложки, и конкретные функциональные группы обычно определяются, как описано в ней. Кроме того, общие принципы органической химии, а также конкретные

функциональные группы и реакционная способность, описаны в Thomas Sorrell, Organic Chemistry, University Science Books, Sausalito, 1999; Smith and March, March Advanced Organic Chemistry, 5-е изд., John Wiley & Sons, Inc., Нью-Йорк, 2001; Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, Inc., Нью-Йорк, 1989; и Carruthers, Some Modern Methods of Organic Synthesis, 3-е изд., Cambridge University Press, Кембридж, 1987.

Соединения, описанные в данном документе, могут содержать один или несколько асимметричных центров и, следовательно, могут существовать в различных изомерных формах, например энантиомерах и/или диастереомерах. Например, описанные в данном документе соединения могут быть в форме индивидуального энантиомера, диастереомера или геометрического изомера или могут быть в форме смеси стереоизомеров, включая рацемические смеси и смеси, обогащенные одним или несколькими стереоизомерами. Изомеры могут быть выделены из смесей способами, известными специалистам в данной области, включая хиральную жидкостную хроматографию высокого давления (ВЭЖХ) и образование и кристаллизацию хиральных солей; или предпочтительные изомеры могут быть получены асимметричным синтезом. См., например, Jacques et al., Enantiomers, Racemates and Resolutions (Wiley Interscience, New York, 1981); Wilen et al., Tetrahedron 33:2725 (1977); Eliel, Stereochemistry of Carbon Compounds (McGraw-Hill, NY, 1962); и Wilen, Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions p. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972). Изобретение дополнительно охватывает соединения, описанные в данном документе как отдельные изомеры, по существу, свободные от других изомеров и, альтернативно, в виде смесей различных изомеров.

Как используется в данном документе, чистое энантиомерное соединение по существу не содержит других энантиомеров или стереоизомеров соединения (*то есть*, в энантиомерном избытке). Другими словами, «S» форма соединения по существу свободна от «R» формы соединения и, таким образом, находится в энантиомерном избытке формы «R». Термин «энантиомерно чистый» или «чистый энантиомер» означает, что соединение содержит более чем 75 мас.%, более чем 80 мас.%, более чем 85 мас.%, более чем 90 мас.%, более чем 91 мас.%, более чем 92 мас.%, более чем 93 мас.%, более чем 94 мас.%, более чем 95 мас.%, более чем 96 мас.%, более чем 97 мас.%, более чем 98 мас.%, более чем 98,5 мас.%, более чем 99 мас.%, более чем 99,2 мас.%, более чем 99,5 мас.%, более чем 99,6 мас.%, более чем 99,7 мас.%, более чем 99,8 мас.%, или более чем 99,9 мас.% энантиомера. В некоторых вариантах осуществления массы основаны на общей массе всех энантиомеров или стереоизомеров соединения.

В композициях, представленных в данном документе, энантиомерно чистое соединение может присутствовать с другими активными или неактивными ингредиентами. Например, фармацевтическая композиция, содержащая энантиомерно чистое R-соединение, может содержать, например, примерно 90% вспомогательного вещества и около 10% энантиомерно чистого R-соединения. В некоторых вариантах осуществления, энантиомерно чистое R-соединение в таких композициях может

содержать, например, по меньшей мере около 95 мас.% R-соединения и не более около 5 мас.% S-соединения от общей массы соединения. Например, фармацевтическая композиция, содержащая энантимерно чистое S-соединение, может содержать, например, около 90% вспомогательного вещества и около 10% энантимерно чистого S-соединения. В некоторых вариантах осуществления энантимерно чистое S-соединение в таких композициях может содержать, например, по меньшей мере около 95 мас.% S-соединения и не более около 5 мас.% R-соединения от общей массы соединения. В некоторых вариантах осуществления активный ингредиент может быть составлен с небольшим количеством или без вспомогательного вещества или носителя.

Соединение, описанное в данном документе, может также включать одну или несколько изотопных замен. Например, Н может находиться в любой изотопной форме, включая ^1H , ^2H (D или дейтерий) и ^3H (Т или тритий); С может быть в любой изотопной форме, включая ^{12}C , ^{13}C и ^{14}C ; О может быть в любой изотопной форме, включая ^{16}O и ^{18}O , F может быть в любой изотопной форме, включая ^{18}F и ^{19}F ; и тому подобное.

Следующие термины предназначены для того, чтобы иметь значения, представленные ниже, и полезны для понимания описания и предполагаемого объема настоящего изобретения. При описании изобретения, которое может включать соединения и его фармацевтически приемлемые соли, фармацевтические композиции, содержащие подобные соединения, и способы применения подобных соединений и композиций, следующие термины, если они присутствуют, имеют следующие значения, если не указано иное. Также следует понимать, что при описании в данном документе любой из фрагментов, определенных ниже, может быть замещен множеством заместителей, и что соответствующие определения предназначены для включения таких замещенных фрагментов в их объем, как изложено ниже. Если не указано иное, термин «замещенный» следует определять, как изложено ниже. Следует также понимать, что термины «группы» и «радикалы» могут считаться взаимозаменяемыми при использовании в данном документе. Формы единственного числа объекта могут включать в себя соответствующие формы множественного числа (*т.е.* по меньшей мере одного) объекта. В качестве примера «аналог» означает один аналог или более одного аналога.

Когда указан диапазон значений, он должен охватывать каждое значение и субдиапазон в пределах диапазона. Например, «C₁₋₆ алкил» предназначен для охвата C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₁₋₆, C₁₋₅, C₁₋₄, C₁₋₃, C₁₋₂, C₂₋₆, C₂₋₅, C₂₋₄, C₂₋₃, C₃₋₆, C₃₋₅, C₃₋₄, C₄₋₆, C₄₋₅, and C₅₋₆ алкила.

В контексте данного документа «алкил» относится к радикалу неразветвленной или разветвленной насыщенной углеводородной группы, которая, например, имеет 1 до 20 атомов углерода («C₁₋₂₀ алкил»). В некоторых вариантах осуществления алкильная группа имеет от 1 до 10 атомов углерода («C₁₋₁₀ алкил»). В некоторых вариантах осуществления алкильная группа имеет от 1 до 9 атомов углерода («C₁₋₉ алкил»). В некоторых вариантах осуществления алкильная группа имеет от 1 до 8 атомов углерода («C₁₋₈ алкил»). В некоторых вариантах осуществления алкильная группа имеет от 1 до 7 атомов углерода

(«C₁₋₇ алкил»). В некоторых вариантах осуществления алкильная группа имеет от 1 до 6 атомов углерода («C₁₋₆ алкил»). В некоторых вариантах осуществления алкильная группа имеет от 1 до 5 атомов углерода («C₁₋₅ алкил»). В некоторых вариантах осуществления алкильная группа имеет от 1 до 4 атомов углерода («C₁₋₄ алкил»). В некоторых вариантах осуществления алкильная группа имеет от 1 до 3 атомов углерода («C₁₋₃ алкил»). В некоторых вариантах осуществления алкильная группа имеет от 1 до 2 атомов углерода («C₁₋₂ алкил»). В некоторых вариантах осуществления алкильная группа имеет 1 атом углерода («C₁ алкил»). Примеры C₁₋₆ алкильных групп включают метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, пентил, гексил и тому подобное.

В контексте данного документа «алкенил» относится к радикалу углеводородной группы с неразветвленной или разветвленной цепью, имеющему от 2 до 20 атомов углерода, одну или несколько двойных углерод-углеродных связей (например, 1, 2, 3 или 4 двойные углерод-углеродные связи) и, необязательно, одну или несколько тройных углерод-углеродных связей (например, 1, 2, 3 или 4 тройные углерод-углеродные связи) («C₂₋₂₀ алкенил»). В некоторых вариантах осуществления алкенил не содержит тройных связей. В некоторых вариантах осуществления алкенильная группа имеет от 2 до 10 атомов углерода («C₂₋₁₀ алкенил»). В некоторых вариантах осуществления алкенильная группа имеет от 2 до 9 атомов углерода («C₂₋₉ алкенил»). В некоторых вариантах осуществления алкенильная группа имеет от 2 до 8 атомов углерода («C₂₋₈ алкенил»). В некоторых вариантах осуществления алкенильная группа имеет от 2 до 7 атомов углерода («C₂₋₇ алкенил»). В некоторых вариантах осуществления алкенильная группа имеет от 2 до 6 атомов углерода («C₂₋₆ алкенил»). В некоторых вариантах осуществления алкенильная группа имеет от 2 до 5 атомов углерода («C₂₋₅ алкенил»). В некоторых вариантах осуществления алкенильная группа имеет от 2 до 4 атомов углерода («C₂₋₄ алкенил»). В некоторых вариантах осуществления алкенильная группа имеет от 2 до 3 атомов углерода («C₂₋₃ алкенил»). В некоторых вариантах осуществления алкенильная группа имеет 2 атома углерода («C₂ алкенил»). Одна или более углерод-углеродных двойных связей могут быть внутренними (такими как в 2-бутенил) или концевыми (такими как в 1-бутенил). Примеры C₂₋₄ алкенильных групп включают этенил(C₂), 1-пропенил (C₃), 2-пропенил (C₃), 1-бутенил (C₄), 2-бутенил (C₄), бутаденил (C₄) и тому подобные. Примеры C₂₋₆ алкенильных групп включают вышеупомянутые C₂₋₄ алкенильные группы, а также пентенил (C₅), пентаденил (C₅), гексенил (C₆) и тому подобные. Дополнительные примеры алкенилов включают гептенил (C₇), октенил (C₈), октатриенил (C₈) и тому подобные.

В контексте данного документа «алкинил» относится к радикалу углеводородной группы с неразветвленной или разветвленной цепью, имеющему от 2 до 20 атомов углерода, одну или несколько тройных углерод-углеродных связей (например, 1, 2, 3 или 4 тройные углерод-углерод связи) и, необязательно, одну или несколько двойных углерод-углеродных связей (например, 1, 2, 3 или 4 углерод-углеродные двойные связи) («C₂₋₂₀ алкинил»). В некоторых вариантах осуществления алкинил не содержит двойных связей.

В некоторых вариантах осуществления алкинильная группа имеет от 2 до 10 атомов углерода («C₂₋₁₀ алкинил»). В некоторых вариантах осуществления алкинильная группа имеет от 2 до 9 атомов углерода («C₂₋₉ алкинил»). В некоторых вариантах осуществления алкинильная группа имеет от 2 до 8 атомов углерода («C₂₋₈ алкинил»). В некоторых вариантах осуществления алкинильная группа имеет от 2 до 7 атомов углерода («C₂₋₇ алкинил»). В некоторых вариантах осуществления алкинильная группа имеет от 2 до 6 атомов углерода («C₂₋₆ алкинил»). В некоторых вариантах осуществления алкинильная группа имеет от 2 до 5 атомов углерода («C₂₋₅ алкинил»). В некоторых вариантах осуществления алкинильная группа имеет от 2 до 4 атомов углерода («C₂₋₄ алкинил»). В некоторых вариантах осуществления алкинильная группа имеет от 2 до 3 атомов углерода («C₂₋₃ алкинил»). В некоторых вариантах осуществления алкинильная группа имеет 2 атома углерода («C₂ алкинил»). Одна или более углерод-углеродных тройных связи могут быть внутренними (такими как в 2-бутинил) или концевыми (такими как в 1-бутинил). Примеры C₂₋₄ алкинильных групп включают, без ограничения, этинил (C₂), 1-пропинил (C₃), 2-пропинил (C₃), 1-бутинил (C₄), 2-бутинил (C₄) и т.п. Примеры C₂₋₆ алкинильных групп включают вышеупомянутые C₂₋₄ алкинильные группы, а также пентинил (C₅), гексинил (C₆), и тому подобные. Дополнительные примеры алкинилов включают гептинил (C₇), октинил (C₈), и тому подобные.

В контексте данного документа «алкилен», «алкенилен» и «алкинилен» относятся к двухвалентному радикалу алкильной, алкенильной и алкинильной группы соответственно. Если для конкретной «алкиленовой», «алкениленовой» или «алкиниленовой» группы предусмотрен диапазон или количество атомов углерода, подразумевается, что указанный диапазон или количество относится к диапазону или количеству атомов углерода в линейной двухвалентной углеродной цепи. «Алкиленовые», «алкениленовые» и «алкиниленовые» группы могут быть замещенными или незамещенными одним или несколькими заместителями, как описано в данном документе.

В контексте данного документа «арил» относится к радикальной моноциклической или полициклической (например, бициклической или трициклической) 4n+2 ароматической кольцевой системе (например, имеющей 6, 10 или 14 π электронов разделенных в циклической системе) имеющей 6-14 кольцевых атомов углерода и ноль гетероатомов, входящих в ароматическую кольцевую систему («C₆₋₁₄ арил»). В некоторых вариантах осуществления арильная группа имеет шесть кольцевых атомов углерода («C₆ арил»; например, фенил). В некоторых вариантах осуществления арильная группа имеет десять кольцевых атомов углерода («C₁₀ арил»; например, нафтил, такой как 1-нафтил и 2-нафтил). В некоторых вариантах осуществления арильная группа имеет четырнадцать кольцевых атомов углерода («C₁₄ арил»; например, антрацил). «Арил» также включает кольцевые системы, в которых арильное кольцо, как определено выше, является конденсированным с одной или более карбоциклической или гетероциклической группами, где радикал или точка присоединения находится на арильном кольце, и в таких случаях, количество атомов углерода по-прежнему указывает количество атомов углерода в

арильной кольцевой системе. Типичные арильные группы включают, но не ограничиваются ими, группы, производные ацеантрилена, аценафтилена, ацефенантрилена, антрацена, азулена, бензола, хризена, коронена, флуорантена, флуорена, гексацена, гексафена, гексалена, аз-индацена, s-индацена, индана, индана, индена, нафталина, октацена, октафена, окталена, овалена, пента-2,4-диена, пентацена, пенталена, пентафена, перилена, феналена, фенантрена, пикена, плеядена, пирена, пирантрена, рубицена, трифенилена и тринафталина. В частности, арильные группы включают фенил, нафтил, инденил и тетрагидронафтил.

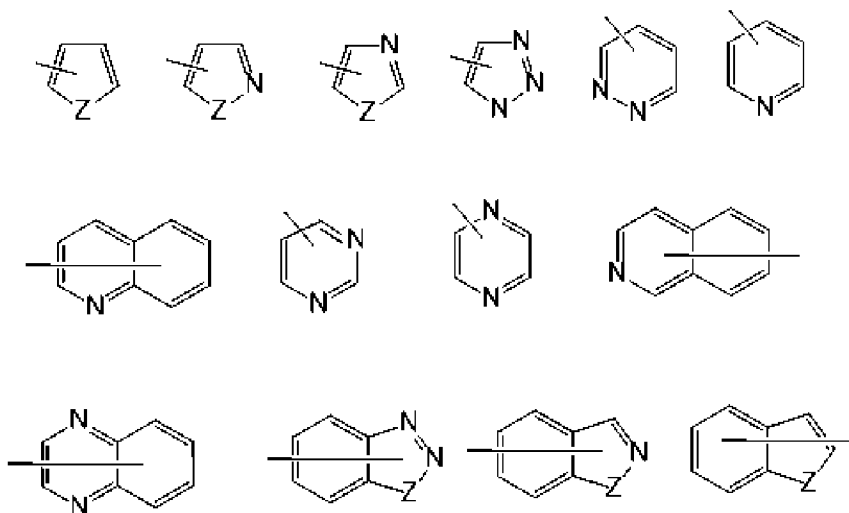
В контексте данного документа «гетероарил» относится к радикалу 5-10-членной моноциклической или бициклической $4n+2$ ароматической кольцевой системы (например, имеющей 6 или 10 электронов, совместно используемых в циклическом массиве), имеющей кольцевые атомы углерода и 1-4 кольцевых гетероатома, представленных в ароматической кольцевой системе, где каждый гетероатом независимо выбран из азота, кислорода и серы («5-10-членный гетероарил»). В гетероарильной группе, которая содержит один или более атомов азота, точкой присоединения может быть атом углерода или азота, как позволяет валентность. Гетероарильные бициклические кольцевые системы могут включать один или более гетероатомов в одном или обоих кольцах. «Гетероарил» включает кольцевые системы, в которых гетероарильное кольцо, как определено выше, является конденсированным с одной или более карбоциклической или гетероциклической группами, где точка присоединения находится на гетероарильном кольце, и в таких случаях количество членов кольца продолжает обозначать число членов кольца в гетероарильной кольцевой системе «Гетероарил» также включает кольцевые системы, в которых гетероарильное кольцо, как определено выше, является конденсированным с одной или более арильными группами, где точка присоединения находится либо на арильном, либо на гетероарильном кольце, и в таких случаях, количество членов кольца обозначает количество членов кольца в конденсированной (арильной/гетероарильной) кольцевой системе. Бициклические гетероарильные группы, в которых одно кольцо не содержит гетероатом (например, индолил, хинолинил, карбазолил и тому подобное), точка присоединения может находиться на любом кольце, то есть, либо на кольце, несущем гетероатом (например, 2-индолил), либо на кольце, которое не содержит гетероатом (например, 5-индолил).

В некоторых вариантах осуществления изобретения гетероарильная группа представляет собой 5-10 членную ароматическую кольцевую систему, которая имеет кольцевые атомы углерода и 1-4 кольцевые гетероатомы, представленные в ароматической кольцевой системе, где каждый гетероатом независимо выбран из азота, кислорода и серы («5-10 членный гетероарил»). В некоторых вариантах осуществления гетероарильная группа представляет собой 5-8 членную ароматическую кольцевую систему, которая имеет кольцевые атомы углерода и 1-4 кольцевые гетероатомы, представленные в ароматической кольцевой системе, где каждый гетероатом независимо выбран из азота, кислорода и серы («5-8 членный гетероарил»). В некоторых вариантах

осуществления гетероарильная группа представляет собой 5-6 членную ароматическую кольцевую систему, которая имеет кольцевые атомы углерода и 1-4 кольцевые гетероатомы, представленные в ароматической кольцевой системе, где каждый гетероатом независимо выбран из азота, кислорода и серы («5-6 членный гетероарил»). В некоторых вариантах осуществления 5-6-членный гетероарил имеет 1-3 кольцевых гетероатома, выбранных из азота, кислорода и серы. В некоторых вариантах осуществления 5-6-членный гетероарил имеет 1-2 кольцевых гетероатома, выбранных из азота, кислорода и серы. В некоторых вариантах осуществления 5-6-членный гетероарил имеет 1 кольцевой гетероатом, выбранный из азота, кислорода и серы.

Типичные 5-членные гетероарильные группы, содержащие один гетероатом, включают, без ограничения, пирролил, фуранил и тиофенил. Типичные 5-членные гетероарильные группы содержащие два гетероатома, включают, без ограничения, имидазолил, пиразолил, оксазолил, изоксазолил, тиазолил и изотиазолил. Типичные 5-членные гетероарильные группы, содержащие три гетероатома, включают, без ограничения, триазолил, оксадиазолил и тиадиазолил. Типичные 5-членные гетероарильные группы, содержащие четыре гетероатома, включают, без ограничения, тетразолил. Типичные 6-членные гетероарильные группы, содержащие один гетероатом, включают, без ограничения, пиридинил. Типичные 6-членные гетероарильные группы, содержащие два гетероатома, включают, без ограничения, пиридазинил, пиримидинил и пиазинил. Типичные 6-членные гетероарильные группы, содержащие три или четыре гетероатома, включают, без ограничения, тиазинил и татразинил, соответственно. Типичные 7-членные гетероарильные группы, содержащие один гетероатом, включают, без ограничения, азепинил, оксепинил и тиепинил. Типичны 5,6-бициклические гетероарильные группы, включают, без ограничения, индолил, изоиндолил, индазолил, бензотриазолил, бензотиофенил, изобензотиофенил, бензофуранил, бензоизуфуранил, бензимидазолил, бензоксазолил, бензизоксазолил, бензоксадиазолил, бензтиазолил, бензизотиазолил, бензтиадиазолил, индолизинил и пуринил. Типичные 6,6-бициклические гетероарильные группы включают, без ограничения, нафтиридинил, птеридинил, хинолинил, изохинолинил, циннолинил, хиноксалинил, фталазинил и хиназолинил.

Примеры представителей гетероариллов включают в себя следующие:



где каждый Z выбран из карбонила, N, NR⁶⁵, O и S; и R⁶⁵ независимо представляет собой водород, C₁₋₈ алкил, C₃₋₁₀ карбоцикл, 4-10 членный гетероцикл, C₆₋₁₀ арил и 5-10 членный гетероарил.

В контексте данного документа «карбоцикл» или «карбоциклический» относится к радикалу неароматической циклической углеводородной группы, содержащей от 3 до 10 кольцевых атомов углерода («C₃₋₁₀ карбоцикл») и ноль гетероатомов в неароматической кольцевой системе. В некоторых вариантах осуществления карбоциклильная группа имеет от 3 до 8 кольцевых атомов углерода («C₃₋₈ карбоцикл»). В некоторых вариантах осуществления карбоциклильная группа имеет от 3 до 7 кольцевых атомов углерода («C₃₋₇ карбоцикл»). В некоторых вариантах осуществления карбоциклильная группа имеет от 3 до 6 кольцевых атомов углерода («C₃₋₆ карбоцикл»). В некоторых вариантах осуществления карбоциклильная группа имеет от 5 до 10 кольцевых атомов углерода («C₅₋₁₀ карбоцикл»). Типичные C₃₋₆ карбоциклильные группы включают, без ограничения, циклопропил (C₃), циклобутил (C₄), циклобутенил (C₄), циклопентил (C₅), циклопентенил (C₅), циклогексил (C₆), циклогексенил (C₆), циклогексадиенил (C₆), и тому подобное. Типичные C₃₋₈ карбоциклильные группы включают, без ограничения, вышеупомянутые C₃₋₆ карбоциклильные группы, а также циклогептил (C₇), циклогептенил (C₇), циклошептадиенил (C₇), циклогептатриенил (C₇), циклооктил (C₈), циклооктенил (C₈), бицикло[2,2,1]гептанил (C₇), бицикло[2,2,2]октанил (C₈), и тому подобное. Типичные C₃₋₁₀ карбоциклильные группы включают, без ограничения, вышеупомянутые C₃₋₈ карбоциклильные группы, а также циклононил (C₉), циклононенил (C₉), циклодецил (C₁₀), циклодеценил (C₁₀), октагидро-1H-инденил (C₉), декагидронафталенил (C₁₀), спиро[4.5]деканил (C₁₀) и тому подобное. Как следует из вышеприведенных примеров, в конкретных вариантах осуществления, карбоциклильная группа представляет собой либо моноциклическую («моноциклический карбоцикл»), либо содержит конденсированную, соединенную мостиковой связью или спирокольцевую систему, такую как бициклическая система («бициклический карбоцикл») и может быть насыщенной или может быть частично ненасыщенной. «карбоцикл» также включает кольцевые системы, в которых карбоциклильное кольцо, как определено выше, является конденсированным с одной или

более арильными или гетероарил группами, где точка присоединения находится на карбоциклическом кольце, и в таких случаях, количество атомов углерода по-прежнему указывает количество атомов углерода в карбоциклической кольцевой системе.

Термин «циклоалкил» относится к одновалентной насыщенной циклической, бициклической или мостиковой циклической (например, адамантильной) углеводородной группе из 3-12, 3-8, 4-8 или 4-6 атомов углерода, упоминаемой здесь, например, как «C₄-циклоалкил», производный циклоалкана. Типичные циклоалкильные группы включают, но не ограничиваются ими, циклогексаны, цикlopентаны, циклобутаны и циклопропаны.

В контексте данного документа «C₃₋₆ моноциклический C₃₋₆ циклоалкил» относится к 3-7-членной моноциклической углеводородной кольцевой системе, которая является насыщенной. 3-7-членные моноциклические циклоалкильные группы включают, без ограничения, циклопропил, циклобутил, цикlopентил и циклогексил. Если указано, что циклоалкил является необязательно замещенным или замещенным, то заместители на циклоалкиле (например, в случае необязательно замещенного циклоалкила) могут присутствовать в любом замещаемом положении и включают, *например*, положение, в котором присоединена циклоалкильная группа.

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

В некоторых вариантах осуществления гетероциклическая группа представляет собой 4-7-членную неароматическую кольцевую систему, содержащую кольцевые атомы

углерода и 1-4 кольцевые гетероатомы, где каждый гетероатом независимо выбран из азота, кислорода и серы («4-7-членный гетероцикл»). В некоторых вариантах осуществления гетероциклическая группа представляет собой 5-10-членную неароматическую кольцевую систему, имеющую кольцевые атомы углерода и 1-4 кольцевых гетероатома, где каждый гетероатом независимо выбирают из азота, кислорода, серы, бора, фосфора и кремния («5-10 членный гетероцикл»). В некоторых вариантах осуществления гетероциклическая группа представляет собой 5-8 членную неароматическую кольцевую систему, которая имеет кольцевые атомы углерода и 1-4 кольцевых гетероатома, где каждый гетероатом независимо выбирают из азота, кислорода и серы («5-8 членный гетероарил»). В некоторых вариантах осуществления гетероциклическая группа представляет собой 5-6 членную неароматическую кольцевую систему, которая имеет кольцевые атомы углерода и 1-4 кольцевых гетероатома, где каждый гетероатом независимо выбирают из азота, кислорода и серы («5-6 членный гетероарил»). В некоторых вариантах осуществления 5-6-членный гетероцикл имеет 1-3 кольцевых гетероатома, выбранных из азота, кислорода и серы. В некоторых вариантах осуществления 5-6-членный гетероцикл имеет 1-2 кольцевых гетероатома, выбранных из азота, кислорода и серы. В некоторых вариантах осуществления 5-6-членный гетероцикл имеет один кольцевой гетероатом, выбранный из азота, кислорода и серы.

Типичные 3-членные гетероциклические группы, содержащие один гетероатом, включают, без ограничения, азирдин, оксирин, тиорин. Типичные 4-членные гетероциклические группы, содержащие один гетероатом, включают, без ограничения, азетидин, оксетан и тиаган. Типичные 5-членные гетероциклические группы, содержащие один гетероатом, включают, без ограничения, тетрагидрофуран, дигидрофуран, тетрагидротиафен, дигидротиафен, пирролидин, дигидропирролин и пирролин-2,5-дион. Типичные 5-членные гетероциклические группы, содержащие два гетероатома, включают, без ограничения, диоксолан, оксасульфуранил, дисульфуранил и оксазолин-2-он. Типичные 5-членные гетероциклические группы, содержащие три гетероатома, включают, без ограничения, триазазин, оксадиазазин и тиадиазазин. Типичные 6-членные гетероциклические группы, содержащие один гетероатом, включают, без ограничения, пиперидин, тетрагидропиранил, дигидропиридин и тиан. Типичные 6-членные гетероциклические группы, содержащие два гетероатома, включают, без ограничения, пиперазин, морфолин, дитиан, диоксан. Типичные 6-членные гетероциклические группы, содержащие два гетероатома, включают, без ограничения, триазин. Типичные 7-членные гетероциклические группы, содержащие один гетероатом, включают, без ограничения, азапан, оксепан и тиепан. Типичные 8-членные гетероциклические группы, содержащие один гетероатом, включают, без ограничения, азокан, оксекан и тиокан. Типичные 5-членные гетероциклические группы, конденсированные с C_6 арильным кольцом (также называемым здесь 5,6-бициклическое гетероциклическое кольцо), включают, без ограничения, индолин, изоиндолин, дигидробензофуран, дигидробензотиен, бензоксазолин и тому

подобное. Типичные 6-членные гетероциклические группы, конденсированные с арильным кольцом (также называемым здесь 6,6-бициклическое гетероциклическое кольцо), включает, без ограничения, тетрагидрохинолинил, тетрагидроизохинолинил и тому подобное.

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

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

В контексте данного документа «циано» относится к -CN.

Термины «галоген» и «галоген» в контексте данного документа относятся к атому, выбранному из фтора (фтор, -F), хлора (хлор, -Cl), брома (бром, -Br) и йода (йод, -I). В некоторых вариантах осуществления галогеновая группа представляет собой фтор или хлор.

Термин «алкокси» в контексте данного документа относится к алкильной группе, которая присоединена к другому фрагменту через атом кислорода (-O (алкил)). Неограничивающие примеры включают в себя, например, метокси, этокси, пропокси и бутокси.

«Галогеналкокси» представляет собой галогеналкильную группу, которая присоединена к другому фрагменту через атом кислорода, такой как, например, но не ограничиваясь этим, -OCH₂CF₂ или -OCF₃.

Термин «галогеналкил» включает моно, поли и пергалогеналкильные группы, замещенные одним или несколькими атомами галогена где галогены независимо выбирают из фтора, хлора, брома и йода. Для группы C₁₋₄галогеналкил-O-C₁₋₄алкил точка присоединения находится на алкильном фрагменте, который является галогенированным.

В контексте данного документа «нитро» относится к -NO₂.

В контексте данного документа «оксо» относится к -C=O.

В общем, термин «замещенный», независимо от того, предшествует ли ему термин «необязательно» или нет, означает, что по меньшей мере один водород, присутствующий

в группе (например, атом углерода или азота), заменен допустимым заместителем, например заместителем, который при замещении приводит к стабильному соединению, например, к соединению, которое самопроизвольно не подвергается трансформации, такой как перегруппировка, циклизация, отщепление или другая реакция. Если не указано иное, «замещенная» группа имеет заместитель в одном или нескольких замещаемых положениях группы и когда замещено более одного положения в любой данной структуре, заместитель является либо одинаковым, либо различным в каждом положении.

Атомы азота могут быть замещенными или незамещенными, как позволяет валентность, и включать первичные, вторичные, третичные и четвертичные атомы азота. Примеры заместителей атома азота включают, но не ограничиваются ими, водород, -ОН, -OR^{aa}, -N(R^{cc})₂, -CN, -C(=O)R^{aa}, -C(=O)N(R^{cc})₂, -CO₂R^{aa}, -SO₂R^{aa}, -C(=NR^{bb})R^{aa}, -C(=NR^{cc})OR^{aa}, -C(=NR^{cc})N(R^{cc})₂, -SO₂N(R^{cc})₂, -SO₂R^{cc}, -SO₂OR^{cc}, -SOR^{aa}, -C(=S)N(R^{cc})₂, -C(=O)SR^{cc}, -C(=S)SR^{cc}, -P(=O)₂R^{aa}, -P(=O)(R^{aa})₂, -P(=O)₂N(R^{cc})₂, -P(=O)(NR^{cc})₂, C₁₋₁₀ алкил, C₁₋₁₀ пергалогеналкил, C₂₋₁₀ алкенил, C₂₋₁₀ алкинил, C₃₋₁₀ карбоциклл, 3-14 членный гетероциклл, C₆₋₁₄ арил и 5-14 членный гетероарил, или две группы R^{cc} присоединенные к атому азота, соединены с образованием 3-14-членного гетероцикла или 5-14 членного гетероарильного кольца, где каждый алкил, алкенил, алкинил, карбоциклл, гетероциклл, арил и гетероарил независимо замещены 0, 1, 2, 3, 4 или 5 R^{dd} группами, и где R^{aa}, R^{bb}, R^{cc} и R^{dd} являются такими, как определено выше.

Эти и другие типичные заместители описаны более подробно в **Подробном Описании, Примерах, и Формуле изобретения**. Настоящее изобретение никоим образом не ограничивается приведенным выше списком типичных заместителей.

Другие определения

В контексте данного документа «фармацевтически приемлемый носитель» относится к нетоксичному носителю, адъюванту или несущей среде, которые не нарушают фармакологическую активность соединения, в состав которого он входит. Фармацевтически приемлемые носители, адъюванты или несущие среды, которые можно использовать в описанных в данном документе композициях, включают, но не ограничиваются ими, ионообменники, оксид алюминия, стеарат алюминия, лецитин, белки сыворотки, такие как сывороточный альбумин человека, буферные вещества, такие как фосфаты, глицин, сорбиновая кислота, сорбат калия, смеси неполных глицеридов насыщенных растительных жирных кислот, воды, солей или электролитов, таких как протаминсульфат, гидрофосфат динатрия, гидрофосфат калия, хлорид натрия, соли цинка, коллоидный диоксид кремния, трисиликат магния, поливинилпирролидон, вещества на основе целлюлозы, полиэтиленгликоль, карбоксиметилцеллюлоза натрия, полиакрилаты, воски, блок-полимеры полиэтилен-полиоксипропилен, полиэтиленгликоль и шерстяной жир.

В контексте данного документа "фармацевтически приемлемая соль" относится к тем солям, которые, в рамках разумного медицинского суждения, подходят для использования в контакте с тканями человека и нижних животных без излишней

токсичности, раздражения, аллергической реакции и тому подобное, и соизмеримы с разумным соотношением польза/риск. Фармацевтически приемлемые соли хорошо известны в данной области техники. Например, Berge, *и др.*, подробно описывают фармацевтически приемлемые соли в J. Pharmaceutical Sciences (1977) 66: 1-19. Фармацевтически приемлемые соли соединений по данному изобретению включают соли, полученные из подходящих неорганических и органических кислот и оснований. Примерами фармацевтически приемлемых нетоксичных кислотно-аддитивных солей являются соли аминогруппы, образованные с неорганическими кислотами, такими как соляная кислота, бромистоводородная кислота, фосфорная кислота, серная кислота и хлорная кислота, или с органическими кислотами, такими как уксусная кислота, щавелевая кислота, малеиновая кислота, винная кислота, лимонная кислота, янтарная кислота или малоновая кислота, или с помощью других методов, используемых в данной области, таких как ионный обмен. Другие фармацевтически приемлемые соли включают адипат, альгинат, аскорбат, аспартат, бензолсульфонат, бензоат, бисульфат, борат, бутират, кмфторат, камфорсульфонат, цитрат, циклопентанепопропионат, диглюконат, додецилсульфат, этансульфонат, формиат, fumarat, глюкогоптонат, глицерофосфат, глюконат, гемисульфат, гептаноат, гексаноат, гидроиодид, 2-гидроксиэтансульфонат, лактобионат, лактат, лаурат, лаурилсульфат, малат, малеат, малонат, метансульфонат, 2-нафталенсульфонат, никотинат, нитрат, олеат, оксалат, пальмитат, памоат, пектинат, персульфат, 3- фенилпропионат, фосфат, пикрат, пивалат, пропионат, стеарат, сукцинат, сульфат, тартрат, тиоцианат, п-толуолсульфонат, ундеканат, валератовые соли и тому подобные. Фармацевтически приемлемые соли, полученные из соответствующих оснований, включают соли щелочных металлов, щелочноземельных металлов, аммония и соли $N^+(C_{1-4}алкил)_4$. Типичные соли щелочных или щелочноземельных металлов включают соли натрия, лития, калия, кальция, магния и тому подобные. Дополнительные фармацевтически приемлемые соли включают, в соответствующих случаях, нетоксичные катионы аммония, четвертичного аммония и аминов, образуемые с участием противоионов, такие как галид, гидроксид, карбоксилат, сульфат, фосфат, нитрат, низший алкилсульфонат и арилсульфонат.

В контексте данного документа термин «субъект», которому предполагается введение, включает, но не ограничивается этим, людей (то есть мужчин или женщин любой возрастной группы, например, педиатрического субъекта (например, младенца, ребенка, подростка) или взрослого субъекта (например, молодого взрослого, взрослого среднего возраста или пожилого взрослого)) и/или нечеловекоподобное животное, например, млекопитающее, такое как приматы (например, макаки *супотомус*, макаки-резус), крупный рогатый скот, свиньи, лошади, овцы, козы, грызуны, кошки и/или собаки. В некоторых вариантах осуществления, субъектом является человек. В некоторых вариантах реализации субъектом является нечеловекоподобное животное. Термины «человек», «пациент» и «субъект» используются в данном документе взаимозаменяемо.

«Заболевание», «расстройство» и «состояние» используются в данном документе

взаимозаменяемо.

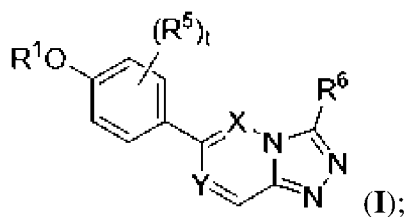
В контексте данного документа, если не указано иное, термины «лечить», «лечение» и «лечение» подразумевают действие, которое происходит, когда субъект страдает от указанного заболевания, расстройства или состояния, которое снижает тяжесть заболевания, расстройства или состояния, или замедляет или замедляет прогрессирование заболевания, расстройства или состояния («терапевтическое лечение»), а также предполагает действие, которое происходит до того, как субъект начинает страдать от указанного заболевания, расстройства или состояния («профилактическое лечение»).

В контексте данного документа «эффективное количество» соединения относится к количеству, достаточному для того, чтобы вызвать желаемый биологический ответ. Для специалистов в данной области очевидно, что эффективное количество соединения по настоящему изобретению может варьироваться в зависимости от таких факторов, как необходимый биологический конечный результат, фармакокинетика соединения, заболевание, которое лечат, способ введения, а также возраст, здоровье и состояние субъекта. Эффективное количество охватывает терапевтическое и профилактическое лечение.

В контексте данного документа и, если не указано иное, «терапевтически эффективное количество» соединения представляет собой количество, достаточное для обеспечения терапевтического эффекта при лечении заболевания, расстройства или патологического состояния, или для задержки или минимизации одного или более симптомов, связанных с заболеванием, расстройством или патологическим состоянием. Терапевтически эффективное количество соединения означает количество терапевтического средства отдельно или в комбинации с другими видами терапии, которое обеспечивает терапевтический эффект при лечении заболевания, расстройства или патологического состояния. Термин «терапевтически эффективное количество» может включать такое количество, которое улучшает общую терапию, снижает или исключает симптомы или причины заболевания или патологического состояния или усиливает терапевтическую эффективность другого терапевтического средства.

Соединения

В одном аспекте данного изобретения предложено соединение, имеющее Формулу I:



или его фармацевтически приемлемую соль, где

X и Y , каждый независимо, представляют собой CR^d или N ;

R^1 представляет собой , CF_3 , моноциклический C_{3-6} циклоалкил или 4-7-членный моноциклический гетероцикл, где указанные циклоалкил и гетероцикл необязательно замещены одним или более R^a ;

R^2 представляет собой водород, C_{1-4} галогеналкил или моноциклический C_{3-6} циклоалкил, необязательно замещенный одним или более R^b ;

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

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

R^5 представляет собой галоген, C_{3-6} циклоалкил или C_{1-4} алкил необязательно замещенный $O-C_{1-4}$ алкилом или $O-C_{3-6}$ циклоалкилом;

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

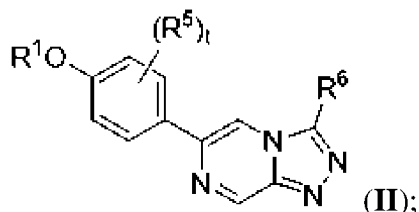
t равно 1 или 2;

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

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

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

В другом аспекте данное изобретение обеспечивает соединение, имеющее Формулу II:



или его фармацевтически приемлемую соль, где

R^1 представляет собой , CF_3 , моноциклический C_{3-6} циклоалкил или 4-7-членный моноциклический гетероцикл, где указанные циклоалкил и гетероцикл необязательно замещены одним или более R^a ;

R^2 представляет собой водород, C_{1-4} галогеналкил или моноциклический C_{3-6} циклоалкил, необязательно замещенный одним или более R^b ;

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

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

R^5 представляет собой галоген, C_{3-6} циклоалкил или C_{1-4} алкил необязательно замещенный $O-C_{1-4}$ алкилом или $O-C_{3-6}$ циклоалкилом;

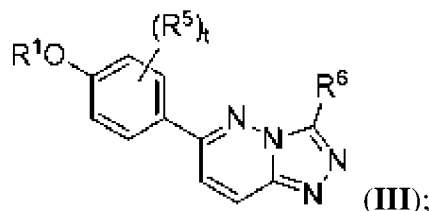
R^6 представляет собой C_{1-4} алкил или C_{1-4} галогеналкил, где каждый указанный C_{1-4} алкил или C_{1-4} галогеналкил замещен OR^c ;

t равно 1 или 2;

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

R^c представляет собой C_{1-4} алкил, необязательно замещенный C_{3-6} циклоалкилом или фенилом, или C_{3-6} циклоалкилом.

В другом аспекте данное изобретение обеспечивает соединение, имеющее Формулу III:



или его фармацевтически приемлемую соль, где

R^1 представляет собой $\begin{matrix} \text{---} & \text{---} & R^2 \\ & \diagdown & \diagup \\ & R^3 & R^4 \end{matrix}$, CF_3 , моноциклический C_{3-6} циклоалкил или 4-7-членный моноциклический гетероцикл, где указанные циклоалкил и гетероцикл необязательно замещены одним или более R^a ;

R^2 представляет собой водород, C_{1-4} галогеналкил или моноциклический C_{3-6} циклоалкил, необязательно замещенный одним или более R^b ;

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

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

R^5 представляет собой галоген, C_{3-6} циклоалкил или C_{1-4} алкил необязательно замещенный $O-C_{1-4}$ алкилом или $O-C_{3-6}$ циклоалкилом;

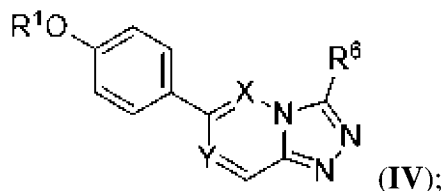
R^6 представляет собой C_{1-4} алкил или C_{1-4} галогеналкил, где каждый C_{1-4} алкил или C_{1-4} галогеналкил замещены OR^c ;

t равно 1 или 2;

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

R^c представляет собой C_{1-4} алкил, необязательно замещенный C_{3-6} циклоалкилом или фенилом, или C_{3-6} циклоалкилом.

В другом аспекте данное изобретение обеспечивает соединение, имеющее Формулу IV:



или его фармацевтически приемлемую соль, где

X и Y , каждый независимо, представляют собой CR^d или N ;

R^1 представляет собой $\begin{matrix} \text{---} & \text{---} & R^2 \\ & \diagdown & \diagup \\ & R^3 & R^4 \end{matrix}$, CF_3 , моноциклический C_{3-6} циклоалкил или 4-7-

членный моноциклический гетероцикл, где указанные циклоалкил и гетероцикл необязательно замещены одним или более R^a ;

R^2 представляет собой водород, C_{1-4} галогеналкил или моноциклический C_{3-6} циклоалкил, необязательно замещенный одним или более R^b ;

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

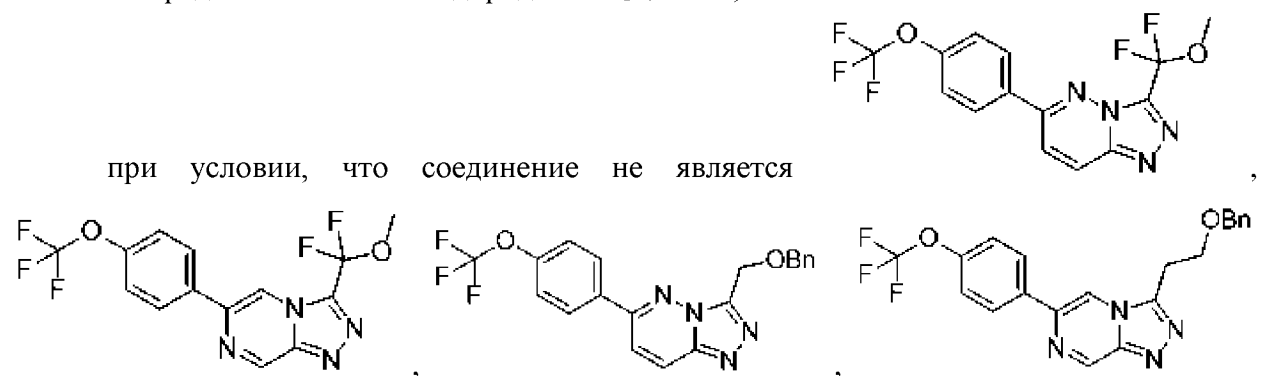
R^4 представляет собой водород или C_{1-4} алкил;

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

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

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

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



или его фармацевтически приемлемой солью.

В некоторых вариантах осуществления X представляет собой N и Y представляет собой CR^d . В некоторых вариантах осуществления X представляет собой CR^d и Y представляет собой N .

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой R^3 R^4 R^2 . В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой циклобутил, необязательно замещенный одним или более R^a . В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой CF_3 .

В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой C_{1-4} галогеналкил. В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой CF_3 . В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой водород.

В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой C_{1-4} алкил и R^4 представляет собой водород или C_{1-4} алкил. В некоторых вариантах осуществления R^3 и R^4 каждый, представляют собой C_{1-4} алкил. В некоторых вариантах реализации R^3 и R^4 каждый, представляют собой метил. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой метил и R^4 представляет собой водород. В некоторых вариантах

осуществления R^3 и R^4 каждый, представляют собой водород.

В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой CF_2-OR^c . В некоторых вариантах осуществления R^c представляет собой C_{1-4} алкил, необязательно замещенный циклопропил. В некоторых вариантах осуществления R^c представляет собой циклопропил. В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой CF_2OCH_3 , $CF_2OCH_2CH_3$, $CF_2OCH(CH_3)_2$ или $CF_2OCH_2C_3H_5$.

В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой CH_2-OR^c . В некоторых вариантах осуществления R^c представляет собой C_{1-4} алкил, необязательно замещенный циклопропилом или фенилом. В некоторых вариантах осуществления R^c представляет собой циклопропил. В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой CH_2OCH_3 , $CH_2OCH_2CH_3$, $CH_2OCH_2C_3H_5$, $CH_2OCH_2CH(CH_3)_2$, или $CH_2OCH_2C_6H_5$.

В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой $C(CH_3)_2-OR^c$. В некоторых вариантах осуществления R^c представляет собой C_{1-4} -алкил. В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой $C(CH_3)_2-OCH_2CH_3$.

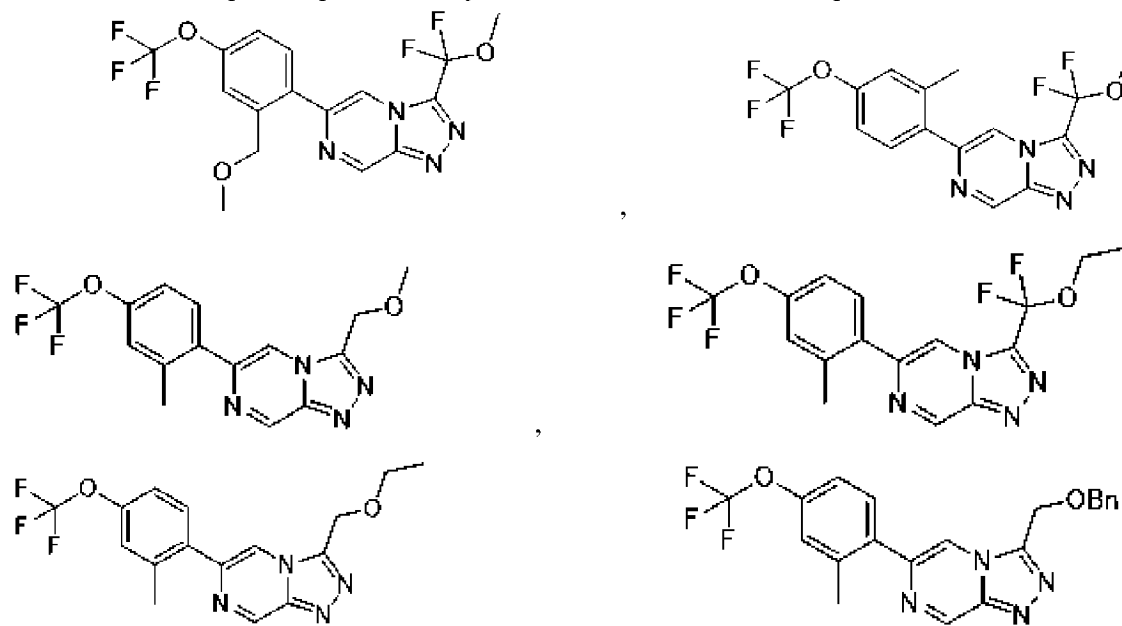
В некоторых вариантах осуществления R^a представляет собой фтор.

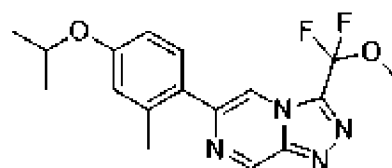
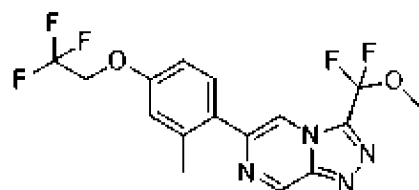
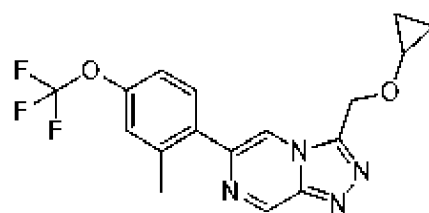
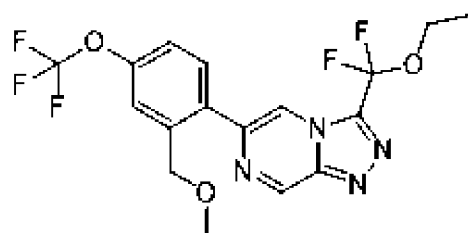
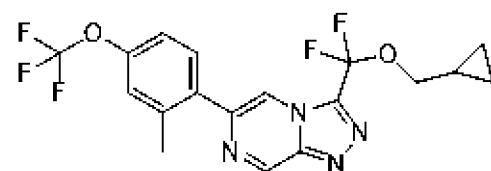
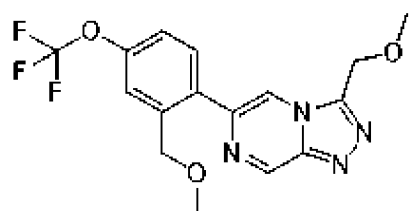
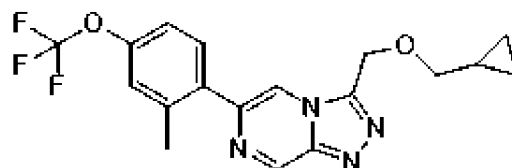
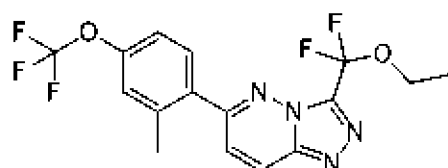
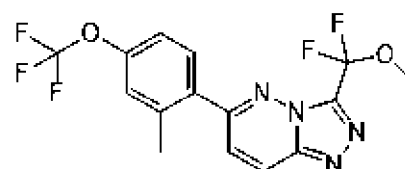
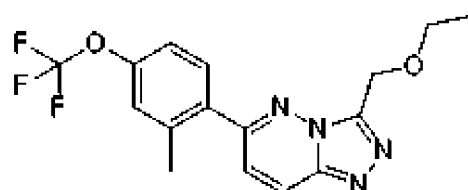
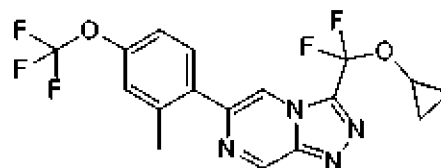
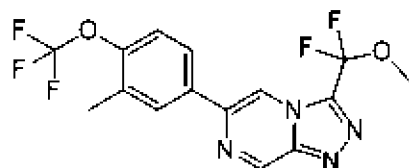
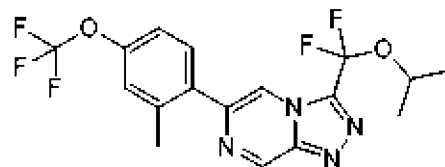
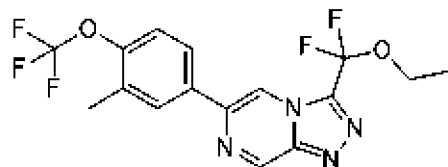
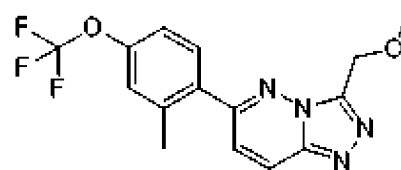
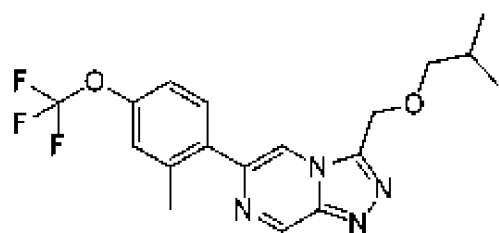
В некоторых вариантах осуществления t представляет собой 1. В некоторых вариантах осуществления, t представляет собой 2.

В некоторых вариантах осуществления R^5 представляет собой галоген или C_{1-4} -алкил, необязательно замещенный OCH_3 или OC_3H_5 . В некоторых вариантах осуществления R^5 представляет собой фтор. В некоторых вариантах осуществления R^5 представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления R^5 представляет собой фтор, CH_3 , CH_2CH_3 , CH_2OCH_3 , $CH(CH_3)OCH_3$, или $CH_2OC_3H_5$.

В некоторых вариантах осуществления, R^d представляет собой водород.

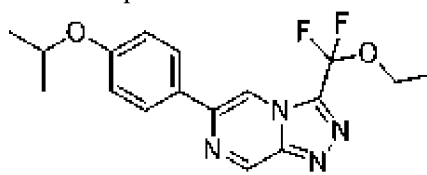
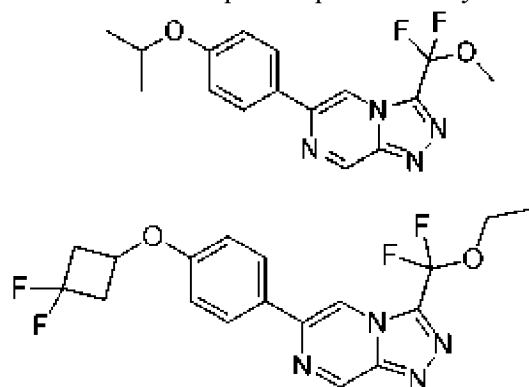
В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой





приемлемую соль любого из вышеперечисленного.

В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой



, или фармацевтически приемлемую соль любого из вышеперечисленного.

Фармацевтические композиции и Способы введения

Соединения, предлагаемые в соответствии с настоящим изобретением, обычно вводят в форме фармацевтических композиций. Таким образом, настоящее изобретение предлагает фармацевтические композиции, которые содержат в качестве активного ингредиента одно или несколько описанных соединений или их фармацевтически приемлемую соль или сложный эфир, а также один или несколько фармацевтически приемлемых наполнителей, носителей, включая инертные твердые разбавители и наполнители, разбавители, включая стерильный водный раствор и различные органические растворители, усилители проницаемости, солюбилизаторы и адъюванты. Фармацевтические композиции можно вводить отдельно или в комбинации с другими терапевтическими агентами. Такие композиции получают способом, хорошо известным в области фармацевтики (см., например, Remington's Pharmaceutical Sciences, Mace Publishing Co., Philadelphia, Pa. 17-е изд. (1985); и Modern Pharmaceutics, Marcel Dekker, Inc., 3-е изд. (GS Banker & CT Rhodes, Eds.)

Фармацевтические композиции можно вводить в виде однократных или множественных доз с помощью любого из принятых способов введения агентов, имеющих сходное применение, например, как описано в этих патентах и патентных заявках, включенных посредством ссылки, включая ректальный, буккальный, интраназальный и трансдермальный пути, путем внутриартериальной инъекции, внутривенно, внутривнутрибрюшинно, парентерально, внутримышечно, подкожно, перорально, местно, в виде ингалянта или через импрегнированное или покрытое устройство, такое как стент, например, или цилиндрический полимер, введенный в артерию.

Один из способов введения представляет собой парентеральный, в частности путем инъекции. Формы, в которые новые композиции по настоящему изобретению могут быть включены для введения путем инъекции, включают водные или масляные суспензии или эмульсии с кунжутным маслом, кукурузным маслом, хлопковым маслом или арахисовым маслом, а также эликсиры, маннит, декстозу, или стерильный водный раствор и аналогичные фармацевтические носители. Водные растворы в физиологическом растворе

также обычно используются для инъекций, но менее предпочтительны в контексте настоящего изобретения. Также можно использовать этанол, глицерин, пропиленгликоль, жидкий полиэтиленгликоль и т.п. (и их подходящие смеси), производные циклодекстрина и растительные масла. Подходящую текучесть можно поддерживать, например, за счет использования покрытия, такого как лецитин, путем поддержания необходимого размера частиц в случае дисперсии и за счет использования поверхностно-активных веществ. Предотвращение действия микроорганизмов можно достигать с помощью различных антибактериальных и противогрибковых агентов, например парабенов, хлорбутанола, фенола, сорбиновой кислоты, тимеросала и тому подобного.

Стерильные растворы для инъекций готовят путем включения соединения согласно настоящему изобретению в требуемом количестве в подходящем растворителе с различными другими ингредиентами, перечисленными выше, при необходимости, с последующей стерилизацией фильтрованием. Обычно дисперсии готовят путем включения различных стерилизованных активных ингредиентов в стерильный базовый раствор, который содержит основную дисперсионную среду и другие необходимые ингредиенты из перечисленных выше. В случае стерильных порошков для приготовления стерильных инъекционных растворов предпочтительными способами приготовления являются технологии вакуумной сушки и сублимационной сушки, которые приводят к получению порошка активного ингредиента плюс любой дополнительный активный ингредиент из его ранее стерильно-профильтрованного раствора.

Пероральное введение представляет собой другой путь введения соединений в соответствии с изобретением. Введение может осуществляться в виде капсул или таблеток с кишечнорастворимым покрытием и тому подобное. При изготовлении фармацевтических композиций, которые включают по меньшей мере одно соединение, описанное в данном документе, активный ингредиент обычно разбавляют наполнителем и/или заключают в такой носитель, который может быть в форме капсулы, саше, бумаги или другого контейнера. Когда наполнитель служит разбавителем, он может быть твердым, полутвердым или жидким материалом (как указано выше), который служит несущей средой, носителем или средой для активного ингредиента. Таким образом, композиции могут находиться в форме таблеток, драже, порошков, пастилок, саше, крахмальных капсул, эликсиров, суспензий, эмульсий, растворов, сиропов, аэрозолей (твердых или в жидкой среде), мазей, содержащих, например, до 10% масс. активного соединения, мягких и твердых желатиновых капсул, стерильных инъекционных растворов или стерильных упакованных порошков.

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

такие как метил- и пропилгидроксibenзоаты; подсластители и ароматизаторы.

Композиции по данному изобретению могут быть составлены таким образом, чтобы обеспечивать быстрое, замедленное или отсроченное высвобождение активного ингредиента после введения пациенту с использованием процедур, известных в данной области. Системы доставки лекарственного средства с контролируемым высвобождением для перорального введения включают системы осмотических насосов и системы растворения, содержащие резервуары с полимерным покрытием или матричные составы лекарственное средство-полимер. Примеры систем с контролируемым высвобождением приведены в патентах США No. 3,845,770; 4,326,525; 4,902,514; и 5 616 345. В другом составе, для использования в способах по настоящему изобретению, используются устройства для трансдермальной доставки («пластыри»). Такие трансдермальные пластыри можно использовать для обеспечения непрерывной или периодической инфузии соединений по настоящему изобретению в контролируемых количествах. Устройство и использование трансдермальных пластырей для доставки фармацевтических агентов хорошо известно в данной области. смотрите, например, патенты США № 5023252; 4992445 и 5 001 139. Такие пластыри могут быть сконструированы для непрерывной доставки, пульсирующей доставки или доставки по требованию фармацевтических веществ.

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

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

Таблетки или драже по настоящему изобретению могут быть покрыты оболочкой или составлены иным образом для получения лекарственной формы, обеспечивающей преимущество пролонгированного действия или для защиты от кислотных условий желудка. Например, таблетка или драже может содержать внутренний компонент дозировки и внешний компонент дозировки, причем последний находится в форме оболочки для первого. Два компонента могут разделяться кишечнорастворимым слоем, который препятствует разложению в желудке и позволяет внутреннему компоненту в неизменном виде попасть в двенадцатиперстную кишку или высвободиться отсрочено. Для таких кишечнорастворимых слоев или покрытий можно использовать различные материалы, такие материалы содержат ряд полимерных кислот и смеси полимерных кислот с такими материалами, как шеллак, цетиловый спирт и ацетат целлюлозы.

Композиции для ингаляции или инсуффляции включают в себя растворы и суспензии в фармацевтически приемлемых водных или органических растворителях или их смесях и порошки. Жидкие или твердые композиции могут содержать подходящие фармацевтически приемлемые наполнители, описанные выше. Предпочтительно композиции вводят пероральным или назальным респираторным путем для местного или системного действия. Композиции в предпочтительно фармацевтически приемлемых растворителях можно распылять с использованием инертных газов. Распыляемые растворы можно вдыхать непосредственно из распылительного устройства, или распылительное устройство может быть прикреплено к тканевой маске для лица или дыхательному аппарату с периодически создаваемым положительным давлением. Композиции в виде раствора, суспензии или порошка можно вводить, предпочтительно перорально или назально, из устройств, которые доставляют композицию надлежащим образом.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция, содержит описанное соединение или его фармацевтически приемлемую соль, и фармацевтически приемлемый носитель.

Способы лечения

Соединения и композиции, описанные в данном документе, обычно полезны для модуляции активности натриевых каналов и полезны при лечении состояний, связанных с аберрантной функцией ионного канала натриевого канала, например, аномального позднего натриевого тока (INaL). В некоторых вариантах осуществления соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, эффективно при лечении эпилепсии или эпилептического синдрома, расстройства нервно-психического развития, боли или нервно-мышечного расстройства. Предлагаемое соединение, его фармацевтически приемлемая соль или композиция может также модулировать все натрий-ионные каналы или может быть специфичным только для одного или нескольких натрий-ионных каналов, например, Na_v 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8 и/или 1,9.

В типичных вариантах осуществления настоящее изобретение предназначено для охвата описанных здесь соединений и фармацевтически приемлемых солей,

фармацевтически приемлемых сложных эфиров, таутомерных форм, полиморфов и пролекарств таких соединений. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение включает фармацевтически приемлемую аддитивную соль, фармацевтически приемлемый сложный эфир, сольват (например, гидрат) аддитивной соли, таутомерную форму, полиморф, энантиомер, смесь энантиомеров, стереоизомер или смесь стереоизомеров (чистых или в виде рацемической или нерацемической смеси) соединения, описанного в данном документе (например, соединения формулы I, II, III или IV).

Эпилепсия и эпилептический синдром

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

Эпилепсия может включать генерализованный припадок, парциальный или фокальный припадок. Все области мозга вовлечены в генерализованный припадок. Человек, испытывающий генерализованный припадок, может кричать или издавать какие-то звуки, напрягаться от нескольких секунд до минуты, а затем совершать ритмичные движения рук и ног. Глаза обычно открыты, может казаться, что человек не дышит и даже может посинеть. Возвращение в сознание происходит постепенно, и человек может быть растерян от нескольких минут до нескольких часов. Существует шесть основных типов генерализованных припадков: тонико-клонические, тонические, клонические, миоклонические, абсансные и атонические. При парциальном или фокальном припадке процесс вовлекается только часть мозга, поэтому поражается только часть тела. В зависимости от части мозга, имеющей аномальную электрическую активность, симптомы могут различаться.

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

Описанные в данном документе соединения (например, соединение формулы I, II, III или IV) также могут быть полезны при лечении синдромов эпилепсии. Тяжелые синдромы с диффузной дисфункцией головного мозга, вызванные, по меньшей мере частично, каким-либо аспектом эпилепсии, также называются эпилептическими энцефалопатиями. Они связаны с частыми припадками, которые не поддаются лечению, и тяжелой когнитивной дисфункцией, например синдромом Веста.

В некоторых вариантах осуществления эпилептический синдром включает эпилептическую энцефалопатию, такую как синдром Драве, синдром Ангельмана, расстройство CDKL5, эпилепсию лобной доли, детские спазмы, синдром Веста,

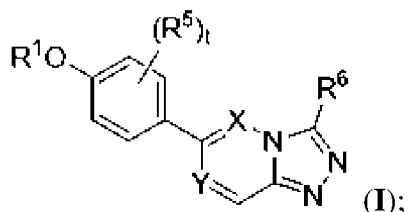
ювенильную миоклоническую эпилепсию, синдром Ландау-Клеффнера, синдром Леннокса-Гасто, синдром Охтаха, эпилепсию PCDH19 или дефицит Glut1.

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

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

В одном аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения эпилепсии или эпилептического синдрома (например, эпилептической энцефалопатии, эпилептической энцефалопатии с мутациями SCN1A, SCN2A, SCN8A, ранней детской эпилептической энцефалопатии, синдрома Драве, синдрома Драве с мутацией SCN1A, генерализованной эпилепсии с фебрильными припадками, инкурабельной детской эпилепсии с генерализованными тонико-клоническими припадками, инфантильных

судорог, доброкачественных семейных неонатально-инфантильных припадков, эпилептической энцефалопатии с мутацией SCN2A, фокальной эпилепсии с мутацией SCN3A, криптогенной детской парциальной эпилепсии с мутацией SCN3A, эпилептической энцефалопатии с мутацией SCN8A, внезапной неожиданной смерти при эпилепсии, энцефалита Расмуссена, злокачественных мигрирующих парциальных припадков младенчества, аутосомно-доминантной ночной лобной эпилепсии, внезапной ожидаемой смерти при эпилепсии (SUDEP), эпилептической энцефалопатии KCNQ2 или эпилептической энцефалопатии KCNT1) включающему введение субъекту, нуждающемуся в этом, соединения Формулы (I):



или его фармацевтически приемлемой соли, где переменные соответствуют определениям в данном документе.

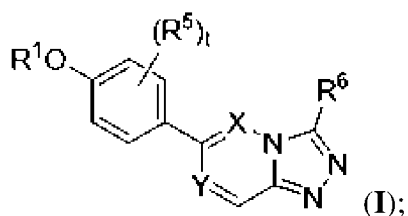
Соединение по настоящему изобретению (например, соединение формулы I, II, III или IV) также можно использовать для лечения эпилептической энцефалопатии, когда у субъекта есть мутация в одном или более из ALDH7A1, ALG13, ARHGEF9, ARX, ASAH1, CDKL5, CHD2, CHRNA2, CHRNA4, CHRNB2, CLN8, CNTNAP2, CPA6, CSTB, DEPDC5, DNMT1, EEF1A2, EPM2A, EPM2B, GABRA1, GABRB3, GABRG2, GNAO1, GOSR2, GRIN1, GRIN2A, GRIN2B, HCN1, IER3IP1, KCNA2, KCNB1, KCNC1, KCNMA1, KCNQ2, KCNQ3, KCNT1, KCTD7, LGI1, MEF2C, NHLRC1, PCDH19, PLCB1, PNKP, PNPO, PRICKLE1, PRICKLE2, PRRT2, RELN, SCARB2, SCN1A, SCN1B, SCN2A, SCN8A, SCN9A, SIAT9, SIK1, SLC13A5, SLC25A22, SLC2A1, SLC35A2, SLC6A1, SNIP1, SPTAN1, SRPX2, ST3GAL3, STRADA, STX1B, STXBP1, SYN1, SYNGAP1, SZT2, TBC1D24, and WWOX.

В некоторых вариантах осуществления способы, описанные в данном документе, дополнительно включают идентификацию субъекта, имеющего мутацию в одном или более из ALDH7A1, ALG13, ARHGEF9, ARX, ASAH1, CDKL5, CHD2, CHRNA2, CHRNA4, CHRNB2, CLN8, CNTNAP2, CPA6, CSTB, DEPDC5, DNMT1, EEF1A2, EPM2A, EPM2B, GABRA1, GABRB3, GABRG2, GNAO1, GOSR2, GRIN1, GRIN2A, GRIN2B, HCN1, IER3IP1, KCNA2, KCNB1, KCNC1, KCNMA1, KCNQ2, KCNQ3, KCNT1, KCTD7, LGI1, MEF2C, NHLRC1, PCDH19, PLCB1, PNKP, PNPO, PRICKLE1, PRICKLE2, PRRT2, RELN, SCARB2, SCN1A, SCN1B, SCN2A, SCN8A, SCN9A, SIAT9, SIK1, SLC13A5, SLC25A22, SLC2A1, SLC35A2, SLC6A1, SNIP1, SPTAN1, SRPX2, ST3GAL3, STRADA, STX1B, STXBP1, SYN1, SYNGAP1, SZT2, TBC1D24, и WWOX перед введением соединения, описанного в данном документе (например, соединения формулы I, II, III или IV).

Расстройства нервно-психического развития

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

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



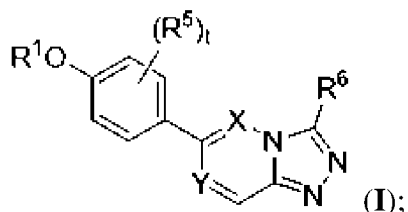
или его фармацевтически приемлемой соли, где переменные соответствуют определениям в данном документе.

Боль

Описанные в данном документе соединения могут быть полезны при лечении боли. В некоторых вариантах осуществления боль включает невропатическую боль, невралгию тройничного нерва, мигрень, гемиплегическую мигрень, семейную гемиплегическую мигрень, семейную гемиплегическую мигрень 3 типа, кластерную головную боль, невралгию тройничного нерва, мозжечковую атаксию или связанное с головной болью расстройство. В некоторых вариантах осуществления способы, описанные в данном документе, дополнительно включают идентификацию субъекта, страдающего болью (например, нейропатической болью, невралгией тройничного нерва, мигренью, гемиплегической мигренью, семейной гемиплегической мигренью, семейной гемиплегической мигренью 3 типа, кластерной головной болью, невралгией тройничного

нерва, мозжечковой атаксией или связанным с головной болью расстройством) перед введением соединения, описанного в данном документе (например, соединения формулы I, II, III или IV).

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

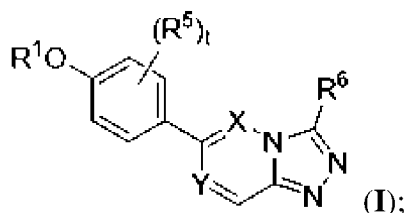


или его фармацевтически приемлемой соли, где переменные соответствуют определениям в данном документе.

Нервно-мышечные расстройства

Описанные в данном документе соединения могут быть полезны при лечении нервно-мышечного расстройства. В некоторых вариантах осуществления нервно-мышечное расстройство включает боковой амиотрофический склероз, рассеянный склероз, миотонию, врожденную парамиотонию, миотонию с отягощением калия, периодический паралич, гиперкалиемический периодический паралич, гипокалиемический периодический паралич или ларингоспазм с мутацией SCN4A. В некоторых вариантах осуществления способы, описанные в данном документе, дополнительно включают идентификацию субъекта, имеющего нервно-мышечное расстройство (например, боковой амиотрофический склероз, рассеянный склероз, миотонию, врожденную парамиотонию, миотонию с отягощением калия, периодический паралич, гиперкалиемический периодический паралич, гипокалиемический периодический паралич или ларингоспазм. с мутацией SCN4A) перед введением соединения, описанного в данном документе (например, соединения формулы I, II, III или IV).

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



или его фармацевтически приемлемой соли, где переменные соответствуют определениям в данном документе.

Другие расстройства

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

В некоторых вариантах осуществления в данном документе предложен способ лечения неврологического расстройства или психического расстройства, причем способ включает введение субъекту, который в этом нуждается, соединения, раскрытого в данном документе или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции, раскрытых в данном документе.

Комбинированная терапия

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

мышечному расстройству.

Противоэпилептические средства

Противоэпилептические средства включают бриварацетам, карбамазепин, клобазам, клоназепам, диазепам, дивалпрокс, эсликарбазепин, этосуксимид, эзогабин, фелбамат, габапентин, лакозамид, ламотриджин, леветирацетам, лоразепам, окскарбезепин, пермпанел, фенобарбитал, фенитоин, прегабалин, примидон, руфинамид, тигабин, топирамат, вальпроевая кислота, вигабатрин, зонисамид и каннабидиол.

Комбинированная терапия сердечно-сосудистыми средствами

Заболевания или состояния, связанные с сердечно-сосудистыми заболеваниями, при которых может помочь комбинированное лечение блокаторами натриевых каналов по данному изобретению с другими терапевтическими средствами, включают, без ограничения, стенокардию, включая стабильную стенокардию, нестабильную стенокардию (UA), стенокардию, вызванную физической нагрузкой, вариантную стенокардию, аритмии, перемежающуюся хромоту, инфаркт миокарда, включая инфаркт миокарда без подъема St-сегмента (NSTEMI), легочную гипертензию, включая легочную артериальную гипертензию, сердечную недостаточность, включая застойную (или хроническую) сердечную недостаточность, а также диастолическую сердечную недостаточность и сердечную недостаточность с сохраненной фракцией выброса (диастолическая дисфункция), острую сердечную недостаточность или рецидивирующую ишемию.

Терапевтические средства, подходящие для лечения сердечно-сосудистых заболеваний или состояний, включают антиангинальные средства, средства против сердечной недостаточности, антитромботические средства, антиаритмические средства, гипотензивные средства и средства и гиполипидемические средства.

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

Антиангинальные средства

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

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

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

Средства от сердечной недостаточности

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

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

Сосудорасширяющие средства уменьшают давление на кровеносные сосуды, заставляя их расслабляться и расширяться. Примеры сосудорасширяющих средств включают гидралазин, диазоксид, празозин, клонидин и метилдопу. Ингибиторы АПФ, нитраты, активаторы калиевых каналов и блокаторы кальциевых каналов также действуют как сосудорасширяющие средства.

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

Антитромботические средства

Антитромботики подавляют способность крови к свертыванию. Существует три основных типа антитромботиков - ингибиторы тромбоцитов, антикоагулянты и тромболитические средства.

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

Антикоагулянты предотвращают рост тромбов и предотвращают образование

новых тромбов. Примеры антикоагулянтов включают бивалирудин (Ангиомакс), варфарин (Кумадин), нефракционированный гепарин, низкомолекулярный гепарин, данапароид, лепирудин и аргатробан.

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

Антиаритмические средства

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

Комбинации с амиодароном и дронедазоном представляют особый интерес, учитывая недавно обнаруженные синергические эффекты блокатора натриевых каналов ранолазина и амиодарона и дронедазона.

Антигипертензивные средства

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

калиевых каналов, такие как априкалим, бимакалим, кромакалим, эмакалим, никорандил и пинацидил.

Гиполипидемические средства

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

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

Комбинированная терапия легочных нарушений

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

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

Комбинированная терапия метаболических нарушений

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

Примеры терапевтических средств, используемых для лечения метаболических нарушений, включают антигипертензивные средства и гиполипидемические средства, как описано выше в разделе «Комбинированная терапия сердечно-сосудистыми агентами». Дополнительные терапевтические средства, используемые для лечения метаболических нарушений, включают инсулин, сульфонилмочевины, бигуаниды, ингибиторы альфа-глюкозидазы и миметики инкретина.

Комбинированная терапия нарушений периферических сосудов

Нарушения периферических сосудов представляют собой нарушения, связанные с

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

Комбинированная терапия желудочно-кишечных расстройств

Желудочно-кишечные расстройства относятся к заболеваниям и состояниям, связанным с желудочно-кишечным трактом. Примеры желудочно-кишечных расстройств включают гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь (ГЭРБ), воспалительное заболевание кишечника (ВЗК), гастроэнтерит, гастрит и язвенную болезнь, а также панкреатит.

Примеры терапевтических средств, используемых для лечения желудочно-кишечных расстройств, включают ингибиторы протонной помпы, такие как пантопразол (Protonix), лансопразол (Prevacid), эзомепразол (Nexium), омепразол (Prilosec), рабепразол; блокаторы H₂, такие как циметидин (Tagamet), ранитидин (Zantac), фамотидин (Pepcid), низатидин (Axid); простагландины, такие как мизопростол (Cytotec); сукральфат; и антациды.

Комбинированная терапия антибиотиками, анальгетиками, антидепрессантами и успокаивающими средствами

У пациентов с острым коронарным заболеванием могут наблюдаться состояния, при которых полезно введение терапевтического средства или средств, которые представляют собой антибиотики, анальгетики, антидепрессанты и успокаивающие средства в сочетании с ранолазином.

Антибиотики

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

Анальгетики

Анальгетики представляют собой терапевтические средства, которые используются для облегчения боли. Примеры анальгетиков включают опиаты и морфиномиметики, такие как фентанил и морфин; парацетамол; НПВП и ингибиторы ЦОГ-2. Учитывая

способность блокаторов натриевых каналов по изобретению лечить невропатическую боль посредством ингибирования натриевых каналов Na_v 1,7 и 1,8, особенно предусматривается их комбинация с анальгетиками. См. Опубликованную патентную заявку США 20090203707.

Антидепрессанты и успокаивающие средства

Антидепрессанты и успокаивающие средства включают средства, используемые для лечения тревожных расстройств, депрессии, а также средства, используемые в качестве седативных средств и транквилизаторов. Примеры антидепрессантов и успокаивающих средств включают бензодиазепины, такие как диазепам, лоразепам и мидазолам; бензодиазепины; барбитураты; глутетимид; хлоралгидрат; мепробамат; сертралин (Золофт, Люстрал, Апо-Сертрал, Асентра, Гладем, Серлифт, Стимулотон); эсциталопрам (Лексапро, Ципралекс); флуоксетин (Прозак, Сарафем, Флуктин, Фонтекс, Продеп, Флюдеп, Лован); венлафаксин (Эффексор XR, Эффексор); циталопрам (Целекса, Ципрамил, Талогексан); пароксетин (Паксил, Сероксат, Аропакс); тразодон (Дезирел); амитриптилин (Элавил); и бупропион (Веллбутрин, Зибан). Антидепрессанты и успокаивающие средства могут включать нейроактивный стероид и кетамин и родственные антагонисты NMDA-рецепторов.

Соответственно, один аспект настоящего изобретения предусматривает композицию, содержащую блокаторы натриевых каналов по изобретению и по меньшей мере одно терапевтическое средство. В альтернативном варианте осуществления композиция содержит блокаторы натриевых каналов по настоящему изобретению и по меньшей мере два терапевтических средства. В дополнительных альтернативных вариантах осуществления композиция содержит блокаторы натриевых каналов по изобретению и по меньшей мере три терапевтических средства, блокаторы натриевых каналов по изобретению и по меньшей мере четыре терапевтических средства или блокаторы натриевых каналов по изобретению и по меньшей мере пять терапевтических средств.

Способы комбинированной терапии включают совместное введение одного препарата, содержащего блокаторы натриевых каналов по изобретению и терапевтического средства или средств, по существу одновременное введение более чем одного препарата, содержащего блокатор натриевых каналов по изобретению и терапевтический агент или агенты, и последовательное введение блокатора натриевых каналов по изобретению и терапевтического агента или агентов в любом порядке, при этом предпочтительно существует период времени, когда блокатор натриевых каналов по изобретению и терапевтический агент или агенты одновременно проявляют свой терапевтический эффект.

ИЛЛЮСТРАТИВНЫЕ ПРИМЕРЫ

Характерные примеры, которые следуют ниже, предназначены для того, чтобы помочь проиллюстрировать изобретение, и не предназначены и не должны истолковываться как ограничивающие объем изобретения.

Предлагаемые в данном документе соединения могут быть получены из легкодоступных исходных материалов с использованием следующих общих способов и процедур. Следует понимать, что там, где указаны типичные или предпочтительные условия процесса (т.е. температуры реакции, время, мольные соотношения реагентов, растворители, давления и т.д.), также могут быть использованы другие условия процесса, если не указано иное. Оптимальные условия реакции могут варьироваться в зависимости от конкретных используемых реагентов или растворителя, но такие условия могут быть определены специалистом в данной области путем стандартной оптимизации.

Кроме того, как очевидно для специалистов в данной области техники, могут понадобиться традиционные защитные группы для предотвращения нежелательных реакций некоторых функциональных групп. Выбор подходящей защитной группы для конкретной функциональной группы, а также подходящие условия для защиты и снятия защиты хорошо известны в данной области техники. Например, многочисленные защитные группы и их введение и удаление описаны в T. W. Greene и P. G. M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, Second Edition, Wiley, New York, 1991 и цитируемых там ссылок.

Предлагаемые в данном документе соединения могут быть выделены и очищены известными стандартными процедурами. Такие процедуры включают перекристаллизацию, фильтрацию, флэш-хроматографию, растирание, жидкостную хроматографию высокого давления (ЖХВД) или сверхкритическую флюидную хроматографию (СФХ). Обратите внимание, что флэш-хроматография может выполняться вручную или с помощью автоматизированной системы. Предлагаемые в данном документе соединения могут быть охарактеризованы известными стандартными методиками, такими как спектроскопия ядерного магнитного резонанса (ЯМР) или жидкостная хромато-масс-спектрометрия (ЖХМС). Химические сдвиги ЯМР указаны в частях на миллион (м.д.) и получены с использованием методов, хорошо известных специалистам в данной области.

Примеры общих способов аналитической ЖХМС включают Способ А (Xtimate C₁₈ (2,1мм x 30мм, 3 мкм); А=H₂O (0,04% ТФУ) и В=CH₃CN (0,02% ТФУ); 50 °С; 1,2 мл/мин; 10-80% В за 0,9 минут, затем 80% В в течение 0,6 минуты) и Способ В (Chromolith Flash RP-18 endcapped C₁₈ (2мм x 25мм); А=H₂O (0,04% ТФА) и В=CH₃CN (0,02% ТФА); 50 °С; 1,5 мл/мин; 5-95% В за 0,7 минут, затем 95% В в течение 0,4 минуты).

Перечень сокращений:

Pd(dppf)Cl₂ [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен] палладий(II) дихлорид

PdCl₂(PPh₃)₂ бис(трифенилфосфин)палладий(II) дихлорид

Pd₂(dba)₃ трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0)

Pd(t-Bu₃P)₂ бис(три-*трет*-бутилфосфин)палладий (0)

ТЭА триэтиламин

AgOTf трифторметансульфонат серебра

ДМФ N, N-диметилформамид

MeOH метанол

EtOH этанол

i-Pr₂O диизопропиловый эфир

ТГФ тетрагидрофуран

ДХМ дихлорметан

AcN или MeCN ацетонитрил

EtOAc этилацетат

РЕ петролейный эфир

ДМСО диметилсульфоксид

AcOH уксусная кислота

NBS N-бромсукцинимид

MeONa метилат натрия

EtONa этилат натрия

TsOH p-толуолсульфоновая кислота

ДЭА N, N-диэтиланилин

ТФУ трифторуксусная кислота

KOAc ацетат калия

TBAI тетрабутиламмония йодид

MsCl метансульфонил хлорид

Tf₂O ангидрид трифторметансульфоновой кислоты

ДИЭА N, N-диизопропилэтиламин

MeI йодистый метил

TBAB бромид тетрабутиламмония MeMgBr метилмагнийбромид

PCu₃ трициклогексилфосфин

Ph₃P трифенилфосфин

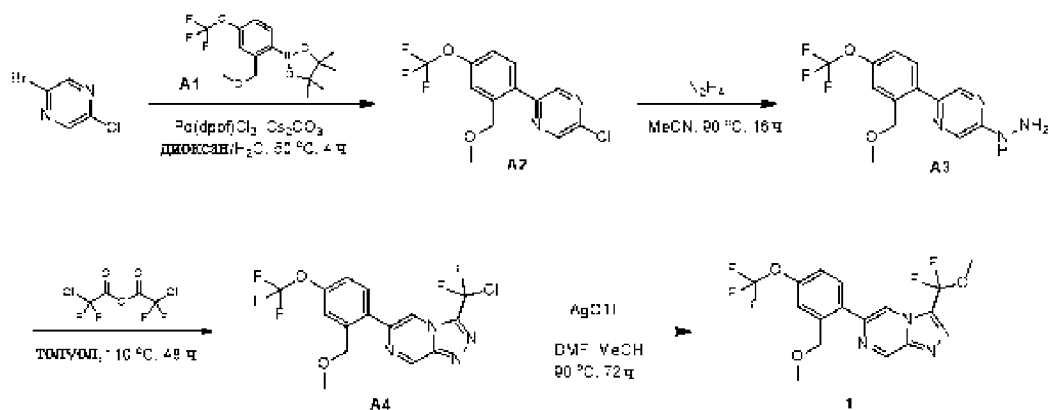
BnBr бромистый бензил

Xphos 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил

PuBOP (бензотриазол-1-илокси) трипирролидинофосфоний гексафторфосфат

TMSCF₃ трифторметилтриметилсилан

Пример 1: Синтез Соединения 1 - (3-[дифтор(метокси)метил]-6-[2-(метоксиметил)-4-(трифторметокси)фенил]-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиразин)



A2: 2-хлор-5- [2- (метоксиметил) -4- (трифторметокси) фенил] пиразин

Смесь 2-бром-5-хлорпиразина (250 мг, 1,29 ммоль), 2-[2-(метоксиметил)-4-(трифторметокси)фенил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (429,25 мг, 1,29 ммоль), карбоната цезия (842,22 мг, 2,58 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (141,85 мг, 0,19 ммоль) в смешанном растворителе из 1,4-диоксана (10 мл) и воды (2 мл) перемешивали при 50°C в течение 4 часов. После охлаждения до КТ реакцию смесь развели водой (20 мл), и экстрагировали EtOAc (20 мл × 2). Объединенную органическую фазу промывали рассолом (15 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле (EtOAc в PE=от 0% to 10%) с получением указанного продукта (300 мг, 0,31 mmol, выход 24%) в виде масла. ЖХМС R_t=0,95 мин при хроматографировании 1,5 мин, 5-95AB, МС ИЭР расщ. для C₁₃H₁₁ClF₃N₂O₂ [M+H]⁺ 319,0, определено 319,0.

A3: [5-[2-(метоксиметил)-4-(трифторметокси) фенил]пиразин-2-ил]гидразин

Смесь 2-хлор-5-[2-(метоксиметил)-4-(трифторметокси)фенил]пиразина (300 мг, 0,94 ммоль) и гидразина (301,71 мг, 9,41 ммоль) в MeCN (8 мл) нагревали до 90°C и перемешивали в течение 16 часов. После охлаждения до КТ реакцию смесь концентрировали с получением остатка. Затем остаток разбавляли H₂O (15мл) и экстрагировали EtOAc (15 мл × 2). Объединенную органическую фазу промывали рассолом (10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением продукта (300 мг, 0.25 ммоль, выход 27%) в виде масла. ЖХМС R_t=0,74 мин при хроматографировании 1,5 мин, 5-95AB, МС ИЭР расщ. для C₁₃H₁₄F₃N₄O₂ [M+H]⁺ 315,1, определено 315,1.

A4: 3-[хлор(дифтор)метил]-6-[2-(метоксиметил)-4-(трифторметокси)фенил]-[1,2,4] триазоло[4,3-а]пиразин

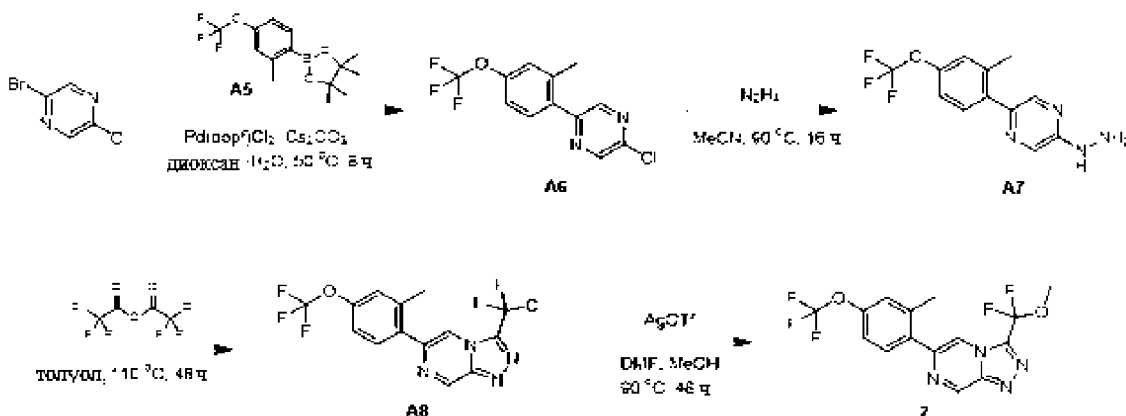
К смеси [5-[2-(метоксиметил)-4-(трифторметокси)фенил]пиразин-2-ил]гидразина (300 мг, 0,95 ммоль) в толуоле (10 мл) добавляли (2-хлор-2,2-дифторацетил) 2-хлор-2,2-дифторацетат (0,35 г, 1,43 ммоль) и молекулярные сита 4A (400 мг, 0,95 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 48 часов. После охлаждения до КТ реакцию смесь концентрировали с получением остатка. Остаток разбавляли водой (20 мл) и смесь экстрагировали EtOAc (20 мл × 2). Объединенную органическую фазу

промывали рассолом (15 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением остатка. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (EtOAc в PE = от 0% до 20%) с получением продукта (154 мг, 0,22 ммоль, выход 23%) в виде масла. **ЖХМС** $R_t=0,92$ мин при хроматографировании 1,5 мин, 5-95AB, МС ИЭР расщ. для $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{ClF}_5\text{N}_4\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 409,0, определено 409,1.

Соединение 1: 3-[дифтор(метокси)метил]-6-[2-(метоксиметил)-4-(трифторметокси)фенил]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин

Смесь 3-[хлор(дифтор)метил]-6-[2-(метоксиметил)-4-(трифторметокси)фенил]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин (154 мг, 0,38 ммоль) и AgOTf (0,97 г, 3,77 ммоль) в метаноле (1 мл) и ДМФ (1 мл) перемешивали при 90°C в течение 72 часов. После охлаждения до КТ реакцию смесь обрабатывали рассолом (15 мл) и полученный осадок фильтровали. Фильтрат экстрагировали EtOAc (15 мл $\times$ 2). Объединенную органическую фазу сушили над Na_2SO_4 и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью преп-ЖХВД (Waters Xbridge 150 мм $\times$ 25 мм 5. μm) $\text{A}=\text{H}_2\text{O}$ (10 mM NH_4HCO_3) и $\text{B}=\text{CH}_3\text{CN}$; 48-62% B за 8 минут) с получением продукта (5,58 мг, 0,01 ммоль, выход 4%) в виде твердого вещества. **^1H ЯМР** (400 МГц, CDCl_3) δ_{H} 9,52 (d, 1H), 8,63 (s, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,35 (d, 1H), 4,48 (s, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,45 (s, 3H). **ЖХМС** $R_t=1,21$ мин при хроматографировании 2 мин, 10-80AB, МС ИЭР расщ. для $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{F}_5\text{N}_4\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 405,1, определено 404,9.

Пример 2: Синтез соединения 2 - (3-[дифтор(метокси)метил]-6-[2-метил-4-(трифторметокси)фенил]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин)



A6: 2-хлоро-5-[2-метил-4-(трифторметокси)фенил]пиразин

Смесь 2-бром-5-хлорпиразина (1000 мг, 5,17 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-[2-метил-4-(трифторметокси)фенил]-1,3,2-диоксаборолана (1561,81 мг, 5,17 ммоль), карбоната цезия (3368,87 мг, 10,34 ммоль), Pd(dppf)Cl_2 (567,41 мг, 0,78 ммоль) в 1,4-диоксане (50 мл) и воде (10 мл) перемешивали при 50°C в течение 8 часов. После охлаждения до КТ реакцию смесь разбавляли водой (30 мл), и экстрагировали EtOAc (30 мл $\times$ 2). Объединенную органическую фазу промывали рассолом (20 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле, (EtOAc в PE = от 0% до 10%) с получением

продукта (1200 мг, 1,75 ммоль, выход 34%) в виде масла. **ЖХМС** $R_t=0,96$ мин при хроматографировании 1,5 мин, 5-95AB, МС ИЭР расщ. для $C_{12}H_9ClF_3N_2O$ $[M+H]^+$ 289,0, определено 288,9.

A7: [5-[2-метил-4-(трифторметокси)фенил]пиразин-2-ил]гидразин

Смесь 2-хлор-5-[2-метил-4-(трифторметокси)фенил]пиразина (1,2 г, 4,16 ммоль) и гидразина (1,33 г, 41,57 ммоль) в MeCN (20 мл) нагревали до 90°C и перемешивали в течение 16 часов. После охлаждения до КТ реакционную смесь концентрировали с получением остатка. Затем остаток разбавляли H_2O (30 мл), и смесь экстрагировали EtOAc (30 мл x 2). Объединенную органическую фазу промывали рассолом (20 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта (1200 мг, 2,08 ммоль, выход 50%) в виде масла. **ЖХМС** $R_t=0,73$ мин при хроматографировании 1,5 мин, 5-95AB, МС ИЭР расщ. для $C_{12}H_{12}F_3N_4O$ $[M+H]^+$ 285,1, определено 285,1.

A8: 3-[хлор(дифтор)метил]-6-[2-метил-4-(трифторметокси)фенил]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин

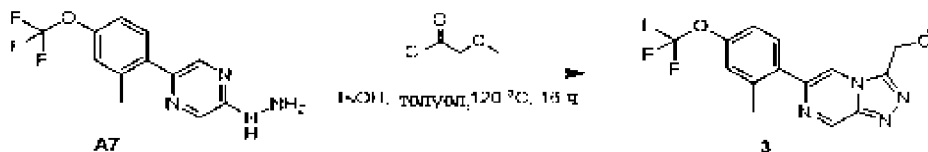
К смеси [5-[2-метил-4-(трифторметокси)фенил] пиразин-2-ил]гидразина (1 г, 3,52 ммоль) в толуоле (20 мл) добавляли (2-хлор-2,2-дифторацетил) 2-хлор-2,2-дифторацетат (1,28 г, 5,28 ммоль) и молекулярные сита 4A (1000 мг, 3,52 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 48 часов. После охлаждения до КТ реакционную смесь концентрировали с получением остатка. Остаток разбавляли насыщенным водным $NaHCO_3$ (30 мл), и смесь экстрагировали EtOAc (30 мл x 2). Объединенную органическую фазу промывали рассолом (20 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением остатка. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (EtOAc в PE=от 0% до 20%) с получением продукта (900 мг, 1,53 ммоль, выход 44%) в виде твердого вещества. **ЖХМС** $R_t=0,93$ мин при хроматографировании 1,5 мин, 5-95AB МС ИЭР расщ. для $C_{14}H_9ClF_5N_4O$ $[M+H]^+$ 379,0, определено 379,0.

Соединение 2: 3-[дифтор(метокси)метил]-6-[2-метил-4-(трифторметокси) фенил]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин

Смесь 3-[хлор(дифтор)метил]-6-[2-метил-4-(трифторметокси)фенил]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразина (900 мг, 2,38 ммоль) и $AgOTf$ (6,11 г, 23,77 ммоль) в метаноле (7 мл) и ДМФ (7 мл) перемешивали при 90°C в течение 48 часов. После охлаждения до КТ реакционную смесь обрабатывали рассолом (20 мл), и полученный осадок фильтровали. Фильтрат экстрагировали EtOAc (20 мл x 2). Объединенную органическую фазу сушили над Na_2SO_4 и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью преп-ЖХВД (Waters Xbridge 150 мм x 25 мм 5. μm) A= H_2O (10мМ NH_4HCO_3) и B= CH_3CN ; 52-62% B за 8 минут) с получением продукта (39,44 мг, 0,10 ммоль, выход 4%). **1H ЯМР** (400 МГц, $CDCl_3$) δ_H 9,51 (d, 1H), 8,22 (d, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,25-7,17 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 2,43 (s, 3H). **ЖХМС** $R_t=1,21$ мин при хроматографировании, 2 мин, 10-80ABМС ИЭР расщ. для $C_{15}H_{12}F_5N_4O_2$ $[M+H]^+$ 375,1, определено 374,9.

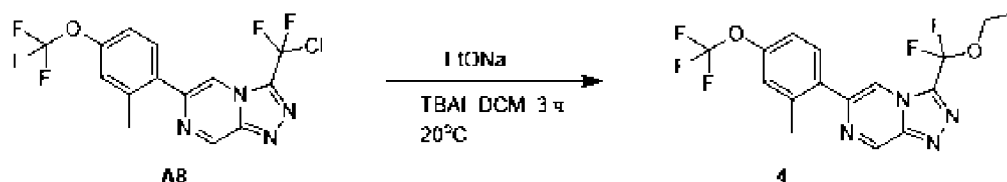
Пример 3: Синтез соединения 3 - (3-(метоксиметил)-6-[2-метил-4-

(трифторметокси)фенил]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин)



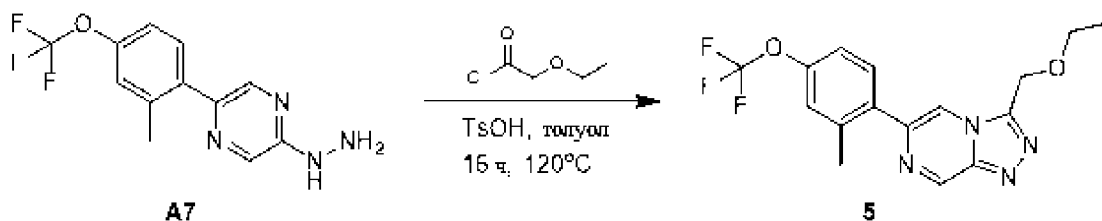
Смесь [5-[2-метил-4-(трифторметокси)фенил]пиразин-2-ил]гидразина (1,19 г, 4,19 ммоль) и 2-метоксиацетилхлорида (500 мг, 4,61 ммоль) в толуоле (20 мл) перемешивали в течение 1 часа. Затем добавляли TsOH (216,38 мг, 1,26 ммоль), и смесь нагревали до 120°C и перемешивали в течение 16 часов. После охлаждения до КТ смесь концентрировали при пониженном давлении. Добавляли воду (30 мл) и водный слой экстрагировали EtOAc (30 мл × 2). Объединенную органическую фазу промывали рассолом (30 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на колонке с силикагелем (EtOAc в PE=от 0% до 60% до 80%) с получением продукта, содержащего примесь. Продукт, содержащий примесь, очищали преп ЖХВД (Phenomenex Gemini-NX (150 мм x 30 мм, 5 мкм). A=H₂O (0,05% NH₄OH) и B=CH₃CN; 40-70% B за 8 мин) с получением продукта (190,54 мг, 563,3 μмоль, выход 95%) в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ_H 9,43 (d, 1H), 8,21 (d, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,21-7,19 (m, 2H), 5,10 (s, 2H), 3,45 (s, 3H), 2,44 (s, 3H). ЖХМС R_t=1,19 мин при хроматографировании, 2 мин, 10-80AB, МС ИЭР рассч. для C₁₅H₁₄F₃N₄O₂ [M+H]⁺ 339,1, определено 338,9.

Пример 4: Синтез соединения 4 - (3-[этоксидифтор)метил]-6-[2-метил-4-(трифторметокси)фенил]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин)



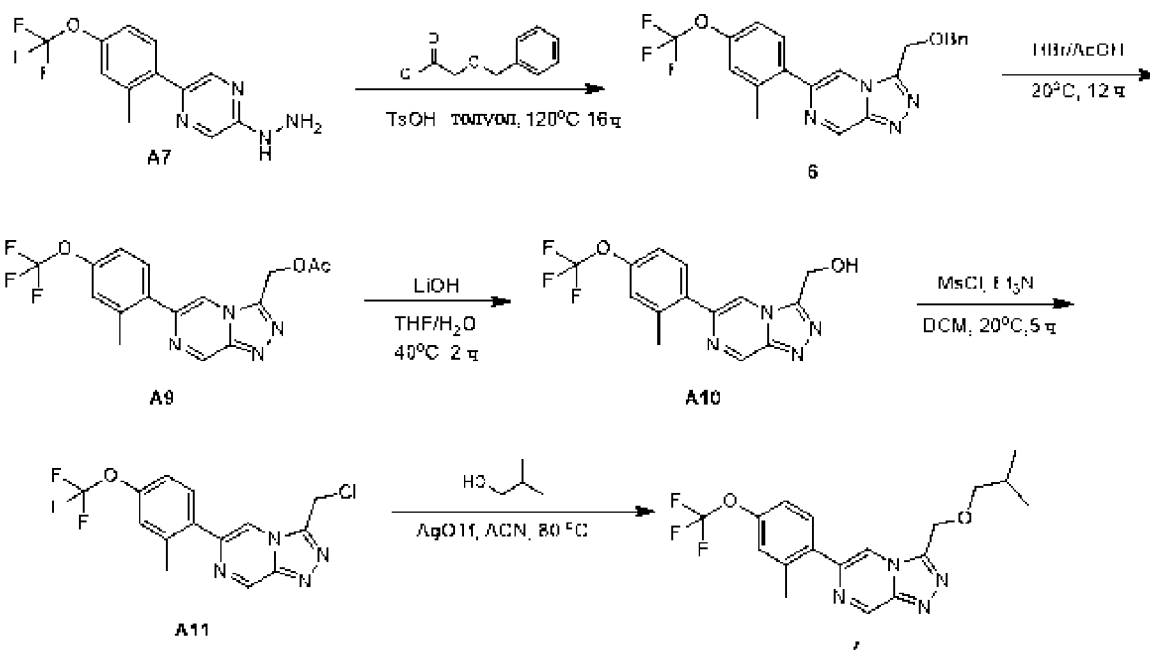
Раствор 3-[хлор(дифтор)метил]-6-[2-метил-4-(трифторметокси)фенил]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразина (500 мг, 1,32 ммоль), EtONa (179,7 мг, 2,64 ммоль) и TBAI (146,3 мг, 0,79 ммоль) в ДХМ (10 мл) перемешивали при 20°C в течение 3 часов. Раствор добавляли к насыщенному водному NH₄Cl (20 мл). После разделения фаз органическую фазу промывали рассолом (10 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали, с получением твердого продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной ЖХВД (Waters XBridge (150 мм x 25 мм, 5 μм) A=H₂O (10 mM NH₄HCO₃) и B=CH₃CN; 45-75% B за 10 минут) с получением продукта (96,32 мг, 0,25 ммоль, выход 48%) в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ_H=9,51 (d, 1H), 8,24 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,25-7,17 (m, 2H), 4,34 (q, 2H), 2,45 (s, 3H), 1,47 (t, 3H). ЖХМС R_t=1,36 мин при хроматографировании 2,0 мин, 10-80AB, МС ИЭР рассч. для C₁₆H₁₄F₅N₄O₂ [M+H]⁺ 389,1, определено 389,0.

Пример 5: Синтез соединения 5 - (3- (этоксиметил)-6-[2-метил-4-(трифторметокси)фенил]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин)



Раствор [5-[2-метил-4-(трифторметокси)фенил]пиразин-2-ил]гидразина (500 мг, 1,76 ммоль) и 2-этоксияцетилхлорида (237,13 мг, 1,93 ммоль) в толуоле (20 мл) перемешивали при 20°C в течение 1 часа. Затем к смеси добавляли TsOH (90,87 мг, 0,53 ммоль), и смесь нагревали до 120°C и перемешивали в течение 16 часов. После охлаждения до КТ смесь концентрировали с получением остатка. Остаток разбавляли H₂O (20 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл × 2). Объединенную органическую фазу промывали рассолом (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали, с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на колонке с силикагелем (EtOAc в PE=от 0% до 60% до 80%) с получением продукта (150 мг, 0,38 ммоль, выход 21%) в виде твердого вещества. Продукт дополнительно очищали препаративной ЖХВД (Phenomenex Gemini-NX (150 мм x 30 мм, 5 мкм) A=H₂O (0,05% NH₄OH) и B=CH₃CN; 46-76% B за 8 мин) с получением продукта (87,43 мг, 0,25 ммоль, выход 58%) в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ_H 9,42 (d, 1H), 8,25 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,23-7,16 (m, 2H), 5,14 (s, 2H), 3,63 (q, 2H), 2,44 (s, 3H), 1,25 (t, 3H). ЖХМС R_t=1,22 мин при хроматографировании 2,0 мин, 10-80AB, МС ИЭР расщ. для C₁₆H₁₆F₃N₄O₂ [M+H]⁺ 353,1, определено 353,0.

Примеры 6 и 7: Синтез соединений 6 и 7 - (3-(бензилоксиметил)-6-[2-метил-4-(трифторметокси)фенил]-[1,2,4]триазоло [4,3-а]пиразин и 3-(изобутоксиметил)-6-[2-метил-4-(трифторметокси)фенил]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин)



Соединение 6: 3-((бензилокси)метил)-6-(2-метил-4-(трифторметокси)фенил)-[1,2,4]триазоло [4,3-а]пиразин

Раствор [5-[2-метил-4-(трифторметокси)фенил]пиразин-2-ил]гидразина (4 г, 14,07 ммоль) и 2-бензилоксиацетилхлорида (2,86 г, 15,48 ммоль) в толуоле (100 мл) перемешивали 1 час. Затем к смеси добавляли TsOH (726,99 мг, 4,22 ммоль), и смесь нагревали до 120°C и перемешивали в течение 16 часов. После охлаждения до КТ смесь концентрировали с получением остатка. Остаток разбавляли H₂O (100 мл), экстрагировали EtOAc (100 мл × 2). Объединенную органическую фазу промывали рассолом (100 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на колонке с силикагелем (EtOAc в PE=от 0% до 60% до 80%) с получением продукта. Продукт очищали препаративной ЖХВД (Phenomenex Gemini-NX (150 мм x 30 мм, 5 мкм) A=H₂O (0,05% NH₄OH) и B=CH₃CN; 49-79% B за 8 мин) с получением продукта (119,34 мг, 0,29 ммоль, выход 75%) в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ_H 9,51 (d, 1H), 8,64 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,41-7,34 (m, 2H), 7,32-7,24 (m, 5H), 5,16 (s, 2H), 4,62 (s, 2H), 2,38 (s, 3H). ЖХМС Rt=1,32 мин при хроматографировании, 2 мин, 10-80AB, МС ИЭР рассч. C₂₁H₁₈F₃N₄O₂ [M+H]⁺ 415,13, определено 415,0.

A9: [6-[2-метил-4-(трифторметокси)фенил]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-3-ил]метилацетат

Раствор 3-(бензилоксиметил)-6-[2-метил-4-(трифторметокси)фенил]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразина (2,5 г, 6,03 ммоль) и НВг/АсОН (5 мл, 6,03 ммоль) перемешивали при 20°C в течение 12 часов. Смесь разводили H₂O (20 мл), экстрагировали EtOAc (20 мл × 2). Объединенную органическую фазу промывали рассолом (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта (2 г, 3 ммоль, выход 49%) в виде масла. ЖХМС Rt=0,84 мин при

хроматографировании 1,5 мин, 5-95AB, МС ИЭР рассч. $C_{16}H_{14}F_3N_4O_3$ $[M+H]^+$ 367,09, определено 367,1.

A10: 6-[2-метил-4-(трифторметокси)фенил]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-3-ил]метанол

Раствор 6-[2-метил-4-(трифторметокси)фенил]-[1,2,4]триазоло [4,3-а]пиразин-3-ил]метилацетата (2 г, 5,46 ммоль) и $LiOH \cdot H_2O$ (0,92 г, 21,84 ммоль) в ТГФ (5 мл) и воде (5 мл) перемешивали при 40°C в течение 2 часов. После охлаждения до КТ смесь концентрировали с получением остатка. Остаток разбавляли H_2O (30 мл) и экстрагировали $EtOAc$ (30 мл x 2). Объединенную органическую фазу промывали рассолом (30 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на колонке с силикагелем ($EtOAc$ в РЕ=от 0% до 60% до 100%) с получением продукта (450 мг, 1,35 ммоль, выход 24%) в виде твердого вещества. ЖХМС $R_t=0,79$ мин при хроматографировании 1,5 мин, 5-95AB, МС ИЭР рассч. $C_{14}H_{12}F_3N_4O_2$ $[M+H]^+$ 325,08, определено 324,8.

A11: 3-(хлорметил)-6-[2-метил-4-(трифторметокси)фенил]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин

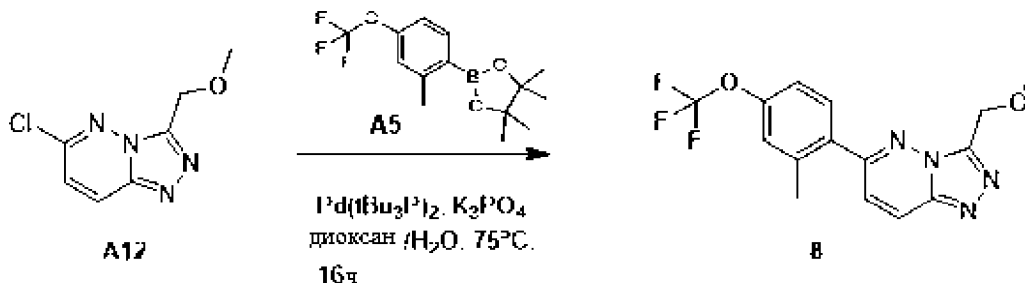
Смесь 6-[2-метил-4-(трифторметокси)фенил]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-3-ил]метанол (600 мг, 1,85 ммоль), $MsCl$ (0,59 мл, 7,68 ммоль) и ТЭА (0,51 мл, 3,7 ммоль) в ДХМ (10 мл) перемешивали при 20°C в течение 5 часов. Смесь концентрировали для удаления ДХМ при пониженном давлении и добавляли H_2O (20 мл), а затем смесь экстрагировали $EtOAc$ (20 мл x 2). Объединенную органическую фазу промывали рассолом (10 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта (550 мг, 1,6 ммоль, выход 87%) в виде твердого вещества. ЖХМС $R_t=0,87$ мин при хроматографировании 1,5 мин, 5-95AB, МС ИЭР рассч. $C_{14}H_{11}ClF_3N_4O$ $[M+H]^+$ 343,05, определено 342,8.

Соединение 7: 3-(изобутоксиметил)-6-(2-метил-4-(трифторметокси)фенил)-[1,2,4]триазоло [4,3-а]пиразин

Смесь 3-(хлорметил)-6-[2-метил-4-(трифторметокси)фенил]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразина (50 мг, 0,15 ммоль), изобутанола (5 мл, 16,86 ммоль) и $AgOTf$ (374,88 мг, 1,46 ммоль) в $MeCN$ (5 мл) перемешивали при 80°C в течение 16 часов. После охлаждения до КТ смесь концентрировали с получением остатка. Остаток разбавляли H_2O (20 мл) и экстрагировали $EtOAc$ (20 мл x 2). Объединенную органическую фазу промывали рассолом (20 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали, с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на колонке с силикагелем ($EtOAc$ в РЕ=от 0% до 40% до 60%) с получением продукта. Продукт очищали препаративной ЖХВД (Phenomenex Gemini-NX (150 мм x 30 мм, 5 мкм) A= H_2O (0,05% NH_4OH) и B= CH_3CN ; 51-81% B за 8 мин) с получением продукта (46,35 мг, 0,12 ммоль, выход 46%) в виде твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ_H 9,43 (d, 1H), 8,24 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,23-7,16 (m, 2H), 5,14 (s,

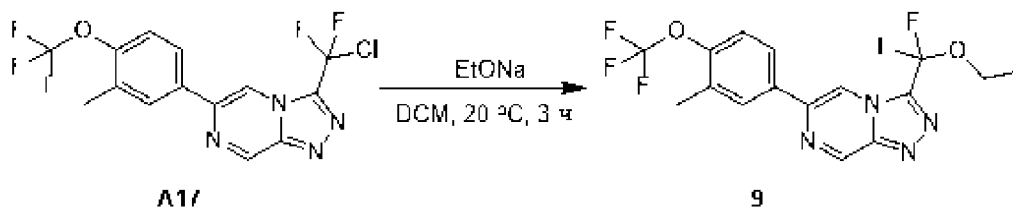
2H), 3,31 (d, 2H), 2,43 (s, 3H), 1,95-1,84 (m, 1H), 0,90 (d, 6H). ЖХМС Rt=1,33 мин при хроматографировании, 2,0 мин, 10-80AB, МС ИЭР расщ. $C_{18}H_{20}F_3N_4O_2$ $[M+H]^+$ 381,15, определено 381,0.

Пример 8: Синтез соединения 8 - (3-(метоксиметил)-6-[2-метил-4-(трифторметокси)фенил]-[1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазин)



Смесь 4,4,5,5-тетраметил-2-[2-метил-4-(трифторметокси)фенил]-1,3,2-диоксаборолана (296,61 мг, 0,98 ммоль), 6-хлор-3-(метоксиметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазин (150 мг, 0,76 ммоль), $Pd(t-Bu_3P)_2$ (57,90 мг, 0,11 ммоль) и K_3PO_4 (320,68 мг, 1,51 ммоль) в 1,4-диоксане (7,5 мл) и воде (1,5 мл) перемешивали при 75°C в атмосфере N_2 течение 16 часов. Реакционную смесь охлаждали до КТ и фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали с получением остатка. К остатку добавляли воду (10 мл) и экстрагировали $EtOAc$ (20 мл x 2). Объединенную органическую фазу сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной ЖХВД (Waters XBridge (150 мм x 25 мм, 5 мкм) A= H_2O (10 mM NH_4HCO_3) и B= CH_3CN ; 35-62% B за 9 мин) с получением продукта (76,62 мг, 0,23 ммоль, выход 29%) в виде твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ_H 8,48 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,48-7,37 (m, 2H), 4,93 (s, 2H), 3,35 (s, 3H), 2,44 (s, 3H). ЖХМС Rt=1,20 мин при хроматографировании 2 мин, 10-80AB, МС ИЭР расщ. для $C_{15}H_{14}F_3N_4O_2$ $[M+H]^+$ 339,1, определено 338,9.

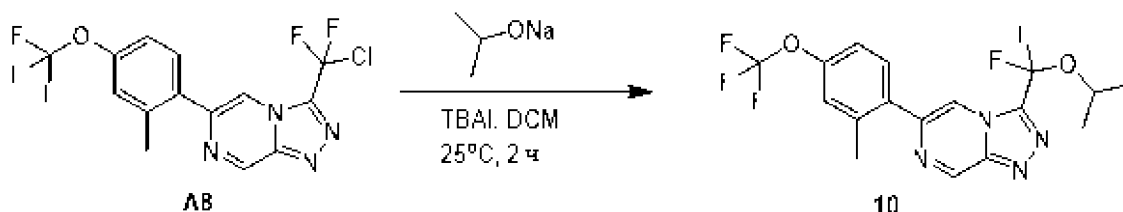
Пример 9: Синтез of соединения 9 - (3-[этоксидифторметил]-6-[3-метил-4-(трифторметокси)фенил]-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин)



Раствор 3-[хлор(дифтор)метил]-6-[3-метил-4-(трифторметокси)фенил]-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридина (500 мг, 1,32 ммоль), $EtONa$ (179,7 мг, 2,64 ммоль) и TBAI (292,62 мг, 0,79 ммоль) в ДХМ (10 мл) перемешивали при 20°C в течение 3 часов. К раствору добавляли насыщенный водный NH_4Cl (30 мл). После разделения фаз органическую фазу промывали рассолом (30 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле ($EtOAc$ в PE=от 0% до 10% до 20%

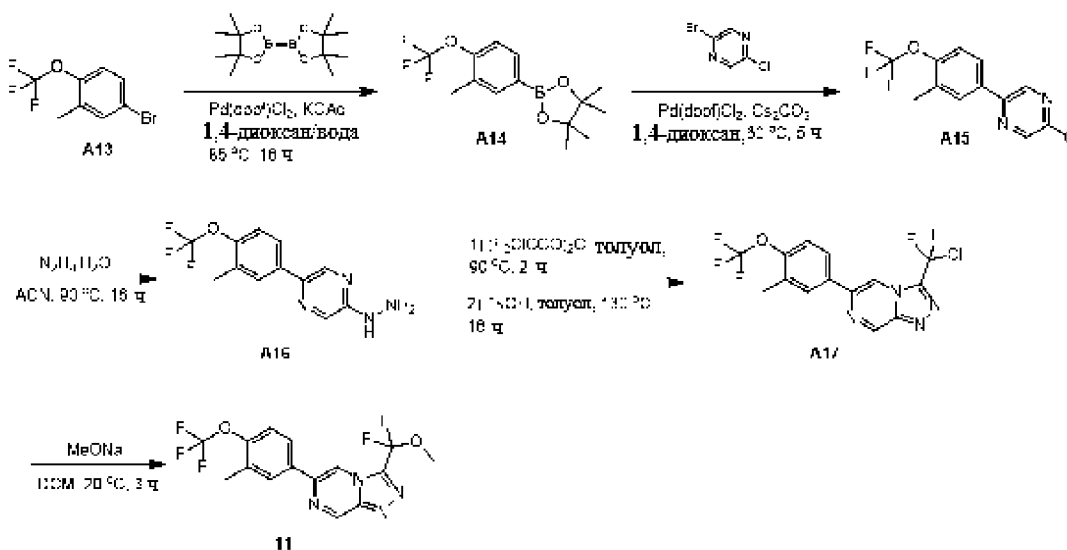
до 50%) с получением продукта (61,05 мг, 154,0 μ ммоль, выход 11%) в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ_{H} 9,52 (d, 1H), 8,47 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,37 (dd, 1H), 4,37 (q, 2H), 2,44 (s, 3H), 1,51 (t, 3H). ЖХМС $R_t=1,40$ мин при хроматографировании 2,0 мин, 10-80AB, МС ИЭР расщ. для $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{F}_5\text{N}_4\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 389,1, определено 389,0.

Пример 10: Синтез соединения 10 - (3-(дифтор(изопропокси)метил)-6-(2-метил-4-(трифторметокси)фенил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин)



Смесь 3-[хлор (дифтор)метил]-6-[2-метил-4-(трифторметокси)фенил]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразина (200 мг, 0,53 ммоль), пропан-2-олат натрия (86,7 мг, 1,06 ммоль) и TBAI (117,05 мг, 0,32 ммоль) в ДХМ (2 мл) перемешивали при 25°C в течение 2 часов. Смесь разбавляли H_2O (10 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл x 2). Объединенную органическую фазу промывали рассолом (10 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной ЖХВД (Kromasil Waters XBridge (150 мм x 25 мм, 5 μ м) A= H_2O (10 mM NH_4HCO_3) и B= CH_3CN ; 50-80% B за 10 мин) с получением продукта (26,4 мг, 0,07 ммоль, выход 52%) в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ_{H} 9,51 (d, 1H), 8,23 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,25-7,18 (m, 2H), 5,02-4,95 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 1,48 (d, 6H). ЖХМС $R_t=1,39$ мин при хроматографировании 2,0 мин, 10-80AB, МС ИЭР расщ. $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{F}_5\text{N}_4\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 403,1, определено 403,0

Пример 11: Синтез соединения 11 - (3-[дифтор(метокси)метил]-6-[3-метил-4-(трифторметокси)фенил]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин)



A14: 4,4,5,5-тетраметил-2-[3-метил-4-(трифторметокси)фенил]-1,3,2-диоксаборолан

Смесь 1-бром-2-метил-4-(трифторметокси)бензола (5 г, 19,61 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (14,94 г, 58,82 ммоль), KOAc (3,85 г, 39,21 ммоль) и Pd (dppf) Cl₂ (1,43 г, 1,96 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) перемешивали при 85°C в течение 16 часов под N₂. После охлаждения до КТ смесь концентрировали, фильтровали через целит и элюировали EtOAc (100 мл × 2), и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле (EtOAc в PE=от 0% до 3% до 5% до 10%) с получением продукта (4,56 г, 14,36 ммоль, выход 73%) в виде масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ_H 7,71 (с, 1H), 7,66 (д, 1H), 7,20 (д, 1H), 2,32 (с, 3H), 1,35 (с, 12H).

A15: 2-хлор-5-[3-метил-4-(трифторметокси)фенил]пиразин

Смесь Pd (dppf) Cl₂ (1 г, 1,37 ммоль), Cs₂CO₃ (8,93 г, 27,4 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-[3-метил-4-(трифторметокси)фенил]-1,3,2-диоксаборолана (4,55 г, 15,05 ммоль) и 2-бром-5-хлорпиразина (2,65 г, 13,7 ммоль) в 1,4-диоксане (280 мл) и воде (28 мл) в атмосфере N₂ перемешивали при 60°C в течение 5 часов. Смесь охлаждали до КТ и разбавляли EtOAc (40 мл), а затем фильтровали через целитовую прокладку, которую промывали EtOAc (40 мл). Фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле (EtOAc в PE=от 0% до 3% до 5%) с получением продукта (3,5 г, 12,12 ммоль, выход 88%) в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ_H 8,77 (д, 1H), 8,64 (д, 1H), 7,91 (д, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,35 (dd, 1H), 2,42 (с, 3H).

A16: [5-[3-метил-4-(трифторметокси)фенил]пиразин-2-ил]гидразин

Смесь 2-хлор-5-[3-метил-4-(трифторметокси)фенил]пиразина (3,5 г, 12,13 ммоль) и N₂H₄·H₂O (7,13 г, 121,25 ммоль) в MeCN (50 мл) перемешивали при 90°C в течение 16 часов при N₂. Смесь охлаждали до КТ, гасили насыщенным водным NH₄Cl (40 мл) и смесь экстрагировали EtOAc (40 мл × 2). Объединенную органическую фазу промывали рассолом (40 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на колонке с силикагелем (EtOAc в PE=от 0 до 5% до 10% до 30%) с получением продукта (2,5 г, 8,79 ммоль, выход 72%) в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ_H 8,46 (д, 1H), 8,28 (д, 1H), 7,80 (д, 1H), 7,71 (dd, 1H), 7,29 (д, 1H), 6,05 (с, 1H), 3,92 (с, 2H), 2,39 (с, 3H).

A17: 3-[хлор(дифтор)метил]-6-[3-метил-4-(трифторметокси)фенил]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин

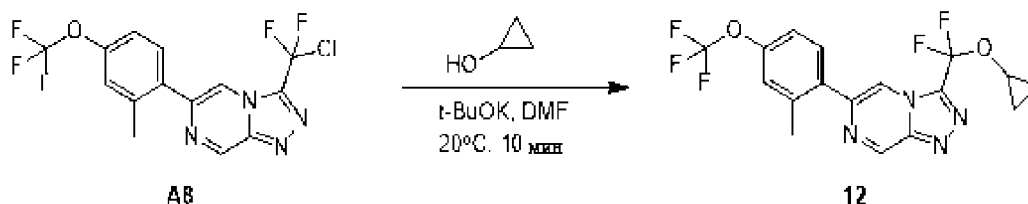
Раствор (2-хлор-2,2-дифторацетил)2-хлор-2,2-дифторацетата (1,96 г, 8,08 ммоль) и [5-(4-трет-бутокси-3-метилфенил)пиразин-2-ил]гидразина (2 г, 7,34 ммоль) в толуоле (30 мл) перемешивали при 90°C в течение 2 часов. Затем к смеси добавляли TsOH (379,36 мг, 2,2 ммоль), и смесь нагревали до 130°C и перемешивали в течение 16 часов. После охлаждения до КТ смесь концентрировали с получением остатка. Остаток разбавляли H₂O (50 мл), экстрагировали EtOAc (50 мл × 2). Объединенную органическую фазу промывали рассолом (50 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением

неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на колонке с силикагелем (EtOAc в PE=от 0% до 10% до 20%) с получением продукта (600 мг, 1,58 ммоль, выход 21%) в виде масла. $^1\text{H ЯМР}$ (400 МГц, CDCl_3) δ_{H} 9,58 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,38 (d, 1H), 2,45 (s, 3H).

Соединение 11: 3-(дифтор(метокси)метил)-6-(3-метил-4-(трифторметокси)фенил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин

Раствор 3-[хлор(дифтор)метил]-6-[3-метил-4-(трифторметокси)фенил]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразина (500 мг, 1,32 ммоль), MeONa (142,65 мг, 2,64 ммоль) и TBAI (292,62 мг, 0,79 ммоль) в ДХМ (10 мл) перемешивали при 20°C в течение 3 часов. Раствор добавляли к насыщенному водному NH_4Cl (40 мл). После разделения фаз органическую фазу промывали рассолом (40 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле (EtOAc в PE=от 0% до 10% до 20%) с получением продукта (71,66 мг, 191,5 $\mu\text{моль}$, выход 14%) в виде твердого вещества. $^1\text{H ЯМР}$ (400 МГц, CDCl_3) δ_{H} 9,53 (d, 1H), 8,45 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,40-7,34 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 2,45 (s, 3H). **ЖХМС** $R_t=1,35$ мин при хроматографировании 2,0 мин, 10-80AB, МС ИЭР расч. для $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{F}_5\text{N}_4\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 375,1, определено 375,0.

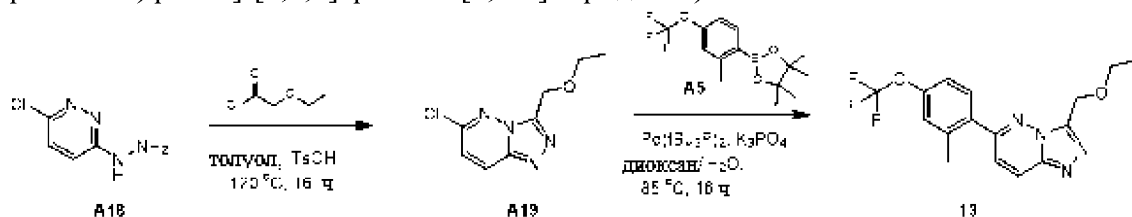
Пример 12: Синтез Соединения 12 - (3-[циклопропокси(дифтор)метил]-6-[2-метил-4-(трифторметокси)фенил]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин)



К смеси циклопропанола (70,54 мг, 1,21 ммоль), 3-[хлор(дифтор)метил]-6-[2-метил-4-(трифторметокси)фенил]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин (250 мг, 0,61 ммоль) в ДМФ (3 мл) добавляли трет-бутоксид калия (272,56 мг, 2,43 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 10 минут. Смесь разбавляли H_2O (10 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл x 2). Объединенную органическую фазу промывали рассолом (10 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной ЖХВД (Welch Xtimate C18 (150 мм x 25 мм x 5 $\mu\text{м}$) A= H_2O (10 mM NH_4HCO_3) и B= CH_3CN ; 60-80% B за 6,5 мин) с получением продукта (18,81 мг, 0,05 ммоль, выход 37%) в виде масла. $^1\text{H ЯМР}$ (400 МГц, CDCl_3) δ_{H} 9,51 (d, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,24-7,19 (m, 2H), 4,21-4,11 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 1,01-0,95 (m, 2H), 0,84-0,78 (m, 2H). **ЖХМС** $R_t=1,37$ мин при хроматографировании 2,0 мин, 10-80AB, МС ИЭР расч. $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{F}_5\text{N}_4\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 401,1, определено 401,0.

Пример 13: Синтез Соединения 13 (3-(этоксиметил)-6-[2-метил-4-

(трифторметокси)фенил]-[1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазин)



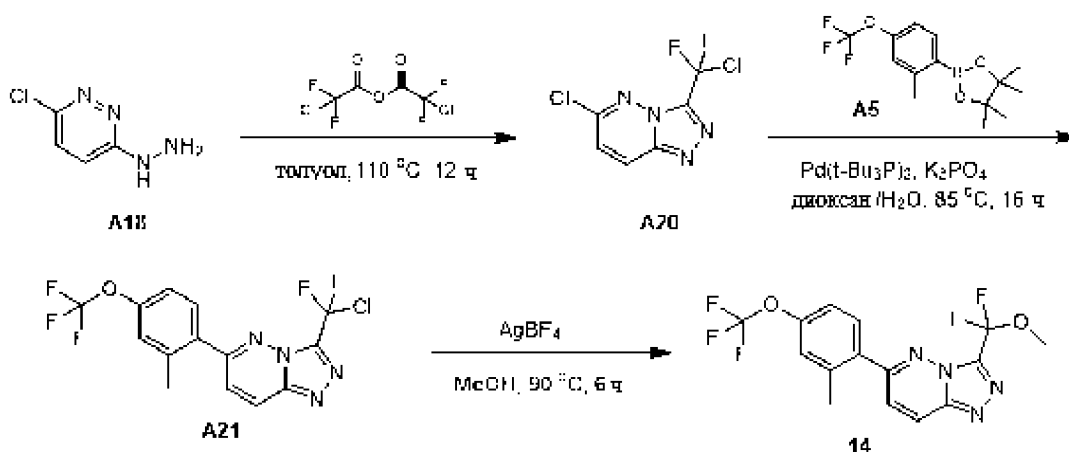
A19: 6-хлор-3-(этоксиметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазин

К раствору 2-метоксиацетилхлорида (1,24 г, 11,41 ммоль) в толуоле (40 мл) по каплям добавляли (6-хлорпиридазин-3-ил)гидразин (1,5 г, 10,38 ммоль) при 25 °С. Раствор перемешивали при 25 °С в течение 30 мин и добавляли TsOH (0,54 г, 3,11 ммоль). Смесь кипятили с обратным холодильником при 120 °С в течение 16 часов. После охлаждения до КТ смесь разбавляли H₂O (40 мл) и экстрагировали EtOAc (40 мл x 2). Объединенную органическую фазу промывали рассолом (40 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле (EtOAc в PE=от 0% до 90% до 100%) с получением продукта (1,2 г, 5,64 ммоль, выход 54%) в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ_H 8,10 (d, 1H), 7,16 (d, 1H), 5,09-5,02 (m, 2H), 3,71 (q, 2H), 1,26 (t, 3H).

Соединение 13: 3-(этоксиметил)-6-[2-метил-4-(трифторметокси)фенил]-[1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазин

Смесь 4,4,5,5-тетраметил-2-[2-метил-4-(трифторметокси)фенил]-1,3,2-диоксаборолана (277,04 мг, 0,92 ммоль), Pd(t-Bu₃P)₂ (54,08 мг, 0,11 ммоль), K₃PO₄ (299,52 мг, 1,41 ммоль) и 6-хлор-3-(этоксиметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазина (150 мг, 0,71 ммоль) в 1,4-диоксане (7,5 мл) и воде (1,5 мл) перемешивали при 85 °С в атмосфере N₂ в течение 16 часов. Реакционную смесь охлаждали до КТ и фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали с получением остатка. К остатку добавляли воду (10 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл x 2). Объединенную органическую фазу сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной ЖХВД (Waters XBridge (150 мм x 25 мм, 5 μм) A=H₂O (10 mM NH₄HCO₃) и B=CH₃CN; 35-65% B за 10 мин) с получением продукта (172,63 мг, 488,6 μмоль, выход 69%) в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ_H 8,48 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,41 (d, 1H), 4,97 (s, 2H), 3,59 (q, 2H), 2,45 (s, 3H), 1,11 (t, 3H). ЖХМС R_t=1,24 мин при хроматографировании 2,0 мин, 10-80AB, МС ИЭР расщ. для mC₁₆H₁₆F₃N₄O₂ [M+H]⁺ 353,1, определено 353,0.

Пример 14: Синтез соединения 14 - (3-[дифтор(метокси)метил]-6-[2-метил-4-(трифторметокси)фенил]-[1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазин)



A20: 6-хлор-3-[хлор(дифтор)метил]-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазин

К смеси (2-хлор-2,2-дифторацетил)2-хлор-2,2-дифторацетата (20,17 г, 83,01 ммоль) в толуоле (120 мл) добавляли (6-хлорпиридазин-3-ил)гидразин (10 г, 69,18 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 12 часов. После охлаждения до КТ реакцию смесь концентрировали с получением остатка. Остаток разбавляли насыщенным водным NaHCO₃ (100 мл), и смесь экстрагировали EtOAc (100 мл x 2). Объединенную органическую фазу промывали рассолом (100 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле (EtOAc в PE=от 0% до 50%) с получением продукта (14 г, 58,6 ммоль, выход 85%) в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ_H 8,22 (d, 1H), 7,34 (d, 1H).

A21: 3-[хлор(дифтор)метил]-6-[2-метил-4-(трифторметокси)фенил]-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазин

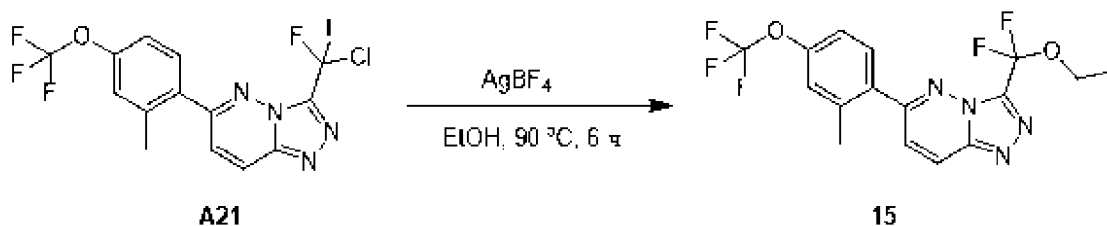
Смесь Pd (t-Bu₃P)₂ (962,2 мг, 1,88 ммоль), K₃PO₄ (5,33 г, 25,1 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-[2-метил-4-(трифторметокси)фенил]-1,3,2-диоксаборолана (4,93 г, 16,32 ммоль) и 6-хлор-3-[хлор(дифтор)метил]-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазина (3 г, 12,55 ммоль) в воде (25 мл) и 1,4-диоксане (125 мл) перемешивали при 85°C в атмосфере N₂ в течение 16 часов. Реакционную смесь охлаждали до КТ и фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали с получением остатка. К остатку добавляли воду (40 мл) и смесь экстрагировали EtOAc (30 мл x 2). Объединенную органическую фазу сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле (EtOAc в PE=от 0% до 30% до 50%) с получением продукта (4 г, 7,43 ммоль, выход 59%) в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (400 Мц, CDCl₃) δ_H 8,31 (m, 1H), 7,54 (dd, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,28-7,17 (m, 2H), 2,53 (s, 3H).

Соединение 24: 3-[дифтор(метокси)метил]-6-[2-метил-4-(трифторметокси)фенил]-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазин

Смесь 3-[хлор(дифтор)метил]-6-[2-метил-4-(трифторметокси)фенил]-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазина (500 мг, 1,32 ммоль) и AgBF₄ (2,57 г, 13,2 ммоль) в метаноле (5 мл) перемешивали при 90°C в течение 6 часов в запаянной пробирке. После

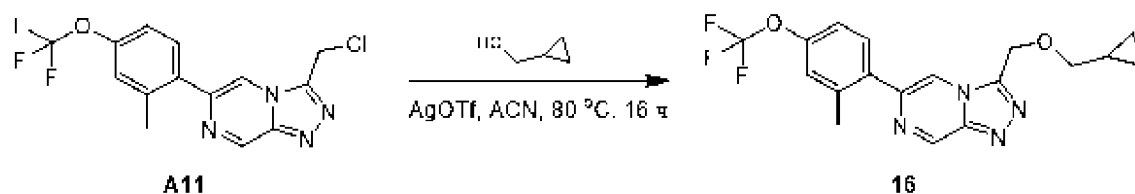
охлаждения до КТ смесь гасили рассолом (20 мл), разбавляли EtOAc (20 мл) и фильтровали через целит. Фильтрат отделяли, и водную фазу экстрагировали EtOAc (20 мл). Объединенную органическую фазу концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле (EtOAc в PE=от 0% до 30% до 50%) с получением продукта. Продукт растирали с *i*-Pr₂O (2 мл) с получением продукта (81,22 мг, 0,21 ммоль, выход 16%) в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ_H 8,26 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,26-7,21 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 2,52 (s, 3H). ЖХМС R_t=1,29 мин при хроматографировании 2 мин, 10-80AB, МС ИЭР расщ. для C₁₅H₁₂F₅N₄O₂ [M+H]⁺ 375,1, определено 375,0.

Пример 15: Синтез соединения 15 - (3-[этоксидифтор)метил]-6-[2-метил-4-(трифторметокси)фенил]-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазин)



Смесь AgBF₄ (2,57 г, 13,2 ммоль) и 3- [хлор(дифтор)метил]-6-[2-метил-4-(трифторметокси)фенил]-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазина (500 мг, 1,32 ммоль) в этаноле (5 мл) перемешивали при 90°C в течение 6 часов в запаянной пробирке. После охлаждения до КТ смесь гасили рассолом (20 мл), разбавляли EtOAc (20 мл) и фильтровали через целит. После отделения фильтрата водную фазу экстрагировали EtOAc (20 мл). Объединенную органическую фазу концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле (EtOAc в PE=от 0% до 30% до 50%) с получением продукта. Продукт растирали с *i*-Pr₂O (2 мл) с получением продукта (39,96 мг, 0,10 ммоль, выход 7%) в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ_H 8,26 (d, 1H), 7,56-7,51 (m, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,26-7,20 (m, 2H), 4,29 (q, 2H), 2,52 (s, 3H), 1,43 (t, 3H). ЖХМС R_t=1,33 мин при хроматографировании 2 мин, 10-80AB, МС ИЭР расщ. для C₁₆H₁₄F₅N₄O₂ [M+H]⁺ 389,1, определено 389,0.

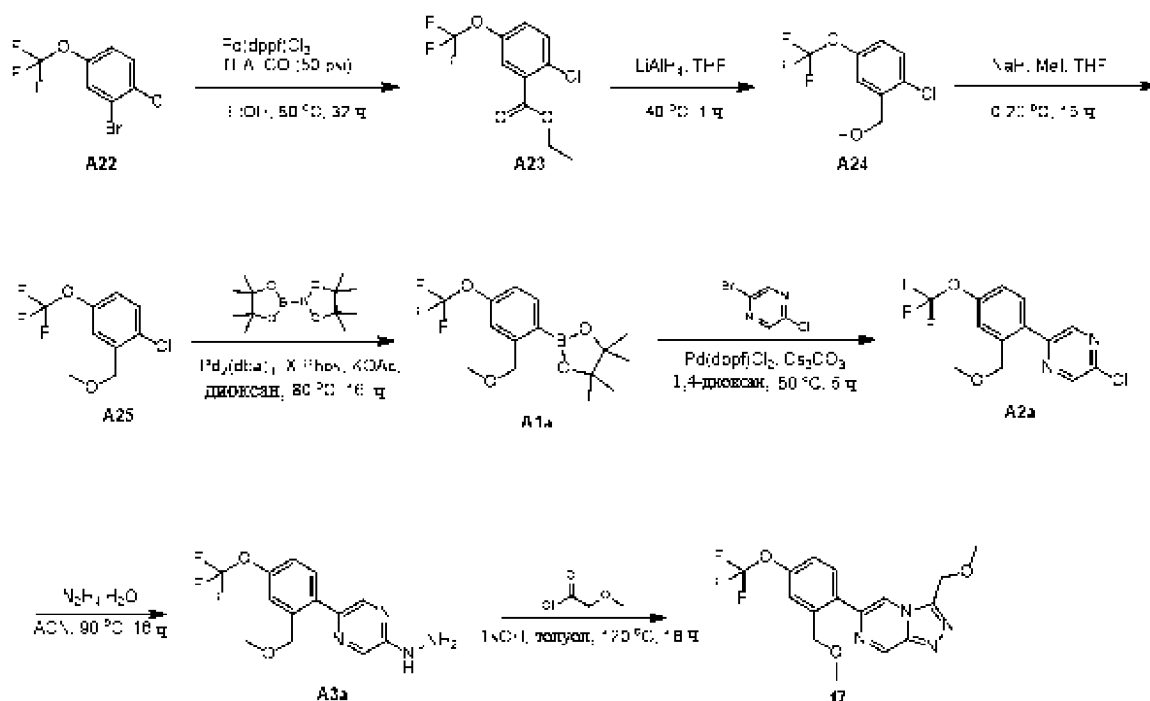
Пример 16: Синтез соединения 16 - (3-(циклопропилметоксиметил)-6-[2-метил-4-(трифторметокси)фенил]-[1,2,4]триазоло [4,3-*a*]пиридазин)



Смесь 3-(хлорметил)-6-[2-метил-4-(трифторметокси)фенил]-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиридазина (50 мг, 0,15 ммоль), циклопропанметанола (5 мл, 17,33 ммоль) и AgOTf (374,88 мг, 1,46 ммоль) в MeCN (5 мл) перемешивали при 80°C в течение 16 часов. После охлаждения до КТ смесь концентрировали с получением остатка. Остаток разбавляли H₂O

(10 мл), и смесь экстрагировали EtOAc (10 мл x 2). Объединенную органическую фазу промывали рассолом (10 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на колонке с силикагелем (EtOAc в PE=от 0% до 40% до 60%) с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной ЖХВД (Phenomenex Gemini-NX (150 мм x 30 мм, 5 мкм) A=H₂O (0,05% NH₄OH) и B=CH₃CN; 45-75% B за 8 мин) с получением продукта (32,55 мг, 0,09 ммоль, выход 32%) в виде твердого вещества. **¹H ЯМР** (400 МГц, CDCl₃) δ_{H} 9,42 (d, 1H), 8,29 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,23-7,16 (m, 2H), 5,19 (s, 2H), 3,41 (d, 2H), 2,45 (s, 3H), 1,11-1,00 (m, 1H), 0,59-0,52 (m, 2H), 0,23-0,17 (m, 2H). **ЖХМС** Rt=1,27 мин при хроматографировании 2 мин, 10-80AB, МС ИЭР расщ. C₁₈H₁₈F₃N₄O₂ [M+H]⁺ 379,13, определено 379,0

Пример 17: Синтез соединения 17 - (3- (метоксиметил)-6-[2-(метоксиметил)-4-(трифторметокси)фенил]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин)



A23: 4,4,5,5-тетраметил-2-[3-метил-4-(трифторметокси)фенил]-1,3,2-диоксаборолан

Смесь 2-бром-1-хлор-4-(трифторметокси)бензола (40,0 г, 145,22 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (10,63 г, 14,52 ммоль) и ТЭА (40,37 мл, 290,43 ммоль) в этаноле (50,00 мл) перемешивали при 80°C в течение 32 часов в атмосфере СО (50 фунт/кв. дюйм). Смесь охлаждали до 25°C и концентрировали с получением остатка. Остаток разбавляли насыщенным водным NaCl (50 мл), и смесь экстрагировали EtOAc (50 мл x 2). Объединенную органическую фазу промывали рассолом (50 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле (EtOAc в PE=от 0 до 3% до 5% до 10%) с получением продукта (13,00 г, 48,40 ммоль, выход 33%) в виде масла. **¹H ЯМР** (400 МГц, CD₃OD) δ_{H} 7,69 (d, 1H), 7,52-7,46 (m, 1H), 7,32-7,27 (m, 1H), 4,49-4,37 (m, 2H),

1,42 (t, 3H).

A24: [2-(хлорметил)-5-(трифторметокси)фенил]метанол

К раствору этил 2-(хлорметил)-5-(трифторметокси)бензоата (12,0 г, 42,46 ммоль) в ТГФ (30,00 мл) при -40°C медленно добавляли LiAlH_4 (1,93 г, 50,95 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при -40°C в течение 1 часа. Реакцию гасили насыщенным водным NH_4Cl (0,4 мл) и разбавляли EtOAc (30 мл). Образовалось твердое вещество, и смесь фильтровали через целитовую прокладку и элюировали EtOAc (30 мл). Фильтрат концентрировали с получением остатка. Остаток очищали на колонке с силикагелем (EtOAc в PE =от 0% до 10% до 20%) с получением продукта (10,00 г, 39,54 ммоль, выход 93%) в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ_{H} 7,47-7,41 (m, 1H), 7,40-7,35 (m, 1H), 7,15-7,07 (m, 1H), 4,80 (d, 2H).

A25: 1-хлор-2-(метоксиметил)-4-(трифторметокси)бензол

К раствору [2-хлор-5-(трифторметокси)фенил]метанола (2,8 г, 12,36 ммоль) в ТГФ (30 мл) при 0°C медленно добавляли NaH (355,9 мг, 14,83 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 после чего добавляли MeI (5,26 мг, 37,07 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 16 часов. Смесь гасили насыщенным водным NH_4Cl (40 мл), и смесь экстрагировали EtOAc (40 мл x 2). Объединенную органическую фазу промывали рассолом (40 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле (EtOAc в PE =от 0 до 3% до 10% до 20% до 50%) с получением продукта (1,65 г, 6,86 ммоль, выход 55%) в виде масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ_{H} 7,43-7,33 (m, 2H), 7,15-7,05 (m, 1H), 4,54 (s, 2H), 3,50 (s, 3H).

A1a: 2-[2-(метоксиметил)-4-(трифторметокси)фенил]-4, 4, 5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан

Смесь 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (3,58 г, 14,11 ммоль), KOAc (2,31 г, 23,52 ммоль), 1-хлор-2-(метоксиметил)-4-(трифторметокси)бензола (2,83 г, 11,76 ммоль) и $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (1,08 г, 1,18 ммоль) в 1,4-диоксане (20,00 мл) перемешивали при 80°C в течение 16 часов в атмосфере N_2 . Смесь охлаждали до 25°C и концентрировали с получением остатка. Остаток гасили насыщенным водным NH_4Cl (40 мл), и смесь экстрагировали EtOAc (40 мл x 2). Объединенную органическую фазу промывали рассолом (40 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле (ДХМ в PE =от 0 до 10% до 50% до 80%) с получением продукта в виде масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3Cl_3) δ_{H} 7,82 (d, 1 H), 7,33 (s, 1 H), 7,11 (d, 1 H), 4,72 (s, 2 H), 3,44 (s, 3 H), 1.35 (s, 12 H).

A2a: 2-хлор-5-[2-(метоксиметил)-4-(трифторметокси)фенил]пирозин

Смесь $\text{Pd}(\text{dppf}) \text{Cl}_2$ (330,47 мг, 0,45 ммоль), Cs_2CO_3 (1,96 г, 6,02 ммоль), 2-бром-5-хлорпирозина (640,65 мг, 3,31 ммоль) и 2-[2-(метоксиметил)-4-(трифторметокси)фенил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (1,00 г, 3,01 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) и воде (2,5 мл) перемешивали при 50°C в течение 5 часов в атмосфере N_2 . После охлаждения до

25°C реакцию смесь разбавляли EtOAc (100 мл) и фильтровали через слой целита, который элюировали EtOAc (100 мл). Фильтрат концентрировали с получением остатка, и остаток очищали флэш-хроматографией (EtOAc в PE, от 0% до 10%) с получением продукта (610,00 мг, 1,81 ммоль, выход 60%) в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃Cl₃) δ_H 8,66-8,70 (m, 1 H), 8,56-8,63 (m, 1 H), 7,53-7,56 (m, 1 H), 7,50-7,52 (m, 1 H), 7,28-7,33 (m, 1 H), 4,55 (s, 2 H), 3,38 (s, 3 H).

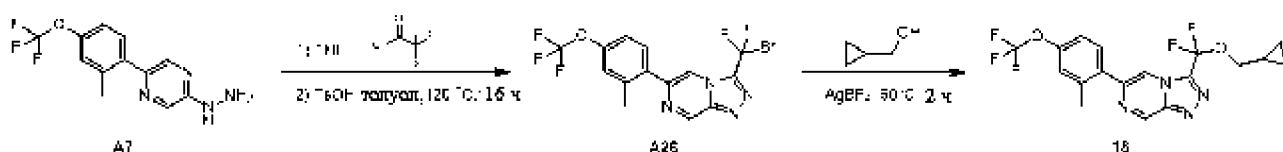
A3a: [5-[2-(метоксиметил)-4-(трифторметокси)фенил]пиразин-2-ил]гидразин

Смесь 2-хлор-5-[2-(метоксиметил)-4-(трифторметокси)фенил]пиразина (1,10 г, 3,45 ммоль) и гидразина (860,00 мг, 17,26 ммоль) в MeCN (5 мл) перемешивали при 90°C в течение 16 часов в атмосфере N₂. После охлаждения до 25°C реакцию смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc (30 мл x 3). Объединенную органическую фазу промывали рассолом (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта (1,00 г, 3,18 ммоль, выход 74%) в виде жидкости. ЖХМС Rt=0,71 мин при 1,5 мин хроматографии, 5-95AB, МС ИЭР рассч. для C₁₃H₁₄F₃N₄O₂ [M+H]⁺ 314,8, определено 314,8.

Соединение 17: 3-(метоксиметил)-6-[2-(метоксиметил)-4-(трифторметокси)фенил]-[1,2,4]триазоло [4,3-а]пиразин

Раствор [5-[2-(метоксиметил)-4-(трифторметокси)фенил]пиразин-2-ил]гидразина (200 мг, 0,64 ммоль) и 2-меток시아цетилхлорида (82,88 мг, 0,76 ммоль) в толуоле (5 мл) перемешивали при 25°C в течение 1 часа. Затем к смеси добавляли TsOH (219,18 мг, 1,27 ммоль), смесь нагревали до 120°C и перемешивали в течение 16 часов. После охлаждения до 25°C реакцию смесь разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл x 3). Объединенную органическую фазу промывали рассолом (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта (150 мг, 0,40 ммоль, выход 64%) в виде жидкости. Неочищенный продукт очищали препаративной ЖХВД (Boston Green ODS (150 мм x 30 мм, 5 мкм) A=H₂O (0,075% NH₄OH) и B=CH₃CN; 46-76% B за 7 мин) с получением продукта (21,54 мг, 0,06 ммоль, выход 43%) в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃Cl₃) δ_H 9,26-9,58 (m, 1 H), 8,37-8,62 (m, 1 H), 7,60-7,75 (m, 1 H), 7,38-7,54 (m, 1 H), 7,30-7,36 (m, 1 H), 4,98-5,18 (m, 2 H), 4,43-4,59 (m, 2 H), 3,34-3,54 (m, 6 H). ЖХМС Rt=1,164 мин при хроматографировании 2 мин, 10-80AB, МС ИЭР рассч. для C₁₆H₁₆F₃N₄O₃ [M+H]⁺ 369,0, определено 369,0.

Пример 18: Синтез соединения 18 - (3-[циклопропилметокси(дифтор)метил]-6-[2-метил-4-(трифторметокси)фенил]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин)



A26: 3-[бром(дифтор)метил]-6-[2-метил-4-(трифторметокси)фенил]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин

[5-[2-Метил-4-(трифторметокси)фенил]пиразин-2-ил]гидразин (1 г, 3,52 ммоль)

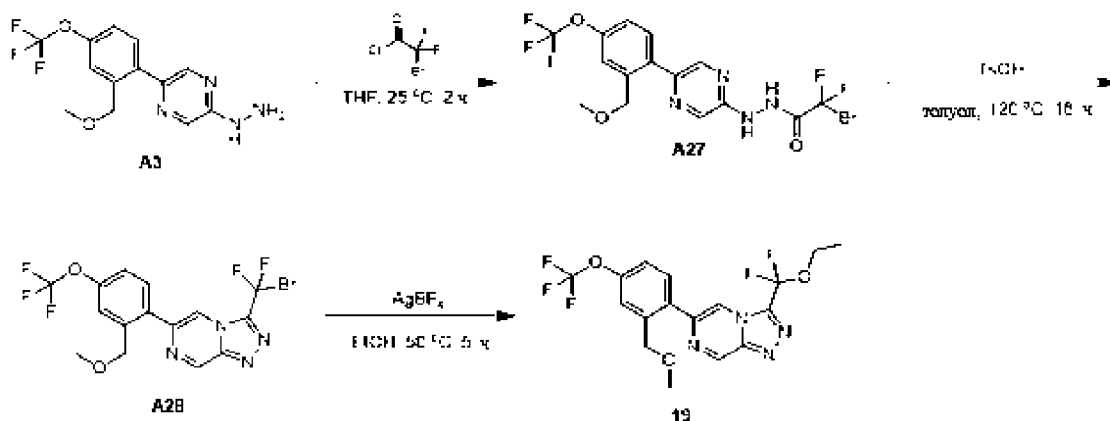
добавляли к раствору 2-бром-2,2-дифторацетилхлорида (1,2 г, 6,21 ммоль) в ТГФ при 25°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 часа. Смесь выливали в воду (30 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл × 2). Объединенную органическую фазу промывали рассолом (30 мл), сушили над Na₂SO₄ фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта (1,5 г, 3,4 ммоль, выход 97%) в виде твердого вещества, которое использовали без очистки на следующей стадии.

Раствор 2-бром-2,2-дифтор-N'-[5-[2-метил-4-(трифторметокси)фенил]пиразин-2-ил]ацетогидразида (1,2 г, 2,72 ммоль) и TsOH (140,52 мг 0,82 ммоль) в толуоле (20 мл) перемешивали при 120°C в течение 16 часов. После охлаждения до КТ смесь концентрировали с получением остатка. Остаток разбавляли H₂O (30 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл × 2). Объединенную органическую фазу промывали рассолом (30 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле (EtOAc в PE=от 0% до 30% до 50%) с получением продукта (600 мг, 1,3371 ммоль, выход 57%) в виде масла. **ЖХМС** Rt=2,86 мин при хроматографировании 4,0 мин, 10-80AB, МС ИЭР рассч. C₁₄H₉BrF₅N₄O [M+H]⁺ 422,98, определено 424,7.

Соединение 18: 3-[циклопропилметокси(дифтор)метил]-6-[2-метил-4-(трифторметокси)фенил]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин

К защищенной от света суспензии 3-[бром(дифтор)метил]-6-[2-метил-4-(трифторметокси)фенил]-[1,2,4] триазоло[4,3-а]пиразина (150 мг 0,35 ммоль) в циклопропанметаноле (127,81 мг, 1,77 ммоль) добавляли AgBF₄ (138,02 мг, 0,71 ммоль) при 25°C в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 60°C в течение 2 часов. Раствор добавляли к насыщенному водному NaCl (20 мл) и фильтровали. Фильтрат экстрагировали EtOAc (10 мл × 2). Объединенную органическую фазу промывали рассолом (10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной ЖХВД (Phenomenex Gemini-NX (150 мм × 30 мм, 5 мкм) A=H₂O (0,05% NH₄OH) и B=CH₃CN; 51-81% B за 8 мин) с получением продукта (55,12 мг, 0,13 ммоль, выход 38%) в виде твердого вещества. **¹H ЯМР** (400 МГц, CDCl₃) δ_H 9,52 (d, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,25-7,17 (m, 2H), 4,09 (d, 2H), 2,46 (s, 3H), 1,36-1,24 (m, 1H), 0,74-0,64 (m, 2H), 0,48-0,35 (m, 2H). **ЖХМС** Rt=1,37 мин при хроматографировании, 2,0 мин, 10-80AB, МС ИЭР рассч. C₁₈H₁₆F₅N₄O₂ [M+H]⁺ 415,11, определено 415,0.

Пример 19: Синтез соединения 19 - (3-[этокси(дифтор)метил]-6-[2-(метоксиметил)-4-(трифторметокси)фенил]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин)



A27: 2-бром-2,2-дифтор-N'-[5-[2-(метоксиметил)-4-(трифторметокси)фенил]пиазин-2-ил]ацетогидразид

Смесь 2-бром-2,2-дифторуксусной кислоты (267,19 мг, 1,53 ммоль), ДМФ (0,05 мл) и оксалилхлорида (323,12 мг, 2,55 ммоль) в ТГФ (5 мл) перемешивали при 25°C в течение 2 часа под N₂. Затем к смеси добавляли [5-[2-(метоксиметил)-4-(трифторметокси)фенил]пиазин-2-ил]гидразин (400 мг, 1,27 ммоль), и смесь перемешивали при 25°C в течение 2 часов в атмосфере N₂. Реакцию гасили насыщенным водным NaCl (10 мл) и разбавляли EtOAc (20 мл). Смесь фильтровали, и фильтрат экстрагировали EtOAc (20 мл x 2). Объединенную органическую фазу промывали рассолом (15 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением продукта (500 мг, 1,06 ммоль) в виде масла. ЖСМС Rt=0,96 мин при хроматографировании 1,5 мин, 5-95 АВ, МС ИЭР расч. для C₁₅H₁₃BrF₅N₄O₃ [M+H]⁺ 471,0, определено 470,8.

A28: 3-[бром(дифтор)метил]-6-[2-(метоксиметил)-4-(трифторметокси)фенил]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиазин

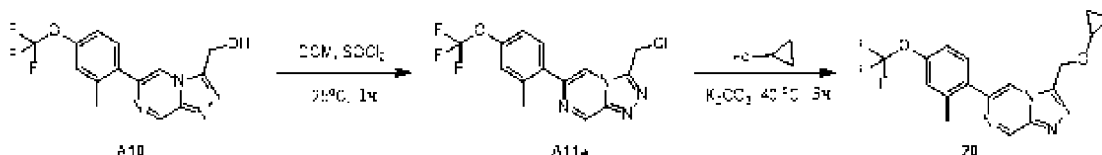
К смеси 2-бром-2,2-дифтор-N'-[5-[2-(метоксиметил)-4-(трифторметокси)фенил]пиазин-2-ил]ацетогидразида (500 мг, 1,06 ммоль) в толуоле (5 мл) добавляли TsOH (109,64 мг, 0,64 ммоль), и смесь перемешивали при 120°C в течение 16 часов в атмосфере N₂. После охлаждения до 25°C смесь гасили насыщенным водным NaHCO₃ (20 мл), и смесь экстрагировали EtOAc (20 мл x 3). Объединенную органическую фазу промывали рассолом (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали, с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле (EtOAc в PE=от 0% до 10% до 30%) с получением продукта (400 мг, 0,88 ммоль) в виде масла. ЖХМС Rt=2,80 мин при хроматографировании 4,0 мин, 10-80 АВ, МС ИЭР расч. для C₁₅H₁₁BrF₅N₄O₂ [M+H+2]⁺ 455,0, определено 454,7.

Соединение 19: 3-[этокси(дифтор)метил]-6-[2-(метоксиметил)-4-(трифторметокси)фенил]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиазин

К смеси 3-[бром(дифтор)метил]-6-[2-(метоксиметил)-4-(трифторметокси)фенил]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиазина (400 мг 0,88 ммоль) в этаноле (5 мл) добавляли AgBF₄

(343,67 мг, 1,77 ммоль), и смесь перемешивали при 50°C в течение 5 часов в атмосфере N₂ в защищенном от света месте. Реакцию гасили насыщенным водным NaCl (10 мл) и разбавляли EtOAc (20 мл). Смесь фильтровали и экстрагировали EtOAc (20 мл × 2). Объединенную органическую фазу промывали рассолом (15 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной ЖХВД (Welch Xtimate C18 (150 мм × 25 мм, 5 мкм) A=H₂O (0,075% NH₄OH) и B=CH₃CN; 53-83% B за 11 мин) с получением продукта (58,92 мг, 0,14 ммоль) в виде масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ_H 9,51 (d, 1 H), 8,62 (s, 1 H), 7,70 (d, 1 H), 7,47 (s, 1 H), 7,32-7,37 (m, 1 H), 4,50 (s, 2 H), 4,34 (q, 2 H), 3,44 (s, 3 H), 1,47 (t, 3 H). ЖХМС Rt=1,35 мин при хроматографировании 2 мин, 10-80AB, МС ИЭР расщ. для C₁₇H₁₆F₅N₄O₃ [M+H]⁺ 419,1, определено 418,9.

Пример 20: Синтез соединения 20 - (3-(циклопропоксиметил)-6-[2-метил-4-(трифторметокси)фенил]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин)



A11a: 3-(хлорметил)-6-[2-метил-4-(трифторметокси)фенил]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин

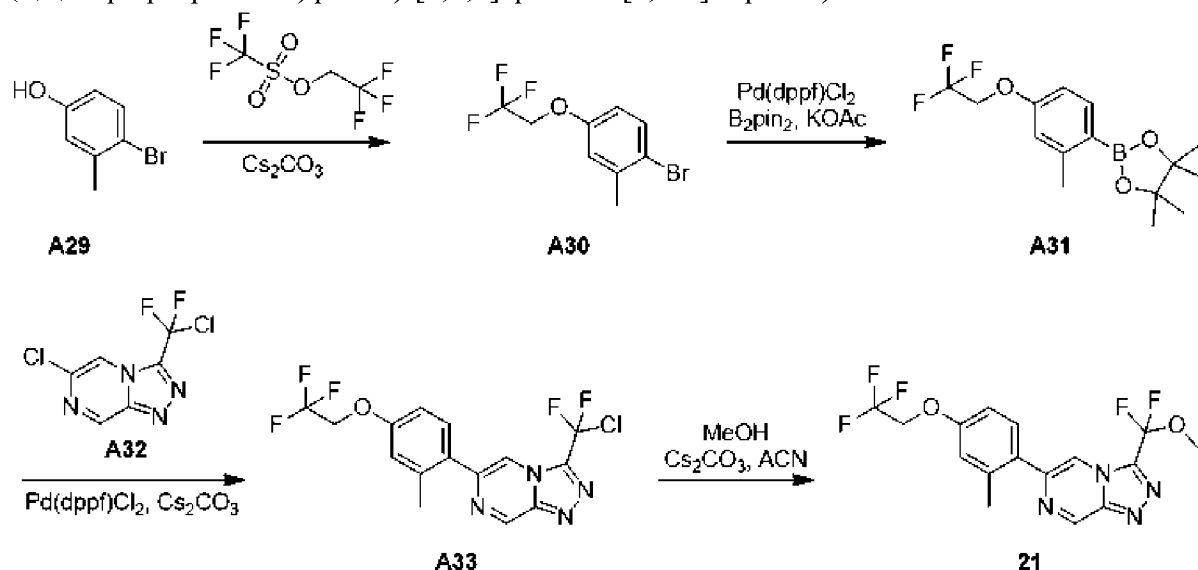
К раствору [6-[2-метил-4-(трифторметокси)фенил]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-3-ил]метанола (200 мг, 0,62 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли SOCl₂ (0,07 мл, 0,93 ммоль) при 25 °С. Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 часа. Смесь выливали в воду (30 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл × 2). Объединенную органическую фазу промывали рассолом (50 мл), сушили над Na₂SO₄ фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта (200 мг, 0,58 ммоль) в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ_H=9,48 (d, 1H), 8,16 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,23-7,19 (m, 2H), 5,20 (s, 2H), 2,45 (s, 3H).

Соединение 20: 3-(циклопропоксиметил)-6-[2-метил-4-(трифторметокси)фенил]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин

К 3-(хлорметил)-6-[2-метил-4-(трифторметокси)фенил]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразину (211 мг, 0,62 ммоль) и K₂CO₃ (170,15 мг, 1,23 ммоль) в циклопропанол (2 мл, 0,62 ммоль) при 25 °С. Смесь перемешивали при 40°C в течение 3 часов. Смесь разбавляли H₂O (20 мл) и экстрагировали EtOAc (10 мл × 2). Объединенную органическую фазу промывали водой (50 мл) и рассолом (50 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной ЖХВД (Welch Xtimate C18 (150 мм × 25 мм, 5 мкм); A=H₂O (10 mM NH₄HCO₃) и B=CH₃CN; 50-80% B за 7,5 мин) с получением продукта (74,38 мг, 0,2 ммоль, выход 33%) в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ_H 9,42 (d, 1H), 8,17 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,24-7,16 (m, 2H), 5,18 (s, 2H), 3,43-3,38 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 0,67-0,62 (m, 2H), 0,60-0,55 (m, 2H). ЖХМС Rt=1,28 мин при хроматографировании 2,0 мин, 10-80AB,

МС ИЭР расщ. для $C_{17}H_{16}F_3N_4O_2$ $[M+H]^+$ 365,11, определено 365,1.

Пример 21: Синтез соединения 21 - (3-(дифтор(метокси)метил)-6-(2-метил-4-(2,2,2-трифторэтоксифенил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин)



A30: 1-бром-2-метил-4-(2,2,2-трифторэтоксифенил)бензол

К перемешиваемому раствору 4-бром-3-метилфенола (2,0 г, 10,69 ммоль) в ДМФ (20,0 мл) при 0 °С добавляли 2,2,2-трифторэтилтрифторметансульфонат (2,48 г, 10,69 ммоль) и карбонат цезия (4,53 г, 13,9 ммоль). Реакционную смесь медленно нагревали до КТ и перемешивали в течение 12 часов. Реакционную смесь обрабатывали водой (40 мл) и экстрагировали EtOAc (2×30 мл). Органический слой промывали рассолом (30 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле с 5% EtOAc/PE с получением продукта в виде жидкости (2,7 г, 9,97 ммоль, выход 93%). **¹H ЯМР** (400 МГц, $CDCl_3$): δ_H 7,46 (d, 1H), 6,87 (d, 1H), 6,68 (dd, 1H), 4,33 (q, 2H), 2,40 (s, 3H).

A31: 4,4,5,5-тетраметил-2-(2-метил-4-(2,2,2-трифторэтоксифенил)-1,3,2-диоксаборолан

К перемешиваемому раствору 1-бром-2-метил-4-(2,2,2-трифторэтоксифенил)бензола (2,7 г, 9,97 ммоль) и бис(пинаcolato)дибора (3,04 г, 11,97 ммоль) в 1,4- диоксане (30 мл) добавляли ацетат калия (1,96 г, 19,95 ммоль). К реакционной смеси в атмосфере азота добавляли $Pd(dppf)Cl_2 \cdot DCHM$ (0,81 г, 1,0 ммоль) и нагревали при 80°C в течение 12 часов. Реакционную смесь охлаждали до КТ, фильтровали через целит и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле с 5% EtOAc/PE с получением продукта в виде жидкости (2,93 г, 9,28 ммоль, выход 93%). **ЖХМС:** Колонка: ZORBAX XDB C-18 (50 x 4,6 мм), 3,5 мкм; Подвижная фаза: А: 0,1% $HCOOH$ в воде: ACN (95: 5), В: ACN; Скорость потока: 1,5 мл/мин; 316,2 (M+H), R_t 3,00 мин.

A33: 3-(хлордиформетил)-6-(2-метил-4-(2,2,2-трифторэтоксифенил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин

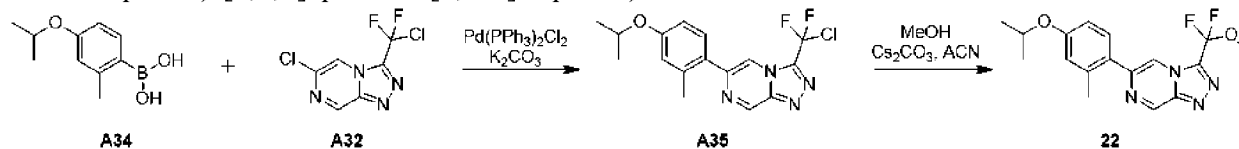
К перемешиваемому раствору 6-хлор-3-[хлор(дифтор)метил]-[1,2,4]триазоло[4,3-

а]пиразина (1,1 г, 4,6 ммоль) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(2-метил-4-(2,2,2-трифторэтоксифенил)-1,3,2-диоксаборолана (1,43 г, 4,6 ммоль) в 1,4-диоксане (15 мл) добавляли воду (1,5 мл) и Cs_2CO_3 (3,02 г, 9,28 ммоль). К реакционной смеси в атмосфере азота добавляли $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{ДХМ}$ (0,38 г, 0,46 ммоль) и нагревали при 80°C в течение 12 часов. Реакционную смесь охлаждали до КТ, фильтровали через целит и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле с 25% EtOAc/PE с получением продукта (205 мг, 0,52 ммоль, выход 11%) в виде твердого вещества. **ЖХМС**: Колонка: ZORBAX XDB C-18 (50 × 4,6 мм), 3,5 мкм; Подвижная фаза: А: 0,1% HCOOH в воде: ACN (95: 5), В: ACN ; Скорость потока: 1,5 мл/мин; 393,1 (M+H), R_t 2,42 мин.

Соединение 21: 3-(дифтор(метокси)метил)-6-(2-метил-4-(2,2,2-трифторэтоксифенил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин

К перемешиваемому раствору 3-(хлордиформетил)-6-(2-метил-4-(2,2,2-трифторэтоксифенил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразина (165 мг, 0,42 ммоль) в MeCN (8,0 мл) добавляли Cs_2CO_3 (810 мг, 2,5 ммоль) и метанол (0,17 мл, 4,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при КТ. Реакционную смесь обрабатывали водой (20 мл) и экстрагировали EtOAc (2 × 20 мл). Органический слой промывали рассолом (15 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной ЖХВД с получением продукта в виде твердого вещества (60 мг, 0,15 mmol, выход 36%). метод препаративной ЖХВД: R_t 8,9; Колонка: XBridge C8 (150 × 19 мм), 5,0 мкм; подвижная фаза: 10% NH_4OAc в воде/ацетонитриле; скорость потока: 15,0 мл/мин. **ЖХВД**: R_t 4,79 мин. колонка: XBridge C8 (50 × 4,6) мм, 3,5 мкм; подвижная фаза: А: 0,1% ТФУ в воде, В: 0,1% ТФУ в ACN ; скорость потока: 2.0 мл/мин. **ЖХМС**: 389,0 (M+H), R_t 2,23 мин, колонка: XBridge C8 (50 × 4,6 мм), 3,5 мкм; подвижная фаза: А: 0,1% ТФУ в воде: ACN (95:5), В: 0,1% ТФУ в ACN ; скорость потока: 1,5 мл/мин. **^1H ЯМР** (400 МГц, CD_3OD): δ_{H} 9,51 (d, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,04-6,98 (m, 2H), 4,62 (q, 2H), 3,95 (s, 3H), 2,41 (s, 3H).

Пример 22: Синтез соединения 22 - (3-(дифтор(метокси)метил)-6-(4-изопропокси-2-метилфенил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин)



A35: 3-(хлордиформетил)-6-(4-изопропокси-2-метилфенил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин

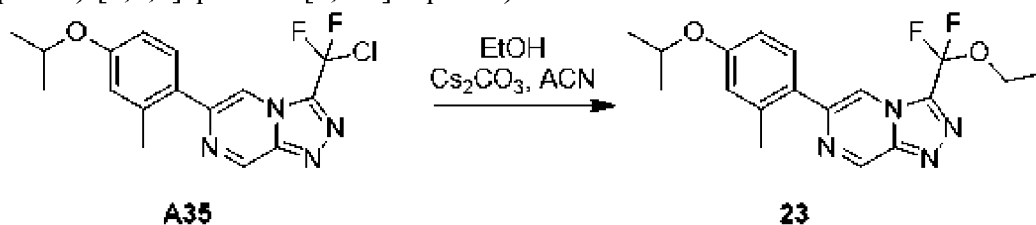
К перемешиваемому раствору 6-хлор-3-[хлор(дифтор)метил]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразина (1,0 г, 4,18 ммоль) и (4-изопропокси-2-метилфенил)бороновой кислоты (0,97 г, 5,02 ммоль) в 1,4-диоксане (18 мл) добавляли воду (2 мл) и K_2CO_3 (1,16 г, 8,37 ммоль). К реакционной смеси в атмосфере азота добавляли $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0,29 г, 0,42 ммоль) и нагревали при 80°C в течение 16 часов. Реакционную смесь охлаждали до КТ,

фильтровали через целит и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле с 18% EtOAc/PE с получением продукта (0,85 г, 2,41 ммоль, выход 57%). **ЖХМС**: 353,2 (M+H), Rt 2,54 мин; колонка: ZORBAX XDB, -18 (50 X 4,6 мм), 3,5 мкм; подвижная фаза: А: 0,1% HCOOH в воде:ACN (95:5), В: ACN; скорость потока: 1,5 мл/мин.

Соединение 22: 3-(дифтор(метокси)метил)-6-(4-изопропокси-2-метилфенил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин

К перемешиваемому раствору 3-(хлордифторметил)-6-(4-изопропокси-2-метилфенил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразина (200 мг, 0,56 ммоль) в MeCN (9 мл) добавляли Cs₂CO₃ (1,1 г, 3,39 ммоль) и метанол (0,46 мл, 11,29 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь обрабатывали водой (20,0 мл) и экстрагировали EtOAc (2×20 мл). Органический слой промывали рассолом (15 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле 18% EtOAc/PE с получением продукта (147 мг, 0,42 ммоль, выход 74%) в виде твердого вещества. **ЖХВД**: Rt 4,70 мин, колонка: XBridge C8 (50 × 4,6) мм, 3,5 мкм; подвижная фаза: А: 0,1% ТФУ в воде, В: 0,1% ТФУ в ACN; скорость потока: 2,0 мл/мин. **ЖХМС**: 349,1 (M+H), Rt 2,24 мин, колонка: XBridge C8 (50 X 4,6 мм), 3,5 мкм; подвижная фаза: А: 0,1% ТФУ в воде:ACN (95:5), В: 0,1% ТФУ в ACN; скорость потока: 1,5 мл/мин. **¹H ЯМР** (400 МГц, CD₃OD): δ_H 9,50 (d, 1H), 8,41 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 6,91-6,87 (m, 2H), 4,71-4,68 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 1,36 (d, 6H).

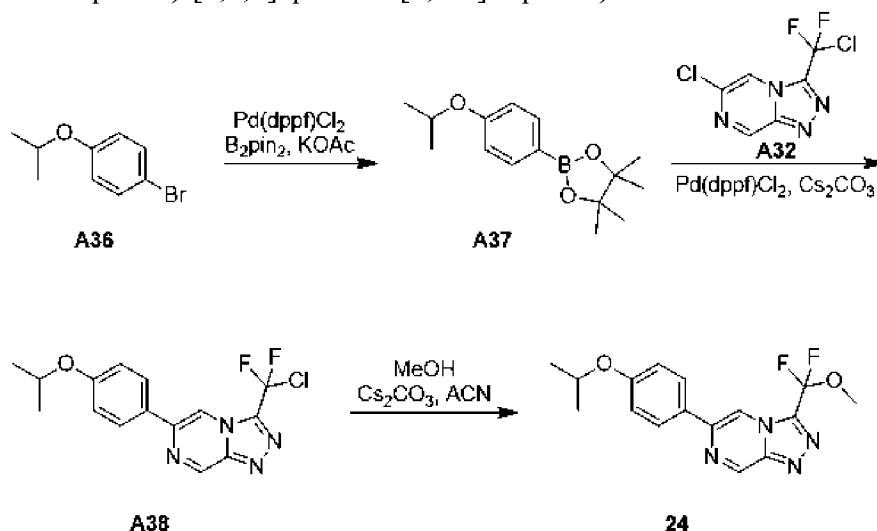
Пример 23: Синтез соединения 23 - (3-(этоксидифторметил)-6-(4-изопропокси-2-метилфенил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин)



К перемешиваемому раствору 3-(хлордифторметил)-6-(4-изопропокси-2-метилфенил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразина (200 мг, 0,56 ммоль) в MeCN (9,0 мл) добавляли Cs₂CO₃ (1,1 г, 3,39 ммоль) и этанол (0,66 мл, 11,29 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 4 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь обрабатывали водой (20,0 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×20 мл). Органический слой промывали рассолом (20 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле 11% EtOAc/PE с получением твердого вещества (103 мг, 0,28 ммоль, выход 50%). **ВЭЖХ**: Rt 5,02 мин. колонка: XBridge C8 (50 × 4,6) мм, 3,5 мкм; подвижная фаза: А: 0,1% ТФУ в воде, В: 0,1% ТФУ в ACN; скорость потока: 2,0 мл/мин. **ЖХМС**: 363,2 (M+H), Rt 2,50 мин. колонка: ZORBAX XDB C-18 (50 × 4,6 мм), 3,5 мкм; подвижная фаза: А: 0,1% HCOOH в воде: ACN (95: 5), В: ACN; скорость потока: 1,5

мл/мин. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ_{H} 9,49 (d, 1H), 8,40 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 6,90-6,86 (m, 2H), 4,72-4,66 (m, 1H), 4,34 (q, 2H), 2,39 (s, 3H), 1,44 (t, 3H), 1,35 (d, 6H).

Пример 24: Синтез соединения 24 - (3-(дифтор(метокси)метил)-6-(4-изопропоксифенил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин)



A37: 2-(4-изопропилфенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан

К перемешиваемому раствору 1-бром-4-изопропоксибензола (3,0 г, 13,95 ммоль) и бис(пинаcolato)дибора (4,25 г, 16,74 ммоль) в 1,4-диоксане (30 мл) добавляли ацетат калия (2,74 г, 27,9 ммоль). $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{ДХМ}$ (1,14 г, 1,39 ммоль) добавляли к реакционной смеси в атмосфере азота и нагревали при 80°C в течение 12 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через целит и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле 5% EtOAc/PE с получением продукта (3,2 г, 12,1 ммоль, выход 87%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ_{H} 7,74 (d, 2H), 6,88 (d, 2H), 4,64-4,59 (m, 1H), 1,36 (s, 12H), 1,35 (d, 6H).

A38: 3-(хлордифторметил)-6-(4-изопропоксифенил)-[1,2,4] триазоло[4,3-а]пиразин

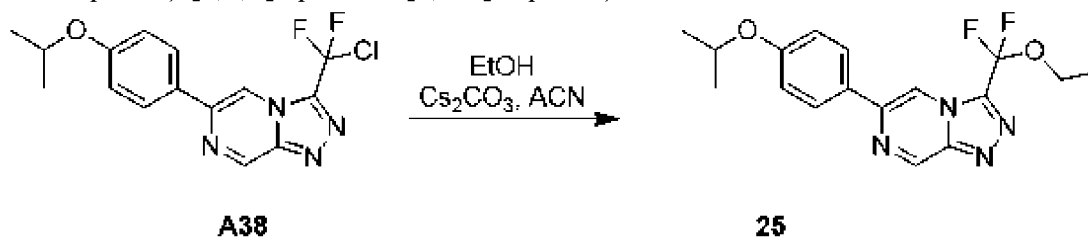
К перемешиваемому раствору 6-хлор-3-[хлор(дифтор)метил]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразина (1,5 г, 6,27 ммоль) и 2-(4-изопропоксифенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (1,5 г, 5,7 ммоль) в 1,4-диоксане (15 мл) добавляли воду (1,5 мл) и Cs_2CO_3 (3,71 г, 11,4 ммоль). К реакционной смеси в атмосфере азота добавляли $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{ДХМ}$ (0,47 г, 0,57 ммоль) добавляли к реакционной смеси в атмосфере азота и нагревали при 80°C в течение 12 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через целит и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле 8% EtOAc/PE с получением продукта в виде твердого вещества (340 мг, 1,0 ммоль, выход 17%). ЖХМС: 339,0 (M+H), Rt 2,33 мин. колонка: XBridge C8 (50 × 4,6 мм), 3,5 мкм; подвижная фаза: А: 0,1% ТФУ в воде; ACN (95: 5), В: 0,1% ТФУ в ACN; скорость потока: 1,5 мл/мин.

Соединение 24: 3-(дифтор(метокси)метил)-6-(4-изопропоксифенил)-

[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин

К перемешиваему раствору 3-(хлордиформетил)-6-(4-изопропоксифенил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин (170 мг, 0,50 ммоль) в MeCN (8 мл) добавляли Cs₂CO₃ (0,98 г, 3,0 ммоль) и метанол (0,2 мл, 5,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь обрабатывали водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×20 мл). Органический слой промывали рассолом (15 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной ЖХВД с получением продукта в виде твердого вещества (45 мг, 0,13 ммоль, выход 27%). Способ препаративной ЖХВД: Rt 11,51; колонка: XBridge C8 (150 X 19 мм), 5,0 мкм; подвижная фаза: 0,1% ТФУ в воде/ацетонитриле; скорость потока: 15,0 мл/мин. ЖХВД: Rt 4,90 мин. колонка: XBridge C8 (50 × 4,6) мм, 3,5 мкм; подвижная фаза: А: 0,1% ТФУ в воде, В: 0,1% ТФУ в ACN; скорость потока: 2,0 мл/мин. ЖХВД: 335,1 (М+Н), Rt 2,53 мин, колонка: Atlantis dC18 (50 × 4,6 мм), 3,5 мкм; подвижная фаза: А: 0,1% НСООН в воде: ACN (95: 5), В: ACN; скорость потока: 1,5 мл/мин. ¹Н ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ_Н 9,50 (d, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,02-7,98 (m, 2H), 7,05 (dd, 2H), 4,75-4,68 (m, 1H), 3,99 (s, 3H), 1,37 (d, 3H), 1,36 (d, 3H).

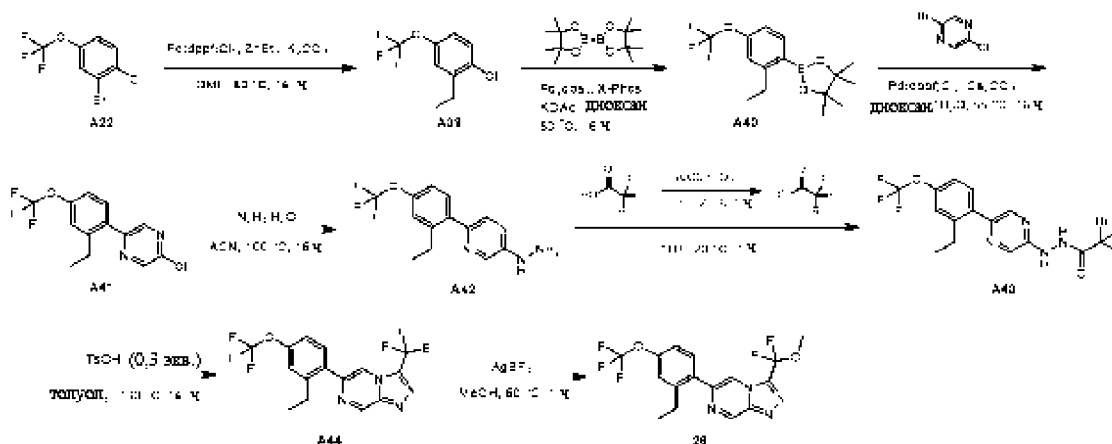
Пример 25: Синтез соединения 25 - (3-(этоксидиформетил)-6-(4-изопропоксифенил)-[1,2,4] триазоло[4,3-а]пиразин)



К перемешиваемому раствору 3-(хлордиформетил)-6-(4-изопропоксифенил)-[1,2,4] триазоло [4,3-а]пиразина (210 мг, 0,51 ммоль) в MeCN (8,0 мл) добавляли Cs₂CO₃ (1,0 г, 3,06 ммоль) и этанол (0,3 мл, 5,1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь обрабатывали водой (15,0 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×25 мл). Органический слой промывали рассолом (20 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ с получением продукта в виде твердого вещества (18 мг, 0,05 ммоль, выход 10%). Способ препаративной ЖХВД: Rt 16,21; колонка: X-Select (150 X 19 мм), 5,0 мкм; подвижная фаза: 0.1% ТФУ в воде/ацетонитриле; скорость потока: 15,0 мл/мин. ЖХВД: Rt 4,95 мин, 98,9% Колонка: XBridge C8 (50 X 4,6) мм, 3,5 мкм; подвижная фаза: А: 0.1% ТФУ в воде, В: 0,1% ТФУ in ACN; скорость потока: 2,0 мл/мин. ЖХМС: 349,3 (М+Н), Rt 2,51 мин, 99,6% Колонка: ZORBAX XDB C-18 (50 X 4,6 мм), 3.5 мкм; подвижная фаза: А: 0,1% НСООН в воде:ACN (95:5), В: ACN; скорость потока: 1,5 мл/маин. ¹Н ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 9,51 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 7,98 (d, 2H), 7,06 (d, 2H), 4,74-4,70 (m, 1H), 4,38 (q, 2H), 1,50 (t, 3H), 1,37 (d, 6H).

Пример 26: Синтез соединения 26 - (3-[дифтор(метокси)метил]-6-[2-этил-4-

(трифторметокси)фенил]-[1,2,4]триазоло [4,3-а]пиразин)



A39: 1-хлор-2-этил-4-(трифторметокси)бензол

К смеси 2-бром-1-хлор-4-(трифторметокси)бензола (4,2 г, 15,25 ммоль), Pd(dppf)Cl_2 (2,23 г, 3,05 ммоль) и K_2CO_3 (4,21 г, 30,5 ммоль) в ДМФ (75 мл) добавляли диэтилцинк (60,99 мл, 60,99 ммоль, 1 М в толуоле). Полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 часов в атмосфере N_2 . После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли водой (100 мл). Смесь фильтровали через целитовую прокладку и элюировали EtOAc (100 мл). Фильтрат экстрагировали EtOAc (50 мл x 2). Объединенную органическую фазу промывали рассолом (300 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (РЕ) с получением продукта (2,3 г, 10,24 ммоль, выход 67%) в виде масла. $^1\text{H ЯМР}$ (400 МГц, CDCl_3) δ_{H} =7,36 (d, 1H), 7,11 (d, 1H), 7,01 (dd, 1H), 2,77 (q, 2H), 1,26 (t, 3H).

A40: 2-[2-этил-4-(трифторметокси)фенил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан

Смесь 1-хлор-2-этил-4-(трифторметокси)бензола (2,3 г, 10,24 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (3,12 г, 12,29 ммоль), KOAc (2,01 г, 20,48 ммоль), X-Phos (0,98 г, 2,05 ммоль) и $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,94 г, 1,02 ммоль) в 1,4-диоксане (25 мл) перемешивали при 80°C в течение 16 часов в атмосфере N_2 . После охлаждения до 25°C реакционную смесь фильтровали через целитовую прокладку. Фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (РЕ) с получением продукта (1,7 г, 5,15 ммоль, выход 50%) в виде масла. $^1\text{H ЯМР}$ (400 МГц CDCl_3) δ_{H} 7,80 (d, 1H), 7,05-6,99 (m, 2H), 2,94 (q, 2H), 1,35 (s, 12H), 1,21 (t, 3H).

A41: 2-хлор-5-[2-этил-4-(трифторметокси)фенил]пиразин

Смесь 2-бром-5-хлорпиразина (600 мг, 3,1 ммоль), 2-[2-этил-4-(трифторметокси)фенил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (1,16 г, 3,67 ммоль), Cs_2CO_3 (2,02 г, 6,2 ммоль) и Pd(dppf)Cl_2 (340,45 мг, 0,47 ммоль) в 1,4-диоксане (15 мл) и воде (1,5 мл) перемешивали при 55°C в атмосфере N_2 в течение 16 часов. После охлаждения до комнатной температуры смесь фильтровали через целит и концентрировали с получением остатка. Остаток повторно растворяли в EtOAc (50 мл),

промывали рассолом (50 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (EtOAc в PE=от 0% до 15%) с получением продукта (900 мг, 2,28 ммоль, выход 73%) в виде масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ_{H} 8,68 (d, 1H), 8,47 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,18 (d, 1H), 2,74 (q, 2H), 1,17 (t, 3H). ЖХМС $R_t=0,99$ мин при хроматографировании 1,5 мин, 5-95AB, MS ESI рассч. для $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{ClF}_3\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 303,0, определено 302,8.

A42: [5-[2-этил-4-(трифторметокси)фенил]пиразин-2-ил]гидразин

Смесь 2-хлор-5-[2-этил-4-(трифторметокси)фенил]пиразина (900 мг, 2,29 ммоль) и гидразингидрата (1,15 г, 22,87 ммоль) в MeCN (20 мл) перемешивали при 100°C в течение 16 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали получением остатка. К остатку добавляли воду (20 мл) и смесь экстрагировали EtOAc (20 мл x 2). Объединенную органическую фазу промывали рассолом (50 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (EtOAc в PE=от 0% до 50% до 80%) с получением продукта (680 мг, 2,28 ммоль, выход 99%) в виде масла. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ_{H} 8,21-8,17 (m, 1H), 8,14-8,06 (m, 2H), 7,43 (d, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,24 (d, 1H), 4,33 (s, 2H), 2,71 (q, 2H), 1,05 (t, 3H).

A43: 2-бром- N' -[5-[2-этил-4-(трифторметокси)фенил]пиразин-2-ил]-2,2-дифторацетогидразид

К раствору 2-бром-2,2-дифторуксусной кислоты (600 мг, 3,43 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли одну каплю ДМФ и $(\text{COCl})_2$ (0,35 мл, 4,12 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 1 часа. К раствору добавляли [5-[2-этил-4-(трифторметокси)фенил]пиразин-2-ил] гидразин (680 мг, 2,28 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 1 часа. Смесь выливали в воду (30 мл), и смесь экстрагировали EtOAc (30 мл x 2). Объединенную органическую фазу промывали рассолом (30 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта (1 г, 2,20 ммоль, выход 96%) в виде масла. ЖХМС $R_t=0,92$ мин при хроматографировании 1,5 мин, 5-95AB, MS ИЭР рассч. для $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{BrF}_5\text{N}_4\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 457,0, определено 456,7.

A44: 3-[бром (дифтор)метил]-6-[2-этил-4-(трифторметокси)фенил]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин

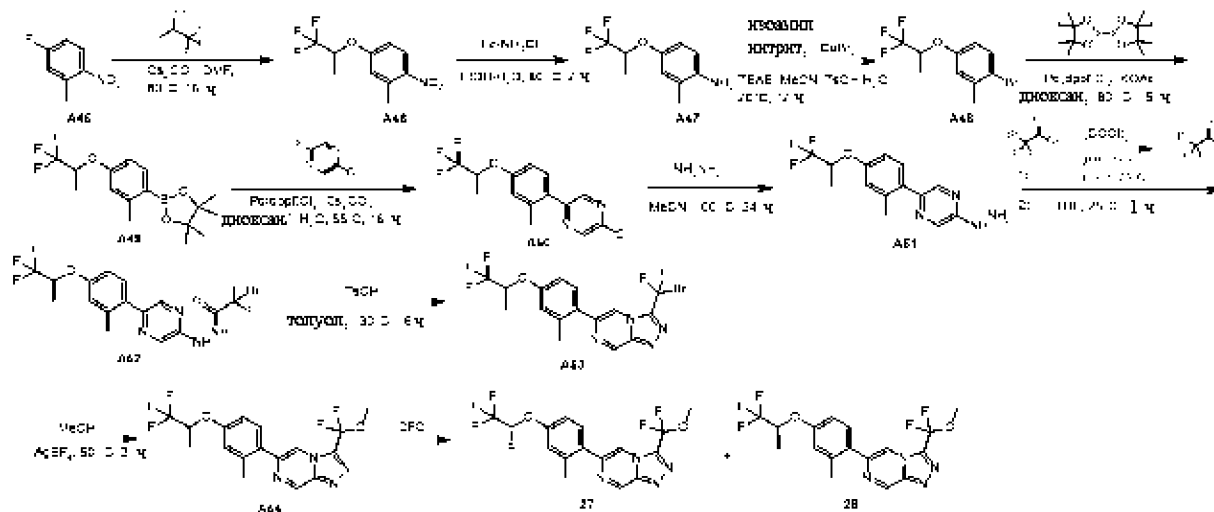
Смесь 2-бром- N' -[5-[2-этил-4-(трифторметокси)фенил]пиразин-2-ил]-2,2-дифторацетогидразида (1 г, 2,2 ммоль) и TsOH (113,49 мг, 0,66 ммоль) в толуоле (10 мл) перемешивали при 130°C в течение 16 часов. После охлаждения до комнатной температуры к раствору добавляли воду (20 мл) и смесь экстрагировали EtOAc (20 мл x 2). Объединенную органическую фазу промывали рассолом (30 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (EtOAc в PE=от 0% до 15% до 30%) с получением продукта (660 мг, 1,51 ммоль, выход 68%) в виде масла. ^1H ЯМР (400

МГц, CDCl_3) δ_{H} 9,60 (d, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,22 (d, 1H), 2,76 (q, 2H), 1,23 (t, 3H).

Соединение 26: 3-[дифтор(метокси)метил]-6-[2-этил-4-(трифторметокси)фенил]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин

Смесь 3-[бром(дифтор)метил]-6-[2-этил-4-(трифторметокси)фенил]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразина (660 мг, 1,51 ммоль) и AgBF_4 (585,78 мг, 3,02 ммоль) в метаноле (6 мл) перемешивали при 60°C в течение 1 часа в темноте. Добавляли рассол (30 мл) и EtOAc (30 мл), и смесь фильтровали через целит. Фильтрат отделяли, и водный слой экстрагировали EtOAc (20 мл). Объединенную органическую фазу промывали рассолом (30 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (EtOAc в PE=от 0% до 20% до 40%) с получением продукта (434,49 мг, 1,10 ммоль, выход 73%) в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ_{H} 9,51 (d, 1H), 8,22 (d, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,20 (d, 1H), 3,94 (s, 3H), 2,74 (q, 2H), 1,22 (t, 3H). ЖХМС $R_t=1,36$ мин при хроматографировании 2,0 мин, 10-80AB, МС ИЭР расщ. for $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{F}_5\text{N}_4\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 389,1, определено 389,2.

Примеры 27 и 28: Синтез соединений 27 и 28 (R)-3-(дифтор(метокси)метил)-6-(2-метил-4-((1,1,1-трифторпропан-2-ил)окси)фенил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин и (S)-3-(дифтор(метокси)метил)-6-(2-метил-4-((1,1,1-трифторпропан-2-ил)окси)фенил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин



A46: 2-метил-1-нитро-4-(2,2,2-трифтор-1-метилэтокси) бензол

К раствору 4-фтор-2-метил-1-нитробензола (10 г, 64,46 ммоль) и 1,1,1-трифторпропан-2-ола (8,82 г, 77,35 ммоль) в ДМФ (150 мл) добавляли Cs_2CO_3 (42 г, 128,92 ммоль) при 25°C. Смесь перемешивали при 80°C в течение 16 часов. Смесь выливали в воду (500 мл) и фильтровали. Фильтрованный осадок промывали водой (100 мл $\times$ 2) и концентрировали с получением продукта (15 г, 60,2 ммоль) в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ_{H} 8,10 (d, 1H), 6,88-6,85 (m, 2H), 4,80-4,74 (m, 1H), 2,64 (s, 3H), 1,56 (d, 3H).

A47: 2-метил-4-(2,2,2-трифтор-1-метилэтоксид)анилин

Смесь 2-метил-1-нитро-4-(2,2,2-трифтор-1-метилэтоксид)бензола (15 г, 60,2 ммоль), NH_4Cl (6,44 г, 120,39 ммоль) и Fe (6,72 г, 120,39 ммоль) в этаноле (150 мл) и воде (50 мл) перемешивали при 80°C в течение 2 часов. Смесь выливали в воду (500 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (200 мл $\times$ 2). Объединенную органическую фазу промывали рассолом (200 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением продукта (13 г, 59,31 ммоль) в виде масла. $^1\text{H ЯМР}$ (400 МГц, DMSO-d_6) δ_{H} 6,70 (d, 1H), 6,66-6,63 (m, 1H), 6,56-6,53 (m, 1H), 4,85-4,76 (m, 1H), 4,61 (brs, 2H), 2,03 (s, 3H), 1,34 (d, 3H).

A48: 1-бром-2-метил-4-(2,2,2-трифтор-1-метилэтоксид)бензол

К смеси TBAB (11,03 г, 34,22 ммоль), CuBr_2 (305,68 мг, 1,37 ммоль) и изопентилнитрита (1,92 г, 16,42 ммоль) в MeCN (40 мл) добавляли 2-метил-4-(2,2,2-трифтор-1-метил-этоксид)анилин (3 г, 13,69 ммоль) и $\text{TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (3,38 г, 17,79 ммоль). Смесь перемешивали при 20°C в течение 12 часов. Смесь разбавляли H_2O (100 мл) и смесь экстрагировали ДХМ (100 мл $\times$ 2). Объединенную органическую фазу промывали водой (40 мл $\times$ 2) и рассолом (50 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали, получая неочищенный продукт. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле (EtOAc в PE =от 0% до 2%) с получением продукта (3 г, 10,60 ммоль, выход 77%) в виде масла. $^1\text{H ЯМР}$ (400 МГц, CDCl_3) δ_{H} 7,45 (d, 1H), 6,87 (d, 1H), 6,78 (dd, 8,8 Гц, 1H), 4,62-4,56 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 1,50 (d, 3H).

A49: 4,4,5,5-тетраметил-2-[2-метил-4-(2,2,2-трифтор-1-метилэтоксид)фенил]-1,3,2-диоксаборолан

Смесь 1-бром-2-метил-4-(2,2,2-трифтор-1-метилэтоксид)бензола (3 г, 10,6 ммоль), KOAc (2080,05 мг, 21,19 ммоль) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (3229,31 мг, 12,72 ммоль) и Pd(dppf)Cl_2 (775,41 мг, 1,06 ммоль) в 1,4-диоксане (30 мл) перемешивали при 80°C в атмосфере N_2 в течение 16 часов. Смесь выливали в воду (100 мл), и водный слой экстрагировали EtOAc (50 мл $\times$ 2). Объединенную органическую фазу промывали рассолом (100 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле (EtOAc в PE =от 0% до 5% до 10%) с получением продукта (2,5 г, 7,57 ммоль, выход 71%) в виде масла. $^1\text{H ЯМР}$ (400 МГц, CDCl_3) δ_{H} 7,75 (d, 1H), 6,77-6,74 (m, 2H), 4,72-4,69 (m, 1H), 2,53 (s, 3H), 1,50 (d, 3H), 1,34 (s, 12H).

A50: 2-хлор-5-[2-метил-4-(2,2,2-трифтор-1-метилэтоксид)фенил]пирозин

Смесь Pd(dppf)Cl_2 (554,07 мг, 0,76 ммоль), Cs_2CO_3 (4,93 г, 15,14 ммоль), 2-бром-5-хлорпирозина (1,76 г, 9,09 ммоль) и 4,4,5,5-тетраметил-2-[2-метил-4-(2,2,2-трифтор-1-метилэтоксид)фенил]-1,3,2-диоксаборолана (2,5 г, 7,57 ммоль) в воде (6 мл) и 1,4-диоксане (24 мл) перемешивали при 55°C в атмосфере N_2 в течение 16 часов. Смесь выливали в воду (100 мл), и водный слой экстрагировали EtOAc (50 мл $\times$ 2). Объединенную органическую фазу промывали рассолом (100 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 ,

фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле (EtOAc в PE=от 0% до 5% до 10%) с получением продукта (2 г, 6,31 ммоль, выход 83%) в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ_H 8,66 (d, 1H), 8,47 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 6,93-6,90 (m, 2H), 4,74-4,71 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 1,55 (d, 3H).

A51: [5-[2-метил-4-(2,2,2-трифтор-1-метилэтокси)фенил]пиразин-2-ил]гидразин

К раствору 2-хлор-5-[2-метил-4-(2,2,2-трифтор-1-метил-этокси)фенил]пиразина (2 г, 6,31 ммоль) в MeCN (30 мл) добавляли N₂H₄·H₂O (3,16 г, 63,15 ммоль) при 25°C. Смесь перемешивали при 100°C в течение 24 часов. После охлаждения до 25°C реакционную смесь выливали в воду (100 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (30 мл x 2), промывали рассолом (50 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта (1,8 г, 5,8 ммоль) в виде твердого вещества. **ЖХМС** Rt=0,79 мин при хроматографировании 1,5 мин, 5-95AB, МС ИЭР расщ. для C₁₄H₁₆F₃N₄O [M+H]⁺ 313,1, определено 313,0.

A52: 2-бром-2,2-дифтор-N'-[5-[2-метил-4-(2,2,2-трифтор-1-метилэтокси)фенил]пиразин-2-ил]ацетогидразид

К раствору 2-бром-2,2-дифторуксусной кислоты (1,51 г, 8,65 ммоль), ДМФ (6,32 мг, 0,09 ммоль) в ТГФ (15 мл) добавляли (COCl)₂ (1,32 г, 10,37 ммоль) при 25°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 30 минут. [5-[2-метил-4-(2,2,2-трифтор-1-метилэтокси)фенил]пиразин-2-ил]гидразин (1,8 г, 5,76 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляли к указанной выше смеси при 25°C. Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 1 часа. Смесь выливали в воду (50 мл) и водный слой экстрагировали EtOAc (30 мл x 2). Объединенную органическую фазу промывали рассолом (100 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта (2,7 г, 5,75 ммоль) в виде твердого вещества. **ЖХМС** Rt=0,89 мин при хроматографировании 1,5 мин, 5-95AB, МС ИЭР расщ. для C₁₆H₁₅BrF₅N₄O₂ [M+H]⁺ 469,0, определено 468,9.

A53: 3-[бром(дифтор)метил]-6-[2-метил-4-(2,2,2-трифтор-1-метилэтокси) фенил]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин

Раствор 2-бром-2,2-дифтор-N'-[5-[2-метил-4-(2,2,2-трифтор-1-метилэтокси)фенил]пиразин-2-ил]ацетогидразида (2,7 г, 5,75 ммоль) и TsOH (297,28 мг, 1,73 ммоль) в толуоле (30 мл) перемешивали при 130°C в течение 16 часов. Добавляли воду (50 мл), и водный слой экстрагировали EtOAc (30 мл × 2). Объединенную органическую фазу промывали рассолом (50 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле (EtOAc в PE=от 10% до 20%) с получением продукта (800 мг, 1,77 ммоль, выход 31%) в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ_H 9,57 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,44 (d, 1H), 6,98-6,92 (m, 2H), 4,76-4,71 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 1,57 (d, 3H).

A54: 3-[дифтор(метокси)метил]-6-[2-метил-4-(2,2,2-трифтор-1-метилэтокси)фенил]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин

К суспензии 3-[бром (дифтор)метил]-6-[2-метил-4-(2,2,2-трифтор-1-метилэтокси)фенил]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразина (300 мг, 0,66 ммоль) в метаноле (3 мл) добавляли AgBF_4 (257,98 мг, 1,33 ммоль) при 25°C в атмосфере N_2 . Смесь защищали от света, и перемешивали при 60°C в течение 2 часов. Раствор добавляли к рассолу (10 мл) и фильтровали. Фильтрат экстрагировали EtOAc (20 мл x 2). Объединенную органическую фазу промывали рассолом (50 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле (EtOAc в PE =от 0% до 10% до 20%) с получением продукта (220 мг, 0,55 ммоль, выход 82%) в виде твердого вещества. ЖХМС $R_t=1,23$ мин при хроматографировании 1,5 мин, 5-95AB, МС ИЭР расщ. для $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{F}_5\text{N}_4\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 403,1, определено 403,1.

Соединения 27 и 28: (R)-3-(дифтор(метокси)метил)-6-(2-метил-4-((1,1,1-трифторпропан-2-ил)окси)фенил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин и (S)-3-(дифтор(метокси)метил)-6-(2-метил-4-((1,1,1-трифторпропан-2-ил)окси)фенил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин

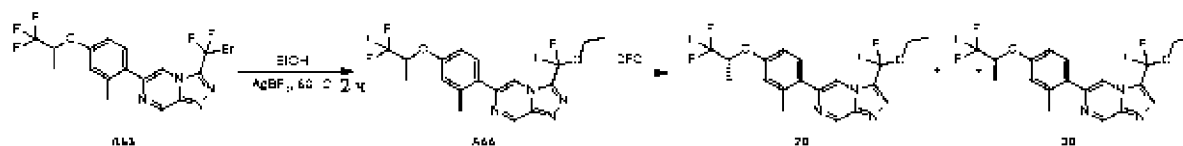
3-(дифтор(метокси)метил)-6-(2-метил-4-((1,1,1-трифторпропан-2-ил)окси)фенил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин (220 мг, 0,55 ммоль) очищали с помощью СФХ (DAICEL CHIRALCEL OJ-H (250 мм x 30 мм, 5 мм); $\text{A}=\text{CO}_2$ и $\text{B}=0,1\% \text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}-\text{EtOH}$; 60 мл/мин.; 15% B; 80 впрыском с получением энантиомера 1, случайным образом определенного как **соединение 27** (66,33 мг, 0,16 ммоль, выход 30%) (пик 1, $R_t=1,450$ мин) в виде твердого вещества, и энантиомера 2, случайным образом определенного как **соединение 28** (70,41 мг, 0,17 ммоль, выход 32%) (пик 2: $R_t=1,609$ мин) в виде твердого вещества. Стереохимию соединений определяли случайным образом.

Аналитическая СФХ: (Chiralcel OJ-3 100A, 4,6 мм I.D., 3 мм, подвижная фаза: A: CO_2 B: этанол (0,05% ДЭА), градиент: от 5% до 40% B за 4 мин и удерживание 40% в течение 2,5 мин, затем 5% B в течение 1,5 мин, скорость потока: 2,8 мл/мин, температура колонки: 35°C, ABPR: 1500 фунт/кв.дюйм) показала два пика (**Пик 1:** $R_t=1,450$ мин, **Пик 2:** $R_t=1,609$ мин).

Соединение 27: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3CN) δ_{H} 9,40 (d, 1H), 8,32 (d, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,97-6,95 (m, 1H), 5,03-4,96 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 1,51 (d, 3H). ЖХМС $R_t=1,36$ мин при хроматографировании 2 мин, 10-80AB, МС ИЭР расщ. Для $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{F}_5\text{N}_4\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 403,1, определено 403,2.

Соединение 28: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3CN) δ_{H} 9,40 (d, 1H), 8,32 (d, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,97-6,95 (m, 1H), 5,03-4,96 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 1,51 (d, 3H). ЖХМС $R_t=1,36$ мин при хроматографировании 2 мин, 10-80AB, МС ИЭР расщ. для $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{F}_5\text{N}_4\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 403,1, определено 403,2.

Примеры 29 и 30: Синтез соединений 29 и 30 - (R)-3-(этоксидифторметил)-6-(2-метил-4-((1,1,1-трифторпропан-2-ил)окси)фенил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин и (S)-3-(этоксидифторметил)-6-(2-метил-4-((1,1,1-трифторпропан-2-ил)окси)фенил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин



A55: 3-[дифтор(метокси)метил]-6-[2-метил-4-(2,2,2-трифтор-1-метилэтоксифенил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пирозин

К суспензии 3-[бром(дифтор)метил]-6-[2-метил-4-(2,2,2-трифтор-1-метилэтоксифенил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пирозина (300 мг, 0,66 ммоль) в этаноле (3 мл) добавляли AgBF_4 (257,98 мг, 1,33 ммоль) при 25°C в атмосфере N_2 . Смесь защищали от света, и перемешивали при 60°C в течение 2 часов. Раствор добавляли к рассолу (50 мл) и фильтровали. Фильтрат экстрагировали EtOAc (30 мл $\times$ 2). Объединенную органическую фазу промывали рассолом (100 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле (EtOAc в PE =от 0% до 10% до 20%) с получением продукта (222 мг, 0,53 ммоль, выход 80%) в виде твердого вещества. **LCMS** $R_t=1,27$ мин при хроматографировании 1,5 мин, 5-95AB, МС ИЭР расщ. для $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{F}_5\text{N}_4\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 417,1, определено 417,1.

Соединения 29 и 30: (R)-3-(этоксидифторметил)-6-(2-метил-4-((1,1,1-трифторпропан-2-ил)окси)фенил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пирозин и (S)-3-(этоксидифторметил)-6-(2-метил-4-((1,1,1-трифторпропан-2-ил)окси) фенил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пирозин

3-(этоксидифторметил)-6-(2-метил-4-((1,1,1-трифторпропан-2-ил)окси)фенил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пирозин (222 мг, 0,53 ммоль) очищали с помощью СФХ (DAICEL CHIRALCEL OJ-H (250 мм $\times$ 30 мм, 5 мм); $\text{A}=\text{CO}_2$ и $\text{B}=0,1\% \text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}-\text{EtOH}$; 60 мл/мин; 15% В ; 80 впрыском с получением энантиомера 1, случайным образом определенного как **Соединение 29** (пик 1, $R_t=1,325$ мин) в виде твердого вещества, и энантиомера 2, случайным образом определенного как **Соединение 30** (63,55 мг, 0,15 ммоль, выход 28%) (пик 2 : $R_t=1,486$ мин) в виде твердого вещества. Стереохимию соединений определяли случайным образом.

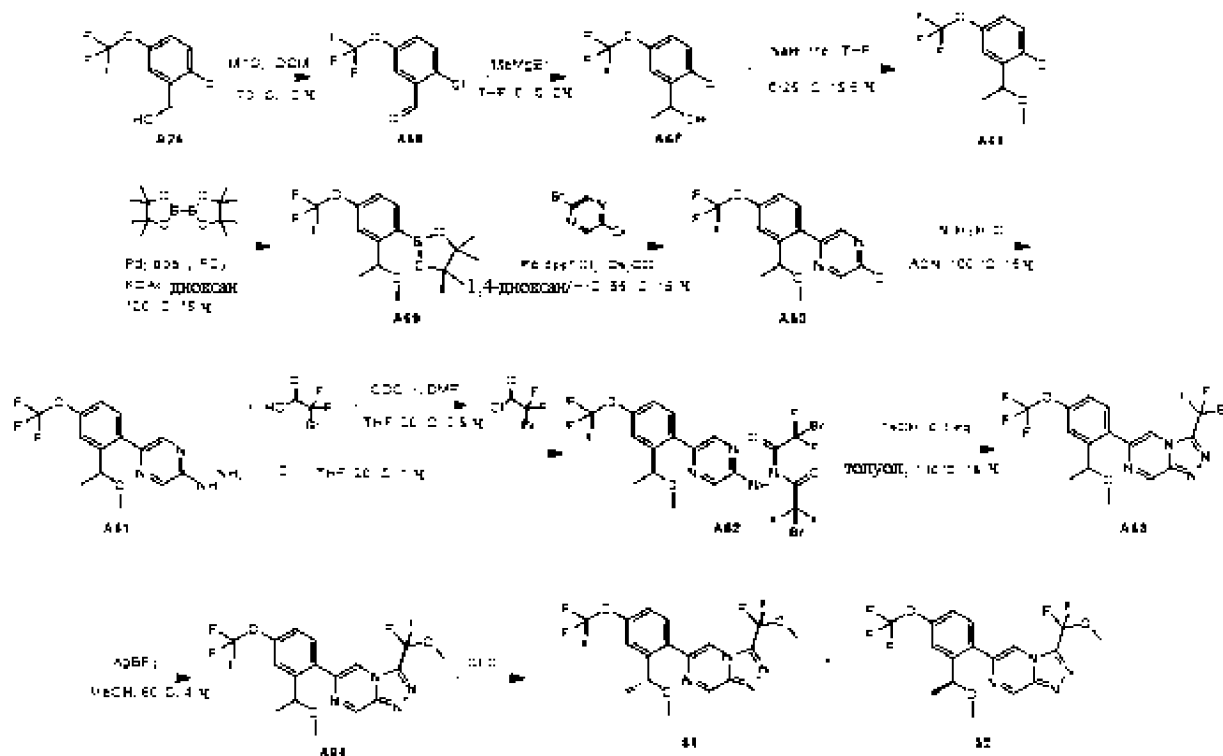
Аналитическая СФХ: (Chiralcel OJ-3 100A, 4,6 мм I.D., 3 мкм, подвижная фаза: А: CO_2 , В: этанол (0,05% ДЭА), градиент: от 5% до 40% В за 4 мин и удерживание 40% в течение 2,5 мин, затем 5% В в течение 1,5 мин, скорость потока: 2,8 мл/мин, температура колонки: 35°C, АВРР: 1500фунт/кв.дюйм) показала два пика (Пик 1: $R_t=1,325$ мин, Пик 2: $R_t=1,486$ мин).

Соединение 29: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3CN) δ_{H} 9,41 (d, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,98-6,95 (m, 1H), 5,03-4,96 (m, 1H), 4,28 (q, 2H), 2,37 (s, 3H), 1,51 (d, 3H), 1,39 (t, 3H). **ЖХМС** $R_t=1,39$ мин при хроматографировании 2 мин, 10-80AB, МС ИЭР расщ. для $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{F}_5\text{N}_4\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 417,2, определено 417,1.

Соединение 30: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3CN) δ_{H} 9,41 (d, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,98-6,95 (m, 1H), 5,03-4,96 (m, 1H), 4,28 (q, 2H), 2,37 (s, 3H), 1,51 (d, 3H),

1,39 (t, 3H). **ЖХМС** Rt=1,39 мин при хроматографировании 2 мин, 10-80AB, MS ИЭР расщ. для $C_{18}H_{18}F_5N_4O_2$ $[M+H]^+$ 417,3, определено 417,1.

Примеры 31 и 32: Синтез соединений 31 и 32 - (R)-3-(дифтор(метокси)метил)-6-(2-(1-метоксиэтил)-4-(трифторметокси)фенил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин и (S)-3-(дифтор(метокси)метил)-6-(2-(1-метоксиэтил)-4-(трифторметокси)фенил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин



A56: 2-хлор-5-(трифторметокси)бензальдегид

К раствору [2-хлор-5-(трифторметокси)фенил]метанола (3,7 г, 16,33 ммоль) в хлороформе (120 мл) добавляли MnO_2 (7,1 г, 81,65 ммоль). Смесь перемешивали при 70°C в течение 12 часов. После охлаждения до КТ смесь фильтровали через целит и фильтрованный осадок элюировали ДХМ (20 × 2 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта (2,6 г, 11,58 ммоль) в виде масла. **1H ЯМР** (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ_H 10,27 (s, 1H), 7,84-7,66 (m, 3H).

A57: 1-[2-хлор-5-(трифторметокси)фенил]этанол

К раствору 2-хлор-5-(трифторметокси)бензальдегида (2,5 г, 11,13 ммоль) в ТГФ (30 мл) добавляли $MeMgBr$ (5,57 мл, 16,7 ммоль) (3 М в эфире) при 0 °C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 2 часов. Смесь гасили насыщенным водным NH_4Cl (20 мл). Водный слой экстрагировали $EtOAc$ (20 мл x 2). Объединенную органическую фазу промывали рассолом (30 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле ($EtOAc$ в PE =от 0% до 10%) с получением продукта (2,5 г, 10,39 ммоль, выход 93%) в виде масла. **1H ЯМР** (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ_H 7,56-7,49 (m, 2H), 7,31-7,25 (m, 1H), 5,61 (d, 1H), 5,03-4,93 (m, 1H), 1,31 (d, 3H).

A58: 1-хлор-2-(1-метоксиэтил)-4-(трифторметокси)бензол

К раствору 1-[2-хлор-5-(трифторметокси)фенил]этанол (2,5 г, 10,39 ммоль) в ТГФ (20 мл) тремя порциями добавляли NaH (831,22 мг, 20,78 ммоль, 60% в масле) при 0 °С. Смесь перемешивали при 0 °С в течение 30 мин. Затем к раствору добавляли CH₃I (0,97 мл, 15,59 ммоль) при 0 °С. Смесь перемешивали при 25 °С в течение 16 часов. Смесь гасили насыщенным водным NH₄Cl (40 мл). Водный слой экстрагировали EtOAc (30 мл x 2). Объединенную органическую фазу промывали рассолом (50 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле (EtOAc в PE=от 0% до 10%) с получением продукта (2,2 г, 8,64 ммоль, выход 83%) в виде масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ_H 7,41-7,33 (m, 2H), 7,12-7,02 (m, 1H), 4,71 (q, 1H), 3,28 (s, 3H), 1,41 (d, 3H).

A59: 2-[2-(1-метоксиэтил)-4-(трифторметокси)фенил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан

Смесь 1-хлор-2-(1-метоксиэтил)-4-(трифторметокси)бензола (1,9 г, 7,46 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (2,27 г, 8,95 ммоль), KOAc (1,46 г, 14,92 ммоль), Pd₂(dba)₃ (683,29 мг, 0,75 ммоль), трициклогексилфосфин (523,13 мг, 1,87 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) перемешивали при 120 °С в течение 16 часов. После охлаждения до 25 °С реакционную смесь фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле (ПЭ 100%) с получением продукта (1 г, 2,89 ммоль, выход 38%) в виде масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ_H 7,79 (d, 1H), 7,37-7,34 (m, 1H), 7,11-7,06 (m, 1H), 5,01 (q, 1H), 3,25 (s, 3H), 1,40 (d, 3H), 1,36 (s, 12H).

A60: 2-хлор-5-[2-(1-метоксиэтил)-4-(трифторметокси)фенил]пиразин

Смесь 2-[2-(1-метоксиэтил)-4-(трифторметокси)фенил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (1 г, 2,89 ммоль), 2-бromo-5-хлорпиразина (670,56 мг, 3,47 ммоль), Cs₂CO₃ (1,88 g, 5,78 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (211,38 мг, 0,29 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) и воде (1 мл) перемешивали при 55 °С в течение 16 часов. После охлаждения до КТ смесь разбавляли H₂O (20 мл). Водный слой экстрагировали EtOAc (20 мл x 2). Объединенную органическую фазу промывали рассолом (30 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле (EtOAc в PE=от 0% до 10%) с получением продукта (400 мг, 0,97 ммоль, выход 34%) в виде масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ_H 8,69 (d, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,44-7,38 (m, 1H), 7,26-7,23(m, 1H), 4,56 (q, 1H), 3,15 (s, 3H), 1,43 (d, 3H).

A61: [5-[2-(1-метоксиэтил)-4-(трифторметокси)фенил]пиразин-2-ил]гидразин

К раствору 2-хлор-5-[2-(1-метоксиэтил)-4-(трифторметокси)фенил]пиразина (400 мг, 0,97 ммоль) в MeCN (8 мл) добавляли N₂H₄·H₂O (486,61 мг, 9,73 ммоль) при 25 °С. Смесь перемешивали при 100 °С в течение 16 часов. После охлаждения до 20 °С

реакционную смесь выливали в воду (20 мл). Водный слой экстрагировали EtOAc (20 мл × 2). Объединенные органические слои промывали рассолом (30 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением продукта (330 мг, 0,96 ммоль) в виде масла. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ_H 8,20-8,15 (m, 2H), 8,11 (s, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,36-7,30 (m, 1H), 4,66-4,58 (m, 1H), 4,34 (brs, 2H), 3,03 (s, 3H), 1,32 (d, 3H). ЖХМС Rt=0,76 мин при хроматографировании 1,5 мин, 5-95AB, МС ИЭР рассч. для C₁₄H₁₆F₃N₄O₂ [M+H]⁺ 329,1, определено 328,9.

A62: 2-бром-N-(2-бром-2,2-дифторацетил)-2,2-дифтор-N'-[5-[2-(1-метоксиэтил)-4-(трифторметокси)фенил]пиразин-2-ил]ацетогидразид

К раствору 2-бром-2,2-дифтор-уксусной кислоты (300 мг, 1,71 ммоль) в ТГФ (3 мл) добавляли ДМФ (6,27 мг, 0,09 ммоль) и (COCl)₂ (0,17 мл, 2,06 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 30 мин. Полученный раствор использовали непосредственно на следующей стадии К указанной выше смеси добавляли раствор [5-[2-(1-метоксиэтил)-4-(трифторметокси)фенил]пиразин-2-ил]гидразина (330 мг, 0,96 ммоль) в ТГФ (2 мл). Смесь перемешивали при 20°C в течение 1 часа. Добавляли воду (20 мл), и водный слой экстрагировали EtOAc (20 мл × 2). Объединенные органические слои промывали рассолом (30 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением продукта (600 мг, 0,93 ммоль) в виде масла. ЖХМС Rt=1,0 мин при хроматографировании 1,5 мин, 5-95AB, МС ИЭР рассч. для C₁₈H₁₄BrF₇N₄O₄ [M+H]⁺ 642,9, определено 642,7.

A63: 3-[бром(дифтор)метил]-6-[2-(1-метоксиэтил)-4-(трифторметокси)фенил]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин

К раствору 2-бром-N-(2-бром-2,2-дифторацетил)-2,2-дифтор-N'-[5-[2-(1-метоксиэтил)-4-(трифторметокси)фенил]пиразин-2-ил]ацетогидразид (600 мг, 0,93 ммоль) в толуоле (20 мл) добавляли TsOH (48,27 мг, 0,28 ммоль). Смесь перемешивали при 130°C в течение 16 часов. Добавляли воду (30 мл), и водный слой экстрагировали EtOAc (30 мл × 2). Объединенные органические слои промывали рассолом (30 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле (EtOAc в PE 0 ~ 20%) с получением продукта (200 мг, 0,35 ммоль, выход 37%) в виде масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ_H 9,57 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,48-7,45 (m, 1H), 7,32-7,27 (m, 1H), 4,60-4,52 (m, 1H), 3,21 (s, 3H), 1,46 (d, 3H).

A64: 3-[дифтор(метокси)метил]-6-[2-(1-метоксиэтил)-4-(трифторметокси)фенил]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин

К раствору 3-[бром(дифтор)метил]-6-[2-(1-метоксиэтил)-4-(трифторметокси)фенил]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразина (200 мг, 0,35 ммоль) в метаноле (2 мл) добавляли AgBF₄ (135,12 мг, 0,70 ммоль). Смесь перемешивали при 60°C в течение 4 часов. Добавляли рассол (10 мл), и смесь фильтровали через целит. Фильтрат отделяли, и водную фазу экстрагировали EtOAc (10 мл × 2). Объединенную органическую фазу промывали рассолом (20 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с

получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле (EtOAc в PE 0 ~ 30%) с получением продукта (70 мг, 164,7 ммоль, выход 47%) в виде твердого вещества. ЖХМС Rt=0,90 мин при хроматографировании 1,5 мин, 5-95AB, МС ИЭР расщ. для C₁₇H₁₆F₅N₄O₃ [M+H]⁺ 419,1, определено 419,0.

Соединения 31 и 32: (R)-3-(дифтор(метокси)метил)-6-(2-(1-метоксиэтил)-4-(трифторметокси)фенил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин и (S)-3-(дифтор(метокси)метил)-6-(2-(1-метоксиэтил)-4-(трифторметокси)фенил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин

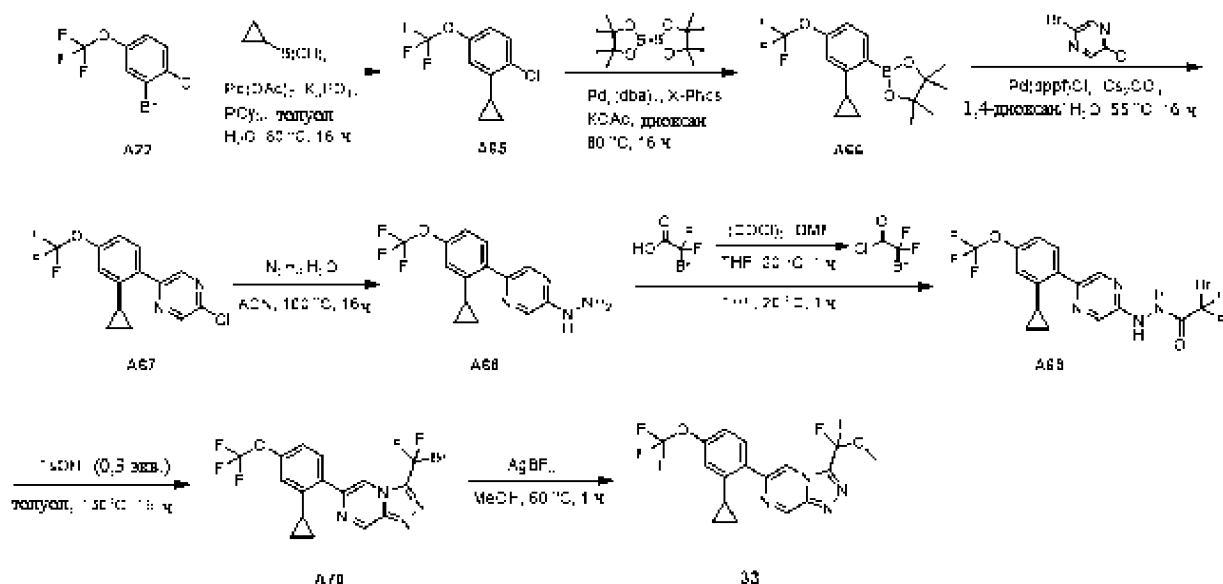
3-(дифтор(метокси)метил)-6-(2-(1-метоксиэтил)-4-(трифторметокси)фенил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин (70 мг, 164,7 ммоль) разделяли с помощью СФХ (DAICEL CHIRALPAK AS (250 мм x 30 мм, 10 мм); А=гексан и В=EtOH (0,5% аммиак); 38 °С; 30 мл/мин; 10% В; 11 мин цикл; 12 впрыском) с получением энантиомера 1, случайным образом определенного как **Соединение 31** (15,98 мг, 38,2 ммоль, выход 23%) (Rt пика 1=6,14 мин) в виде твердого вещества и энантиомера 2, случайным образом определенного как **Соединение 32** (15,45 мг 36,9 ммоль, выход 22%) (Rt пика 2=8,0 мин) в виде твердого вещества. Стереохимию соединений определяли случайным образом.

Аналитическая СФХ: Анализ с помощью СФХ (Chiralpak AS-3 100×46 мм ID, 3 мм; подвижная фаза: А: гексан (0,1% ДЭА) В: ИПС, изократический: А: В=90: 10, скорость потока: 1 мл/мин; температура колонки: 25 °С) показал два пика при 6,14 мин (50%) и 8,00 мин (50%).

Соединение 31: ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ_H 9,66 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 7,64-7,58 (m, 1H), 7,49-7,42 (m, 2H), 4,62-4,53 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,06 (s, 3H), 1,36 (d, 3H). ЖХМС Rt=1,22 мин при хроматографировании 2,0 мин, 10-80AB, МС ИЭР расщ. для C₁₇H₁₆F₅N₄O₃ [M+H]⁺ 419,1, определено 419,1.

Соединение 32: ¹H ЯМР (400 МГц ДМСО-d₆) δ_H 9,65 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 7,65-7,55 (m, 1H), 7,48-7,39 (m, 2H), 4,62-4,51 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,05 (s, 3H), 1,35 (d, 3H). ЖХМС Rt=1,21 мин при хроматографировании 2,0 мин, 10-80AB, МС ИЭР расщ. для C₁₇H₁₆F₅N₄O₃ [M+H]⁺ 419,1, определено 419,1.

Пример 33: Синтез Соединения 33-6-[2-циклопропил-4-(трифторметокси)фенил]-3-[дифтор(метокси)метил]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин



A65: 1-хлор-2-циклопропил-4-(трифторметокси)бензол

Смесь 2-бром-1-хлор-4-(трифторметокси)бензола (3 г, 10,89 ммоль), циклопропилбороновой кислоты (982,34 мг, 11,44 ммоль), K_3PO_4 (8,09 г, 38,12 ммоль), Pcy_3 (610,85 мг, 2,18 ммоль) и $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (244,52 мг, 1,09 ммоль) в толуоле (50 мл) и воде (5 мл) перемешивали при 80°C в атмосфере N_2 в течение 16 часов. После охлаждения до КТ добавляли воду (50 мл) и фильтровали смесь через целит. Фильтрат экстрагировали EtOAc (50 мл $\times$ 2). Объединенную органическую фазу промывали рассолом (50 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле (EtOAc в PE =от 0% до 2%) с получением продукта (2,57 г, 10,86 ммоль, выход 99%) в виде масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ_{H} 7,36 (d, 1H), 7,01-6,95 (m, 1H), 6,78 (d, 1H), 2,21 (tt, 1H), 1,13-1,04 (m, 2H), 0,73-0,67 (m, 2H).

A66: 2-[2-циклопропил-4-(трифторметокси)фенил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан.

Смесь 1-хлор-2-циклопропил-4-(трифторметокси)бензола (2,57 г, 10,86 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (3,31 г, 13,03 ммоль), KOAc (2,13 г, 21,72 ммоль), X-phos (1,04 г, 2,17 ммоль) и $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,99 г, 1,09 ммоль) в 1,4-диоксане (50 мл) перемешивали при 80°C в атмосфере N_2 в течение 16 часов. После охлаждения до комнатной температуры добавляли воду (50 мл) и смесь фильтровали через целит. Фильтрат экстрагировали EtOAc (80 мл $\times$ 2). Объединенную органическую фазу промывали рассолом (50 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле (EtOAc в PE =от 0% до 2%) с получением продукта (2,5 г, 7,62 ммоль, выход 70%) в виде масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ_{H} 7,77 (d, 1H), 6,98-6,96 (m, 1H), 6,64 (s, 1H), 2,75-2,68 (m, 1H), 1,36 (s, 12H), 1,04-1,00 (m, 2H), 0,70-0,66 (m, 2H).

A67: 2-хлор-5-[2-циклопропил-4-(трифторметокси)фенил]пиразин

Смесь 2-бром-5-хлорпиразина (1,35 г, 6,98 ммоль), 2-[2-циклопропил-4-(трифторметокси)фенил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (2,5 г, 7,62 ммоль), Cs₂CO₃ (4,55 г, 13,96 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (766,01 мг, 1,05 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) и воде (1,5 мл) перемешивали при 55°C в атмосфере N₂ в течение 16 часов. После охлаждения до комнатной температуры добавляли воду (20 мл) и смесь фильтровали через целит. Фильтрат экстрагировали EtOAc (50 мл x 2). Объединенную органическую фазу промывали рассолом (50 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле (EtOAc в PE=от 0% до 2% до 5%) с получением продукта (1,9 г, 4,64 ммоль, выход 66%) в виде масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ_H 8,70 (d, 1H), 8,65 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,17-7,14 (m, 1H), 6,94-6,90 (m, 1H), 2,05-2,00 (m, 1H), 0,99-0,93 (m, 2H), 0,72-0,67 (m, 2H).

A68: [5-[2-циклопропил-4-(трифторметокси)фенил]пиразин-2-ил] гидразин

Раствор 2-хлор-5-[2-циклопропил-4-(трифторметокси)фенил]пиразина (1,9 г, 4,64 ммоль) и гидразингидрата (2,33 г, 46,45 ммоль) в MeCN (20 мл) перемешивали при 100°C в течение 16 часов. После охлаждения до комнатной температуры добавляли воду (50 мл) и смесь экстрагировали EtOAc (50 мл x 2). Объединенную органическую фазу промывали рассолом (50 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле (EtOAc в PE=от 30% до 50% до 80%) с получением продукта (1,44 г, 4,64 ммоль, выход 99%) в виде масла. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ_H 8,23-8,18 (m, 2H), 8,11 (s, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,25-7,19 (m, 1H), 6,93 (s, 1H), 4,33 (brs, 2H), 2,17-2,06 (m, 1H), 0,92-0,85 (m, 2H), 0,70-0,63 (m, 2H).

A69: 2-бром-N'-[5-[2-циклопропил-4-(трифторметокси)фенил]пиразин-2-ил]-2,2-дифторацетогидразид

К раствору 2-бром-2,2-дифторуксусной кислоты (680 мг, 3,89 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли одну каплю ДМФ и (COCl)₂ (0,39 мл, 4,66 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 1 часа. Затем к указанной выше смеси добавляли раствор [5-[2-циклопропил-4-(трифторметокси)фенил] пиразин-2-ил]гидразина (0,8 г, 2,58 ммоль) в ТГФ (3 мл). Полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 1 часа. Смесь выливали в воду (30 мл) и водный слой экстрагировали EtOAc (30 мл x 2). Объединенную органическую фазу промывали рассолом (30 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта (1,2 г, 2,57 ммоль, выход 99%) в виде масла. ЖХМС R_t=0,90 мин при хроматографировании 1,5 мин, 5-95AB, МС ИЭР расщ. для C₁₆H₁₃BrF₅N₄O₂ [M+H]⁺ 469,0, определено 468,7.

A70: 3-[бром(дифтор)метил]-6-[2-циклопропил-4-(трифторметокси)фенил]-[1,2,4]триазоло [4,3-а] пиразин

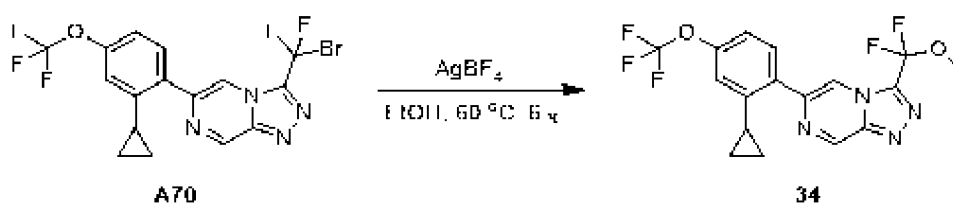
Смесь 2-бром-N'-[5-[2-циклопропил-4-(трифторметокси)фенил]пиразин-2-ил]-2,2-дифторацетогидразида (1,2 г, 2,57 ммоль) и TsOH (132,69 мг, 0,77 ммоль) в толуоле (15 мл) перемешивали при 130°C в течение 16 часов. После охлаждения до комнатной

температуры добавляли воду (30 мл) и смесь экстрагировали EtOAc (30 мл x 2). Объединенную органическую фазу промывали рассолом (50 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле (EtOAc в PE=от 0% до 20% до 40%) с получением продукта (630 мг, 1,40 ммоль, выход 54%) в виде масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ_{H} 9,63 (d, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,25-7,18 (m, 1H), 6,98 (d, 1H), 2,10-2,02 (m, 1H), 1,05-0,98 (m, 2H), 0,82-0,75 (m, 2H).

Соединение 33: 6-[2-циклопропил-4-(трифторметокси)фенил]-3-[дифтор(метокси)метил]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин

Смесь 3-[бром(дифтор)метил]-6-[2-циклопропил-4-(трифторметокси)фенил]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразина (630 мг, 1,4 ммоль) и AgBF_4 (544,2 мг, 2,81 ммоль) в метаноле (10 мл) перемешивали при 60°C в темноте в течение 1 часа. После охлаждения до комнатной температуры добавляли рассол (50 мл) и EtOAc (50 мл), и смесь фильтровали через целит. Фильтрат отделяли, и водный слой экстрагировали EtOAc (30 мл x 2). Объединенную органическую фазу промывали рассолом (30 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ЖХВД (YMC Triart C18 (150 мм x 25 мм, 5 мм) A= H_2O (10мМ NH_4HCO_3) and B= CH_3CN ; 53-83%В за 8 минут) с получением продукта (327,19 мг, 817,4 ммоль, выход 58%) в виде масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ_{H} 9,53 (d, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,19 (dd, 1H), 6,95 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 2,09-2,02 (m, 1H), 1,02-0,96 (m, 2H), 0,80-0,75 (m, 2H). ЖХМС $R_t=1,27$ мин при хроматографировании 2,0 мин, 10-80AB, МС ИЭР расщ. для $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{F}_5\text{N}_4\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 401,1, определено 401,0.

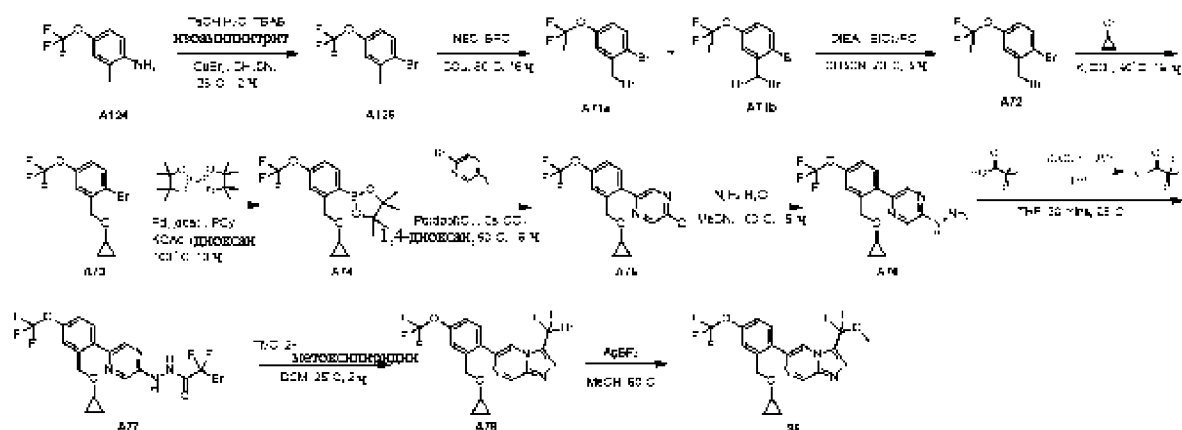
Пример 34: Синтез соединения 34-6-[2-циклопропил-4-(трифторметокси)фенил]-3-[этокси(дифтор)метил]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин



К раствору 3-[бром(дифтор)метил]-6-[2-циклопропил-4-(трифторметокси)фенил]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразина (140 мг, 0,31 ммоль) в этаноле (5 мл) добавляли AgBF_4 (120,93 мг, 0,62 ммоль). Смесь перемешивали при 60°C в течение 6 часов. Добавляли рассол (20 мл), и смесь фильтровали через целит. Фильтрат отделяли, и водную фазу экстрагировали EtOAc (20 мл x 2). Объединенную органическую фазу промывали рассолом (20 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной ЖХВД [Welch Xtimate C18 (150 мм x 25 мм, 5 мкм) A= H_2O (10 мМ NH_4HCO_3) и B= CH_3CN ; 60-80% В за 8 минут] с получением продукта (32,74 мг, 0,079 ммоль, выход 25%) в виде масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ_{H} 9,52 (d, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,57 (d, 1H),

7,22-7,15 (m, 1H), 6,95 (s, 1H), 4,33 (q, 2H), 2,12-1,98 (m, 1H), 1,46 (t, 3H), 1,05-0,95 (m, 2H), 0,82-0,72 (m, 2H). ЖХМС $R_t=1,46$ мин при 2,0 мин хроматографии, 10-80AB, МС ИЭР расщ. для $C_{18}H_{16}F_5N_4O_2$ $[M+H]^+$ 414,9, определено 415,2.

Пример 35: Синтез соединения 35-6-[2-(циклопропоксиметил)-4-(трифторметокси)фенил]-3-[дифтор(метокси)метил]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин



A125: 1-бром-2-метил-4-(трифторметокси)бензол

К смеси 2-метил-4-(трифторметокси)анилина (5 г, 26,16 ммоль), изопентилнитрита (3,68 г, 31,39 ммоль) и $CuBr_2$ (584,23 мг, 2,62 ммоль) и TBAB (18,55 г, 57,55 ммоль) в MeCN (100 мл) медленно добавляли $TsOH \cdot H_2O$ (5,97 г, 31,39 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 часов. Смесь разбавляли H_2O (200 мл), и смесь экстрагировали EtOAc (50 мл x 2). Объединенную органическую фазу промывали водой (50 мл) и рассолом (50 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле (EtOAc в PE=от 0% до 2%) с получением продукта (3,7 г, 14,51 ммоль, выход 55%) в виде масла. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ_H 7,56 (d, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,95 (d, 1H), 2,42 (s, 3H).

A72: 1-бром-2-(бромметил)-4-(трифторметокси)бензол

К смеси 1-бром-2-метил-4-(трифторметокси)бензола (4,4 г, 17,25 ммоль) и NBS (3,68 г, 20,7 ммоль) в CCl_4 (40 мл) добавляли BPO (417,92 мг, 1,73 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение 16 часов. Добавляли воду (50 мл), и водный слой экстрагировали ДХМ (50 мл x 3). Объединенные органические слои промывали рассолом (50 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением смеси **A71a** и **A71b** (5,6 г, 16,77 ммоль) в виде масла.

К смеси **A71a** и **A71b** (5,6 г, 16,77 ммоль) и диэтилфосфита (3471,39 мг, 25,15 ммоль) в MeCN (50 мл) добавляли DIEA (8,3 мл, 50,31 ммоль). Смесь перемешивали при 20°C в течение 3 часов. Смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления MeCN. Добавляли воду (150 мл), и водный слой экстрагировали EtOAc (50 мл x 2). Объединенные органические слои промывали рассолом (100 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на

силикагеле (РЕ) с получением продукта (2,5 г, 7,49 ммоль, выход 45%) в виде масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ_{H} 7,62 (d, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,08 (d, 1H), 4,57 (s, 2H).

A73: 1-бром-2-(циклопропоксиметил)-4-(трифторметокси)бензол

К раствору 1-бром-2-(бромметил)-4-(трифторметокси)бензола (2,5 г, 7,49 ммоль) в ДМФ (25 мл) добавляли циклопропанол (1,42 мл, 22,46 ммоль) и K_2CO_3 (3103,94 мг, 22,46 ммоль). Смесь перемешивали при 40°C в течение 16 часов. Добавляли воду (50 мл), и водный слой экстрагировали EtOAc (20 мл $\times$ 2). Объединенные органические слои промывали рассолом (50 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле (РЕ) с получением продукта (1,2 г, 3,86 ммоль, выход 52%) в виде масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ_{H} 7,56 (d, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,03 (d, 1H), 4,60 (s, 2H), 3,48-3,43 (m, 1H), 0,72-0,69 (m, 2H), 0,57-0,54 (m, 2H).

A74: 2-[2-(циклопропоксиметил)-4-(трифторметокси)фенил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан

К смеси 1-бром-2-(циклопропоксиметил)-4-(трифторметокси)бензола (1,2 г, 3,86 ммоль) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (1,18 г, 4,63 ммоль) и KOAc (757,11 мг, 7,71 ммоль) и PCu_3 (216,34 мг, 0,77 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) добавляли Pd_2dba_3 (353,33 мг, 0,39 ммоль). Смесь перемешивали при 100°C в течение 10 часов. Смесь фильтровали, и концентрировали фильтрат при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле (РЕ) с получением продукта (900 мг, 2,51 ммоль, выход 65%) в виде масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ_{H} 7,83 (d, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,11 (d, 1H), 4,81 (s, 2H), 3,42-3,39 (m, 1H), 1,36 (s, 12H), 0,68-0,67 (m, 2H), 0,52-0,49 (m, 2H).

A75: 2-хлор-5-[2-(циклопропоксиметил)-4-(трифторметокси)фенил]пирозин

Смесь 2-[2-(циклопропоксиметил)-4-(трифторметокси)фенил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (900 мг, 2,51 ммоль) и 2-бром-5-хлор-пирозина (583,27 мг, 3,02 ммоль) и $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (183,86 мг, 0,25 ммоль) и Cs_2CO_3 (1,64 г, 5,03 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) и воде (2 мл). перемешивали при 50°C в атмосфере N_2 в течение 16 часов. После охлаждения до 25°C реакционную смесь выливали в воду (50 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (20 мл $\times$ 2). Объединенную органическую фазу промывали водой (50 мл) и рассолом (50 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле (EtOAc в РЕ=от 0% до 1% до 3% до 5%) с получением продукта (550 мг, 1,60 ммоль, выход 63%) в виде масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ_{H} 8,68 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,22 (d, 1H), 4,64 (s, 2H), 3,34-3,31 (m, 1H), 0,68-0,67 (m, 2H), 0,52-0,49 (m, 2H).

A76: [5-[2-(циклопропоксиметил)-4-(трифторметокси)фенил]пирозин-2-ил]гидразин

К раствору 2-хлор-5-[2-(циклопропоксиметил)-4-(трифторметокси)фенил]пиразина (550 мг, 1,6 ммоль) в MeCN (5 мл) добавляли $N_2H_4 \cdot H_2O$ (797,75 мг, 15,95 ммоль). при 25 °С. Смесь перемешивали при 100 °С в течение 16 часов. После охлаждения до 25 °С реакционную смесь выливали в воду (20 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (10 мл x 2). Объединенный органический слой промывали рассолом (30 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта (500 мг, 1,47 ммоль) в виде твердого вещества. **ЖХМС** Rt=0,77 мин при хроматографировании 1,5 мин, 5-95AB, МС ИЭР расщ. для $C_{15}H_{16}F_3N_4O_2$ $[M+H]^+$ 341,1, определено 340,9.

A77: 2-бром-N'-[5-[2-(циклопропоксиметил)-4-(трифторметокси)фенил]пиразин-2-ил]-2,2-дифторацетогидразид.

К раствору 2-бром-2,2-дифторуксусной кислоты (51,25 мг, 0,29 ммоль) и одной капли ДМФ в ДХМ (1 мл) добавляли $(COCl)_2$ (44,63 мг, 0,35 ммоль) при 25 °С. Смесь перемешивали при 25 °С в течение 15 минут. [5-[2-(циклопропоксиметил)-4-(трифторметокси)фенил]пиразин-2-ил]гидразин (100 мг, 0,29 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляли к вышеуказанному раствору при 25 °С. Смесь перемешивали при 25 °С в течение 1 часа. Смесь выливали в воду (10 мл), и водный слой экстрагировали EtOAc (10 мл). Объединенную органическую фазу промывали рассолом (30 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на колонке с силикагелем (EtOAc в PE=от 15% до 30%) с получением продукта (80 мг, 0,16 ммоль, выход 55%) в виде масла. **¹H ЯМР** (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ_H 11,41 (brs, 1H), 9,53 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,41 (d, 1H), 4,64 (s, 2H), 3,35-3,28 (m, 1H), 0,48-0,45 (m, 2H), 0,43-0,41 (m, 2H).

A78: 3-[бром(дифтор)метил]-6-[2-метил-4-(2,2,2-трифтор-1-метилэтокси)фенил]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин

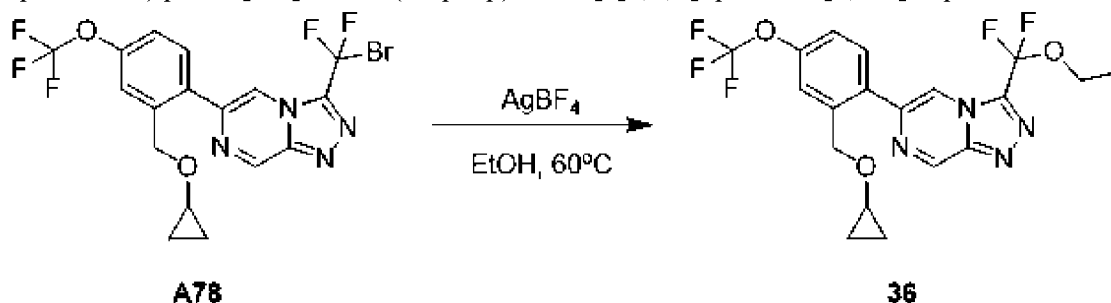
К смеси 2-бром-N'-[5-[2-(циклопропоксиметил)-4-(трифторметокси)фенил]пиразин-2-ил]-2,2-дифторацетогидразида (80 мг, 0,16 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляли 2-метоксипиридин (0,04 мл, 0,35 ммоль) и Tf_2O (0,03 мл, 0,19 ммоль). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 2 часов. Добавляли воду (20 мл), и водный слой экстрагировали EtOAc (10 мл x 2). Объединенную органическую фазу промывали рассолом (30 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле (EtOAc в PE=от 0% до 15%) с получением продукта (30 мг, 0,06 ммоль, выход 39%) в виде масла. **¹H ЯМР** (400 МГц, $CDCl_3$) δ_H 9,59 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,37 (d, 1H), 4,62 (s, 2H), 3,38-3,35 (m, 1H), 0,63-0,62 (m, 2H), 0,54-0,53 (m, 2H).

Соединение 35: 6-[2-(циклопропоксиметил)-4-(трифторметокси)фенил]-3-[дифтор(метокси)метил]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин

К суспензии 3-[бром(дифтор)метил]-6-[2-(циклопропоксиметил)-4-(трифторметокси)фенил]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразина (30 мг, 0,06 ммоль) в метаноле (1

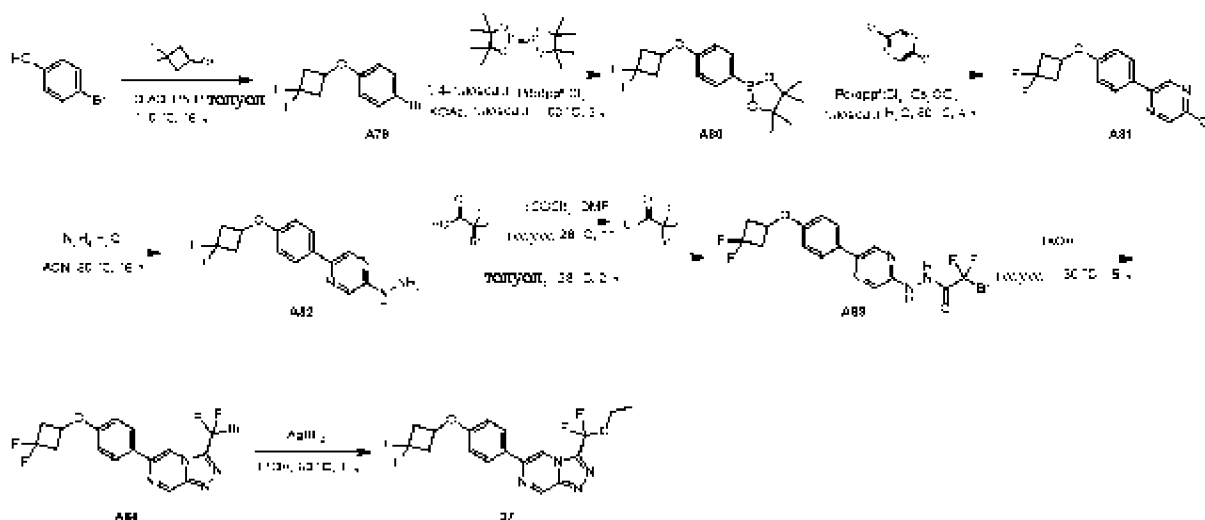
мл) добавляли AgBF_4 (24,29 мг, 0,13 ммоль) при 25°C в атмосфере N_2 . Смесь защищали от света, и перемешивали при 60°C в течение 2 часов. Смесь добавляли в рассол (10 мл) и фильтровали. Фильтрат экстрагировали EtOAc (10 мл). Объединенную органическую фазу промывали рассолом (20 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной ЖХВД (YMC Triart C18 150×25 мм x 5 мкм, A= H_2O (10 mM NH_4HCO_3) и B= CH_3CN ; 52-82% за 9,5 минут) с получением продукта (4,7 мг, 0,01 ммоль, выход 17%) в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ_{H} 9,52 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,35 (d, 1H), 4,60 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,38-3,36 (m, 1H), 0,63-0,60 (m, 2H), 0,54-0,52 (m, 2H). ЖХМС Rt=1,43 мин при хроматографировании 2 мин, 10-80AB, МС ИЭР расщ. для $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{F}_5\text{N}_4\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 431,1, определено 431,2.

Пример 36: Синтез соединения 36-6-[2-(циклопропоксиметил)-4-(трифторметокси)фенил]-3-[этокси(дифтор)метил]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин



К суспензии 3-[бром(дифтор)метил]-6-[2-(циклопропоксиметил)-4-(трифторметокси)фенил]-[1,2,4] триазоло[4,3-а]пиразина (35 мг, 0,07 ммоль) в этаноле (1 мл) добавляли AgBF_4 (28,34 мг, 0,15 ммоль) при 25°C в атмосфере N_2 . Смесь защищали от света, и перемешивали при 60°C в течение 2 часов. Раствор добавляли к насыщенному водному NaCl (10 мл) и фильтровали. Фильтрат экстрагировали EtOAc (10 мл). Органическую фазу промывали рассолом (20 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной ЖХВД (YMC Triart C18 150×25 мм x 5 мкм, A= H_2O (10 mM NH_4HCO_3) и B= CH_3CN ; 60-90% за 9,5 минут) с получением продукта (15,76 мг, 0,04 ммоль, выход 48%) в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ_{H} 9,52 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,35 (d, 1H), 4,61 (s, 2H), 4,34 (q, 2H), 3,39-3,34 (m, 1H), 1,46 (t, 3H), 0,62-0,60 (m, 2H), 0,54-0,52 (m, 2H). ЖХМС Rt=1,47 мин при хроматографировании 2 мин, 10-80AB, МС ИЭР расщ. для $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{F}_5\text{N}_4\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 445,1, определено 445,3.

Пример 37: Синтез соединения 37-6-[4-(3,3-дифторциклогексан)фенил]-3-[этокси(дифтор)метил]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин



A79: бром-4-(2,2-дифторциклопропил)бензол

К раствору Ph_3P (2,67 г, 10,18 ммоль) в толуоле (15 мл) добавляли DIAD (2,1 г, 10,18 ммоль) в атмосфере N_2 . Затем смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин. Затем к смеси добавляли раствор 3,3-дифторциклобутанола (1 г, 9,25 ммоль) в толуоле (3 мл). Смесь перемешивали при 25°C в течение 10 мин. Затем к смеси добавляли 4-бромфенол (1,6 г, 9,25 ммоль), и полученную смесь перемешивали при 110°C в течение 16 часов. Смесь экстрагировали EtOAc (20 мл $\times$ 3). Объединенный органический слой промывали рассолом (20 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле (PE) с получением продукта (380 мг, 1,44 ммоль, выход 15%) в виде масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ_{H} 7,46-7,40 (m, 2H), 6,76-6,68 (m, 2H), 4,67-4,57 (m, 1H), 3,15-3,03 (m, 2H), 2,87-2,70 (m, 2H).

A80: 2-[4-(3,3-дифторциклобутокси)фенил] -4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан

К смеси 1-бром-4-(3,3-дифторциклобутокси)бензола (380 мг, 1,44 ммоль) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (440 мг, 1,73 ммоль) и KOAc (284 мг, 2,89 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) добавляли $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (106 мг, 0,14 ммоль). Смесь перемешивали при 100°C в течение 3 часов. Смесь фильтровали и концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Добавляли воду (20 мл) и водный слой экстрагировали EtOAc (20 мл $\times$ 3). Объединенные органические слои промывали рассолом (20 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением остатка. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (EtOAc в PE 0 ~ 10%) с получением продукта (400 мг, 1,29 ммоль, выход 89%) в виде масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ_{H} 7,80-7,75 (m, 2H), 6,82-6,73 (m, 2H), 4,75-4,62 (m, 1H), 3,15-3,05 (m, 2H), 2,83-2,70 (m, 2H), 1,34 (s, 12H).

A81: 2-хлор-5-[4-(3,3-дифторциклобутокси) фенил]пиразин.

К смеси 2-[4-(3,3-дифторциклобутокси)фенил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (400 мг, 1,29 ммоль) и 2-бром-5-хлор-пиразина (299 мг, 1,55 ммоль) и

Cs_2CO_3 (840 мг, 2,58 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) и воде (0,5 мл) добавляли $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (94 мг, 0,13 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение 4 часов. Смесь фильтровали, и смесь концентрировали при пониженном давлении. Добавляли воду (10 мл) и водный слой экстрагировали EtOAc (10 мл $\times$ 3). Объединенные органические слои промывали рассолом (10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле (EtOAc в PE 0 ~ 20%) с получением продукта (180 мг, 0,61 ммоль, выход 47%) в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ_{H} 8,74 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,96 (dd, 2H), 6,94 (dd, 2H), 4,78-4,65 (m, 1H), 3,20-3,08 (m, 2H), 2,88-2,75 (m, 2H).

A82: [5-[4-(2,2-дифторциклопропил)фенил]пиразин-2-ил]гидразин

К раствору 2-хлор-5-[4-(3,3-дифторциклобутокси) фенил]пиразина (180 мг, 0,61 ммоль) в MeCN (3 мл) добавляли $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (303 мг, 6,07 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение 16 часов. После охлаждения до КТ добавляли воду (10 мл), и смесь экстрагировали EtOAc (10 мл $\times$ 3). Объединенные органические слои промывали рассолом (10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле (MeOH в ДХМ 0 ~ 20%) с получением продукта (140 мг, 0,48 ммоль, выход 79%) в виде твердого вещества. ЖХМС $R_t=0,78$ мин при хроматографировании 1,5 мин, 5-95AB, МС ИЭР расщ. for $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 293,0, определено 293,0.

A84: 2-бром- N' -[5-[4-(3,3-дифторциклобутокси)фенил]пиразин-2-ил]-2,2-дифторацетогидразид

К раствору 2-бром-2,2-дифторуксусной кислоты (0,13 г, 0,72 ммоль) в толуоле (2 мл) добавляли ДМФ (2,62 мг, 0,04 ммоль) и $(\text{COCl})_2$ (0,07 мл, 0,86 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 28°C в течение 1 часа. К указанной выше смеси добавляли раствор [5-[4-(3,3-дифторциклобутокси)фенил]пиразин-2-ил]гидразина (140 мг, 0,48 ммоль) в толуоле (3 мл). Смесь перемешивали при 28°C в течение 2 часов.

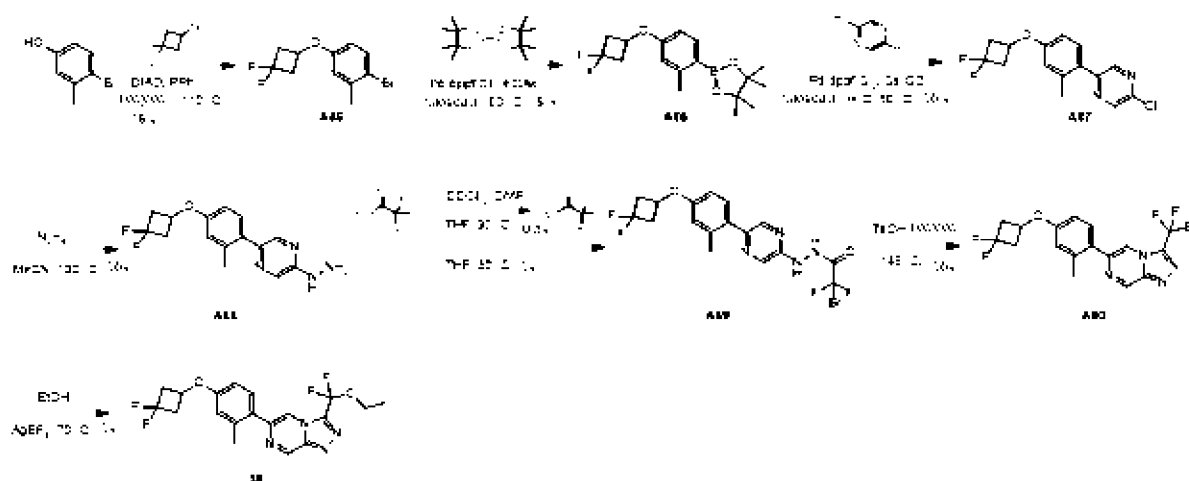
К смеси добавляли TsOH (25 мг, 0,14 ммоль). Смесь перемешивали при 130°C в течение 16 часов. После охлаждения до КТ добавляли воду (20 мл) и водный слой экстрагировали EtOAc (20 мл $\times$ 3). Объединенные органические слои промывали рассолом (20 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле (EtOAc в PE 0 ~ 20%) с получением продукта (30 мг, 0,07 ммоль, выход 15%) в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ_{H} 9,55 (d, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,00-7,96 (m, 2H), 7,02-6,95 (m, 2H), 4,80-4,65 (m, 1H), 3,23-3,05 (m, 2H), 2,90-2,75 (m, 2H).

Соединение 37: 6-[4-(3,3-дифторциклобутокси)фенил]-3-[этокси(дифтор) метил]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин

К раствору 3-[бром(дифтор)метил]-6-[4-(3,3-дифторциклобутокси)фенил] - [1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразина (30 мг, 0,07 ммоль) в этаноле (3 мл) добавляли AgBF_4 (27 мг, 0,14 ммоль). Смесь перемешивали при 60°C в течение 3 часов. После охлаждения до

КТ добавляли рассол (10 мл) и EtOAc (10 мл). Смесь фильтровали, и фильтровальный осадок промывали EtOAc (10 мл x 3). Фильтрат отделяли, и органический слой промывали рассолом (10 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной ЖХВД [YMC Triart C18 150 * 25 мм * 5μм. A=вода (10 mM NH₄HCO₃) и B=CH₃CN; 62-92% B за 9,5 минут] с получением продукта (5,04 мг, 0,013 ммоль, выход 19%) в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ_H 9,50 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,90 (d, 2H), 6,96 (d, 2H), 4,80-4,67 (m, 1H), 3,36 (q, 2H), 3,21-3,10 (m, 2H), 2,90-2,72 (m, 2H), 1,50 (t, 3H). ЖХМС Rt=1,39 мин при 2,0 мин хроматографирования, 10-80AB, МС ИЭР расщ. для C₁₈H₁₇F₄N₄O₂ [M+H]⁺ 397,1, определено 397,2.

Пример 38: Синтез соединения 38-6-[4-(3,3-дифторциклобутокси)-2-метилфенил]-3-[этокси(дифтор)метил]-[1,2,4]триазоло [4,3-а]пиазин



A85: 1-бром-4-(3,3-дифторциклобутокси)-2-метилбензол

К раствору Ph₃P (3,64 г, 13,88 ммоль) в толуоле (50 мл) по каплям при 0°C добавляли DIAD (2,81 г, 13,88 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. Затем к смеси добавляли раствор 3,3-дифторциклобутанола (1 г, 9,25 ммоль) в толуоле (5 мл). Смесь перемешивали при 25°C в течение 30 мин. Затем к смеси добавляли 4-бром-3-метилфенол (2,07 г, 11,1 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 110°C в течение 16 часов. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле (EtOAc в PE 0 ~ 30%) с получением продукта (770 мг, 2,78 ммоль, выход 30%) в виде масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ_H 7,41 (d, 1H), 6,71 (d, 1H), 6,52 (dd, 1H), 4,65-4,55 (m, 1H), 3,16-3,00 (m, 2H), 2,81-2,67 (m, 2H), 2,37 (s, 3H).

A86: 2-[4-(3,3-дифторциклобутокси)-2-метилфенил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан.

К раствору 1-бром-4-(3,3-дифторциклобутокси)-2-метилбензола (770 мг, 2,78 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) добавляли 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (847 мг, 3,33 ммоль) и KOAc (545 мг, 5,56 ммоль). Затем к указанной выше смеси добавляли Pd(dppf)Cl₂ (203 мг, 0,28 ммоль) в

атмосфере N_2 . Смесь перемешивали при $100^\circ C$ в течение 16 часов. Смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле (EtOAc в PE 0 ~ 4%) с получением продукта (900 мг, 2,78 ммоль, выход 100%) в виде масла. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ_H 7,72 (d, 1H), 6,67-6,57 (m, 2H), 4,72-4,62 (m, 1H), 3,15-3,02 (m, 2H), 2,82-2,68 (m, 2H), 2,52 (s, 3H), 1,34 (s, 12H).

A87: 2-хлор-5-[4-(3,3-дифторциклобутокси)-2-метилфенил]пиазин

К раствору 2-[4-(3,3-дифторциклобутокси)-2-метилфенил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (900 мг, 2,78 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) и воде (1 мл) добавляли 2-бром-5-хлорпиазин (591 мг, 3,05 ммоль) и CS_2CO_3 (1,8 г, 5,55 ммоль). Затем к смеси добавляли $Pd(dppf)Cl_2$ (203 мг, 0,28 ммоль) и полученную смесь перемешивали при $90^\circ C$ в течение 16 часов. Добавляли воду (20 мл), и смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, и водный слой экстрагировали EtOAc (20 мл x 3). Объединенные органические слои промывали рассолом (20 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле (EtOAc в PE 0 ~ 10%) с получением продукта (500 мг, 1,61 ммоль, выход 58%) в виде твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ_H 8,65 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,38 (d, 1H), 6,80-6,72 (m, 2H), 4,76-4,65 (m, 1H), 3,20-3,06 (m, 2H), 2,87-2,75 (m, 2H), 2,40 (s, 3H).

A88: [5-[4-(3,3-дифторциклобутокси)-2-метилфенил]пиазин-2-ил]гидразин

К раствору 2-хлор-5-[4-(3,3-дифторциклобутокси)-2-метилфенил]пиазина (500 мг, 1,61 ммоль) в ацетонитриле (5 мл) добавляли гидразингидрат (806 мг, 16,09 ммоль). Смесь перемешивали при $100^\circ C$ в течение 16 часов. После охлаждения до КТ добавляли воду (20 мл), и водный слой экстрагировали EtOAc (20 mLx3). Объединенные органические слои промывали рассолом (20 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле (EtOAc в PE 0 ~ 50%) с получением продукта (320 мг, 1,04 ммоль, выход 65%) в виде твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ_H 8,16 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,28 (d, 1H), 6,83-6,73 (m, 2H), 4,83-4,73 (m, 1H), 4,30 (brs, 2H), 3,27-3,15 (m, 2H), 2,77-2,60 (m, 2H), 2,30 (s, 3H).

A89: 2-бром-N'-[5-[4-(3,3-дифторциклобутокси)-2-метилфенил]пиазин-2-ил]-2,2-дифторацетогидразид

К раствору 2-бром-2,2-дифторуксусной кислоты (219 мг, 1,25 ммоль) в ТГФ (2 мл) добавляли $(COCl)_2$ (0,13 мл, 1,5 ммоль) и 1 каплю ДМФ. Смесь перемешивали при $30^\circ C$ в течение 0,5 часа. Затем к смеси добавляли раствор [5-[4-(3,3-дифторциклобутокси)-2-метилфенил]пиазин-2-ил]гидразина (320 мг, 1,04 ммоль) в ТГФ (2 мл). Смесь перемешивали при $30^\circ C$ в течение 1 часа. Добавляли воду (20 мл), и водный слой экстрагировали EtOAc (20 мл x 3). Объединенные органические слои промывали рассолом (20 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением

продукта (483 мг, 1,04 ммоль) в виде масла, который использовали на следующей стадии.

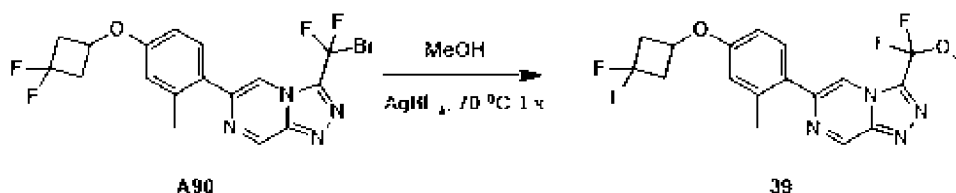
A90: 3-[бром(дифтор)метил]-6-[4-(3,3-дифторциклобутокси)-2-метилфенил]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин

К раствору 2-бром-N'-[5-[4-(3,3-дифторциклобутокси)-2-метилфенил]пиразин-2-ил]-2,2-дифторацетогидразида (483 мг, 1,04 ммоль) в толуоле (5 мл) добавляли TsOH (54 мг, 0,31 ммоль). Смесь перемешивали при 145°C в течение 16 часов. Добавляли воду (20 мл), и водный слой экстрагировали EtOAc (20 мл × 3). Объединенный органический слой промывали рассолом (20 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле (EtOAc в PE 0 ~ 30%) с получением продукта (280 мг, 0,63 ммоль, выход 60%) в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ_H 9,56 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,50-7,37 (m, 1H), 6,85-6,75 (m, 2H), 4,80-4,68 (m, 1H), 3,23-3,05 (m, 2H), 2,90-2,72 (m, 2H), 2,43 (s, 3H).

Соединение 38: 6-[4-(3,3-дифторциклобутокси)-2-метилфенил]-3-[этокси(дифтор)метил]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин

К раствору 3-[бром(дифтор)метил]-6-[4-(3,3-дифторциклобутокси)-2-метилфенил]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразина (140 мг, 0,31 ммоль) в этаноле (2 мл) добавляли AgBF₄ (122 мг, 0,63 ммоль) и Na₂CO₃ (67 мг, 0,63 ммоль). Смесь перемешивали при 70°C в течение 1 часа. Добавляли воду (10 мл) и водный слой экстрагировали EtOAc (10 мл × 3). Объединенный органический слой промывали рассолом (10 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле (EtOAc в PE 0 ~ 30%) с получением продукта (54,29 мг, 0,13 ммоль, выход 42%) в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ_H 9,49 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,40 (d, 1H), 6,82-6,72 (m, 2H), 4,78-4,67 (m, 1H), 4,32 (q, 2H), 3,22-3,07 (m, 2H), 2,88-2,74 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 1,46 (t, 3H). ЖХМС Rt=1,20 мин при хроматографировании 2,0 мин, 10-80AB, МС ИЭР расщ. для C₁₉H₁₉F₄N₄O₂ [M+H]⁺ 411,1, определено 411,1.

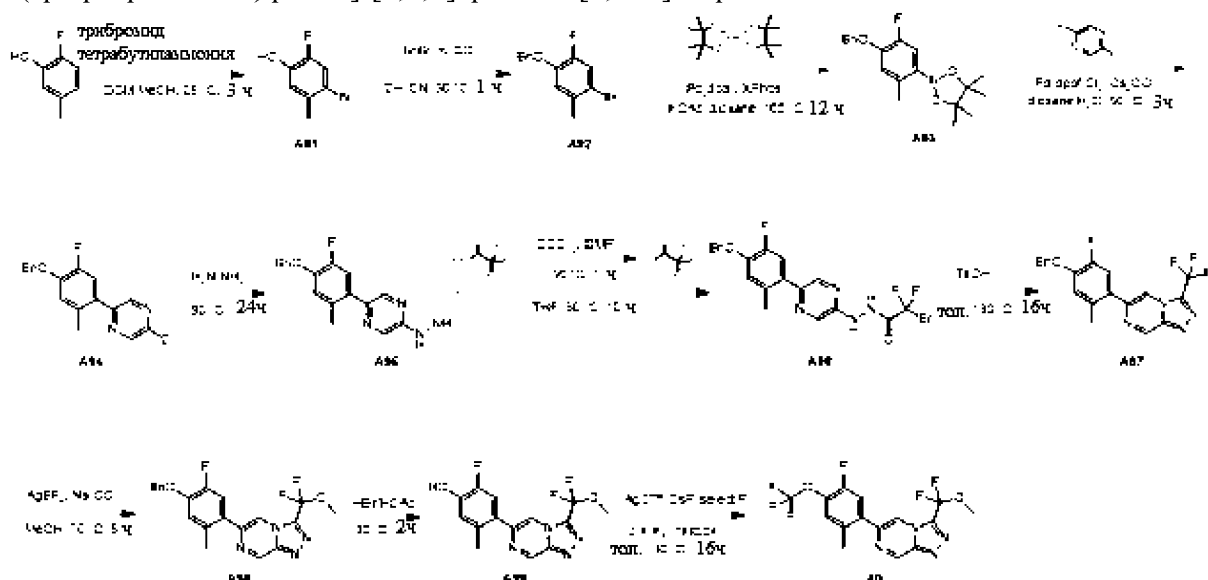
Пример 39: Синтез соединения 39-6-[4-(3,3-дифторциклобутокси)-2-метилфенил]-3-[дифтор(метокси)метил]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин



К раствору 3-[бром(дифтор)метил]-6-[4-(3,3-дифторциклобутокси)-2-метилфенил]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразина (140 мг, 0,31 ммоль) в метаноле (2 мл) добавляли AgBF₄ (122 мг, 0,63 ммоль) и Na₂CO₃ (67 мг, 0,63 ммоль). Смесь перемешивали при 70°C в течение 1 часа. Добавляли воду (10 мл), и водный слой экстрагировали EtOAc (10 мл × 3). Объединенный органический слой промывали рассолом (10 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением

неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле (EtOAc в PE 0 ~ 30%) с получением продукта (73,04 мг, 0,18 ммоль, выход 57%) в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ_{H} 9,50 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,38 (d, 1H), 6,82-6,72 (m, 2H), 4,78-4,67 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,22-3,07 (m, 2H), 2,87-2,72 (m, 2H), 2,40 (s, 3H). ЖХМС Rt=1,17 мин при хроматографировании 2,0 мин, 10-80AB, МС ИЭР рассч. для $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{F}_4\text{N}_4\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 397,1, определено 397,1.

Пример 40: Синтез соединения 40-3-[дифтор(метокси) метил]-6-[5-фтор-2-метил-4-(трифторметокси)фенил]-[1,2,4]триазоло[4,3-а] пиазин



A91: 4-бром-2-фтор-5-метил-фенол

К раствору 2-фтор-5-метилфенола (20,0 г, 158,57 ммоль) в ДХМ (1200 мл) и метаноле (800 мл) по каплям при перемешивании добавляли трибромид тетрабутиламмония (76,46 г, 158,57 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 3 часов. Добавляли воду (150 мл), и концентрировали смесь при пониженном давлении. Водный слой экстрагировали ДХМ (300 мл x 3). Объединенные органические слои промывали рассолом (600 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле (EtOAc в петролейном эфире=0 ~ 15%) с получением продукта (30,0 г, 146,33 ммоль, выход 92%) в виде масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ_{H} 7,22 (d, 1H), 6,96 (d, 1H), 2,29 (s, 3H).

A92: 1-бензилокси-4-бром-2-фтор-5-метилбензол

К раствору 4-бром-2-фтор-5-метилфенола (29,0 г, 141,45 ммоль) в MeCN (300 мл) добавляли BnBr (24,19 г, 141,45 ммоль) и K_2CO_3 (29,32 г, 212,17 ммоль). Смесь перемешивали при 30°C в течение 1 часа. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали с получением продукта (35,1 г, 118,92 ммоль) в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ_{H} 7,45-7,25 (m, 6H), 6,87 (d, 1H), 5,09 (s, 2H), 2,30 (s, 3H).

A93: 2-(4-бензилокси-5-фтор-2-метилфенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан .

К смеси 1-бензилокси-4-бром-2-фтор-5-метилбензола (35,0 г, 118,58 ммоль) 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (33,12 г, 130,44 ммоль), KOAc (23,28 г, 237,17 ммоль), XPhos (5,65 г, 11,86 ммоль) в 1,4 диоксане (300 мл) добавляли $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (5,43 г, 5,93 ммоль). Смесь перемешивали при 100°C в течение 12 ч в атмосфере N_2 . После охлаждения до 30°C реакционную смесь фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Добавляли воду (300 мл) и водный слой экстрагировали EtOAc (300 мл x 3). Объединенный органический слой промывали рассолом (300 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле (EtOAc в петролейном эфире 0 ~ 10%) с получением продукта (30,0 г, 61,37 ммоль, выход 52%) в виде твердого вещества. $^1\text{H ЯМР}$ (400 МГц, CDCl_3) δ_{H} 7,50-7,25 (m, 6H), 6,83-6,78 (m, 1H), 5,15 (s, 2H), 2,47 (s, 3H), 1,33 (s, 12H).

A94: 2-(4-бензилокси-5-фтор-2-метилфенил)-5-хлорпиразин

К смеси 2-(4-бензилокси-5-фтор-2-метилфенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (25,0 г, 51,14 ммоль, чистота 70%) и 2-бром-5-хлорпиразина (9,89 г, 51,14 ммоль) в 1,4-диоксане (250 мл) и воде (50 мл) добавляли Cs_2CO_3 (33,32 г, 102,28 ммоль). Затем к смеси добавляли $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (3,74 г, 5,11 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 50°C в течение 3 часов. Смесь смешивали с другой серией (полученной из 5,0 г соединения **A93**). Смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали. Добавляли воду (300 мл) и водный слой экстрагировали EtOAc (300 мл x 3). Объединенные органические слои промывали рассолом (300 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле (EtOAc в петролейном эфире 0 ~ 10%) с получением продукта (15,0 г, 45,62 ммоль, выход 74%) в виде твердого вещества. $^1\text{H ЯМР}$ (400 МГц, CDCl_3) δ_{H} 8,66 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,52-7,30 (m, 5H), 7,24 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 5,20 (s, 2H), 2,36 (s, 3H).

A95: [5-(4-бензилокси-5-фтор-2-метилфенил)пиразин-2-ил]гидразин.

К раствору 2-(4-бензилокси-5-фтор-2-метилфенил)-5-хлорпиразина (15,0 г, 45,62 ммоль) в MeCN (100 мл) добавляли гидразингидрат (22,8 г, 456,25 ммоль). Смесь перемешивали при 90°C в течение 24 часов. Добавляли воду (500 мл), и водный слой экстрагировали EtOAc (300 мл x 3). Объединенные органические слои промывали рассолом (300 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле (EtOAc в петролейном эфире 0 ~ 60%) с получением продукта (9,8 г, 30,21 ммоль, выход 66%). $^1\text{H ЯМР}$ (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ_{H} 8,17 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,50-7,30 (m, 5H), 7,24 (d, 1H), 7,18 (d, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,30 (s, 2H), 1,99 (s, 3H). ЖХМС Rt=1,04 мин при хроматографировании 2,0 мин, 10-80AB, MC ИЭР рассч. для $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{FN}_4\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 325,1, определено 325,2.

A96: N'-[5-(4-бензилокси-5-фтор-2-метилфенил)пиразин-2-ил]-2-бром-2,2-дифторацетогидразид

К раствору 2-бром-2,2-дифторуксусной кислоты (4,04 г, 23,12 ммоль) в ТГФ (40 мл) добавляли $(\text{COCl})_2$ (2,4 мл, 27,75 ммоль) и 5 капель ДМФ. Смесь перемешивали при 30°C в течение 1 часа. К смеси по каплям добавляли раствор [5-(4-бензилокси-5-фтор-2-метилфенил)пиразин-2-ил]гидразина (5,0 г, 15,42 ммоль) в ТГФ (10 мл). Смесь перемешивали при 30°C в течение 10 часов. Добавляли воду (50 мл) и водный слой экстрагировали EtOAc (50 мл $\times$ 3). Объединенные органические слои промывали рассолом (50 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле (EtOAc в петролейном эфире 0 ~ 20%) с получением продукта (2,9 г, 6,03 ммоль, выход 39%) в виде масла. $^1\text{H ЯМР}$ (400 МГц, CDCl_3) δ_{H} 8,27 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,50-7,32 (m, 5H), 7,24 (d, 1H), 6,92 (d, 1H), 5,18 (s, 2H), 2,31 (s, 3H). ЖХМС Rt=1,00 мин при хроматографировании 1,5 мин, 5-95AB, МС ИЭР расщ. для $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{BrF}_3\text{N}_4\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 481,0, определено 480,8.

A97: 6-(4-бензилокси-5-фтор-2-метилфенил)-3-[бром(дифтор)метил]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин

К раствору N'-[5-(4-бензилокси-5-фтор-2-метилфенил)пиразин-2-ил]-2-бром-2,2-дифторацетогидразид (2,9 г, 6,03 ммоль) в толуоле (50 мл) добавляли TsOH (311 мг, 1,81 ммоль). Смесь перемешивали при 130°C в течение 16 часов. Добавляли воду (50 мл), и водный слой экстрагировали EtOAc (50 мл $\times$ 3). Объединенные органические слои промывали рассолом (50 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле (EtOAc в петролейном эфире 0 ~ 15%) с получением продукта (2,2 г, 4,75 ммоль, выход 79%) в виде твердого вещества. $^1\text{H ЯМР}$ (400 МГц, CDCl_3) δ_{H} 9,56 (d, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,50-7,25 (m, 6H), 6,99 (d, 2H), 5,23 (s, 2H), 2,40 (s, 3H).

A98: 6-(4-бензилокси-5-фтор-2-метилфенил)-3-[дифтор(метокси)метил]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин

К раствору 6-(4-бензилокси-5-фтор-2-метилфенил)-3-[бром(дифтор)метил]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразина (2,2 г, 4,75 ммоль) в метаноле (30 мл) добавляли AgBF_4 (2,76 г, 14,25 ммоль) и Na_2CO_3 (1,51 г, 14,25 ммоль). Смесь перемешивали при 70°C в течение 5 часов. Добавляли рассол (100 мл) и суспензию фильтровали. Фильтрат экстрагировали EtOAc (50 мл $\times$ 3). Объединенные органические слои промывали рассолом (50 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле (EtOAc в петролейном эфире 0 ~ 30%) с получением продукта (1,3 г, 3,14 ммоль, выход 66%) в виде твердого вещества. $^1\text{H ЯМР}$ (400 МГц, CDCl_3) δ_{H} 9,49 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,50-7,35 (m, 5H), 7,24 (s, 1H), 6,98 (d, 1H), 5,22 (s, 2H), 3,94 (s, 3H), 2,36 (s, 3H).

A99: 4-[3-[дифтор(метокси)метил]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-6-ил]-2-фтор-5-метилфенол

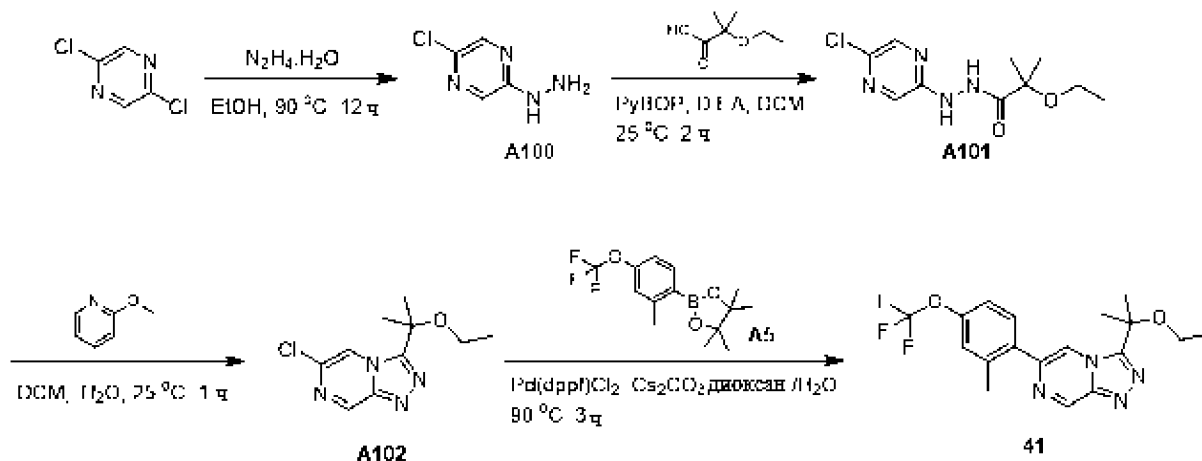
Раствор 6-(4-бензилокси-5-фтор-2-метилфенил)-3-[дифтор(метокси)метил]-

[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразина (1,3 г, 3,14 ммоль) в НВг/НОАс (15 мл, 33%) перемешивали при 30°C в течение 2 часов. Добавляли воду (50 мл), и водный слой экстрагировали EtOAc (50 мл × 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором NaHCO₃ (30 мл × 3) и рассолом (30 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле (EtOAc в петролейном эфире 0 ~ 90%) с получением продукта (710 мг, 2,19 ммоль, выход 70%) в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ_H 10,11 (s, 1H), 9,62 (d, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,30 (d, 1H), 6,91 (d, 1H), 3,87 (s, 3H), 2,26 (s, 3H).

Соединение 40: 3-[дифтор(метокси)метил]-6-[5-фтор-2-метил-4-(трифторметокси)фенил]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин

AgOTf (2,38 г, 9,25 ммоль) сушили при 200 °C (тепловая пушка) в вакууме в течение 20 минут. Затем в перчаточном боксе добавляли 4-[3-[дифтор(метокси)метил]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-6-ил]-2-фтор-5-метилфенол (600 мг, 1,85 ммоль), селективный F (3,28 г, 9,25 ммоль), CsF (1,69 г, 11,1 ммоль), после чего толуол (10 мл), 2-фторпиридин (0,9 г, 9,25 ммоль) и TMSCF₃ (1,32 г, 9,25 ммоль). Смесь перемешивали при 30°C в течение 16 часов. Смесь фильтровали через целит и фильтровальный осадок промывали ДХМ (20 мл × 4). Фильтрат концентрировали и очищали флэш-хроматографией (ДХМ в MeOH 0 ~ 5%) и препаративной ЖХВД ([Phenomenex Gemini-NX 80×30 мм × 3 мм, A=H₂O (10 mM NH₄HCO₃) и B=CH₃CN; 41-71% за 9,5 минут] с получением продукта (7,27 мг, 0,0185 ммоль, выход 10%) в виде масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ_H 9,52 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,30 (d, 1H), 3,95 (s, 3H), 2,40 (s, 3H). ЖХМС Rt=1,95 мин при хроматографировании 3,0 мин, 10-80CD, МС ИЭР расщ. для C₁₅H₁₁F₆N₄O₂ [M+H]⁺ 393,1, определено 393,1.

Пример 41: Синтез соединения 41-3-(1-этокси-1-метилэтил)-6-[2-метил-4-(трифторметокси)фенил]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин



A100: (5-хлорпиразин-2-ил)гидразин

Смесь N₂H₄·H₂O (50,34 г, 1 моль) и 2,5-дихлорпиразина (30 г, 201,37 ммоль) в этаноле (150 мл) перемешивали при 90°C в течение 12 часов. После охлаждения до КТ добавляли воду (500 мл), и водный слой перемешивали в течение 1 часа. Водный слой

фильтровали и фильтрованный осадок сушили с получением продукта (22 г, 152,19 ммоль, выход 75%) в виде твердого вещества. $^1\text{H ЯМР}$ (400 МГц, CDCl_3) δ_{H} 8,05-8,03 (m, 2H), 6,00 (brs, 1H), 3,84 (brs, 2H).

A101: N'-(5-хлорпиразин-2-ил)-2-этокси-2-метилпропангидразид.

К смеси 2-этокси-2-метилпропановой кислоты (2 г, 15,13 ммоль), PyBOP (11,81 г, 22,7 ммоль) и DIPEA (5,27 мл, 30,27 ммоль) в ДХМ (25 мл) добавляли (5-хлоропиразин-2-ил)гидразин (2,2 г, 15,22 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 часов. Добавляли воду (100 мл), и смесь экстрагировали EtOAc (100 мл $\times$ 2). Объединенную органическую фазу промывали рассолом (100 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле (EtOAc в петролейном эфире=от 0% до 15% до 30%) с получением продукта (3,9 г, 15,08 ммоль, выход 99%) в виде масла. $^1\text{H ЯМР}$ (400 МГц, CDCl_3) δ_{H} 8,70 (d, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 3,55 (q, 2H), 1,45 (s, 6H), 1,25 (t, 3H).

A102: 6-хлор-3-(1-этокси-1-метилэтил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин

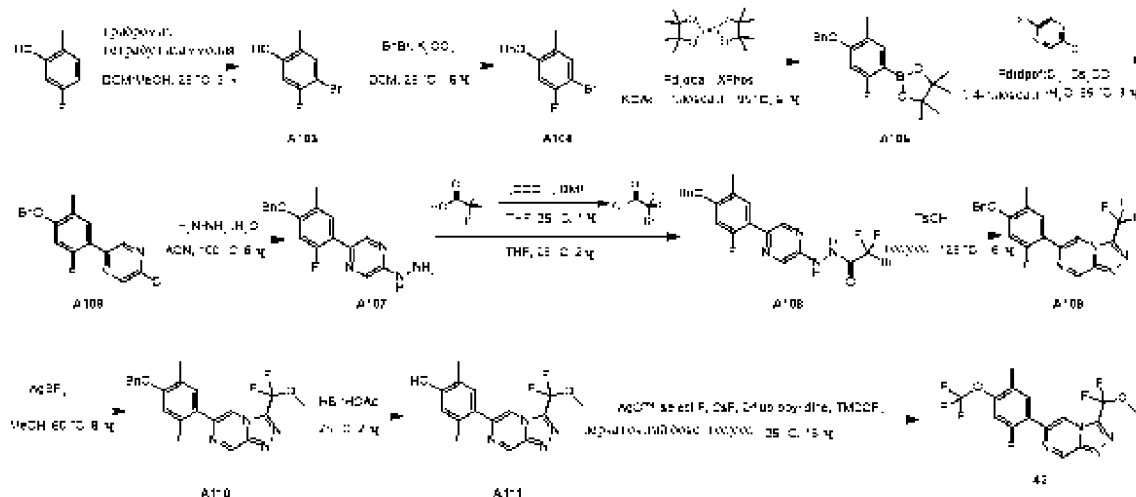
К раствору N'-(5-хлорпиразин-2-ил)-2-этокси-2-метилпропангидразида (3,9 г, 15,08 ммоль) в ДХМ (40 мл) добавляли 2-метоксипиридина (3,17 мл, 30,15 ммоль) и затем Tf_2O (3,06 мл, 18,09 ммоль) при 0 °C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 часа. Добавляли воду (100 мл), и смесь экстрагировали EtOAc (100 мл $\times$ 2). Объединенную органическую фазу промывали рассолом (100 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле (EtOAc в петролейном эфире=от 0% до 15% до 30%) с получением продукта (1,1 г). Продукт (1,1 г) дополнительно очищали с помощью препаративной-ЖХВД (Xtimate C18 (150 мм $\times$ 40 мм, 5 мм) A= H_2O (0,1% ТФУ) и B= CH_3CN ; 26% B за 8 минут) с получением продукта. (350 мг, 1,45 ммоль, выход 9%) в виде твердого вещества. ЖХМС $R_t=2,17$ мин при 4,0 мин хроматографии, 0-60AB, МС ИЭР расщ. для $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{ClN}_4\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 241,1, определено 241,1.

Соединение 41: 3-(1-этокси-1-метилэтил)-6-[2-метил-4-(трифторметокси)фенил]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин

Смесь 6-хлор-3-(1-этокси-1-метилэтил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а] пиразина (350 мг, 1,45 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-[2-метил-4-(трифторметокси)фенил]-1,3,2-диоксаборолана (439,3 мг, 1,45 ммоль), Cs_2CO_3 (947,53 мг, 2,91 ммоль) и затем $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (159,6 мг, 0,22 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) и воде (0,5 мл) перемешивали при 90°C в атмосфере N_2 в течение 3 часов. После охлаждения до КТ добавляли воду (50 мл) и EtOAc (50 мл), и фильтровали смесь через целит. После разделения слоев водную фазу экстрагировали EtOAc (50 мл). Объединенную органическую фазу промывали рассолом (50 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ЖХВД (Kromasil (150 мм $\times$ 25 мм, 10 мм) A= H_2O (0,05% NH_4OH) и B= CH_3CN ; 50-80% B за 8 минут) с получением продукта (103,24 мг, 270,9 ммоль, выход 18%) в виде твердого

вещества. $^1\text{H ЯМР}$ (400 МГц, CDCl_3) δ_{H} 9,42 (d, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,23-7,16 (m, 2H), 3,28 (q, 2H), 2,45 (s, 3H), 1,84 (s, 6H), 1,17 (t, 3H). ЖХМС $R_t=1,22$ мин при хроматографировании 2,0 мин, 10-80AB, МС ИЭР расщ. для $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 381,1, определено 381,1.

Пример 42: Синтез соединения 42-3-[дифтор(метокси)метил]-6-[2-фтор-5-метил-4-(трифторметокси)фенил]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин



A103: 4-бром-5-фтор-2-метил-фенол

К раствору 5-фтор-2-метилфенола (20 г, 158,57 ммоль) в ДХМ (1,2 л) и метаноле (800 мл) добавляли трибромид тетрабутиламмония (76,46 г, 158,57 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 3 часов. Раствор концентрировали, получая остаток, и остаток повторно растворяли в петролейном эфире:EtOAc=5:1 (2 л) и фильтровали через силикагель 300-400 меш. Осадок диоксида кремния промывали петролейным эфиром: EtOAc=5:1 (5 л) и концентрировали с получением продукта (23 г, 112,18 ммоль, выход 70%) в виде масла. $^1\text{H ЯМР}$ (400 МГц, CDCl_3) δ_{H} 7,25 (d, 1H), 6,63 (d, 1H), 5,93 (brs, 1H), 2,18 (s, 3H).

A104: 1-бензилокси-4-бром-5-фтор-2-метилбензол.

К смеси 4-бром-5-фтор-2-метилфенола (23 г, 112,18 ммоль) и K_2CO_3 (23,25 г, 168,28 ммоль) в MeCN (200 мл) добавляли бромметилбензол (13,32 мл, 112,18 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 16 часов. Смесь фильтровали целит. Фильтровальный осадок промывали EtOAc (50 мл x 2). Объединенную органическую фазу концентрировали с получением неочищенного продукта (32 г, 108,42 ммоль) в виде масла. $^1\text{H ЯМР}$ (400 МГц, CDCl_3) δ_{H} 7,27-7,11 (m, 6H), 6,54 (d, 1H), 4,89 (s, 2H), 2,07 (s, 3H).

A105: 2-(4-бензилокси-2-фтор-5-метилфенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан

К смеси 1-бензилокси-4-бром-5-фтор-2-метилбензола (32 г, 108,42 ммоль) 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (30,29 г, 119,26 ммоль), KOAc (21,28 г, 216,84 ммоль), XPhos (5,17 г, 10,84 ммоль) в 1,4-диоксане (200 мл) добавляли $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (4,96 г, 5,42 ммоль). Смесь перемешивали при 95°C в течение 6 ч в атмосфере N_2 . После охлаждения до КТ смесь фильтровали через целит.

Фильтровальный осадок промывали EtOAc (50 мл x 2). Объединенную органическую фазу концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле (EtOAc в петролейном эфире=0~2%) с получением продукта (33 г, 96,43 ммоль, выход 88%) в виде масла. $^1\text{H ЯМР}$ (400 МГц, CDCl_3) δ_{H} 7,51 (d, 1H), 7,45-7,35 (m, 5H), 6,60 (d, 1H), 5,08 (s, 2H), 2,23 (s, 3H), 1,36 (s, 12H).

A106: 2-(4-бензилокси-2-фтор-5-метилфенил)-5-хлорпиразин

Смесь 2-(4-бензилокси-2-фтор-5-метилфенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (33 г, 96,43 ммоль), 2-бром-5-хлорпиразина (15,5 г, 80,13 ммоль), Cs_2CO_3 (52,21 г, 160,26 ммоль) и затем Pd (dppf) Cl_2 (2,93 г, 4,01 ммоль) в 1,4-диоксане (350 мл) и воде (35 мл) перемешивали при 55°C в атмосфере N_2 в течение 3 часов. После охлаждения до КТ смесь концентрировали при пониженном давлении. Добавляли воду (500 мл) и EtOAc (500 мл), и смесь фильтровали через целит. После разделения фаз водную фазу экстрагировали EtOAc (250 мл x 2). Объединенную органическую фазу промывали рассолом (500 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле (EtOAc в петролейном эфире=от 0% до 10% до 20%) с получением продукта (24 г, 73 ммоль, выход 91%) в виде твердого вещества. **ЖХМС** $R_t=1,44$ мин при хроматографировании 2,0 мин, 10-80AB, MS ESI расч. для $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{ClFN}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 329,1, определено 329,1.

A107: [5-(4-бензилокси-2-фтор-5-метилфенил)пиразин-2-ил]гидразин

Смесь 2-(4-бензилокси-2-фтор-5-метилфенил)-5-хлорпиразина (24 г, 73 ммоль) и гидразингидрата (36,54 г, 730 ммоль) в MeCN (300 мл) перемешивали при 100°C в течение 6 часов. После охлаждения до КТ смесь выливали в воду (500 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (500 мл x 2). Объединенную органическую фазу промывали рассолом (500 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле (EtOAc в петролейном эфире=от 0% до 30% до 50%) с получением продукта (7,2 г, 22,20 ммоль, выход 30%) в виде твердого вещества. $^1\text{H ЯМР}$ (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ_{H} 8,31 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,51-7,47 (m, 2H), 7,42 (t, 2H), 7,37-7,32 (m, 1H), 7,01 (d, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,33 (brs, 2H), 2,21 (s, 3H).

A108: N'-[5-(4-бензилокси-2-фтор-5-метилфенил)пиразин-2-ил]-2-бром-2,2-дифторацетогидразид

К раствору 2-бром-2,2-дифторуксусной кислоты (6,5 г, 37,16 ммоль) в ТГФ (100 мл) добавляли одну каплю ДМФ, а затем оксалилдихлорид (3,77 мл, 44,59 ммоль) при 0 °C. Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 1 часа. К смеси добавляли [5-(4-бензилокси-2-фтор-5-метилфенил)пиразин-2-ил]гидразин (6 г, 18,5 ммоль), и смесь перемешивали при 25°C в течение 2 часов. Смесь концентрировали с получением сырого продукта (8,9 г, 18,49 ммоль) в виде твердого вещества. **ЖХМС** $R_t=1,35$ мин при хроматографировании 2,0 мин, 10-80AB, MS ИЭР расч. для $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{BrF}_3\text{N}_4\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 481,0, определено 480,9.

A109: 6-(4-бензилокси-2-фтор-5-метилфенил)-3-[бром (дифтор)метил]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин

Смесь N'- [5-(4-бензилокси-2-фтор-5-метилфенил)пиразин-2-ил]-2-бром-2,2-дифторацетогидразида (9,9 г, 20,57 ммоль) и TsOH (1,06 г, 6,17 ммоль) в толуоле (100 мл) перемешивали при 125°C в течение 16 часов. После охлаждения до КТ смесь концентрировали при пониженном давлении. Добавляли воду (200 мл), и водный слой экстрагировали EtOAc (200 мл x 3). Объединенный органический слой промывали рассолом (300 мл x 2), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле (EtOAc в петролейном эфире=от 0% до 40% до 80%) и затем перекристаллизовывали из MeOH (30 мл) с получением продукта (6,6 г, 14,25 ммоль, выход 69%) в виде твердого вещества. **ЖХМС** R_t=4,10 мин при хроматографировании 7,0 мин, 10-80AB, МС ИЭР рассч. для C₂₀H₁₅BrF₃N₄O [M+H]⁺ 463,0, определено 463,2.

A110: 6-(4-бензилокси-2-фтор-5-метилфенил)-3-[дифтор(метокси)метил]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин

Смесь 6-(4-бензилокси-2-фтор-5-метилфенил)-3-[бром(дифтор)метил]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразина (2,6 г, 5,61 ммоль), Na₂CO₃ (1,19 г, 11,23 ммоль) и AgBF₄ (2,18 г, 11,23 ммоль) в метаноле (25 мл) перемешивали при 60°C в темноте в течение 8 часов. После охлаждения до КТ добавляли рассол (100 мл) и EtOAc (100 мл), и смесь фильтровали через целит. После разделения фаз органическую фазу промывали рассолом (100 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле (EtOAc в петролейном эфире=от 0% до 50% до 80%), а затем с помощью препаративной-ЖХВД (Phenomenex luna C18 (250 мм x 50 мм, 10 мм) A=H₂O (0,1% ТФУ) и B=CH₃CN; 50-80% B за 8 минут) с получением продукта (310 мг, 748,1 ммоль, выход 13%) в виде твердого вещества. **ЖХМС** R_t=3,85 мин при хроматографировании 7,0 мин, 10-80AB, МС ИЭР рассч. для C₂₁H₁₈F₃N₄O₂ [M+H]⁺ 415,1, определено 415,3.

A111: 4-[3-[дифтор(метокси)метил]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-6-ил]-5-фтор-2-метилфенол

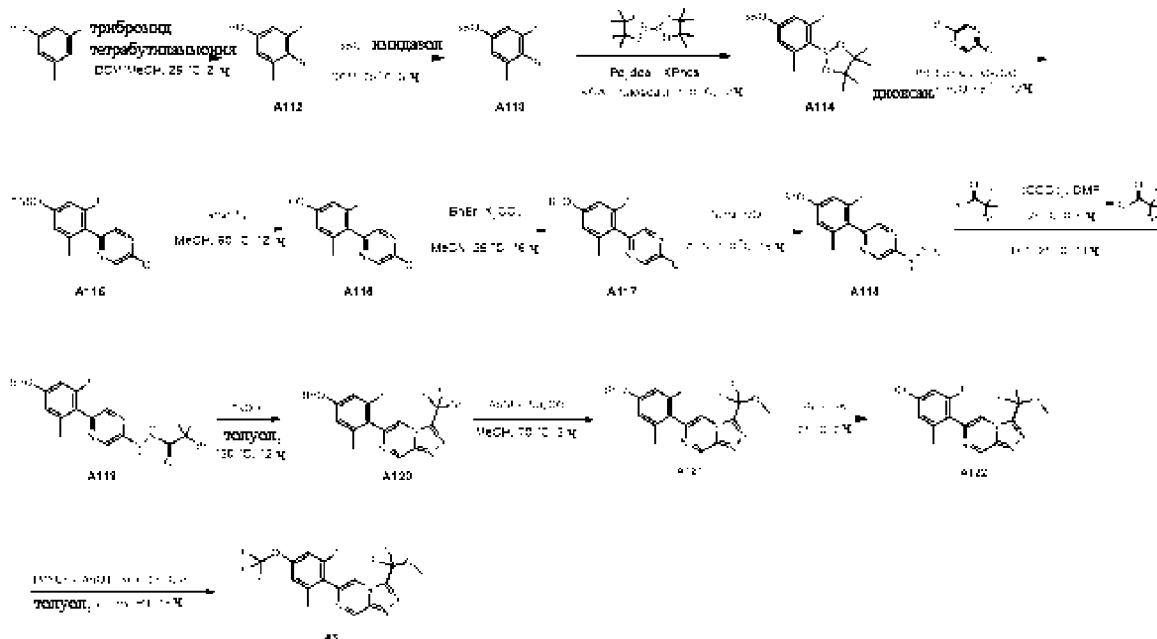
Раствор 6-(4-бензилокси-2-фтор-5-метилфенил)-3-[дифтор(метокси)метил]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразина (310 мг 0,75 ммоль) в НВг/АсОН (5 мл, 33% в НОAc) перемешивали при 25°C в течение 2 часов. Добавляли воду (20 мл) и смесь экстрагировали EtOAc (30 мл x 2). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃ (30 мл x 2) и рассолом (50 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле (EtOAc в петролейном эфире=от 0% до 50% до 100%) с получением продукта (130 мг, 0,4 ммоль, выход 53%) в виде твердого вещества. **¹H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d₆) δ_H 10,33 (s, 1H), 9,66 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,84 (d, 1H), 6,74 (d, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,17 (s, 3H). **ЖХМС** R_t=2,35 мин при хроматографировании 7,0 мин, 10-80AB, MS ИЭР рассч. для C₁₄H₁₂F₃N₄O₂ [M+H]⁺ 325,1,

определено 325,1.

Соединение 42: 3-[дифтор(метокси)метил]-6-[2-фтор-5-метил-4-(трифторметокси)фенил]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин

AgOTf (400 мг, 1,54 ммоль) помещали в трехгорлую склянку и сушили при 200°C в вакууме в течение 20 минут. 4-[3-[дифтор(метокси)метил]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-6-ил]-5-фтор-2-метилфенол (100 мг, 0,31 ммоль), селестивный F (546,26 мг, 1,54 ммоль), CsF (281,07 мг, 1,85 ммоль), толуол (10 мл), 2-фторпиридин (149,73 мг, 1,54 ммоль) и TMSCF₃ (219,25 мг, 1,54 ммоль) добавляли в перчаточном боксе. Смесь перемешивали при 25°C в течение 16 часов. Смесь фильтровали через целит, и фильтровальный осадок элюировали ДХМ (20 мл x 2). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле (MeOH в ДХМ=от 0% до 4% до 8%), а затем с помощью препаративной ЖХВД [Phenomenex Gemini-NX 80×30 мм x 3 мм, A=H₂O (10 mM NH₄HCO₃) и B=CH₃CN; 47-77% за 8 минут] с получением продукта (12,11 мг, 30,3 ммоль, выход 9%) в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ_H 9,53 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 3,97 (s, 3H), 2,39 (s, 3H). LCMS R_t=1,35 мин при хроматографировании 2,0 мин, 10-80AB, МС ИЭР рассч. для C₁₅H₁₁F₆N₄O₂ [M+H]⁺ 393,1, определено 393,0.

Пример 43: Синтез соединения 43-3-[дифтор(метокси)метил]-6-[2-фтор-6-метил-4-(трифторметокси)фенил]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин



A112: 4-бром-3-фтор-5-метилфенол

К раствору 3-фтор-5-метилфенола (30,0 г, 237,85 ммоль) в ДХМ (1,8 л) и метаноле (1,2 л) по каплям добавляли трибромид тетрабутиламмония (114,69 г, 237,85 ммоль) при перемешивании при 25 °C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 часов. Смесь концентрировали. Добавляли воду (500 мл), и водный слой экстрагировали ДХМ (500 мл x 3). Объединенные органические слои промывали рассолом (1 л), сушили над безводным

Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле (EtOAc в петролейном эфире=от 0% до 15%) с получением продукта (25,0 г, 121,94 ммоль) в виде масла. $^1\text{H ЯМР}$ (400 МГц, CDCl_3) δ_{H} 6,56-6,49 (m, 2H), 2,37 (s, 1H)

A113: (4-бром-3-фтор-5-метилфенокси)-трет-бутилдиметилсилан

К раствору 4-бром-3-фтор-5-метилфенола (8,0 г, 39,02 ммоль) в ДХМ (100 мл) добавляли трет-бутил-хлор-диметилсилан (8,82 г, 58,53 ммоль) и имидазол (5,3 г, 78,04 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 3 часов. После охлаждения до 25°C к смеси добавляли воду (200 мл), и водный слой экстрагировали EtOAc (100 мл x 3). Объединенную органическую фазу промывали рассолом (100 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле (петролейный эфир) с получением продукта (10,0 г, 31,32 ммоль, выход 80%) в виде масла. $^1\text{H ЯМР}$ (400 МГц, CDCl_3) δ_{H} 6,55 (s, 1H), 6,48 (dd, 1H), 2,37 (s, 3H), 0,98 (s, 9H), 0,22 (s, 6H).

A114: трет-бутил-[3-фтор-5-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенокси]диметилсилан

К смеси (4-бром-3-фтор-5-метилфенокси)-трет-бутилдиметилсилана (5,0 г, 15,66 ммоль) в 1,4-диоксане (50 мл) добавляли 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (4,8 г, 18,79 ммоль) и KOAc (3,07 г, 31,32 ммоль). Затем к смеси добавляли $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (1,43 г, 1,57 ммоль) и XPhos (1,49 г, 3,13 ммоль). Смесь перемешивали при 100°C в атмосфере N_2 в течение 12 часов. После охлаждения до комнатной температуры смесь фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении для удаления 1,4-диоксана. Добавляли воду (50 мл) и водный слой экстрагировали EtOAc (100 мл x 3). Объединенную органическую фазу промывали рассолом (100 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле (EtOAc в петролейном эфире=от 0% до 20%) с получением продукта (4,0 г, 8,73 ммоль) в виде масла. $^1\text{H ЯМР}$ (400 МГц, CDCl_3) δ_{H} 6,45 (s, 1H), 6,33 (dd, 1H), 2,41 (s, 3H), 1,37 (s, 12H), 0,97 (s, 9H), 0,19 (s, 6H)

A115: трет-бутил-[4-(5-хлорпиразин-2-ил)-3-фтор-5-метилфенокси]диметилсилан

Смесь 2-бром-5-хлорпиразина (1,86 г, 9,61 ммоль), трет-бутил-[3-фтор-5-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенокси]диметилсилана (4 г, 8,73 ммоль), Cs_2CO_3 (5,69 г, 17,47 ммоль) и $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (639 мг, 0,87 ммоль) в 1,4-диоксане (40 мл) и воде (4 мл) перемешивали при 55°C в течение 4 часов в атмосфере N_2 . После охлаждения до 25°C добавляли воду (50 мл). Водный слой экстрагировали EtOAc (30 мл x 2). Объединенные органические слои промывали рассолом (100 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением остатка. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (EtOAc в петролейном эфире=0 ~ 5%) с получением продукта (2 г, 5,67 ммоль, выход 65%) в виде масла. $^1\text{H ЯМР}$ (400 МГц, CDCl_3) δ_{H} 8,70 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 6,61 (s, 1H), 6,52 (d, 1H), 2,22 (s, 3H), 1,00 (s, 9H), 0,25 (s, 6H). **ЖХМС**

$R_t=1,13$ мин при хроматографировании 1,5 мин, 5-95AB, МС ИЭР рассч. для $C_{17}H_{23}ClFN_2OSi$ $[M+H]^+$ 353,1, определено 353,3.

A116: 4-(5-хлорпиразин-2-ил)-3-фтор-5-метилфенол

К раствору трет-бутил-[4-(5-хлорпиразин-2-ил)-3-фтор-5-метилфенокси]диметилсилана (2 г, 5,67 ммоль) в метаноле (30 мл) добавляли NH_4HF_2 (1,62 г, 28,34 ммоль) при 25 °С. Смесь перемешивали при 60°С в течение 12 часов. После охлаждения до КТ смесь концентрировали и очищали флэш-хроматографией на силикагеле (EtOAc в петролейном эфире=от 0% до 30%) с получением (900 мг, 3,77 ммоль, выход 66%) в виде твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ_H 8,70 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 6,59 (s, 1H), 6,53 (d, 1H), 5,62 (brs, 1H), 2,22 (s, 3H). ЖХМС $R_t=0,80$ мин при хроматографировании 1,5 мин, 5-95AB, МС ИЭР рассч. для $C_{11}H_9ClFN_2O$ $[M+H]^+$ 239,0 определено 238,9.

A117: 2-(4-бензилокси-2-фтор-6-метилфенил)-5-хлорпиразин

К раствору 4-(5-хлорпиразин-2-ил)-3-фтор-5-метилфенола (900 мг, 3,77 ммоль) в MeCN (10 мл) добавляли K_2CO_3 (729,55 мг, 5,28 ммоль). Затем к смеси по каплям добавляли бромметилбензол (644,99 мг, 3,77 ммоль). Смесь перемешивали при 25°С в течение 16 ч в атмосфере N_2 . Смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле (EtOAc в петролейном эфире=от 0% до 15%) с получением продукта (1 г, 3,04 ммоль, выход 80%) в виде твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ_H 8,70 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,47-7,32 (m, 5H), 6,76 (s, 1H), 6,66 (d, 1H), 5,10 (s, 2H), 2,25 (s, 3H). ЖХМС $R_t=1,01$ мин при хроматографировании 1,5 мин, 5-95AB, МС ИЭР рассч. для $C_{18}H_{15}ClFN_2O$ $[M+H]^+$ 329,1 определено 328,9.

A118: [5-(4-бензилокси-2-фтор-6-метилфенил)пиразин-2-ил]гидразин

К раствору 2-(4-бензилокси-2-фтор-6-метилфенил)-5-хлорпиразина (1 г, 3,04 ммоль) в MeCN (10 мл) добавляли $N_2H_4 \cdot H_2O$ (1,52 г, 30,42 ммоль) при 25 °С. Смесь перемешивали при 100°С в течение 16 часов. После охлаждения до 25°С к смеси добавляли воду (20 мл). После разделения слоев водный слой экстрагировали EtOAc (20 мл $\times$ 2). Объединенные органические слои промывали рассолом (40 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением продукта (980 мг, 3,02 ммоль) в виде твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ_H 8,19 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,49-7,30 (m, 5H), 6,87-6,77 (m, 2H), 5,14 (s, 2H), 4,31 (brs, 2H), 2,14 (s, 3H). ЖХМС $R_t=0,77$ мин при хроматографировании 1,5 мин, 5-95AB, МС ИЭР рассч. для $C_{18}H_{18}FN_4O$ $[M+H]^+$ 325,1, определено 325,3.

A119: N'-[5-(4-бензилокси-2-фтор-6-метилфенил)пиразин-2-ил]-2-бром-2,2-дифторацетогидразид

К раствору 2-бром-2,2-дифторуксусной кислоты (205 мг, 1,17 ммоль) в ТГФ (2 мл) добавляли каплю ДМФА и $(COCl)_2$ (0,12 мл, 1,41 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 25°С в течение 30 минут. К смеси добавляли [5-(4-бензилокси-2-фтор-6-метилфенил)пиразин-2-ил]гидразин (250 мг, 0,77 ммоль). Смесь перемешивали при 25°С

в течение 18 часов. Добавляли воду (20 мл), и водный слой экстрагировали EtOAc (20 мл x 2). Объединенные органические слои промывали рассолом (30 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле (EtOAc в петролейном эфире=от 0% до 40% до 100%) с получением продукта (270 мг, 0,56 ммоль, выход 72%) в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ_H 11,35 (br s, 1H), 9,46 (s, 1H), 8,15 (s, 2H), 7,49-7,31 (m, 5H), 6,89-6,81 (m, 2H), 5,16 (s, 2H), 2,15 (s, 3H). ЖХМС R_t=1,01 мин при хроматографировании 1,5 мин, 5-95AB, МС ИЭР рассч. для C₂₀H₁₇BrF₃N₄O₂ [M+H]⁺ 481,0, определено 482,8.

A120: 6-(4-бензилокси-2-фтор-6-метилфенил)-3-[бром (дифтор)метил]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин

К раствору N'-[5-(4-бензилокси-2-фтор-6-метилфенил)пиразин-2-ил]-2-бром-2,2-дифторацетогидразида (390 мг, 0,81 ммоль) в толуоле (5 мл) добавляли TsOH (41,86 мг, 0,24 ммоль). Смесь перемешивали при 130°C в течение 12 часов. Добавляли воду (30 мл), и водный слой экстрагировали EtOAc (30 мл x 2). Объединенные органические слои промывали рассолом (30 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле (EtOAc в петролейном эфире=от 0% до 30% до 40%) с получением продукта (210 мг, 0,45 ммоль, выход 55%) в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ_H 9,58 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,51-7,30 (m, 5H), 6,80 (s, 1H), 6,69 (dd, 1H), 5,12 (s, 2H), 2,31 (s, 3H). LCMS R_t=1,05 мин при хроматографировании 1,5 мин, 5-95AB, МС ИЭР рассч. для C₂₀H₁₅BrF₃N₄O [M+H]⁺ 463,0, определено 464,8.

A121: 6-(4-бензилокси-2-фтор-6-метилфенил)-3-[дифтор(метокси)метил]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин

К раствору 6-(4-бензилокси-2-фтор-6-метилфенил)-3-[бром(дифтор)метил]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразина (210 мг, 0,45 ммоль) в метаноле (2 мл) добавляли AgBF₄ (175,89 мг, 0,91 ммоль) и Na₂CO₃ (96,09 мг, 0,91 ммоль) при 28 °C. Смесь перемешивали при 70°C в течение 3 часов. Добавляли рассол (20 мл), и смесь фильтровали через целит. Фильтровальный осадок промывали EtOAc (10 мл x 2). Фильтрат отделяли, и водный слой экстрагировали EtOAc (30 мл x 2). Объединенный органический слой промывали рассолом (100 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле (EtOAc в петролейном эфире=от 0% до 15% до 30%) с получением продукта (130 мг, 0,31 ммоль, выход 69%) в виде твердого вещества. Продукт (50 мг, 0,12 ммоль) сушили *в вакууме* с получением продукта (43,8 мг, 105,7 μмоль, выход 87%) в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ_H 9,52 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,50-7,34 (m, 5H), 6,79 (s, 1H), 6,68 (dd, 1H), 5,12 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 2,28 (s, 3H). ЖХМС R_t=1,21 мин при хроматографировании 2,0 мин, 10-80AB, МС ИЭР рассч. для C₂₁H₁₈F₃N₄O₂ [M+H]⁺ 415,1, определено 415,2.

A122: 4-[3-[дифтор(метокси)метил]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-6-ил]-3-фтор-5-

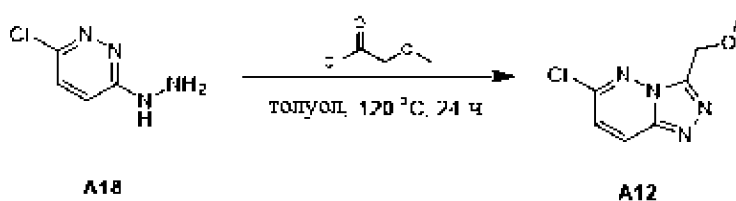
метилфенол

Смесь 6-(4-бензилокси-2-фтор-6-метилфенил)-3-[дифтор(метокси)метил]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразина (80 мг, 0,19 ммоль) в НВг/НОАс (1 мл, 33% в НОАс) перемешивали при 25°C в течение 2 часов. Добавляли воду (10 мл) и экстрагировали смесь EtOAc (15 мл × 3). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным NaHCO₃ (20 мл × 1) и рассолом (30 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле (EtOAc в петролейном эфире=от 0% до 20% до 50%) и препаративной ЖХВД [YMC Triart C18 (150×25 мм × 5 μм). A=H₂O (10 mM NH₄HCO₃) и B=CH₃CN; 36-66% B за 9,5 минут) с получением продукта (6,71 мг, 20,7 μмоль, выход 10%) в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ_H 9,52 (d, 1H), 8,21 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,58-6,57 (m, 1H), 5,80 (s, 1H), 3,93 (s, 3H), 2,26 (s, 3H). ЖХМС R_t=1,20 мин при хроматографировании 2,0 мин, 10-80AB, МС ИЭР рассч. для C₁₄H₁₁F₃N₄O₂ [M+H]⁺ 325,1, определено 325,1.

Соединение 43: 3-[дифтор(метокси)метил]-6-[2-фтор-6-метил-4-(трифторметокси)фенил]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин

AgOTf (435,81 мг, 1,7 ммоль) помещали в трехгорлую склянку и сушили при 200 °C (тепловая пушка) в вакууме в течение 20 минут. Затем в перчаточном боксе добавляли 4-[3-[дифтор(метокси)метил]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-6-ил]-3-фтор-5-метилфенол (110 мг, 0,34 ммоль), селективный F (600,89 мг, 1,7 ммоль), CsF (309,18 мг, 2,04 ммоль), затем толуол (3 мл), 2-фторпиридин (164,7 мг, 1,7 ммоль) и TMSF₃ (241,18 мг, 1,7 ммоль) с получением смеси. Смесь перемешивали при 28°C в течение 16 часов. Смесь фильтровали через целит, и фильтровальный осадок элюировали ДХМ (20 мл × 2). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле (MeOH в ДХМ=от 0% до 10%) и препаративной ЖХВД [Phenomenex Gemini-NX8 80×30 мм × 3 μм, A=H₂O (10 mM NH₄HCO₃) и B=CH₃CN; 40-70% за 9,5 минут] с получением продукта (8,85 мг, 22,4 μмоль, выход 6%) в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ_H 9,54 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,98 (d, 1H), 3,94 (s, 3H), 2,34 (s, 3H). ЖХМС R_t=1,17 мин при хроматографировании 2,0 мин, 10-80AB, МС ИЭР рассч. для C₁₅H₁₁F₆N₄O₂ [M+H]⁺ 393,1, определено 393,0.

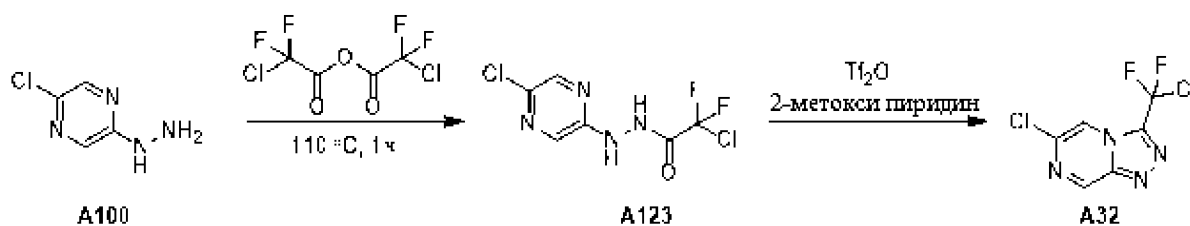
Пример 44: Синтез A12-6-хлор-3-(метоксиметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазина.



К раствору (6-хлорпиридазин-3-ил)гидразина (3 г, 20,75 ммоль) в толуоле (80 мл) по каплям при 25°C добавляли 2-метоксиацетилхлорид (2,48 г, 22,83 ммоль). Раствор

перемешивали при 25°C в течение 30 мин и кипятили с обратным холодильником при 120°C в течение 24 часов. После охлаждения до комнатной температуры смесь разбавляли H₂O (40 мл) и экстрагировали этилацетатом (40 мл × 2). Объединенную органическую фазу промывали рассолом (40 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт растирали с i-Pr₂O (10 мл) с получением продукта (1500 мг, 7,31 ммоль, выход 35%) в виде твердого вещества. **ЖХМС** R_t=0,43 мин при хроматографировании 1,5 мин, 5-95AB, МС ИЭР расщ. для C₇H₈ClN₄O [M+H]⁺ 198,0, определено 199,0.

Пример 45: Синтез А32-6-хлор-3-(хлордифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин



A123: 2-хлор-N'-(5-хлорпиразин-2-ил)-2,2-дифторацетогидразид

К перемешиваемому раствору 2-хлор-5-гидразинилпиразина (5,0 г, 33,99 ммоль) в толуоле (50 мл) добавляли хлордифторуксусный ангидрид (6,54 мл, 37,39 ммоль) при 0 °C. Реакционную смесь нагревали при 110 °C в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали с получением остатка. Остаток обрабатывали водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 50 мл). Органический слой промывали рассолом (30 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали до твердого вещества (6 г). Его использовали для следующей стадии без дополнительной очистки.

A32: 6-хлор-3-(хлордифторметил)-[1,2,4]триазоло [4,3-а]пиразин

К перемешиваемому раствору 2-хлор-N'-(5-хлорпиразин-2-ил)-2,2-дифторацетогидразида (6,0 мг, 23,34 ммоль) в ДХМ (120 мл) добавляли ангидрид трифторметансульфоновой кислоты (4,73 мл, 28,01 ммоль) и 2-метоксипиридин (4,91 мл, 46,69 ммоль) при 0 °C. Реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 часов. Реакционную смесь обрабатывали 10%-ным раствором бикарбоната натрия (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 50 мл). Органический слой промывали рассолом (50 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле 15% EtOAc/PE с получением продукта (4,0 г, 16,5 ммоль, выход 71%) в виде твердого вещества. **ЖХМС:** 239,0 (M+H), R_t 1,66 мин. Колонка: ZORBAX XDB C-18 (50 × 4,6 мм), 3,5 мкм Подвижная фаза: А: 0,1% HCOOH в воде: ACN (95:5), В: ACN; Скорость потока: 1,5 мл/мин.

Пример 46: Эффективность иллюстративных соединений в модуляции позднего натриевого тока (INaL)

Функциональную характеристику иллюстративных соединений для модуляции

INaL, экспрессируемой потенциалзависимым натриевым каналом NaV1,6, проводили с использованием высокопроизводительной электрофизиологической платформы PatchXpress™ (Molecular Devices, Sunnyvale, CA). Клетки HEK-293, экспрессирующие рекомбинантный человеческий NaV1.6 (hNaV1.6), выращивали в среде DMEM/с высоким содержанием глюкозы, модифицированной по Дульбекко, 10% ФБС, 2 mM пирувата натрия, 10 mM HEPES и 400 мкг/мл G418. Перед сбором клетки выращивали до 50-80% конфлюэнтности. Трипсинизированные клетки промывали, оставляли восстанавливаться в течение 1 часа и затем ресуспендировали во внеклеточном регистрирующем растворе при концентрации 1×10^6 клеток/мл. Для дозирования клеток и нанесения тестовых составов использовали встроенную систему обработки жидкостей PatchXpress. Поздние токи NaV вызывали путем приложения 300 нМ АТХ-II. INaL вызывали деполяризационными импульсами до 0 мВ в течение 200 мс от неинактивирующего удерживающего потенциала (например, -120 мВ) с частотой 0,1 Гц. Амплитуда и стабильность INaL определялись путем анализа средней амплитуды тока за последние 20 мс тестового импульса. После блокады устойчивого состояния иллюстративными соединениями (например, как описано в данном документе), раствор без Na⁺, содержащий непроницаемый катион (например, холин или NDMG), добавляли для подтверждения определения натриевого тока. Процент устойчивого ингибирования INaL рассчитывали как: $[(\text{INaL_соединение})/(\text{INaL_контроль})] \times 100$, где INaL_соединение и INaL_контроль представляют INaL, зарегистрированный в присутствии или в отсутствии соединения, соответственно.

Результаты данного анализа, касающиеся процента ингибирования INaL при hNaV1.6 (измеренного с использованием процедуры, аналогичной описанной выше, но с использованием клеток HEK-293, экспрессирующих рекомбинантный человеческий NaV 1.6 (h NaV 1.6) при 1 мкМ, обобщены в таблице 1 ниже. В данной таблице «А» означает ингибирование менее 30%; «В» означает ингибирование от около 30% до около 70%; и «С» означает ингибирование более 70%.

Таблица 1

№	Данные анализа NaV 1,6
1	С
2	С
3	А
4	С
5	В
6	С
7	В
8	В
9	В

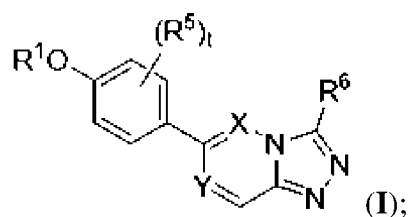
10	B
11	A
12	B
13	A
14	B
15	A
16	B
17	A
18	C
19	C
20	B
21	B
22	B
23	B
24	C
25	C
26	C
27	B
28	B
29	C
30	B
31	A
32	A
33	C
34	C
35	B
36	B
37	C
38	C
39	B
40	C
41	A
42	C
43	B

Хотя мы описали ряд вариантов осуществления, очевидно, что наши основные примеры могут быть изменены для предоставления других вариантов осуществления, в которых применяются соединения и способы по данному изобретению. Поэтому следует понимать, что объем данного изобретения должен определяться прилагаемой формулой изобретения, а не конкретными вариантами осуществления, которые были представлены в качестве примера.

Содержание всех ссылок (включая ссылки на литературные источники, выданные патенты, опубликованные заявки на патенты и одновременно рассматриваемые заявки на патенты), цитируемых в данной заявке, настоящим включено в данный документ в полном объеме посредством ссылки. Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в данном документе, имеют значения, известные специалисту в данной области техники.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, имеющее Формулу I:



или его фармацевтически приемлемая соль, где

X и Y, каждый независимо, представляют собой CR^d или N;

R¹ представляет собой , CF₃, моноциклический C₃₋₆ циклоалкил или 4-7-членный моноциклический гетероциклический, где указанные циклоалкил и гетероциклический обязательно замещены одним или более R^a;

R² представляет собой водород, C₁₋₄галогеналкил или моноциклический C₃₋₆ циклоалкил, обязательно замещенный одним или более R^b;

R³ представляет собой водород, C₁₋₄алкил или C₁₋₄галогеналкил;

R⁴ представляет собой водород или C₁₋₄алкил;

R⁵ представляет собой галоген, C₃₋₆ циклоалкил или C₁₋₄алкил, обязательно замещенный O-C₁₋₄алкилом или O-C₃₋₆ циклоалкилом;

R⁶ представляет собой C₁₋₄алкил или C₁₋₄галогеналкил, где каждый C₁₋₄алкил или C₁₋₄галогеналкил замещен OR^c;

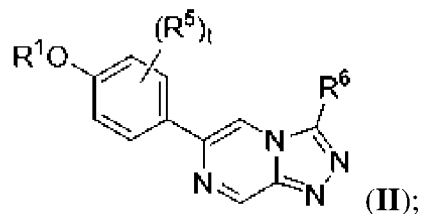
t равно 1 или 2;

R^a и R^b каждый независимо, выбран из галогена, C₁₋₄алкила, C₁₋₄галогеналкила, C₁₋₄алкокси и C₁₋₄галогеналкокси;

R^c представляет собой C₁₋₄алкил, обязательно замещенный C₃₋₆ циклоалкилом или фенилом, или C₃₋₆ циклоалкилом; и

R^d представляет собой водород или C₁₋₄алкил;

2. Соединение, имеющее Формулу II:



или его фармацевтически приемлемая соль, где

R¹ представляет собой , CF₃, моноциклический C₃₋₆ циклоалкил или 4-7-членный моноциклический гетероциклический, где указанные циклоалкил и гетероциклический обязательно замещены одним или более R^a;

R² представляет собой водород, C₁₋₄галогеналкил или моноциклический C₃₋₆

циклоалкил, необязательно замещенный одним или более R^b ;

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

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

R^5 представляет собой галоген, C_{3-6} циклоалкил или C_{1-4} алкил, необязательно замещенный $O-C_{1-4}$ алкилом или $O-C_{3-6}$ циклоалкилом;

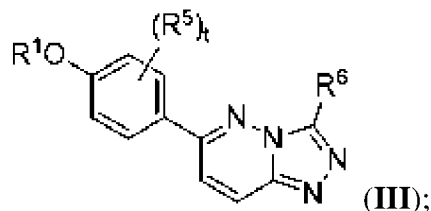
R^6 представляет собой C_{1-4} алкил или C_{1-4} галогеналкил, где каждый указанный C_{1-4} алкил или C_{1-4} галогеналкил замещены OR^c ;

t равно 1 или 2;

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

R^c представляет собой C_{1-4} алкил, необязательно замещенный C_{3-6} циклоалкилом или фенилом, или C_{3-6} циклоалкилом.

3. Соединение, имеющее Формулу III:



или его фармацевтически приемлемая соль, где

R^1 представляет собой R^3 R^4 , CF_3 , моноциклический C_{3-6} циклоалкил или 4-7-членный моноциклический гетероцикл, где указанные циклоалкил и гетероцикл необязательно замещены одним или более R^a ;

R^2 представляет собой водород, C_{1-4} галогеналкил или моноциклический C_{3-6} циклоалкил, необязательно замещенный одним или более R^b ;

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

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

R^5 представляет собой галоген, C_{3-6} циклоалкил или C_{1-4} алкил, необязательно замещенный $O-C_{1-4}$ алкилом или $O-C_{3-6}$ циклоалкилом;

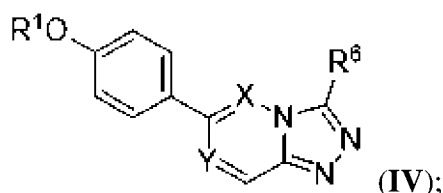
R^6 представляет собой C_{1-4} алкил или C_{1-4} галогеналкил, где каждый C_{1-4} алкил или C_{1-4} галогеналкил замещен OR^c ;

t равно 1 или 2;

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

R^c представляет собой C_{1-4} алкил, необязательно замещенный C_{3-6} циклоалкилом или фенилом, или C_{3-6} циклоалкилом.

4. Соединение, имеющее Формулу IV:



или его фармацевтически приемлемая соль, где

X и Y, каждый независимо представляют собой CR^d или N;

R¹ представляет собой , CF₃, моноциклический C₃₋₆ циклоалкил или 4-7-членный моноциклический гетероциклил, где указанные циклоалкил и гетероциклил необязательно замещены одним или более R^a;

R² представляет собой водород, C₁₋₄галогеналкил или моноциклический C₃₋₆ циклоалкил, необязательно замещенный одним или более R^b;

R³ представляет собой водород, C₁₋₄алкил или C₁₋₄галогеналкил;

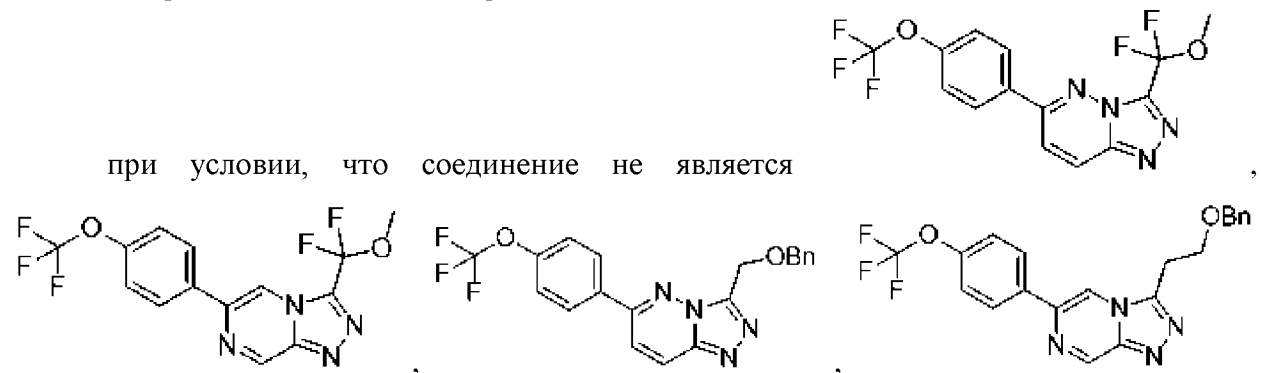
R⁴ представляет собой водород или C₁₋₄алкил;

R⁶ представляет собой C₁₋₄алкил или C₁₋₄галогеналкил, где каждый C₁₋₄алкил или C₁₋₄галогеналкил замещен OR^c;

R^a и R^b каждый независимо выбран из галогена, C₁₋₄алкила, C₁₋₄галогеналкила, C₁₋₄алкокси и C₁₋₄галогеналкокси;

R^c представляет собой C₁₋₄алкил, необязательно замещенный C₃₋₆ циклоалкилом или фенилом, или C₃₋₆ циклоалкилом; и

R^d представляет собой водород или C₁₋₄алкил;



или его фармацевтически приемлемой солью.

5. Соединение по п. 1 или 4, где X представляет собой N и Y представляет собой CR^d.

6. Соединение по п. 1 или 4, где X представляет собой CR^d и Y представляет собой N.

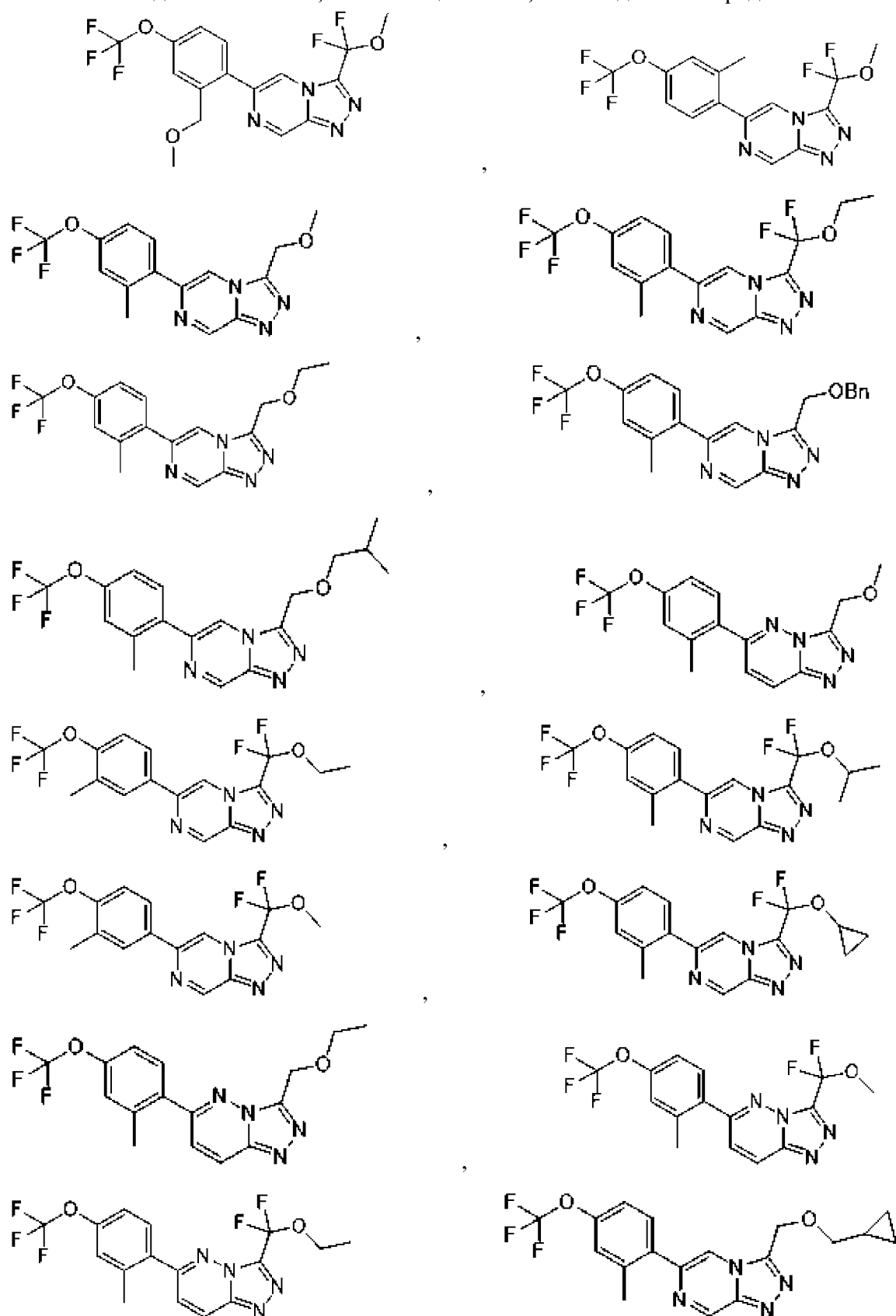
7. Соединение по любому из пп. 1-6, где R¹ представляет собой .

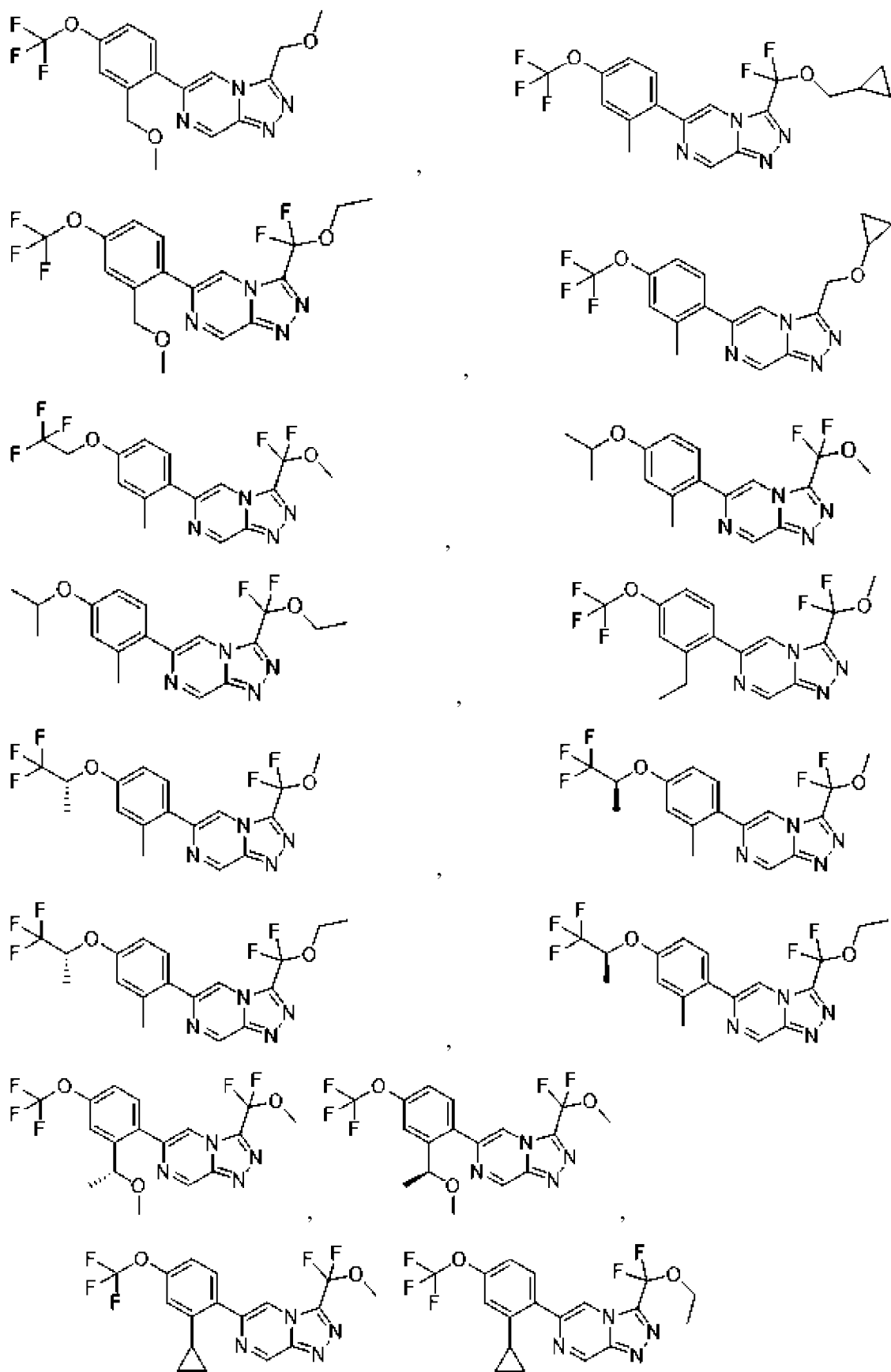
8. Соединение по любому из пунктов 1-6, где R¹ представляет собой циклобутил, необязательно замещенный одним или более R^a.

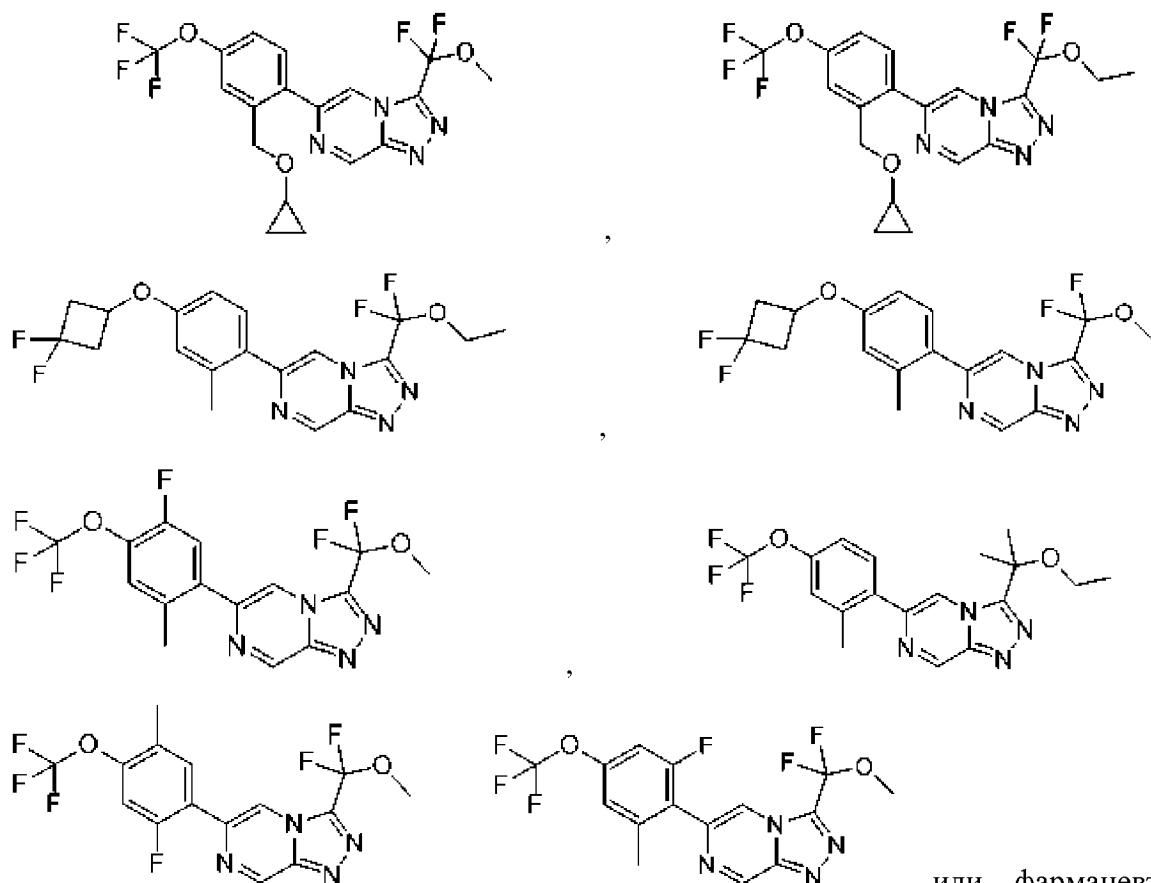
9. Соединение по любому из пп. 1-6, где R^1 представляет собой CF_3 .
10. Соединение по любому из пп. 1-7, где R^2 представляет собой C_{1-4} галогеналкил.
11. Соединение по любому из пп. 1-7 и 10, где R^2 представляет собой CF_3 .
12. Соединение по любому из пп. 1-7 и 10, где R^2 представляет собой водород.
13. Соединение по любому из пп. 1-7 и 10-12, где R^3 представляет собой C_{1-4} алкил и R^4 представляет собой водород или C_{1-4} алкил.
14. Соединение по любому из пп. 1-7 и 10-12, где R^3 и R^4 каждый представляют собой C_{1-4} алкил.
15. Соединение по любому из пп. 1-7 и 10-14, где R^3 и R^4 каждый представляют собой метил.
16. Соединение по любому из пп. 1-7 и 10-13, где R^3 представляет собой метил, и R^4 представляет собой водород.
17. Соединение по любому из пп. 1-7, 10 и 11, где R^3 и R^4 каждый представляют собой водород.
18. Соединение по любому из пп. 1-17, где R^6 представляет собой CF_2-OR^c .
19. Соединение по любому из пп. 1-18, где R^c представляет собой C_{1-4} алкил, необязательно замещенный циклопропилом.
20. Соединение по любому из пп. 1-18, где R^c представляет собой циклопропил.
21. Соединение по любому из пп. 1-19, где R^6 представляет собой CF_2OCH_3 , $CF_2OCH_2CH_3$, $CF_2OCH(CH_3)_2$, или $CF_2OCH_2C_3H_5$.
22. Соединение по любому из пп. 1-17, где R^6 представляет собой CH_2-OR^c .
23. Соединение по любому из пп. 1-17 и 22, где R^c представляет собой C_{1-4} алкил, необязательно замещенный циклопропилом или фенилом.
24. Соединение по любому из пп. 1-17 и 22, где R^c представляет собой циклопропил.
25. Соединение по любому из пп. 1-17 и 22-23, где R^6 представляет собой CH_2OCH_3 , $CH_2OCH_2CH_3$, $CH_2OCH_2C_3H_5$, $CH_2OCH_2CH(CH_3)_2$, или $CH_2OCH_2C_6H_5$.
26. Соединение по любому из пп. 1-17, где R^6 представляет собой $C(CH_3)_2-OR^c$.
27. Соединение по любому из пп. 1-17 и 26, где R^c представляет собой C_{1-4} алкил.
28. Соединение по любому из пп. 1-17 и 26-27, где R^6 представляет собой $C(CH_3)_2-OCH_2CH_3$.
29. Соединение по любому из пп. 1-6, 8, и 18-28, где R^a представляет собой фтор.
30. Соединение по любому из пунктов 1-3 и 5-29, где t равен 1.
31. Соединение по любому из пунктов 1-3 и 5-29, где t равен 2.
32. Соединение по любому из пунктов 1-3 и 5-31, где R^5 представляет собой галоген или C_{1-4} алкил, необязательно замещенный OCH_3 или OC_3H_5 .
33. Соединение по любому из пп. 1-3 и 5-32, где R^5 представляет собой фтор.
34. Соединение по любому из пп. 1-3 и 5-32, где R^5 представляет собой метил.
35. Соединение по любому из пп. 1-3 и 5-31, где R^5 представляет собой фтор, CH_3 , CH_2CH_3 , CH_2OCH_3 , $CH(CH_3)OCH_3$, или $CH_2OC_3H_5$.

36. Соединение по любому из пп. 1 и 4-35, где R^d представляет собой водород.

37. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что соединение представляет собой



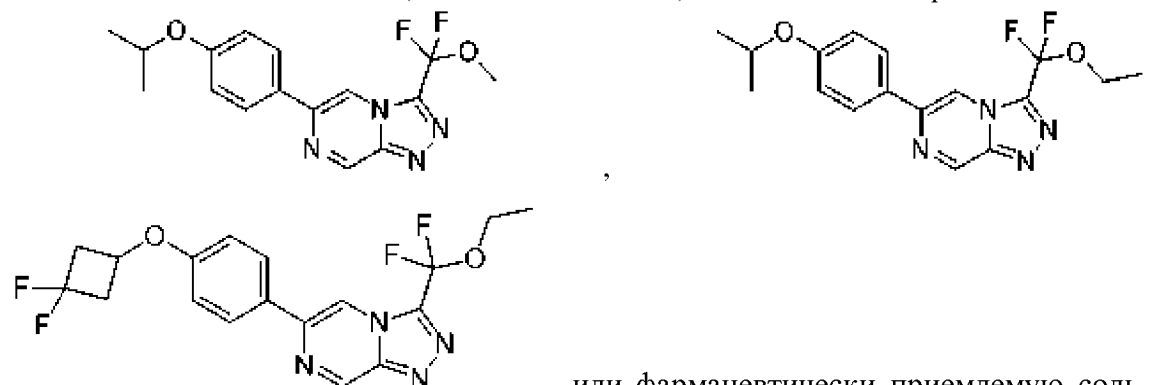




или фармацевтически

приемлемую соль любого из вышеперечисленного.

38. Соединение по п. 4, отличающееся тем, что соединение представляет собой



, или фармацевтически приемлемую соль любого

из вышеперечисленного.

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

40. Способ лечения состояния, связанного с aberrантной функцией натриевого ионного канала у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-38 или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции по п. 39.

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

42. Способ по пп. 40 или 41, отличающийся тем, что состояние представляет собой

эпилепсию или эпилептический синдром.

43.Способ по любому из пп. 40-42, отличающийся тем, что состояние представляет собой генетическую эпилепсию или генетический эпилептический синдром.

44.Способ по любому из пп. 40-42, отличающийся тем, что состояние представляет собой детскую эпилепсию или детский эпилептический синдром.

45.Способ по любому из пп. 40-42, отличающийся тем, что состояние представляет собой эпилептическую энцефалопатию.

46.Способ по п. 45, отличающийся тем, что эпилептическую энцефалопатию выбран из группы, состоящей из синдрома Драве, детских спазмов или синдрома Леннокса-Гасто.

47.Способ по пп. 40 или 41, отличающийся тем, что состояние выбирают из группы, состоящей из эпилептической энцефалопатии, эпилептической энцефалопатии с мутациями SCN1A, SCN2A, SCN8A, ранней детской эпилептической энцефалопатии, синдрома Драве, синдрома Драве с мутацией SCN1A, генерализованной эпилепсии с фебрильными припадками, инкурабельной детской эпилепсии с генерализованными тонико-клоническими припадками, инфантильных судорог, доброкачественных семейных неонатально-инфантильных припадков, эпилептической энцефалопатии с мутацией SCN2A, фокальной эпилепсии с мутацией SCN3A, криптогенной детской парциальной эпилепсии с мутацией SCN3A, эпилептической энцефалопатии с мутацией SCN8A, внезапной неожиданной смерти при эпилепсии, энцефалита Расмуссена, злокачественных мигрирующих парциальных припадков младенчества, аутосомно-доминантной ночной лобной эпилепсии, внезапной ожидаемой смерти при эпилепсии (SUDEP), эпилептической энцефалопатии KCNQ2 и эпилептической энцефалопатии KCNT1.

48.Способ лечения неврологического расстройства или психического расстройства, причем указанный способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, соединения по любому из пп. 1-38 или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции по п. 39.

49.Способ лечения боли, причем указанный способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, соединения по любому из пп. 1-38 или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по п. 39.

По доверенности