(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 202192582 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.01.24

(22) Дата подачи заявки
2020.03.20

(51) Int. Cl. ***C07D 261/18*** (2006.01)
C07D 413/04 (2006.01)
C07D 413/10 (2006.01)

(54) СОЕДИНЕНИЯ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

(31) **62/822,486; 62/934,930**
(32) **2019.03.22; 2019.11.13**
(33) **US**
(86) **PCT/US2020/023913**
(87) **WO 2020/198026 2020.10.01**

(71) Заявитель:
ЮМАНИТИ ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Ле Бурдоннек Бертран, Лукас Мэттью, Озбоя Керем, Пандиа Бхаумик, Тардифф Дэниел, Тивитмахаисоон Паршари, Врона Ивона (US)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) В настоящем изобретении представлены соединения, применимые при лечении неврологических расстройств и первичного рака головного мозга. Соединения по данному изобретению, отдельно или в комбинации с другими фармацевтически активными агентами, можно применять для лечения или профилактики неврологических расстройств и первичного рака головного мозга.

202192582 A1

202192582 A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-571346EA/085

СОЕДИНЕНИЯ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

Уровень техники

Неполное понимание молекулярных возмущений, вызывающих болезнь, а также ограниченный арсенал надежных модельных систем, способствовали неспособности создать успешные модифицирующие заболевание методы лечения распространенных и прогрессирующих неврологических расстройств, таких как болезнь Паркинсона (PD) и болезнь Альцгеймера (AD). На многих направлениях наблюдается прогресс в поиске агентов, которые могут остановить развитие этих расстройств. Однако современные методы лечения большинства, если не всех, этих заболеваний приносят очень мало облегчения. В частности, существует потребность в лучших способах и композициях для лечения нейродегенеративных заболеваний, чтобы улучшить качество жизни тех, кто страдает такими заболеваниями.

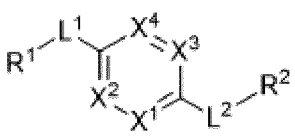
Более того, рак головного мозга и нервной системы относятся к заболеваниям, наиболее тяжело поддающимся лечению. Прогноз для пациентов с такими видами рака зависит как от типа и расположения опухоли, так и ее стадии развития. При многих видах рака головного мозга средняя продолжительность жизни после появления симптомов может составлять месяцы или один или два года. Лечение состоит в основном из хирургического удаления и лучевой терапии. Также используется химиотерапия, но диапазон подходящих химиотерапевтических агентов является ограниченным. Редко применение известных химиотерапевтических средств вместе с хирургическим вмешательством и лучевой терапией увеличивает выживаемость намного больше, чем при проведении только хирургического вмешательства и лучевой терапии.

Соответственно, существует потребность в разработке методов лечения, которые могут изменить течение заболеваний головного мозга, включая первичный рак головного мозга и нейродегенеративные заболевания.

Сущность изобретения

В данном изобретении представлены соединения, которые модулируют активность SCD (например, SCD1 и/или SCD5), фармацевтические композиции, содержащие такие соединения, и способы применения таких соединений и композиций для модуляции активности SCD при лечении первичного рака головного мозга и заболеваний, а также расстройств, связанных с токсичностью, вызванной белками, такой как токсичность, связанная с неправильным сворачиванием и/или агрегацией белков (например, неврологическое расстройство, такое как PD или AD).

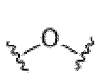
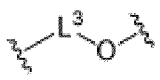
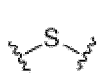
В одном аспекте в этом раскрытии представлено соединение, имеющее структуру **формулы I**:



Формула I,

где

R^1 представляет собой необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный C_6-C_{10} арил, необязательно замещенный C_3-C_{10} карбоциклил, необязательно замещенный C_2-C_9 гетероарил или необязательно замещенный C_2-C_9 гетероциклил;

L^1 представляет собой необязательно замещенный C_1-C_6 алкилен, необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкилен, необязательно замещенный C_2-C_6 алкенилен, необязательно замещенный C_2-C_6 алкинилен, необязательно замещенный C_3-C_6 карбоциклилен,  ,  ,  ,  или  ;

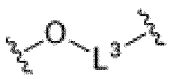
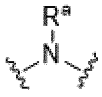
R^a представляет собой H или необязательно замещенный C_1-C_6 алкил;

L^3 представляет собой необязательно замещенный C_2-C_9 гетероциклилен;

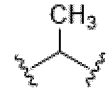
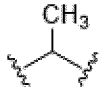
каждый из X^1, X^2, X^3 и X^4 независимо представляет собой N или CH;

L^2 представляет собой необязательно замещенный C_1-C_6 алкилен или необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкилен; и

R^2 представляет собой необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкил, необязательно замещенный C_3-C_{10} карбоциклил, необязательно замещенный C_2-C_9 гетероциклил, необязательно замещенный C_6-C_{10} арил или необязательно замещенный C_2-C_9 гетероарил или его фармацевтически приемлемая соль.

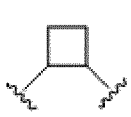
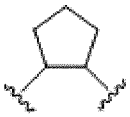
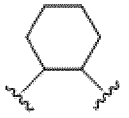
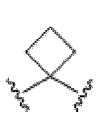
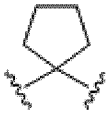
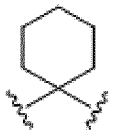
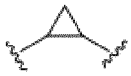
В некоторых вариантах осуществления изобретения L^1 представляет собой необязательно замещенный C_1-C_6 алкилен, необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкилен, необязательно замещенный C_2-C_6 алкенилен, необязательно замещенный C_2-C_6 алкинилен, необязательно замещенный C_3-C_6 карбоциклилен,  ,  или  .

В некоторых вариантах осуществления изобретения L^1представляет собой необязательно замещенный C_1-C_6 алкилен, необязательно замещенный C_2-C_6 алкенилен или необязательно замещенный C_2-C_6 алкинилен.

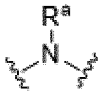
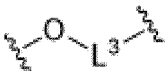
В некоторых вариантах осуществления изобретения L^1 представляет собой  ,  ,  ,  ,  ,  или  . В некоторых вариантах осуществления изобретения L^1 представляет собой  ,  ,  ,  или  . В некоторых вариантах осуществления

изобретения L^1 представляет собой  .

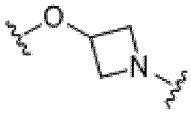
В некоторых вариантах осуществления изобретения L^1представляет собой необязательно замещенный C_3-C_6 карбоциклилен.

В некоторых вариантах осуществления изобретения L^1 представляет собой  ,  ,  ,  ,  ,  ,  или  . В некоторых вариантах осуществления L^1 представляет собой  или  .

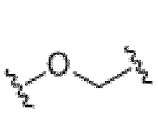
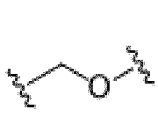
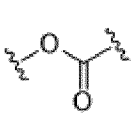
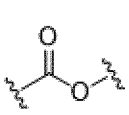
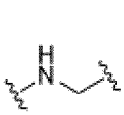
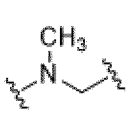
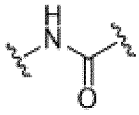
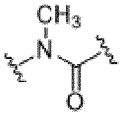
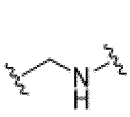
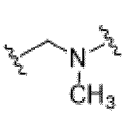
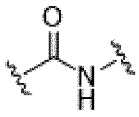
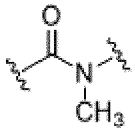
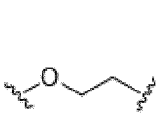
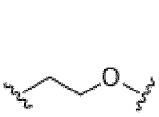
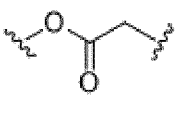
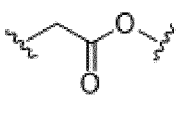
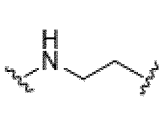
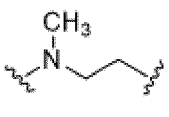
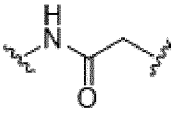
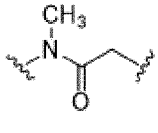
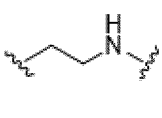
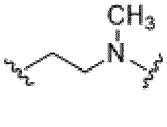
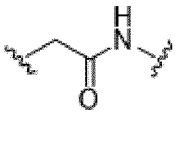
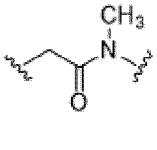
В некоторых вариантах осуществления изобретения L^1 представляет собой  .

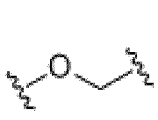
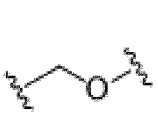
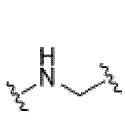
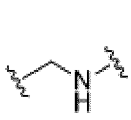
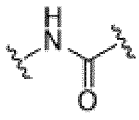
В некоторых вариантах осуществления изобретения L^1 представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления изобретения L^1 представляет собой  .

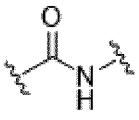
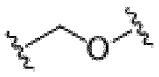
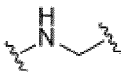
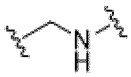
В некоторых вариантах осуществления L^1 представляет собой  или  .

В некоторых вариантах осуществления изобретения L^1 представляет собой  .

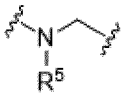
В некоторых вариантах осуществления изобретения L^1 представляет собой необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкилен.

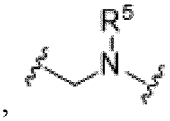
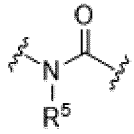
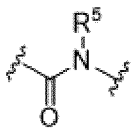
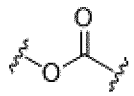
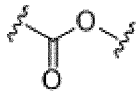
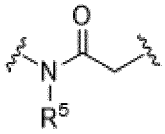
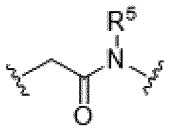
В некоторых вариантах осуществления изобретения L^1 представляет собой  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  или  . В некоторых вариантах осуществления

L^1 представляет собой  ,  ,  ,  , 

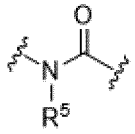
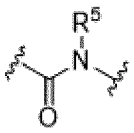
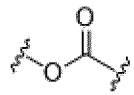
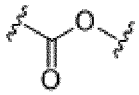
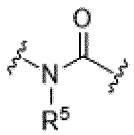
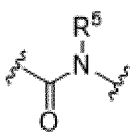
или  . В некоторых вариантах осуществления изобретения L^1 представляет собой  ,  ,  или  .

В некоторых вариантах осуществления изобретения L^2 представляет собой необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкил.

В некоторых вариантах осуществления изобретения L^2 представляет собой 

 ,  ,  ,  ,  ,  или  ,

где R^5 представляет собой H или необязательно замещенный C_1-C_6 алкил.

В некоторых вариантах осуществления изобретения L^2 представляет собой  ,  ,  или  . В некоторых вариантах осуществления L^2 представляет собой  или  .

В некоторых вариантах осуществления R^5 представляет собой H или CH_3. В некоторых вариантах осуществления R^5 представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления изобретения X^1 представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления изобретения X^1 представляет собой CH.

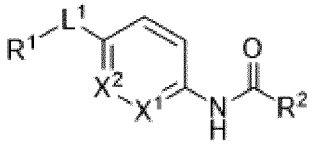
В некоторых вариантах осуществления изобретения X^2 представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления изобретения X^2 представляет собой CH.

В некоторых вариантах осуществления изобретения X^3 представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления изобретения X^3 представляет собой CH.

В некоторых вариантах осуществления изобретения X^4 представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления изобретения X^4 представляет собой CH.

В некоторых вариантах осуществления изобретения не более двух из X^1, X^2, X^3 и X^4 представляют собой N.

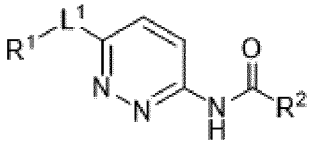
В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение имеет структуру **формулы Ia**:



Формула Ia,

или его фармацевтически приемлемая соль.

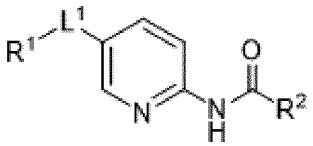
В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение имеет структуру **формулы Ib**:



Формула Ib,

или его фармацевтически приемлемая соль.

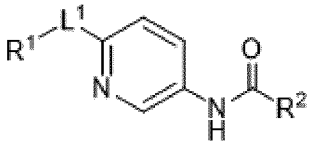
В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение имеет структуру **формулы Ic**:



Формула Ic,

или его фармацевтически приемлемая соль.

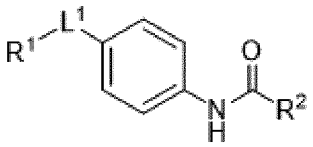
В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение имеет структуру **формулы Id**:



Формула Id,

или его фармацевтически приемлемая соль.

В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение имеет структуру **формулы Ie**:



Формула Ie,

или его фармацевтически приемлемая соль.

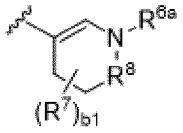
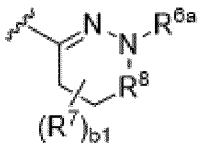
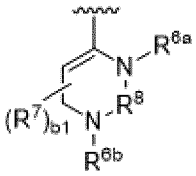
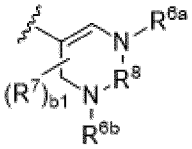
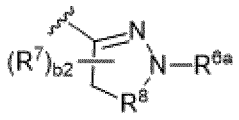
В некоторых вариантах осуществления изобретения R^2 представляет собой необязательно замещенный C_3-C_{10} карбоциклил, необязательно замещенный C_2-C_9 гетероциклил, необязательно замещенный C_6-C_{10} арил или необязательно замещенный C_2-C_9 гетероарил.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R^2 представляет собой необязательно замещенный C_2-C_9 гетероциклил, необязательно замещенный C_6-C_{10} арил или необязательно замещенный C_2-C_9 гетероарил.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R^2 представляет собой необязательно замещенный C_2-C_9 гетероциклил или необязательно замещенный C_2-C_9 гетероарил.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R^2 представляет собой необязательно замещенный C_2-C_9 гетероциклил.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R^2 представляет собой необязательно замещенный C_2-C_5 гетероциклил.

В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой  ,  ,  ,  или  ,

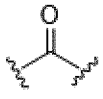
где b1 равно 0, 1, 2, 3 или 4;

b2 равно 0, 1 или 2;

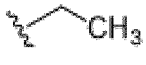
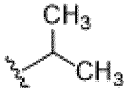
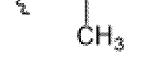
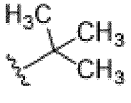
R^{6a} представляет собой H, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил или необязательно замещенный C_3-C_6 карбоциклил;

R^{6b} представляет собой H, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил или необязательно замещенный C_3-C_6 карбоциклил;

каждый R^7 независимо представляет собой галоген или необязательно замещенный C_1-C_6 алкил; и

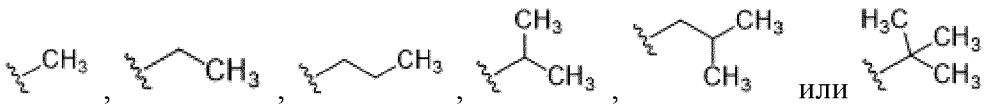
R^8 представляет собой  или  .

В некоторых вариантах осуществления изобретения R^{6a} представляет собой H или необязательно замещенный C_1-C_6 алкил.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R^{6a} представляет собой H,  ,  ,  ,  ,  или  . В некоторых вариантах осуществления изобретения R^{6a} представляет собой H или  .

В некоторых вариантах осуществления изобретения R^{6b} представляет собой H или необязательно замещенный C_1-C_6 алкил.

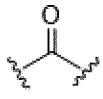
В некоторых вариантах осуществления изобретения R^{6b} представляет собой H,

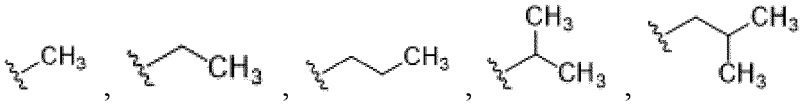


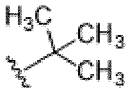
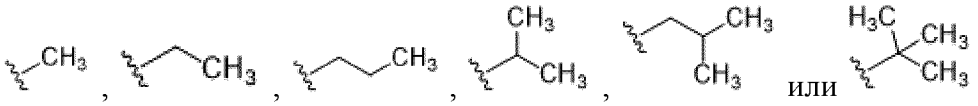
В некоторых вариантах осуществления изобретения R^{6b} представляет собой H или



.

В некоторых вариантах осуществления R^8 представляет собой  .

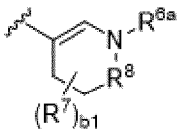
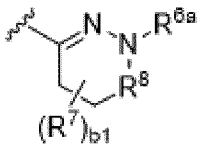
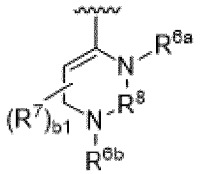
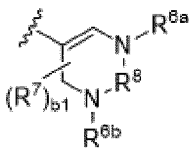
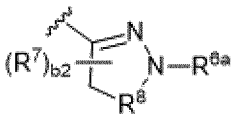
В некоторых вариантах осуществления изобретения каждый R^7 независимо представляет собой F, Cl, Br, I, 

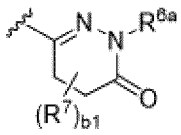
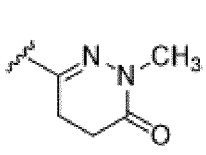
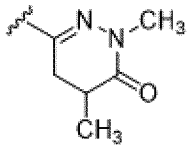
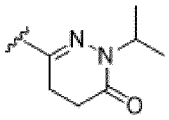
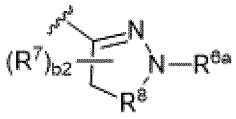
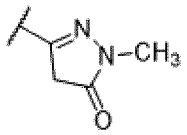
или  . В некоторых вариантах осуществления изобретения каждый R^7 независимо представляет собой 

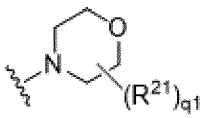
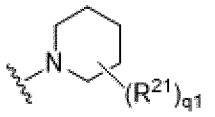
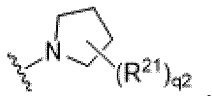
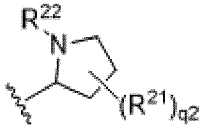
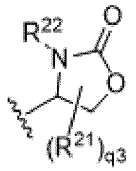
.

В некоторых вариантах осуществления изобретения b1 равно 0 или 1. В некоторых вариантах осуществления изобретения b1 равно 0. В некоторых вариантах осуществления изобретения b1 равно 1.

В некоторых вариантах осуществления изобретения b2 равно 0 или 1. В некоторых вариантах осуществления изобретения b2 равно 1.

В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления изобретения  ,  . В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой  .

В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой  ,  или  . В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой  .

В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой  ,  ,  ,  ,  , или  ,

где

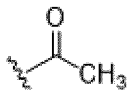
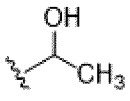
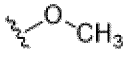
q1 равно 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

q2 равно 0, 1, 2, 3 или 4;

q3 равно 0, 1 или 2;

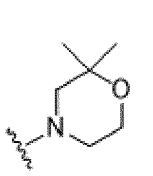
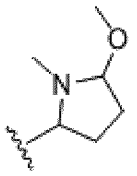
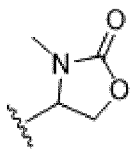
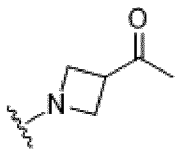
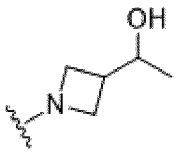
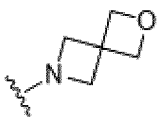
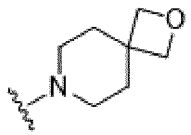
каждый R^{21} независимо представляет собой гидроксил, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил или необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкил; или две из групп R^{21}, взятые вместе с атомом углерода, к которому каждая из них присоединена, образуют необязательно замещенный C_3-C_{10} карбоциклил или необязательно замещенный C_2-C_9 гетероциклил; и

R^{22} представляет собой H или необязательно замещенный C_1-C_6 алкил.

В некоторых вариантах осуществления каждый R^{21} независимо представляет собой  ,  или  .

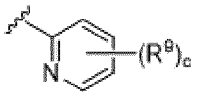
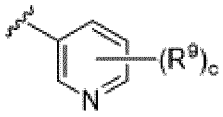
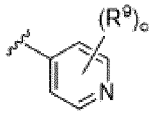
В некоторых вариантах осуществления R^{22} представляет собой H или  .

В некоторых вариантах осуществления изобретения R^2 представляет собой







или

.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R^2 представляет собой необязательно замещенный C_2-C_9 гетероарил.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R^2 представляет собой необязательно замещенный C_2-C_5 гетероарил.

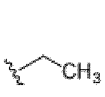
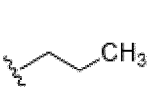
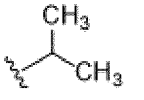
В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой  ,

или
 ,

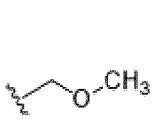
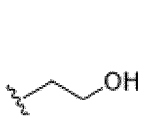
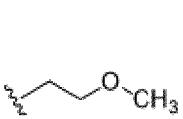
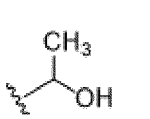
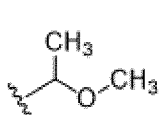
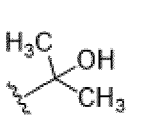
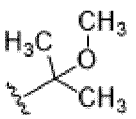
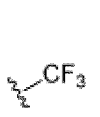
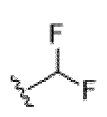
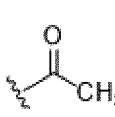
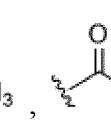
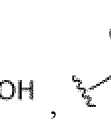
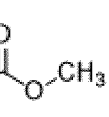
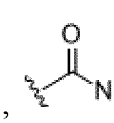
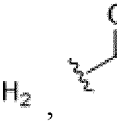
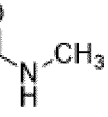
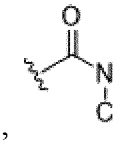
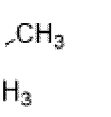
где

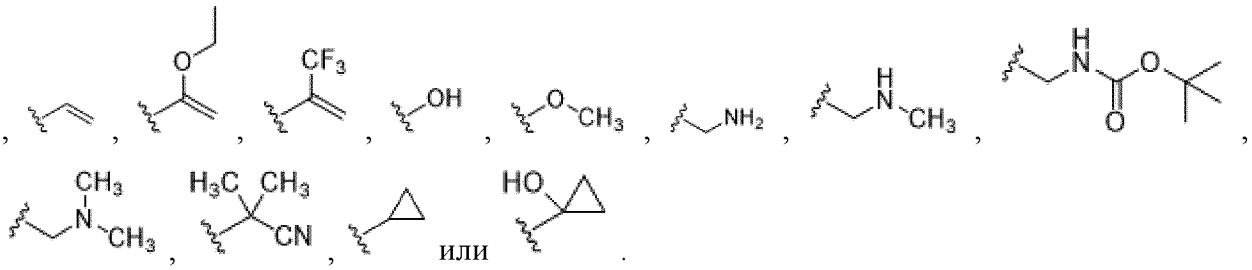
с равно 0, 1, 2, 3 или 4; и

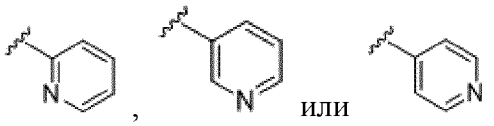
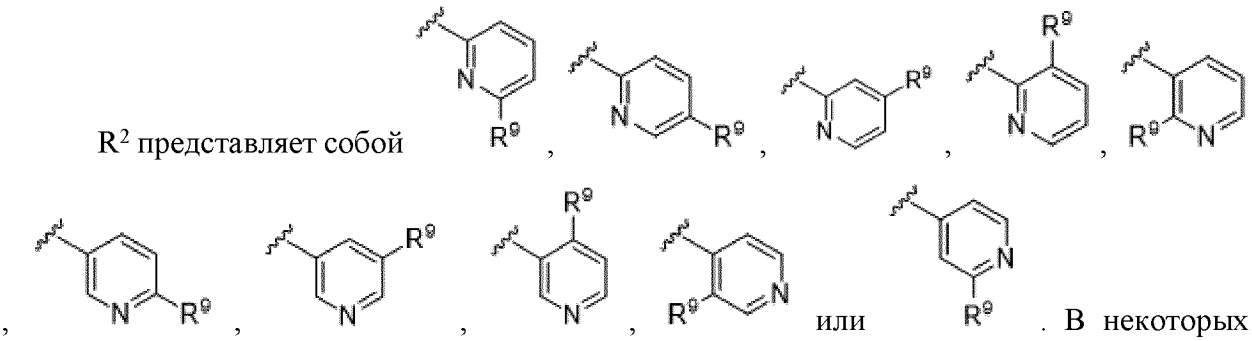
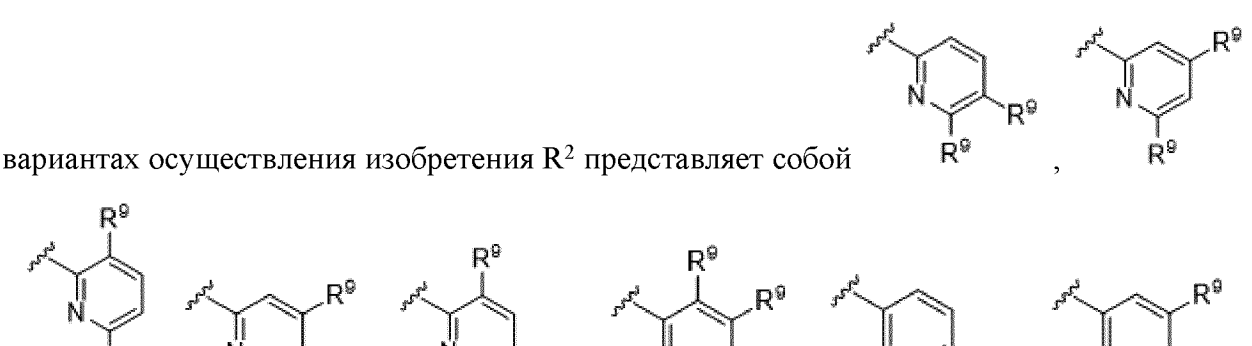
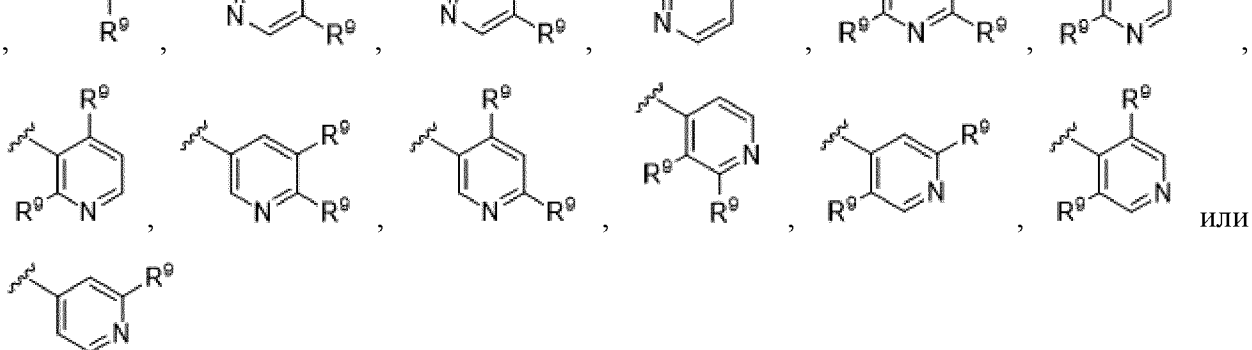
каждый R^9 независимо представляет собой галоген, CN, NO_2, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный C_2-C_6 алкенил, необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкил, необязательно замещенный C_2-C_6 гетероалкенил, необязательно замещенный C_3-C_{10} карбоциклил, необязательно замещенный C_2-C_9 гетероциклил, необязательно замещенный C_6-C_{10} арил, необязательно замещенный C_2-C_9 гетероарил, SH, OH или NH_2.

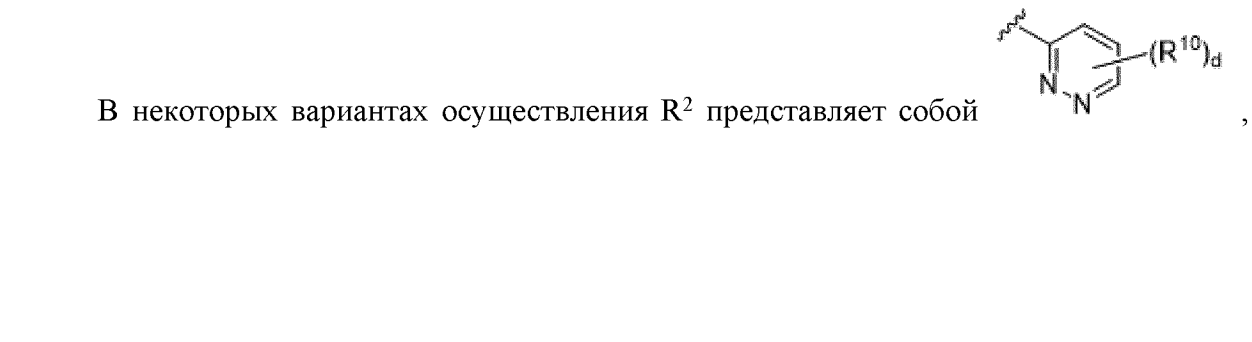
В некоторых вариантах осуществления изобретения каждый R^9 независимо представляет собой галоген, CN, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный C_2-C_6 алкен, необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкил, необязательно замещенный C_2-C_6 гетероалкенил, необязательно замещенный C_3-C_{10} карбоциклил, OH или NH_2.

В некоторых вариантах осуществления изобретения каждый R^9 независимо представляет собой F, Cl, Br, I, CN, 




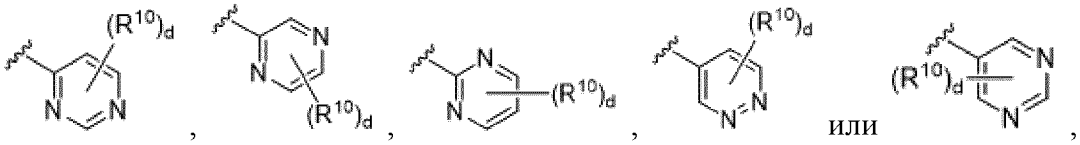





















В некоторых вариантах осуществления с равно 0, 1 или 2. В некоторых вариантах осуществления изобретения с равно 0. В некоторых вариантах осуществления изобретения с равно 1. В некоторых вариантах осуществления изобретения с равно 2. В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления изобретения R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления изобретения R^2 представляет собой  .

В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой  .

В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой ,



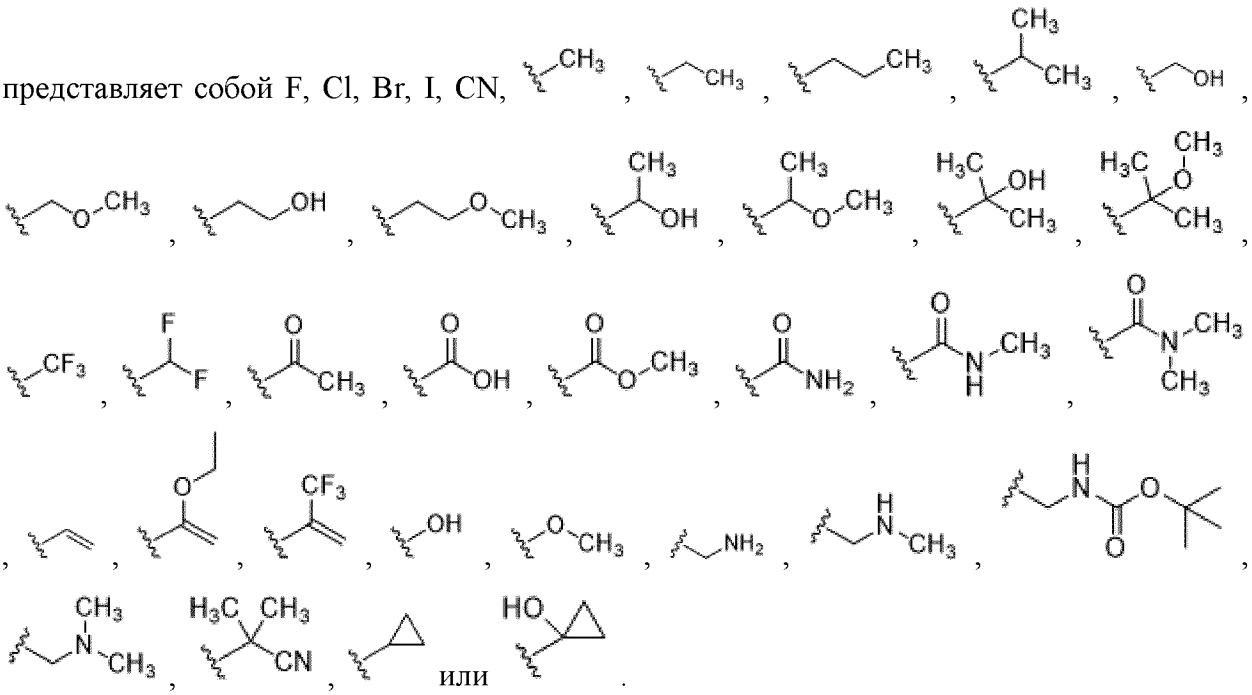
где

d равно 0, 1, 2 или 3; и

каждый R^{10} независимо представляет собой галоген, CN, NO_2, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный C_2-C_6 алкенил, необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкил, необязательно замещенный C_2-C_6 гетероалкенил, необязательно замещенный C_3-C_{10} карбоциклил, необязательно замещенный C_2-C_9 гетероциклил, необязательно замещенный C_6-C_{10} арил, необязательно замещенный C_2-C_9 гетероарил, SH, OH или NH_2.

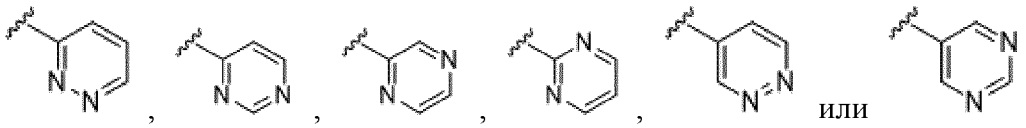
В некоторых вариантах осуществления изобретения каждый R^{10} независимо представляет собой галоген, CN, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный C_2-C_6 алкен, необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкил, необязательно замещенный C_2-C_6 гетероалкенил, необязательно замещенный C_3-C_{10} карбоциклил, OH или NH_2.

В некоторых вариантах осуществления изобретения каждый R^{10} независимо представляет собой F, Cl, Br, I, CN,

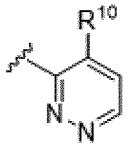
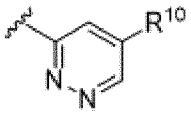
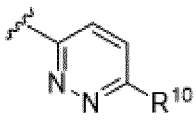
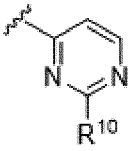
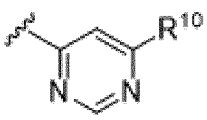
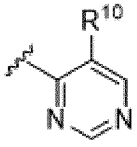
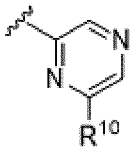
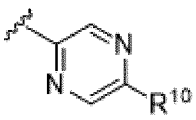
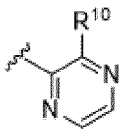
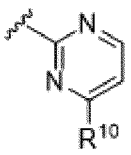
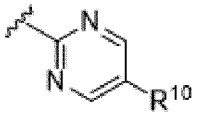
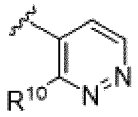
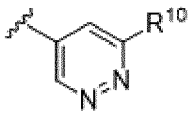
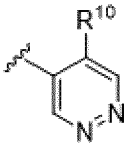
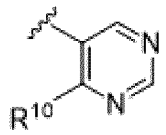
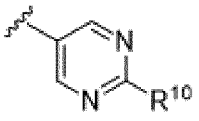
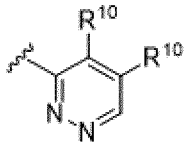
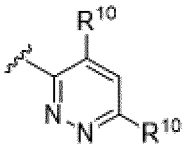
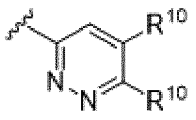
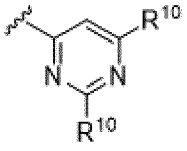
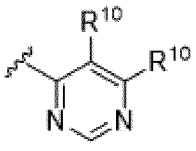
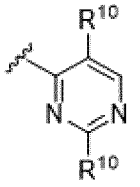
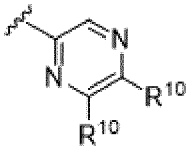
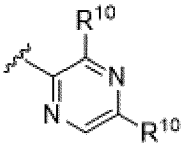
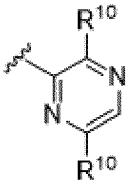
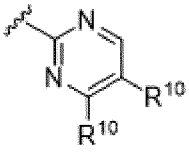
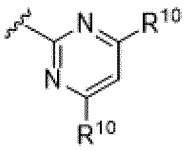
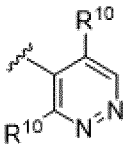
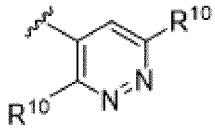
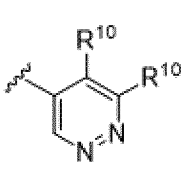
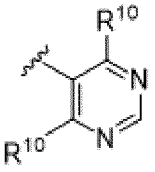
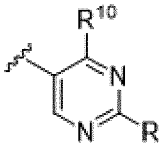


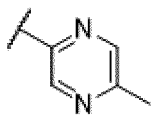
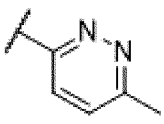
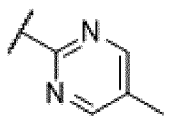
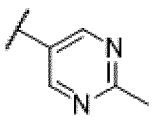
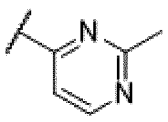
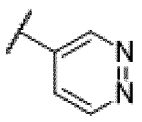
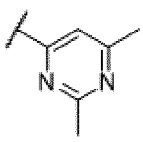
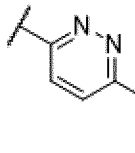
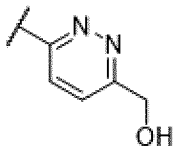
В некоторых вариантах осуществления d равно 0, 1 или 2. В некоторых вариантах осуществления изобретения d равно 0. В некоторых вариантах осуществления изобретения d равно 1. В некоторых вариантах осуществления изобретения d равно 2.

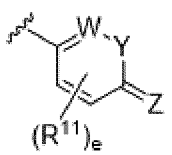
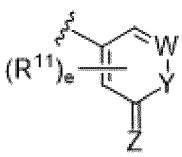
В некоторых вариантах осуществления изобретения R^2 представляет собой

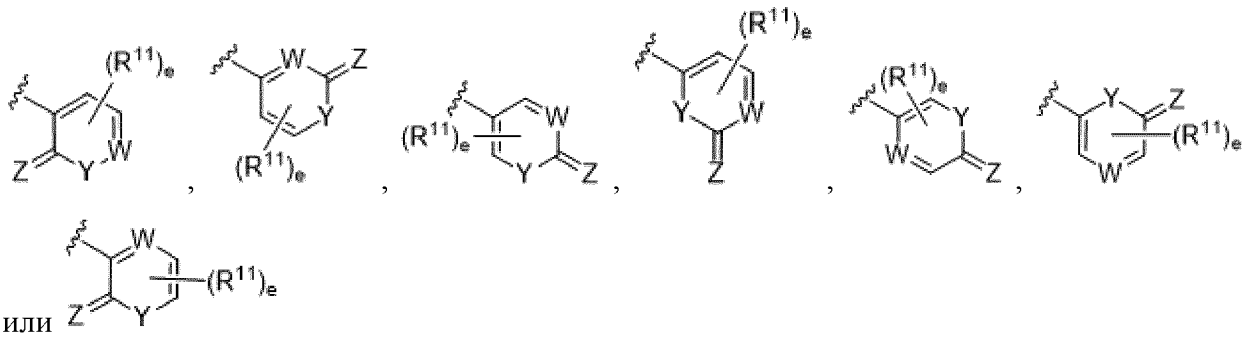


. В некоторых

вариантах осуществления изобретения R^2 представляет собой  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , или  . В некоторых вариантах осуществления изобретения R^2 представляет собой  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , или .

В некоторых вариантах осуществления изобретения R^2  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , или  .

В некоторых вариантах осуществления изобретения R^2  ,  ,



где

e равно 0, 1 или 2;

каждый R^{11} независимо представляет собой галоген, CN, NO_2, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный C_2-C_6 алкенил, необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкил, необязательно замещенный C_2-C_6 гетероалкенил, необязательно замещенный C_3-C_{10} карбоциклил, необязательно замещенный C_2-C_9 гетероциклил, необязательно замещенный C_6-C_{10} арил, необязательно замещенный C_2-C_9 гетероарил, SH, OH или NH_2.

W представляет собой CH или N;

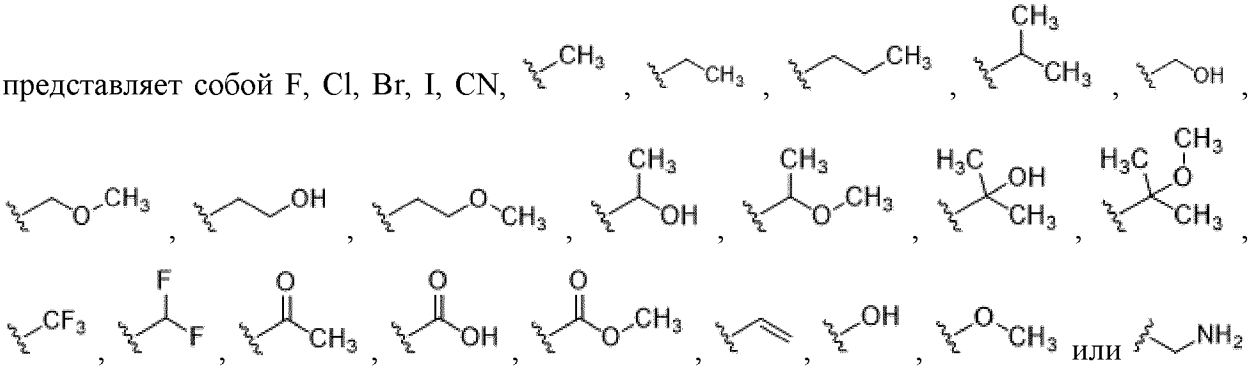
Y представляет собой O, S или NR^{Y1};

R^{Y1} представляет собой H, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкил, необязательно замещенный C_3-C_{10} карбоциклил или необязательно замещенный C_2-C_9 гетероциклил;

Z представляет собой O, S или NR^{Z1}; и

R^{Z1} представляет собой H или необязательно замещенный C_1-C_6 алкил.

В некоторых вариантах осуществления изобретения каждый R^{11} независимо представляет собой галоген, CN, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный C_2-C_6 алкен, необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкил, необязательно замещенный C_2-C_6 гетероалкенил, необязательно замещенный C_3-C_{10} карбоциклил, OH или NH_2.

В некоторых вариантах осуществления изобретения каждый R^{11} независимо представляет собой F, Cl, Br, I, CN, 

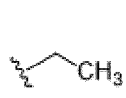
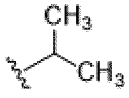
.

В некоторых вариантах осуществления изобретения W представляет собой CH. В некоторых вариантах осуществления изобретения W представляет собой N.

В некоторых вариантах осуществления изобретения Y представляет собой NR^{Y1}.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R^{Y1} представляет собой H, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил или необязательно замещенный C_3-C_{10} карбоциклил.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R^{Y1} представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления изобретения R^{Y1} представляет собой необязательно замещенный C_1-C_6 алкил.

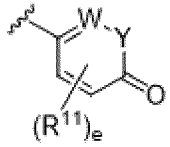
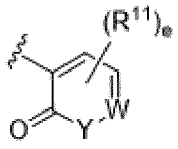
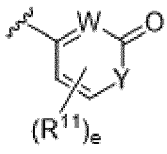
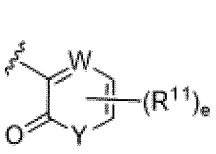
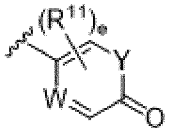
В некоторых вариантах осуществления изобретения R^{Y1} представляет собой  ,  ,  или  .

В некоторых вариантах осуществления изобретения R^{Y1} представляет собой необязательно замещенный C_3-C_{10} карбоциклил.

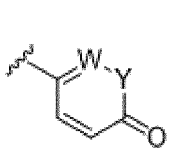
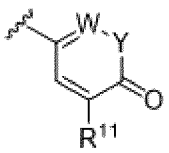
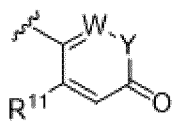
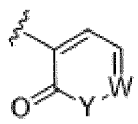
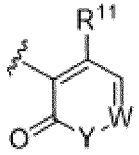
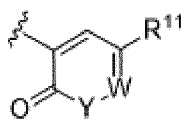
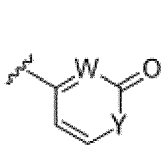
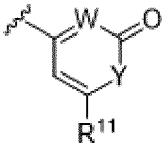
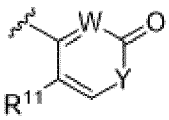
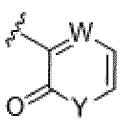
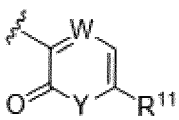
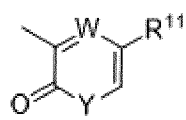
В некоторых вариантах осуществления изобретения R^{Y1} представляет собой необязательно замещенный C_3-C_6 карбоциклил.

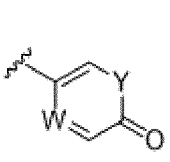
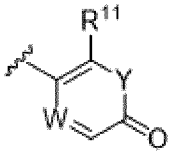
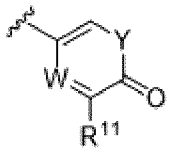
В некоторых вариантах осуществления R^{Y1} представляет собой  или  .

В некоторых вариантах осуществления изобретения Z представляет собой O.

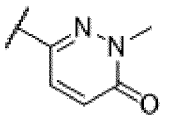
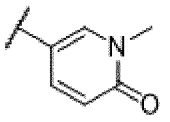
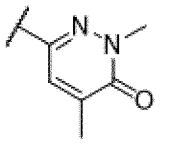
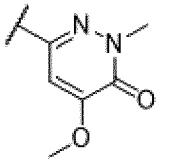
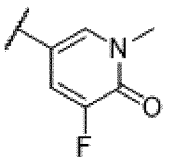
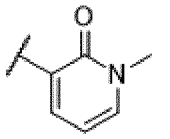
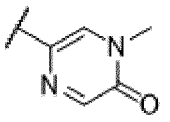
В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой  ,  ,  ,  или  ,

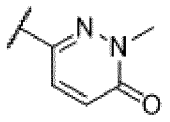
В некоторых вариантах осуществления изобретения e равно 0 или 1. В некоторых вариантах осуществления изобретения e равно 0. В некоторых вариантах осуществления изобретения e равно 1.

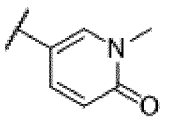
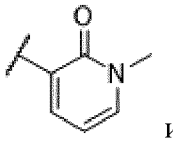
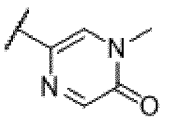
В некоторых вариантах осуществления изобретения R^2 представляет собой  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,

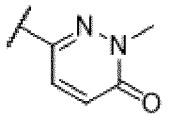
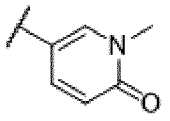


или

.

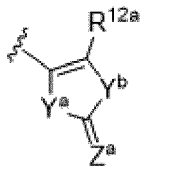
В некоторых вариантах осуществления изобретения R^2 представляет собой

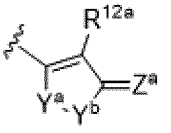
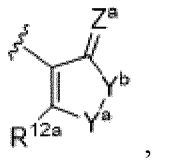






или

.

В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой  ,



или

.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R^2 
или

.

В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой  ,


или

,

где

R^{12a} представляет собой H, галоген, CN, NO_2, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный C_2-C_6 алкенил, необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкил, необязательно замещенный C_2-C_6 гетероалкенил, необязательно замещенный C_3-C_{10} карбоциклил, необязательно замещенный C_2-C_9 гетероциклил, необязательно замещенный C_6-C_{10} арил, необязательно замещенный C_2-C_9 гетероарил, SH, OH или NH_2;

каждый из Y^a и Y^b независимо представляет собой O, S или NR^{Y2};

R^{Y2} представляет собой H, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкил, необязательно замещенный C_3-C_{10} карбоциклил или

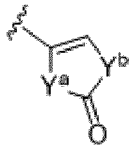
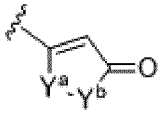
необязательно замещенный C_2-C_9 гетероциклил;

Z^a представляет собой O, S или NR^{Z2}; и

R^{Z2} представляет собой H или необязательно замещенный C_1-C_6 алкил.

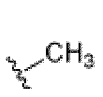
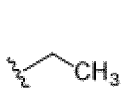
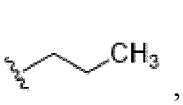
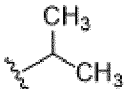
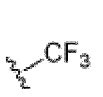
В некоторых вариантах осуществления изобретения R^{12a} представляет собой H.

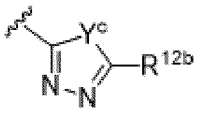
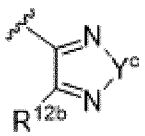
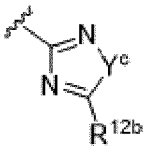
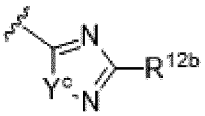
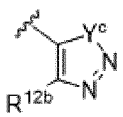
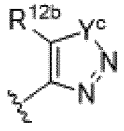
В некоторых вариантах осуществления изобретения Z^a представляет собой O.

В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой  или  .

В некоторых вариантах осуществления изобретения каждый из Y^a и Y^b представляет собой NR^{Y2}.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R^{Y2} представляет собой H, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил или необязательно замещенный C_3-C_{10} карбоциклил.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R^{Y2} представляет собой H,  ,  ,  ,  ,  ,  или  .

В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой  ,  ,  ,  ,  , или  ,

где

R^{12b} представляет собой H, галоген, CN, NO_2, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный C_2-C_6 алкенил, необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкил, необязательно замещенный C_2-C_6 гетероалкенил, необязательно замещенный C_3-C_{10} карбоциклил, необязательно замещенный C_2-C_9 гетероциклил, необязательно замещенный C_6-C_{10} арил, необязательно замещенный C_2-C_9 гетероарил, SH, OH или NH_2; и

Y^c представляет собой O, S или NR^{Y3};

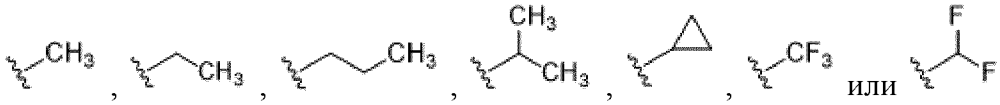
R^{Y3} представляет собой H, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкил, необязательно замещенный C_3-C_{10} карбоциклил или необязательно замещенный C_2-C_9 гетероциклил.

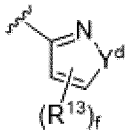
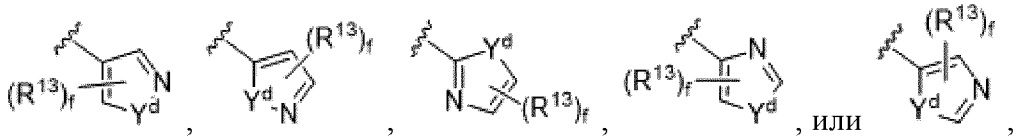
В некоторых вариантах осуществления изобретения R^{12b} представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления изобретения Y^c представляет собой NR^{Y3}.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R^{Y3} представляет собой H,

необязательно замещенный C_1-C_6 алкил или необязательно замещенный C_3-C_{10} карбоциклил.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R^{Y3} представляет собой H,  .

В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой  ,  .

где

f равно 0, 1 или 2;

каждый R^{13} независимо представляет собой галоген, CN, NO_2, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный C_2-C_6 алкенил, необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкил, необязательно замещенный C_2-C_6 гетероалкенил, необязательно замещенный C_3-C_{10} карбоциклил, необязательно замещенный C_2-C_9 гетероциклил, необязательно замещенный C_6-C_{10} арил, необязательно замещенный C_2-C_9 гетероарил, SH, OH или NH_2; и

Y^d представляет собой O, S или NR^{Y4};

R^{Y4} представляет собой H, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкил, необязательно замещенный C_3-C_{10} карбоциклил или необязательно замещенный C_2-C_9 гетероциклил.

В некоторых вариантах осуществления изобретения каждый R^{13} независимо представляет собой галоген, CN, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный C_2-C_6 алкен, необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкил, необязательно замещенный C_2-C_6 гетероалкенил, необязательно замещенный C_3-C_{10} карбоциклил, OH или NH_2.

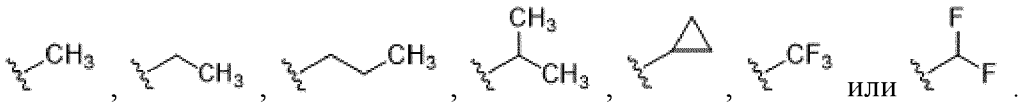
В некоторых вариантах осуществления изобретения каждый R^{13} независимо представляет собой галоген, CN или необязательно замещенный C_1-C_6 алкил.

В некоторых вариантах осуществления изобретения f равно 0 или 1. В некоторых вариантах осуществления изобретения f равно 0. В некоторых вариантах осуществления изобретения f равно 1.

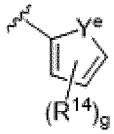
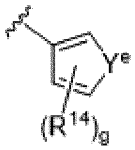
В некоторых вариантах осуществления изобретения Y^d представляет собой NR^{Y4}.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R^{Y4} представляет собой H, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил или необязательно замещенный C_3-C_{10} карбоциклил.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R^{Y4} представляет собой H,



В некоторых вариантах осуществления изобретения Y^d представляет собой O.

В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой  или  .

где

g равно 0, 1, 2, 3 или 4;

каждый R^{14} независимо представляет собой галоген, CN, NO_2, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный C_2-C_6 алкенил, необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкил, необязательно замещенный C_2-C_6 гетероалкенил, необязательно замещенный C_3-C_{10} карбоциклил, необязательно замещенный C_2-C_9 гетероциклил, необязательно замещенный C_6-C_{10} арил, необязательно замещенный C_2-C_9 гетероарил, SH, OH или NH_2;

Y^e представляет собой O, S или NR^{Y5}; и

R^{Y5} представляет собой H, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкил, необязательно замещенный C_3-C_{10} карбоциклил или необязательно замещенный C_2-C_9 гетероциклил.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R^{14} представляет собой галоген, CN, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный C_2-C_6 алкен, необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкил, необязательно замещенный C_2-C_6 гетероалкенил, необязательно замещенный C_3-C_{10} карбоциклил, OH или NH_2.

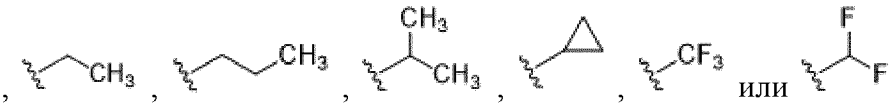
В некоторых вариантах осуществления изобретения R^{14} представляет собой галоген, CN или необязательно замещенный C_1-C_6 алкил.

В некоторых вариантах осуществления g равно 0, 1 или 2. В некоторых вариантах осуществления изобретения g равно 0. В некоторых вариантах осуществления изобретения g равно 1. В некоторых вариантах осуществления изобретения g равно 2.

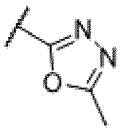
В некоторых вариантах осуществления изобретения Y^e представляет собой NR^{Y5}.

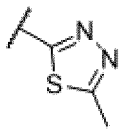
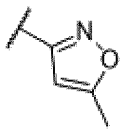
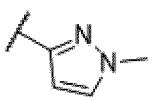
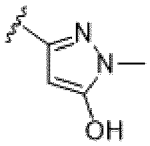
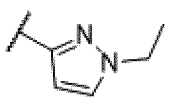
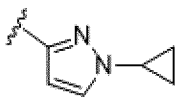
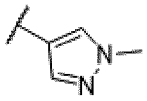
В некоторых вариантах осуществления изобретения R^{Y5} представляет собой H, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил или необязательно замещенный C_3-C_{10} карбоциклил.

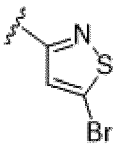
В некоторых вариантах осуществления изобретения R^{Y5} представляет собой 

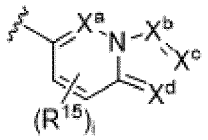


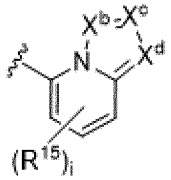
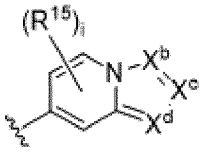
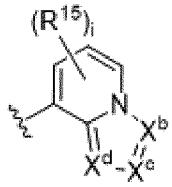
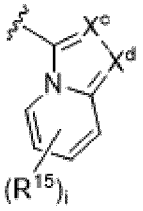
В некоторых вариантах осуществления изобретения Y^e представляет собой O. В некоторых вариантах осуществления изобретения Y^e представляет собой S.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R^2 представляет собой 

,  ,  ,  ,  ,  ,  , 

или  .

В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой  ,

 ,  ,  или  ,

где

каждый из X^a, X^b, X^c и X^d независимо представляет собой N или CR^{17};

каждый R^{17} независимо представляет собой галоген, CN, NO_2, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный C_2-C_6 алкен, необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкил, необязательно замещенный C_2-C_6 гетероалкенил, необязательно замещенный C_3-C_{10} карбоциклил, необязательно замещенный C_2-C_9 гетероциклил, необязательно замещенный C_6-C_{10} арил, необязательно замещенный C_2-C_9 гетероарил, SH, OH или NH_2;

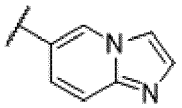
i равно 0, 1, 2 или 3; и

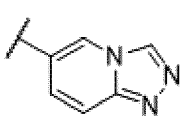
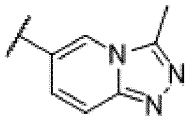
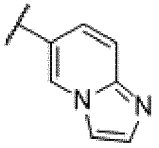
каждый R^{15} независимо представляет собой галоген, CN, NO_2, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный C_2-C_6 алкен, необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкил, необязательно замещенный C_2-C_6 гетероалкенил, необязательно замещенный C_3-C_{10} карбоциклил, необязательно замещенный C_2-C_9 гетероциклил, необязательно замещенный C_6-C_{10} арил, необязательно замещенный C_2-C_9 гетероарил, SH, OH или NH_2.

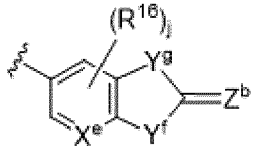
В некоторых вариантах осуществления изобретения каждый R^{15} независимо представляет собой галоген, CN, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный C_2-C_6 алкен, необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкил, SH, OH или NH_2.

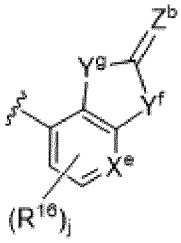
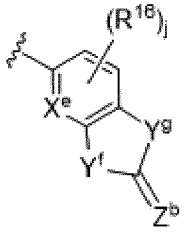
В некоторых вариантах осуществления изобретения i равно 0 или 1. В некоторых

вариантах осуществления изобретения i равно 0. В некоторых вариантах осуществления изобретения i равно 1.

В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой  ,

 ,  или  .

В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой  ,

 или  ,

где

X^e представляет собой N или CR^{18};

R^{18} независимо представляет собой галоген, CN, NO_2, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный C_2-C_6 алкен, необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкил, необязательно замещенный C_2-C_6 гетероалкенил, необязательно замещенный C_3-C_{10} карбоциклил, необязательно замещенный C_2-C_9 гетероциклил, необязательно замещенный C_6-C_{10} арил, необязательно замещенный C_2-C_9 гетероарил, SH, OH или NH_2;

j равно 0, 1 или 2;

каждый R^{16} независимо представляет собой галоген, CN, NO_2, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный C_2-C_6 алкен, необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкил, необязательно замещенный C_2-C_6 гетероалкенил, необязательно замещенный C_3-C_{10} карбоциклил, необязательно замещенный C_2-C_9 гетероциклил, необязательно замещенный C_6-C_{10} арил, необязательно замещенный C_2-C_9 гетероарил, SH, OH или NH_2;

каждый из Y^f и Y^g независимо представляет собой O, S или NR^{Y6};

R^{Y6} представляет собой H, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкил, необязательно замещенный C_3-C_{10} карбоциклил или необязательно замещенный C_2-C_9 гетероциклил;

Z^b представляет собой O, S или NR^{Z3}; и

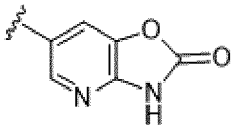
R^{Z3} представляет собой H или необязательно замещенный C_1-C_6 алкил.

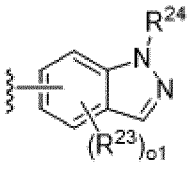
В некоторых вариантах осуществления изобретения каждый R^{16} независимо представляет собой галоген, CN, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, необязательно

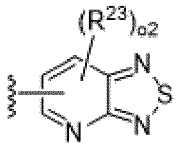
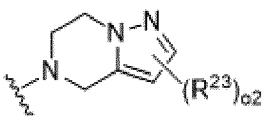
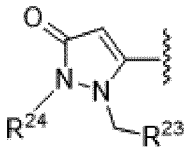
замещенный C_2-C_6 алкен, необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкил, SH, OH или NH_2.

В некоторых вариантах осуществления изобретения j равно 0 или 1. В некоторых вариантах осуществления изобретения j равно 0. В некоторых вариантах осуществления изобретения j равно 1.

В некоторых вариантах осуществления изобретения Z представляет собой O.

В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой  .

В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой  ,

 ,  или  ,

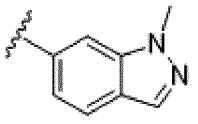
где

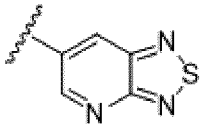
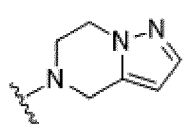
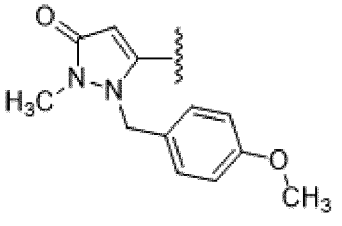
o1 равно 0, 1, 2 или 3;

o2 равно 0, 1 или 2;

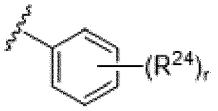
каждый R^{23} независимо представляет собой галоген, CN, NO_2, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный C_2-C_6 алкен, необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкил, необязательно замещенный C_2-C_6 гетероалкенил, необязательно замещенный C_3-C_{10} карбоциклил, необязательно замещенный C_2-C_9 гетероциклил, необязательно замещенный C_6-C_{10} арил, необязательно замещенный C_2-C_9 гетероарил, SH, OH или NH_2; и

R^{24} представляет собой H или необязательно замещенный C_1-C_6 алкил.

В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой  ,

 ,  или  .

В некоторых вариантах осуществления изобретения R^2 представляет собой необязательно замещенный C_6-C_{10} арил.

В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой  ,

где

r равно 0, 1, 2, 3 или 4; и

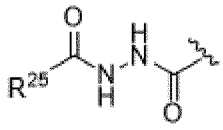
каждый R^{24} независимо представляет собой галоген, CN, NO_2, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный C_2-C_6 алкен, необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкил, необязательно замещенный C_2-C_6 гетероалкенил, необязательно замещенный C_3-C_{10} карбоциклил, необязательно замещенный C_2-C_9 гетероциклил, необязательно замещенный C_6-C_{10} арил, необязательно замещенный C_2-C_9 гетероарил, необязательно замещенный сульфон, SH, OH или NH_2.

В некоторых вариантах осуществления изобретения каждый R^{24} независимо представляет собой галоген, CN, NO_2, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный C_2-C_6 алкен, необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкил, необязательно замещенный C_2-C_6 гетероалкенил, необязательно замещенный C_3-C_{10} карбоциклил, необязательно замещенный C_2-C_9 гетероциклил, необязательно замещенный C_6-C_{10} арил, необязательно замещенный C_2-C_9 гетероарил, SH, OH или NH_2.

В некоторых вариантах осуществления изобретения каждый R^{24} независимо представляет собой галоген, CN, NO_2, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкил, SH, OH или NH_2.

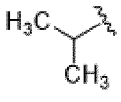
В некоторых вариантах осуществления r равно 0, 1 или 2. В некоторых вариантах осуществления r равно 0. В некоторых вариантах осуществления r равно 1. В некоторых вариантах осуществления r равно 2.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R^2 представляет собой необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкил.

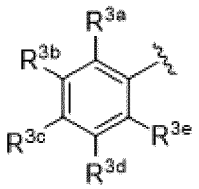
В некоторых вариантах осуществления изобретения R^2 представляет собой  , где R^{25}представляет собой необязательно замещенный C_1-C_6 алкил или необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкил.

В некоторых вариантах осуществления R^{25} представляет собой  .

В некоторых вариантах осуществления изобретения R^1 представляет собой необязательно замещенный C_1-C_6 алкил.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой  .

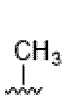
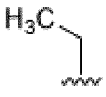
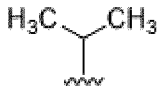
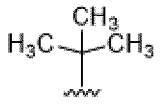
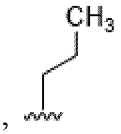
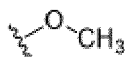
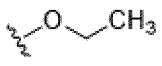
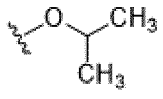
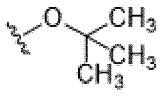
В некоторых вариантах осуществления изобретения R^1 представляет собой необязательно замещенный C_6-C_{10} арил.

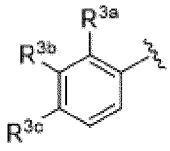
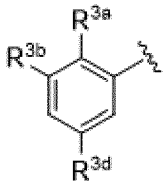
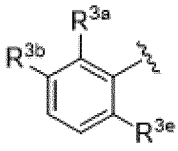
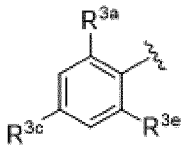
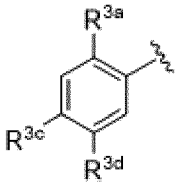
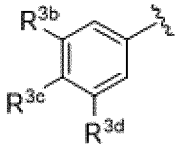
В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой  ,

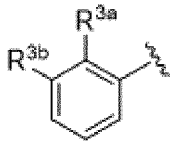
где

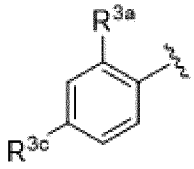
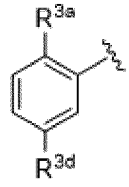
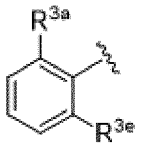
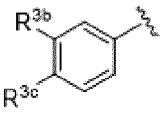
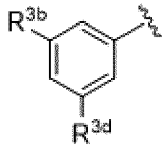
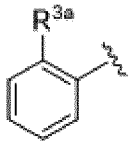
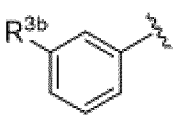
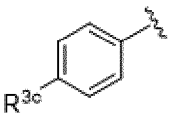
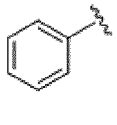
каждый из R^{3a}, R^{3b}, R^{3c}, R^{3d} и R^{3e} независимо представляет собой H, галоген, CN, NO_2, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный C_2-C_6 алкен, необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкил, необязательно замещенный C_2-C_6 гетероалкенил, необязательно замещенный C_3-C_{10} карбоциклил, необязательно замещенный C_2-C_9 гетероциклил, необязательно замещенный C_6-C_{10} арил, необязательно замещенный C_2-C_9 гетероарил, SH, OH или NH_2; или R^{3a} и R^{3b}, R^{3b} и R^{3c}, R^{3c} и R^{3d} или R^{3d} и R^{3e}, вместе с атомами, к которым они присоединены, соединяются с образованием необязательно замещенного C_3-C_{10} карбоциклила или необязательно замещенного C_2-C_9 гетероциклила.

В некоторых вариантах осуществления изобретения каждый из R^{3a}, R^{3b}, R^{3c}, R^{3d} и R^{3e} независимо представляет собой H, галоген, CN, NO_2, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкил, SH, OH или NH_2.

В некоторых вариантах осуществления изобретения каждый из R^{3a}, R^{3b}, R^{3c}, R^{3d} и R^{3e} независимо представляет собой H, F, Cl, Br, I, CN,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  или  .

В некоторых вариантах осуществления изобретения R^1 представляет собой  ,  ,  ,  ,  или  .

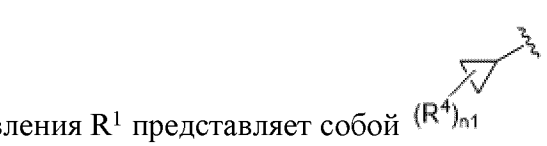
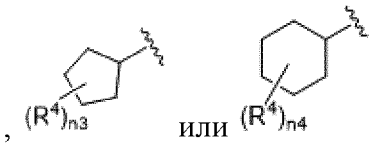
В некоторых вариантах осуществления изобретения R^1 представляет собой  ,

 ,  ,  ,  или  . В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой  ,  или  . В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой  .

В некоторых вариантах осуществления изобретения R^1 представляет собой фенил, 3-фтор-фенил, 4-фтор-фенил, 3-хлор-фенил, 4-хлор-фенил, 2-метокси-фенил, 3-метокси-фенил, 4-метокси-фенил, 3,4-ди-фтор-фенил, 3,4-дихлор-фенил, 3,5-ди-фтор-фенил, 3,5-дихлор-фенил, 3-хлор-4-фтор-фенил, 4-хлор-3-фтор-фенил, 3-хлор-4-нитрил-фенил, 3-нитрил-4-фтор-фенил, 3-трифторметил-фенил, 4-трифторметил-фенил, 3-бром-фенил, 3-циклопропил-фенил, 3-циано-5-фтор-фенил, 3-хлор-5-фтор-фенил, 3-хлор-5-циано-фенил, 3-хлор-5-метокси-фенил или 1,3-дигидроизобензофуран.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R^1 представляет собой необязательно замещенный C_3-C_{10} карбоциклил.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R^1 представляет собой необязательно замещенный C_3-C_{10} циклоалкил.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой  ,  или ,

где

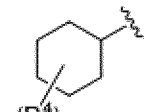
n1 равно 0, 1, 2 или 3;

n2 равно 0, 1, 2, 3 или 4;

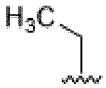
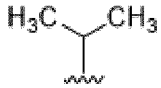
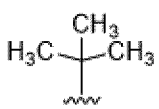
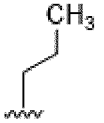
n3 равно 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

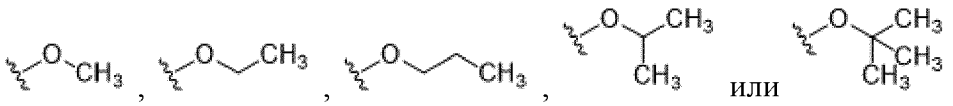
n4 равно 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6; и

каждый R^4 независимо представляет собой галоген, CN, NO_2, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный C_2-C_6 алкен, необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкил, необязательно замещенный C_2-C_6 гетероалкенил, необязательно замещенный C_3-C_{10} карбоциклил, необязательно замещенный C_2-C_9 гетероциклил, необязательно замещенный C_6-C_{10} арил, необязательно замещенный C_2-C_9 гетероарил, SH, OH или NH_2.

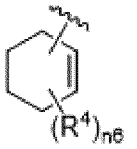
В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой  .

В некоторых вариантах осуществления изобретения каждый R^4 независимо представляет собой галоген, CN, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный C_2-C_6 алкен, необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкил, SH, OH или NH_2.

В некоторых вариантах осуществления изобретения каждый R^4 независимо представляет собой F, Cl, Br, I, CN,  ,  ,  ,  ,  ,



В некоторых вариантах осуществления изобретения R^1 представляет собой необязательно замещенный циклоалкенил.

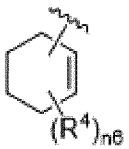
В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой  или  .

где

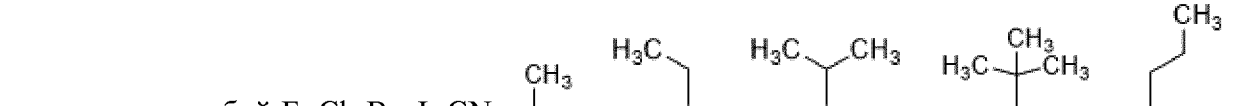
n5 равно 0, 1, 2, 3 или 4;

n6 равно 0, 1, 2, 3, 4 или 5; и

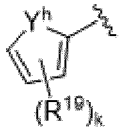
каждый R^4 независимо представляет собой галоген, CN, NO_2, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный C_2-C_6 алкен, необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкил, необязательно замещенный C_2-C_6 гетероалкенил, необязательно замещенный C_3-C_{10} карбоциклил, необязательно замещенный C_2-C_9 гетероциклил, необязательно замещенный C_6-C_{10} арил, необязательно замещенный C_2-C_9 гетероарил, SH, OH или NH_2.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой  .

В некоторых вариантах осуществления изобретения каждый R^4 независимо представляет собой галоген, CN, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный C_2-C_6 алкен, необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкил, SH, OH или NH_2.

В некоторых вариантах осуществления изобретения каждый R^4 независимо представляет собой F, Cl, Br, I, CN,  .

В некоторых вариантах осуществления изобретения R^1 представляет собой необязательно замещенный C_2-C_6 гетероарил.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой  ,

где k равно 0, 1, 2 или 3;

каждый R^{19} независимо представляет собой галоген, CN, NO_2, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный C_2-C_6 алкен, необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкил, необязательно замещенный C_2-C_6 гетероалкенил, необязательно замещенный C_3-C_{10} карбоциклил, необязательно замещенный C_2-C_9 гетероциклил, необязательно замещенный C_6-C_{10} арил, необязательно замещенный C_2-C_9 гетероарил, SH, OH или NH_2;

Y^h представляет собой O, S или NR^{Y7}; и

R^{Y7} представляет собой H, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкил, необязательно замещенный C_3-C_{10} карбоциклил или необязательно замещенный C_2-C_9 гетероциклил.

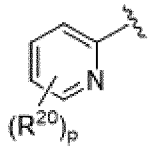
В некоторых вариантах осуществления изобретения каждый R^{19} независимо представляет собой галоген, CN, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный C_2-C_6 алкен, необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкил, SH, OH или NH_2.

В некоторых вариантах осуществления изобретения каждый R^{19} независимо представляет собой F, Cl, Br, I, CN или 

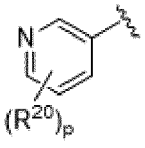
.

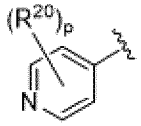
В некоторых вариантах осуществления изобретения Y^h представляет собой S.

В некоторых вариантах осуществления изобретения k равно 0 или 1. В некоторых вариантах осуществления изобретения k равно 0. В некоторых вариантах осуществления изобретения k равно 1.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой 

,



или 

,

где p равно 0, 1, 2, 3 или 4; и

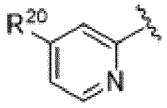
каждый R^{20} независимо представляет собой галоген, CN, NO_2, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный C_2-C_6 алкен, необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкил, необязательно замещенный C_2-C_6 гетероалкенил, необязательно замещенный C_3-C_{10} карбоциклил, необязательно замещенный C_2-C_9 гетероциклил, необязательно замещенный C_6-C_{10} арил, необязательно замещенный C_2-C_9 гетероарил, SH, OH или NH_2.

В некоторых вариантах осуществления изобретения каждый R^{20} независимо представляет собой галоген, CN, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный C_2-C_6 алкен, необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкил, SH, OH или NH_2.

В некоторых вариантах осуществления изобретения каждый R^{20} независимо

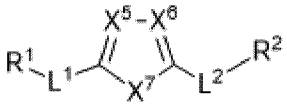
представляет собой F, Cl, Br, I, CN или  .

В некоторых вариантах осуществления p равно 0 или 1. В некоторых вариантах осуществления p равно 0. В некоторых вариантах осуществления p равно 1.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой  .

В некоторых вариантах осуществления изобретения R^1 представляет собой 5-хлорпиридин-3-ил, 5-трифторметил-пиридин-3-ил, 4-трифторметил-пиридин-2-ил, 5-фторпиридин-3-ил или 5-фторпиридин-3-ил.

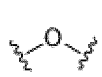
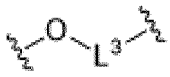
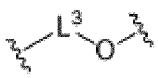
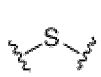
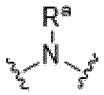
В одном аспекте в этом раскрытии представлено соединение, имеющее структуру **формулы II**:



Формула II,

где

R^1 представляет собой необязательно замещенный C_6-C_{10} арил, необязательно замещенный C_3-C_{10} карбоциклил, необязательно замещенный C_2-C_9 гетероарил или необязательно замещенный C_2-C_9 гетероциклил;

L^1 представляет собой необязательно замещенный C_1-C_6 алкилен, необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкилен, необязательно замещенный C_2-C_6 алкенилен, необязательно замещенный C_2-C_6 алкинилен, необязательно замещенный C_3-C_6 карбоциклилен,  ,  ,  ,  или  ;

R^a представляет собой H или необязательно замещенный C_1-C_6 алкил;

L^3 представляет собой необязательно замещенный C_2-C_9 гетероциклилен;

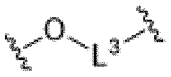
каждый из X^5 и X^6 независимо представляет собой N или CH;

X^7 представляет собой O, S или NR^b;

R^b представляет собой H, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкил, необязательно замещенный C_3-C_{10} карбоциклил или необязательно замещенный C_2-C_9 гетероциклил;

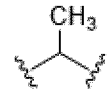
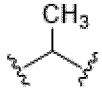
L^2 представляет собой необязательно замещенный C_1-C_6 алкилен или необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкилен; и R^2представляет собой необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкил, необязательно замещенный C_3-C_{10} карбоциклил, необязательно замещенный C_2-C_9 гетероциклил, необязательно замещенный C_6-C_{10} арил или необязательно замещенный C_2-C_9 гетероарил или его фармацевтически приемлемая соль.

В некоторых вариантах осуществления изобретения L^1 представляет собой необязательно замещенный C_1-C_6 алкилен, необязательно замещенный C_1-C_6

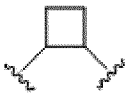
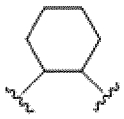
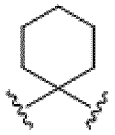
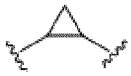
гетероалкилен, необязательно замещенный C_2-C_6 алкенилен, необязательно замещенный C_2-C_6 алкинилен, необязательно замещенный C_3-C_6 карбоциклилен,  , 

или  .

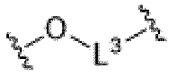
В некоторых вариантах осуществления изобретения L^1представляет собой необязательно замещенный C_1-C_6 алкилен, необязательно замещенный C_2-C_6 алкенилен или необязательно замещенный C_2-C_6 алкинилен.

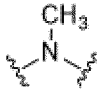
В некоторых вариантах осуществления изобретения L^1 представляет собой  ,  ,  ,  ,  ,  или  . В некоторых вариантах осуществления изобретения L^1 представляет собой  ,  ,  ,  или  . В некоторых вариантах осуществления изобретения L^1 представляет собой  .

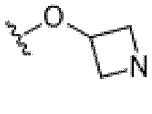
В некоторых вариантах осуществления изобретения L^1представляет собой необязательно замещенный C_3-C_6 карбоциклилен.

В некоторых вариантах осуществления изобретения L^1 представляет собой  ,  ,  ,  ,  ,  ,  или  . В некоторых вариантах осуществления изобретения L^1 представляет собой  или  .

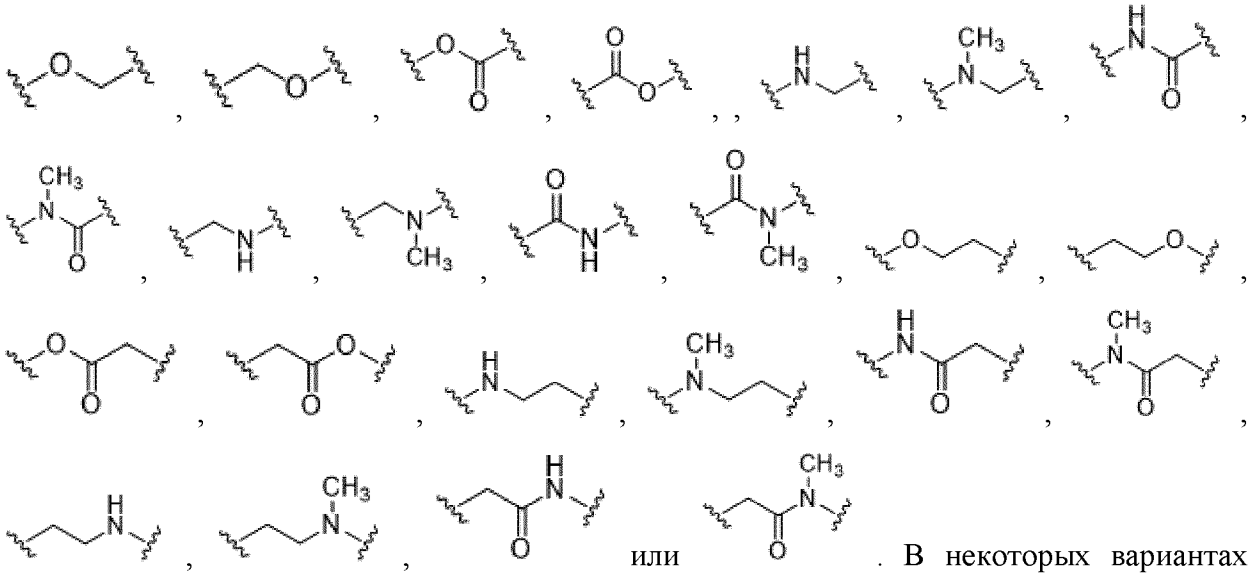
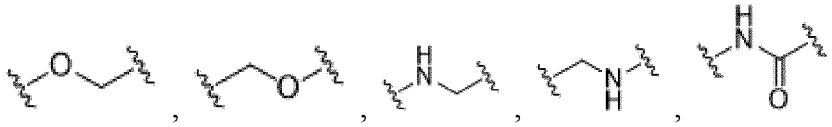
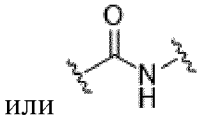
В некоторых вариантах осуществления изобретения L^1 представляет собой  .

В некоторых вариантах осуществления изобретения L^1 представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления изобретения L^1 представляет собой  .

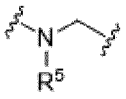
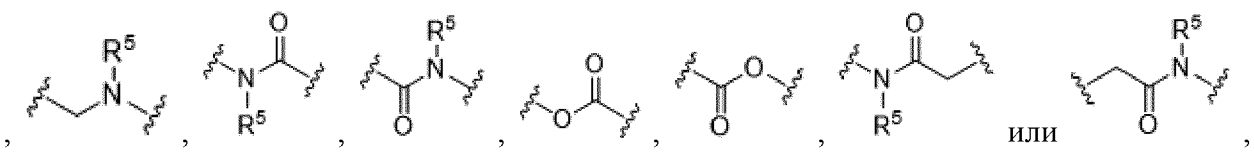
В некоторых вариантах осуществления изобретения L^1 представляет собой  или  .

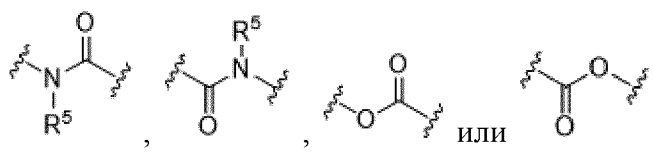
В некоторых вариантах осуществления изобретения L^1 представляет собой  .

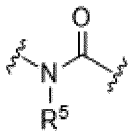
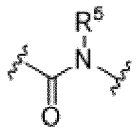
В некоторых вариантах осуществления изобретения L^1 представляет собой необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкилен.

В некоторых вариантах осуществления изобретения L^1 представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления L^1 представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления изобретения L^1 представляет собой  или  .

В некоторых вариантах осуществления изобретения L^2 представляет собой необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкил.

В некоторых вариантах осуществления изобретения L^2 представляет собой  .  , где R^5 представляет собой H или необязательно замещенный C_1-C_6 алкил.

В некоторых вариантах осуществления изобретения L^2 представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления L^2

представляет собой  или  .

В некоторых вариантах осуществления R^5 представляет собой H или CH_3. В некоторых вариантах осуществления R^5 представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления изобретения X^5 представляет собой CH. В некоторых вариантах осуществления изобретения X^5 представляет собой N.

В некоторых вариантах осуществления изобретения X^6 представляет собой CH. В некоторых вариантах осуществления изобретения X^6 представляет собой N.

В некоторых вариантах осуществления изобретения X^7 представляет собой S.

В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение имеет структуру **формулы IIa**:



Формула IIa;

или его фармацевтически приемлемая соль.

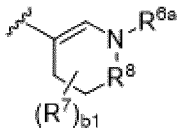
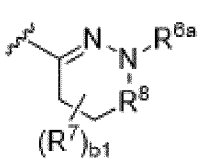
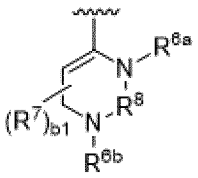
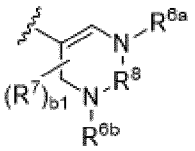
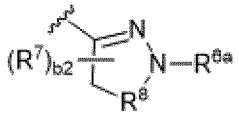
В некоторых вариантах осуществления изобретения R^2 представляет собой необязательно замещенный C_3-C_{10} карбоциклил, необязательно замещенный C_2-C_9 гетероциклил, необязательно замещенный C_6-C_{10} арил или необязательно замещенный C_2-C_9 гетероарил.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R^2 представляет собой необязательно замещенный C_2-C_9 гетероциклил, необязательно замещенный C_6-C_{10} арил или необязательно замещенный C_2-C_9 гетероарил.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R^2 представляет собой необязательно замещенный C_2-C_9 гетероциклил или необязательно замещенный C_2-C_9 гетероарил.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R^2 представляет собой необязательно замещенный C_2-C_9 гетероциклил.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R^2 представляет собой необязательно замещенный C_2-C_5 гетероциклил.

В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой  ,  ,  ,  или  ,

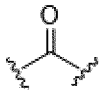
где b1 равно 0, 1, 2, 3 или 4;

b2 равно 0, 1 или 2;

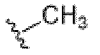
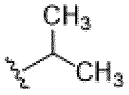
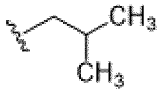
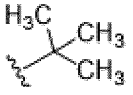
R^{6a} представляет собой H, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил или необязательно замещенный C_3-C_6 карбоциклил;

R^{6b} представляет собой H, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил или необязательно замещенный C_3-C_6 карбоциклил;

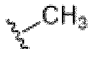
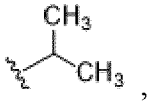
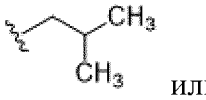
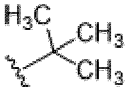
каждый R^7 независимо представляет собой галоген или необязательно замещенный C_1-C_6 алкил; и

R^8 представляет собой  или  .

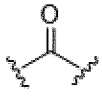
В некоторых вариантах осуществления изобретения R^{6a} представляет собой H или необязательно замещенный C_1-C_6 алкил.

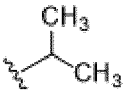
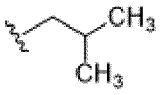
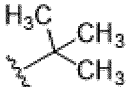
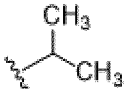
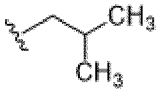
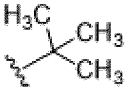
В некоторых вариантах осуществления изобретения R^{6a} представляет собой H,  ,  ,  ,  ,  или  . В некоторых вариантах осуществления изобретения R^{6a} представляет собой H или  .

В некоторых вариантах осуществления изобретения R^{6b} представляет собой H или необязательно замещенный C_1-C_6 алкил.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R^{6b} представляет собой H,  ,  ,  ,  ,  или  .

В некоторых вариантах осуществления изобретения R^{6b} представляет собой H или  .

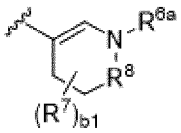
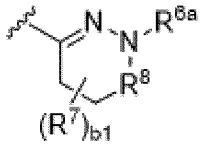
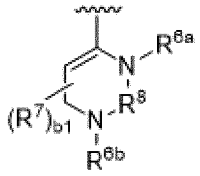
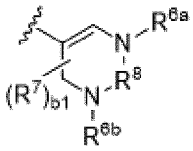
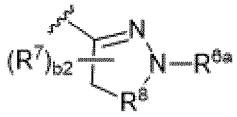
В некоторых вариантах осуществления R^8 представляет собой  .

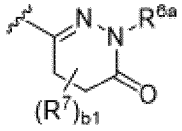
В некоторых вариантах осуществления изобретения каждый R^7 независимо представляет собой F, Cl, Br, I, , , ,  ,  или  . В некоторых вариантах осуществления изобретения каждый R^7 независимо представляет собой ,  , ,  ,  или  .

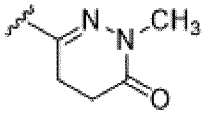
В некоторых вариантах осуществления изобретения b1 равно 0 или 1. В некоторых вариантах осуществления изобретения b1 равно 0. В некоторых вариантах осуществления

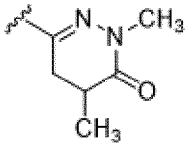
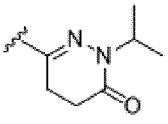
изобретения b1 равно 1.

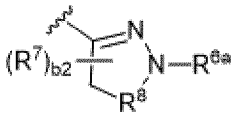
В некоторых вариантах осуществления изобретения b2 равно 0 или 1. В некоторых вариантах осуществления изобретения b2 равно 0. В некоторых вариантах осуществления изобретения b2 равно 1.

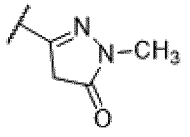
В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления изобретения  ,  . В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой  .

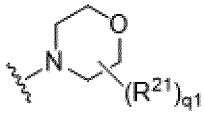
В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой  .

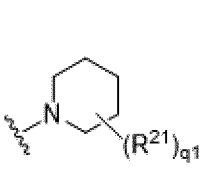
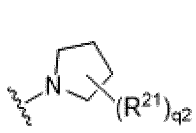
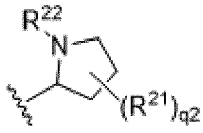
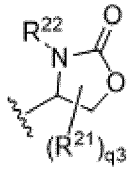
В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой  ,

 или  .

В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой  .

В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой  .

В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой  ,


где

q1 равно 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

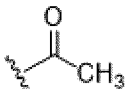
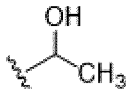
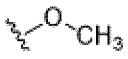
q2 равно 0, 1, 2, 3 или 4;

q3 равно 0, 1 или 2;

каждый R^{21} независимо представляет собой гидроксил, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил или необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкил; или две из групп R^{21}, взятые вместе с атомом углерода, к которому каждая из них присоединена, образуют необязательно замещенный C_3-C_{10} карбоциклил или необязательно замещенный C_2-C_9 гетероциклил; и

R^{22} представляет собой H или необязательно замещенный C_1-C_6 алкил.

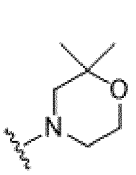
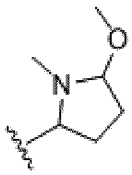
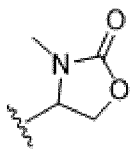
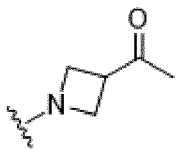
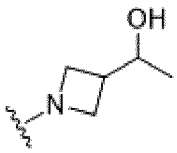
В некоторых вариантах осуществления каждый R^{21} независимо представляет собой

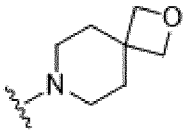


или

.

В некоторых вариантах осуществления R^{22} представляет собой H или


.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R^2 представляет собой

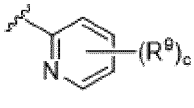






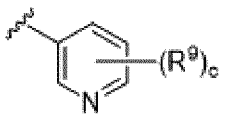
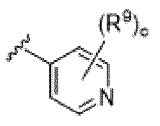
или

.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R^2 представляет собой необязательно замещенный C_2-C_9 гетероарил.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R^2 представляет собой необязательно замещенный C_2-C_5 гетероарил.

В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой


,

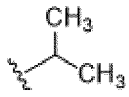
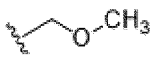
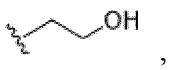
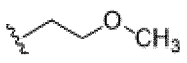
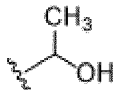
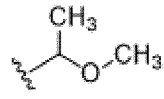
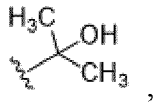
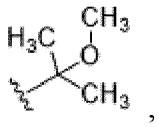
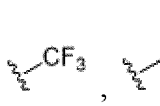
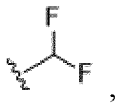
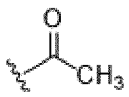
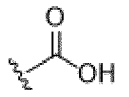
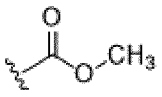
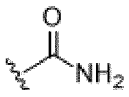
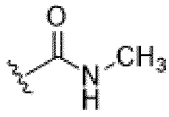
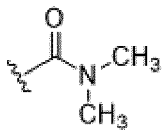
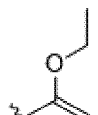
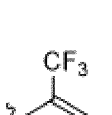
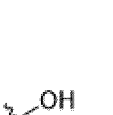
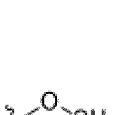
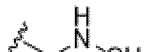
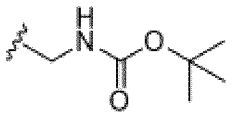
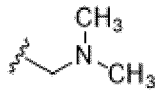
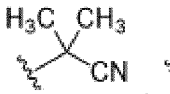
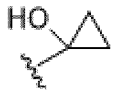

или

,

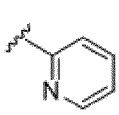
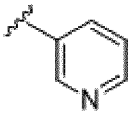
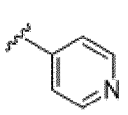
где

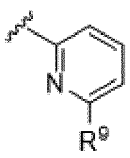
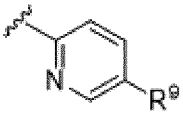
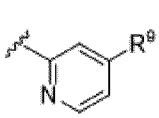
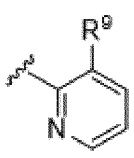
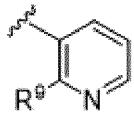
c равно 0, 1, 2, 3 или 4; и

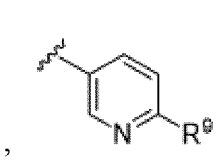
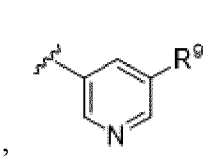
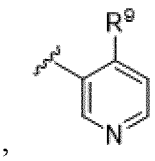
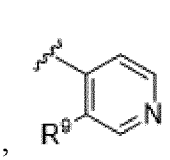
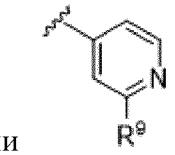
каждый R^9 независимо представляет собой галоген, CN, NO_2, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный C_2-C_6 алкенил, необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкил, необязательно замещенный C_2-C_6 гетероалкенил, необязательно замещенный C_3-C_{10} карбоциклил, необязательно замещенный C_2-C_9 гетероциклил, необязательно замещенный C_6-C_{10} арил, необязательно замещенный C_2-C_9 гетероарил, SH, OH или NH_2.

В некоторых вариантах осуществления изобретения каждый R^9 независимо представляет собой галоген, CN, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный C_2-C_6 алкен, необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкил, необязательно замещенный C_2-C_6 гетероалкенил, необязательно замещенный C_3-C_{10} карбоциклил, OH или NH_2.

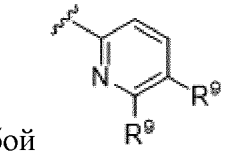
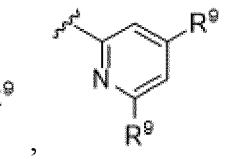
В некоторых вариантах осуществления изобретения каждый R^9 независимо представляет собой F, Cl, Br, I, CN,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , ,  ,  ,  ,  , ,  ,  ,  ,  ,  , или  .

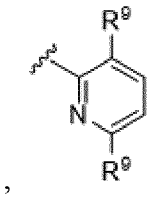
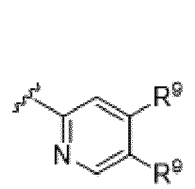
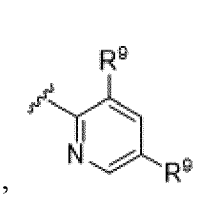
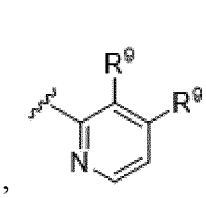
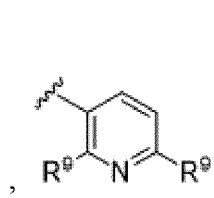
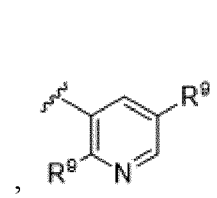
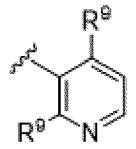
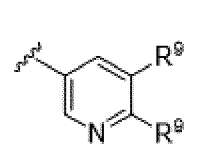
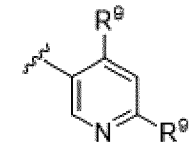
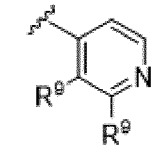
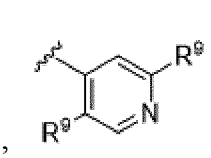
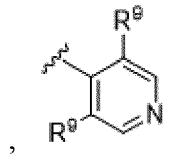
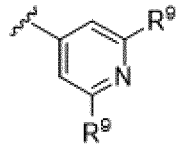
В некоторых вариантах осуществления с равно 0, 1 или 2. В некоторых вариантах осуществления изобретения с равно 0. В некоторых вариантах осуществления изобретения с равно 1. В некоторых вариантах осуществления изобретения с равно 2. В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой  ,  или  . В некоторых вариантах осуществления

R^2 представляет собой  ,  ,  ,  ,  .

. В некоторых вариантах осуществления изобретения R^2 представляет собой

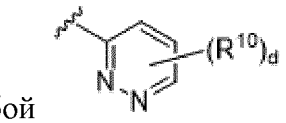



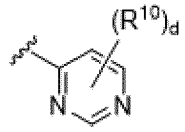
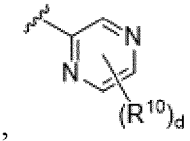
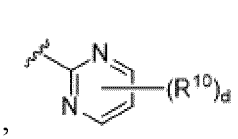
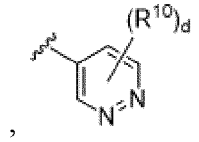














или

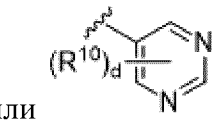
.

В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой


,

или


,

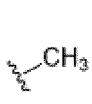
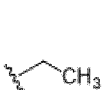
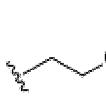
где

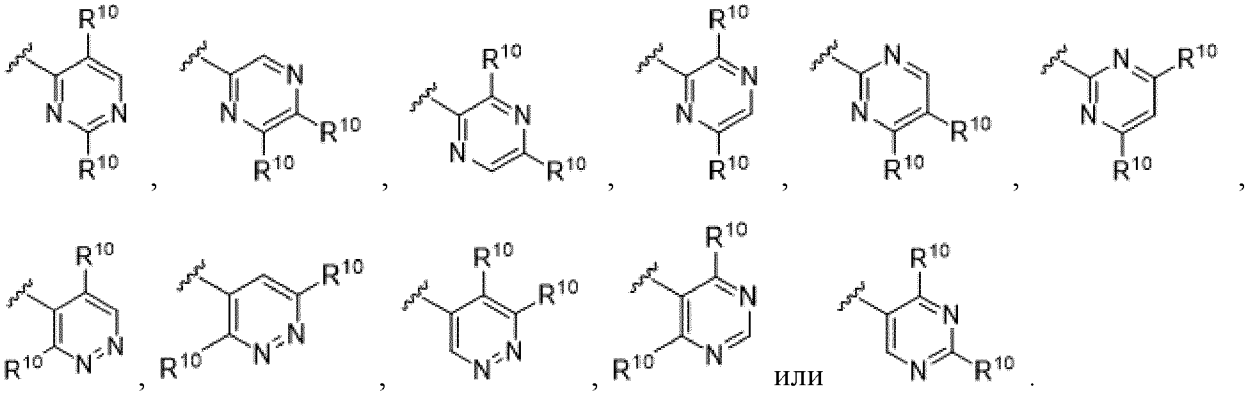
d равно 0, 1, 2 или 3; и

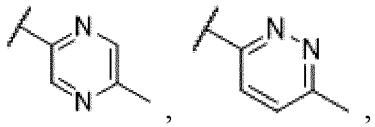
каждый R^{10} независимо представляет собой галоген, CN, NO_2, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный C_2-C_6 алкенил, необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкил, необязательно замещенный C_2-C_6 гетероалкенил, необязательно замещенный C_3-C_{10} карбоциклил, необязательно замещенный C_2-C_9 гетероциклил, необязательно замещенный C_6-C_{10} арил, необязательно замещенный C_2-C_9 гетероарил, SH, OH или NH_2.

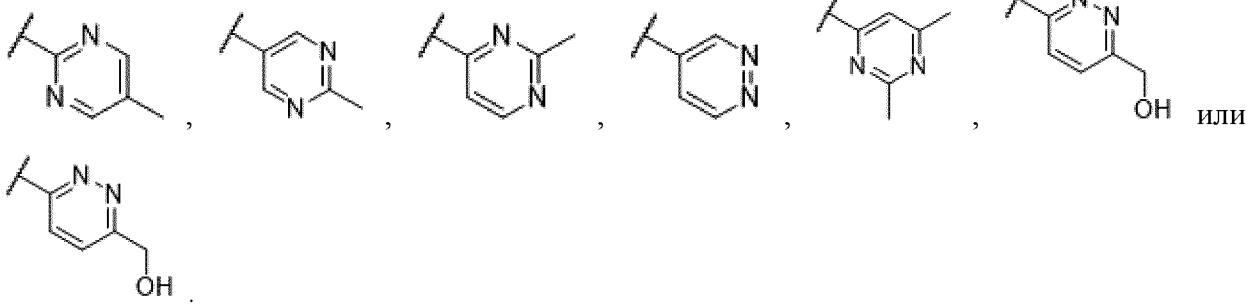
В некоторых вариантах осуществления изобретения каждый R^{10} независимо представляет собой галоген, CN, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный C_2-C_6 алкен, необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкил, необязательно замещенный C_2-C_6 гетероалкенил, необязательно замещенный C_3-C_{10} карбоциклил, OH или NH_2.

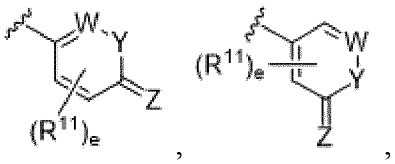
В некоторых вариантах осуществления изобретения каждый R^{10} независимо

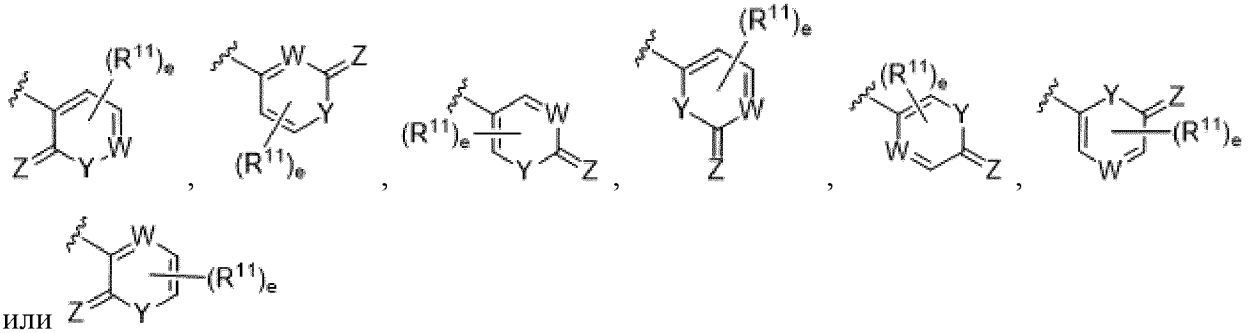
представляет собой F, Cl, Br, I, CN,  ,  , 



В некоторых вариантах осуществления изобретения R^2 



В некоторых вариантах осуществления изобретения R^2 



где

e равно 0, 1 или 2;

каждый R^{11} независимо представляет собой галоген, CN, NO_2, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный C_2-C_6 алкенил, необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкил, необязательно замещенный C_2-C_6 гетероалкенил, необязательно замещенный C_3-C_{10} карбоциклил, необязательно замещенный C_2-C_9 гетероциклил, необязательно замещенный C_6-C_{10} арил, необязательно замещенный C_2-C_9 гетероарил, SH, OH или NH_2.

W представляет собой CH или N;

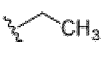
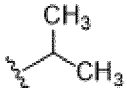
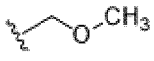
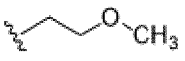
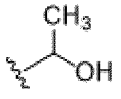
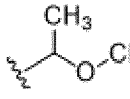
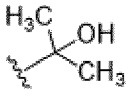
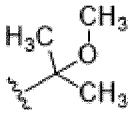
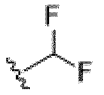
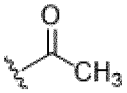
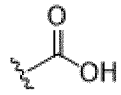
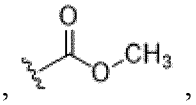
Y представляет собой O, S или NR^{Y1};

R^{Y1} представляет собой H, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкил, необязательно замещенный C_3-C_{10} карбоциклил или необязательно замещенный C_2-C_9 гетероциклил;

Z представляет собой O, S или NR^{Z1}; и

R^{Z1} представляет собой H или необязательно замещенный C_1-C_6 алкил.

В некоторых вариантах осуществления изобретения каждый R^{11} независимо представляет собой галоген, CN, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный C_2-C_6 алкен, необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкил, необязательно замещенный C_2-C_6 гетероалкенил, необязательно замещенный C_3-C_{10} карбоциклил, OH или NH_2.

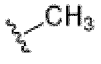
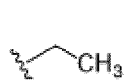
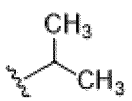
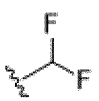
В некоторых вариантах осуществления изобретения каждый R^{11} независимо представляет собой F, Cl, Br, I, CN,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , ,  ,  ,  ,  , , , или .

В некоторых вариантах осуществления изобретения W представляет собой CH. В некоторых вариантах осуществления изобретения W представляет собой N.

В некоторых вариантах осуществления изобретения Y представляет собой NR^{Y1}.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R^{Y1} представляет собой H, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил или необязательно замещенный C_3-C_{10} карбоциклил.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R^{Y1} представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления изобретения R^{Y1} представляет собой необязательно замещенный C_1-C_6 алкил.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R^{Y1} представляет собой  ,  ,  или  .

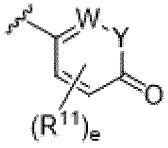
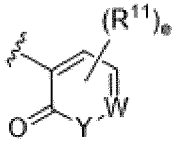
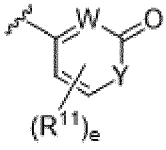
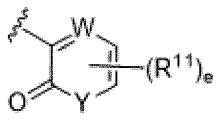
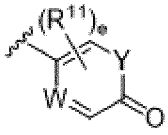
В некоторых вариантах осуществления изобретения R^{Y1} представляет собой необязательно замещенный C_3-C_{10} карбоциклил.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R^{Y1} представляет собой необязательно замещенный C_3-C_6 карбоциклил.

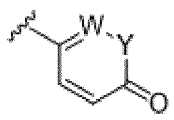
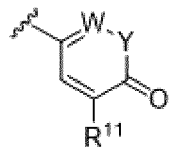
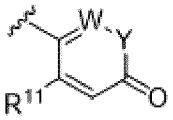
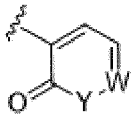
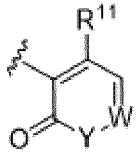
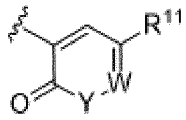
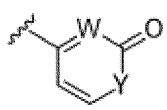
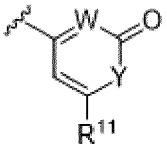
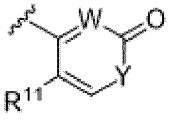
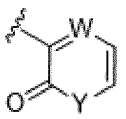
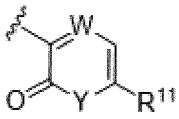
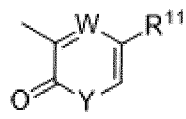
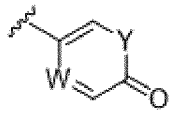
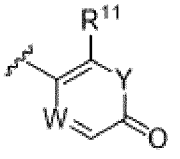
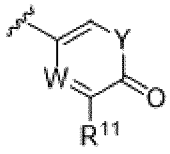
В некоторых вариантах осуществления R^{Y1} представляет собой  или 

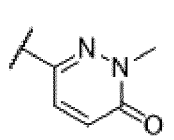
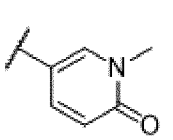
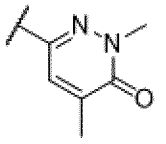
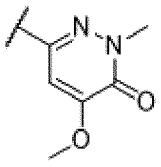
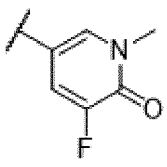
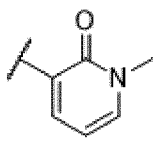
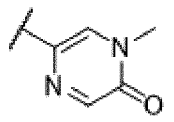
.

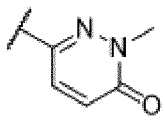
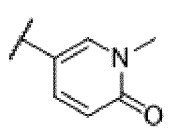
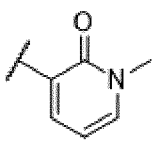
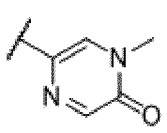
В некоторых вариантах осуществления изобретения Z представляет собой O.

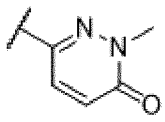
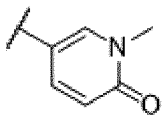
В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой  ,  ,  ,  или  .

В некоторых вариантах осуществления изобретения e равно 0 или 1. В некоторых вариантах осуществления изобретения e равно 0. В некоторых вариантах осуществления изобретения e равно 1.

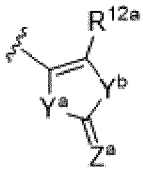
В некоторых вариантах осуществления изобретения R^2 представляет собой  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  или  .

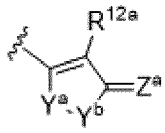
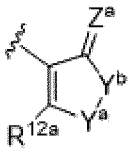
В некоторых вариантах осуществления изобретения R^2 представляет собой  ,  ,  ,  ,  ,  или  .

В некоторых вариантах осуществления изобретения R^2 представляет собой  ,  ,  или  .

В некоторых вариантах осуществления изобретения R^2  или 

.

В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой  ,

 или  ,

где

R^{12a} представляет собой H, галоген, CN, NO_2, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный C_2-C_6 алкенил, необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкил, необязательно замещенный C_2-C_6 гетероалкенил, необязательно замещенный C_3-C_{10} карбоциклил, необязательно замещенный C_2-C_9 гетероциклил, необязательно замещенный C_6-C_{10} арил, необязательно замещенный C_2-C_9 гетероарил, SH, OH или NH_2;

каждый из Y^a и Y^b независимо представляет собой O, S или NR^{Y2};

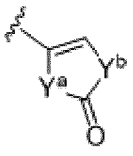
R^{Y2} представляет собой H, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкил, необязательно замещенный C_3-C_{10} карбоциклил или необязательно замещенный C_2-C_9 гетероциклил;

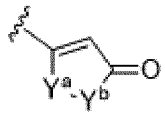
Z^a представляет собой O, S или NR^{Z2}; и

R^{Z2} представляет собой H или необязательно замещенный C_1-C_6 алкил.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R^{12a} представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления изобретения Z^a представляет собой O.

В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой  или

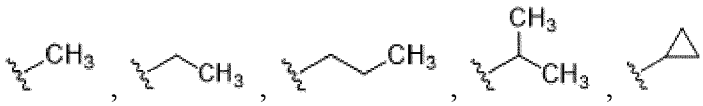


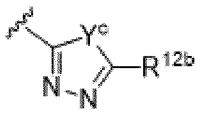
.

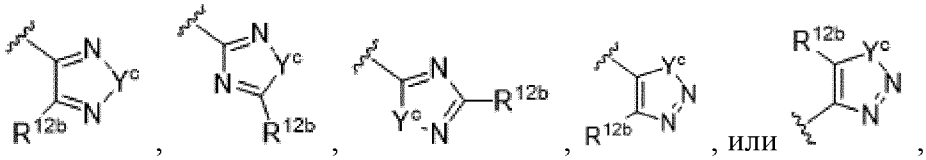
В некоторых вариантах осуществления изобретения каждый из Y^a и Y^b представляет собой NR^{Y2}.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R^{Y2} представляет собой H, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил или необязательно замещенный C_3-C_{10} карбоциклил.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R^{Y2} представляет собой H,



В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой  ,



где

R^{12b} представляет собой H, галоген, CN, NO_2, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный C_2-C_6 алкенил, необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкил, необязательно замещенный C_2-C_6 гетероалкенил, необязательно замещенный C_3-C_{10} карбоциклил, необязательно замещенный C_2-C_9 гетероциклил, необязательно замещенный C_6-C_{10} арил, необязательно замещенный C_2-C_9 гетероарил, SH, OH или NH_2; и

Y^c представляет собой O, S или NR^{Y3};

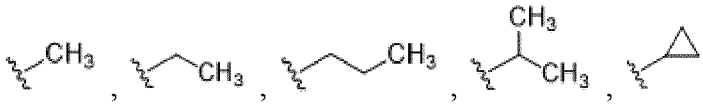
R^{Y3} представляет собой H, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкил, необязательно замещенный C_3-C_{10} карбоциклил или необязательно замещенный C_2-C_9 гетероциклил.

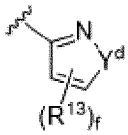
В некоторых вариантах осуществления изобретения R^{12b} представляет собой H.

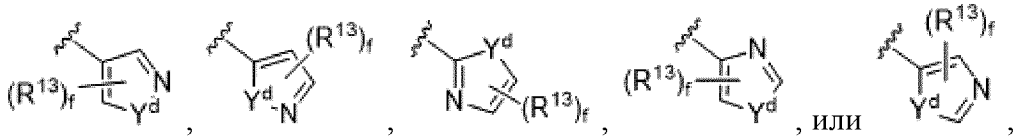
В некоторых вариантах осуществления изобретения Y^c представляет собой NR^{Y3}.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R^{Y3} представляет собой H, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил или необязательно замещенный C_3-C_{10} карбоциклил.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R^{Y3} представляет собой H,



В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой  ,



где

f равно 0, 1 или 2;

каждый R^{13} независимо представляет собой галоген, CN, NO_2, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный C_2-C_6 алкенил, необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкил, необязательно замещенный C_2-C_6 гетероалкенил,

необязательно замещенный C_3-C_{10} карбоциклил, необязательно замещенный C_2-C_9 гетероциклил, необязательно замещенный C_6-C_{10} арил, необязательно замещенный C_2-C_9 гетероарил, SH, OH или NH_2; и

Y^d представляет собой O, S или NR^{Y4};

R^{Y4} представляет собой H, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкил, необязательно замещенный C_3-C_{10} карбоциклил или необязательно замещенный C_2-C_9 гетероциклил.

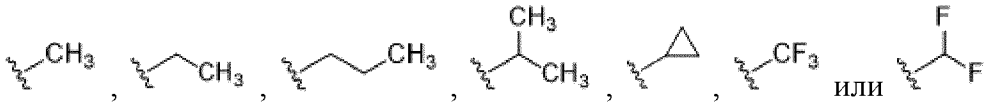
В некоторых вариантах осуществления изобретения каждый R^{13} независимо представляет собой галоген, CN, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный C_2-C_6 алкен, необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкил, необязательно замещенный C_2-C_6 гетероалкенил, необязательно замещенный C_3-C_{10} карбоциклил, OH или NH_2.

В некоторых вариантах осуществления изобретения каждый R^{13} независимо представляет собой галоген, CN или необязательно замещенный C_1-C_6 алкил.

В некоторых вариантах осуществления изобретения f равно 0 или 1. В некоторых вариантах осуществления изобретения f равно 0. В некоторых вариантах осуществления изобретения f равно 1.

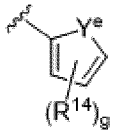
В некоторых вариантах осуществления изобретения Y^d представляет собой NR^{Y4}.

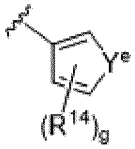
В некоторых вариантах осуществления изобретения R^{Y4} представляет собой H, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил или необязательно замещенный C_3-C_{10} карбоциклил.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R^{Y4} представляет собой H, 

.

В некоторых вариантах осуществления изобретения Y^d представляет собой O.

В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой 

или 

.

где

g равно 0, 1, 2, 3 или 4;

каждый R^{14} независимо представляет собой галоген, CN, NO_2, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный C_2-C_6 алкенил, необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкил, необязательно замещенный C_2-C_6 гетероалкенил, необязательно замещенный C_3-C_{10} карбоциклил, необязательно замещенный C_2-C_9 гетероциклил, необязательно замещенный C_6-C_{10} арил, необязательно замещенный C_2-C_9

гетероарил, SH, OH или NH_2;

Y^e представляет собой O, S или NR^{Y5}; и

R^{Y5} представляет собой H, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкил, необязательно замещенный C_3-C_{10} карбоциклил или необязательно замещенный C_2-C_9 гетероциклил.

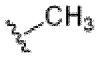
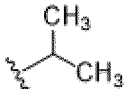
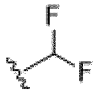
В некоторых вариантах осуществления изобретения R^{14} представляет собой галоген, CN, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный C_2-C_6 алкен, необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкил, необязательно замещенный C_2-C_6 гетероалкенил, необязательно замещенный C_3-C_{10} карбоциклил, OH или NH_2.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R^{14} представляет собой галоген, CN или необязательно замещенный C_1-C_6 алкил.

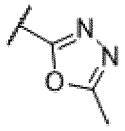
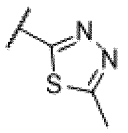
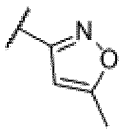
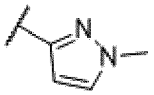
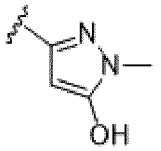
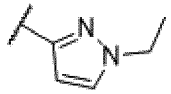
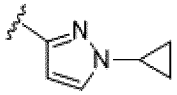
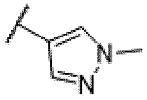
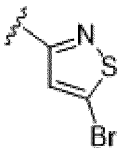
В некоторых вариантах осуществления g равно 0, 1 или 2. В некоторых вариантах осуществления изобретения g равно 0. В некоторых вариантах осуществления изобретения g равно 1. В некоторых вариантах осуществления изобретения g равно 2.

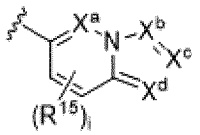
В некоторых вариантах осуществления изобретения Y^e представляет собой NR^{Y5}.

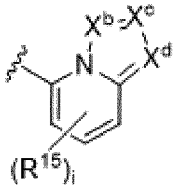
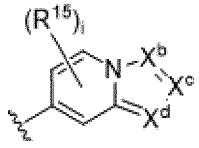
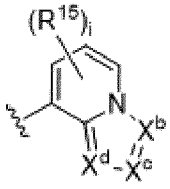
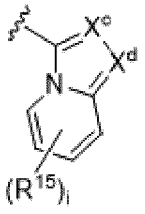
В некоторых вариантах осуществления изобретения R^{Y5} представляет собой H, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил или необязательно замещенный C_3-C_{10} карбоциклил.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R^{Y5} представляет собой  ,  ,  ,  ,  ,  или  .

В некоторых вариантах осуществления изобретения Y^e представляет собой O. В некоторых вариантах осуществления изобретения Y^e представляет собой S.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R^2 представляет собой  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  или .

В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой  ,

 ,  ,  или  ,

где

каждый из X^a, X^b, X^c и X^d независимо представляет собой N или CR^{17};

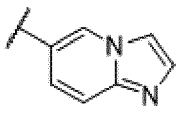
каждый R^{17} независимо представляет собой галоген, CN, NO_2, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный C_2-C_6 алкен, необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкил, необязательно замещенный C_2-C_6 гетероалкенил, необязательно замещенный C_3-C_{10} карбоциклил, необязательно замещенный C_2-C_9 гетероциклил, необязательно замещенный C_6-C_{10} арил, необязательно замещенный C_2-C_9 гетероарил, SH, OH или NH_2;

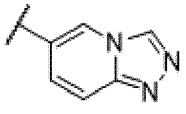
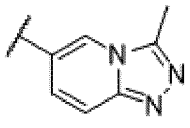
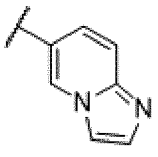
i равно 0, 1, 2 или 3; и

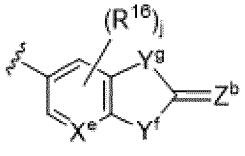
каждый R^{15} независимо представляет собой галоген, CN, NO_2, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный C_2-C_6 алкен, необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкил, необязательно замещенный C_2-C_6 гетероалкенил, необязательно замещенный C_3-C_{10} карбоциклил, необязательно замещенный C_2-C_9 гетероциклил, необязательно замещенный C_6-C_{10} арил, необязательно замещенный C_2-C_9 гетероарил, SH, OH или NH_2.

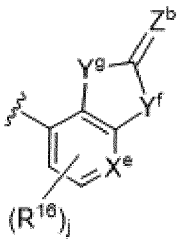
В некоторых вариантах осуществления изобретения каждый R^{15} независимо представляет собой галоген, CN, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный C_2-C_6 алкен, необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкил, SH, OH или NH_2.

В некоторых вариантах осуществления изобретения i равно 0 или 1. В некоторых вариантах осуществления изобретения i равно 0. В некоторых вариантах осуществления изобретения i равно 1.

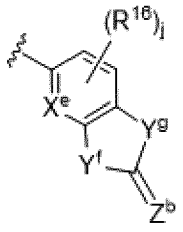
В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой  ,

 ,  или  .

В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой  ,



или



,

где

X^e представляет собой N или CR^{18};

R^{18} независимо представляет собой галоген, CN, NO_2, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный C_2-C_6 алкен, необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкил, необязательно замещенный C_2-C_6 гетероалкенил, необязательно замещенный C_3-C_{10} карбоциклил, необязательно замещенный C_2-C_9 гетероциклил, необязательно замещенный C_6-C_{10} арил, необязательно замещенный C_2-C_9 гетероарил, SH, OH или NH_2;

j равно 0, 1 или 2;

каждый R^{16} независимо представляет собой галоген, CN, NO_2, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный C_2-C_6 алкен, необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкил, необязательно замещенный C_2-C_6 гетероалкенил, необязательно замещенный C_3-C_{10} карбоциклил, необязательно замещенный C_2-C_9 гетероциклил, необязательно замещенный C_6-C_{10} арил, необязательно замещенный C_2-C_9 гетероарил, SH, OH или NH_2;

каждый из Y^f и Y^g независимо представляет собой O, S или NR^{Y6};

R^{Y6} представляет собой H, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкил, необязательно замещенный C_3-C_{10} карбоциклил или необязательно замещенный C_2-C_9 гетероциклил;

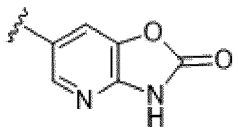
Z^b представляет собой O, S или NR^{Z3}; и

R^{Z3} представляет собой H или необязательно замещенный C_1-C_6 алкил.

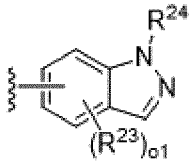
В некоторых вариантах осуществления изобретения каждый R^{16} независимо представляет собой галоген, CN, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный C_2-C_6 алкен, необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкил, SH, OH или NH_2.

В некоторых вариантах осуществления изобретения j равно 0 или 1. В некоторых вариантах осуществления изобретения j равно 0. В некоторых вариантах осуществления изобретения j равно 1.

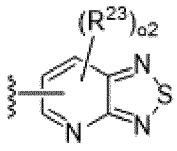
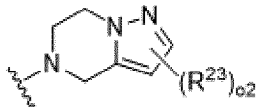
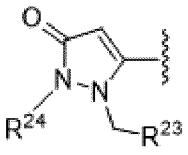
В некоторых вариантах осуществления изобретения Z представляет собой O.

В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой 

.

В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой 

,



или  ,

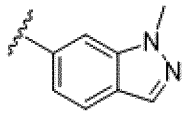
где

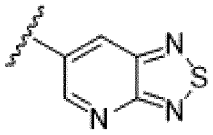
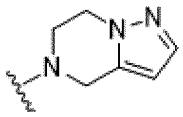
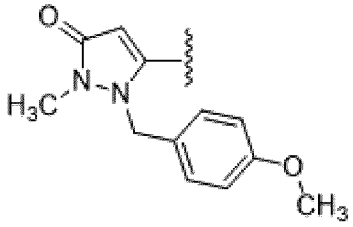
o1 равно 0, 1, 2 или 3;

o2 равно 0, 1 или 2;

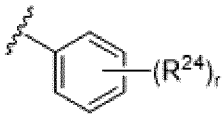
каждый R^{23} независимо представляет собой галоген, CN, NO_2, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный C_2-C_6 алкен, необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкил, необязательно замещенный C_2-C_6 гетероалкенил, необязательно замещенный C_3-C_{10} карбоциклил, необязательно замещенный C_2-C_9 гетероциклил, необязательно замещенный C_6-C_{10} арил, необязательно замещенный C_2-C_9 гетероарил, SH, OH или NH_2; и

R^{24} представляет собой H или необязательно замещенный C_1-C_6 алкил.

В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой  ,



или  .

В некоторых вариантах осуществления изобретения R^2 представляет собой необязательно замещенный C_6-C_{10} арил.

В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой  ,

где

r равно 0, 1, 2, 3 или 4; и

каждый R^{24} независимо представляет собой галоген, CN, NO_2, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный C_2-C_6 алкен, необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкил, необязательно замещенный C_2-C_6 гетероалкенил, необязательно замещенный C_3-C_{10} карбоциклил, необязательно замещенный C_2-C_9 гетероциклил, необязательно замещенный C_6-C_{10} арил, необязательно замещенный C_2-C_9 гетероарил, необязательно замещенный сульфон, SH, OH или NH_2.

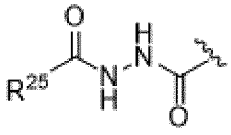
В некоторых вариантах осуществления изобретения каждый R^{24} независимо представляет собой галоген, CN, NO_2, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный C_2-C_6 алкен, необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкил, необязательно замещенный C_2-C_6 гетероалкенил, необязательно замещенный C_3-C_{10} карбоциклил, необязательно замещенный C_2-C_9 гетероциклил, необязательно замещенный

C_6-C_{10} арил, необязательно замещенный C_2-C_9 гетероарил, SH, OH или NH_2.

В некоторых вариантах осуществления изобретения каждый R^{24} независимо представляет собой галоген, CN, NO_2, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкил, SH, OH или NH_2.

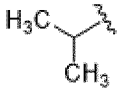
В некоторых вариантах осуществления r равно 0, 1 или 2. В некоторых вариантах осуществления r равно 0. В некоторых вариантах осуществления r равно 1. В некоторых вариантах осуществления r равно 2.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R^2 представляет собой необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкил.

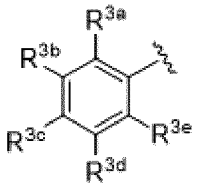
В некоторых вариантах осуществления изобретения R^2 представляет собой  , где R^{25}представляет собой необязательно замещенный C_1-C_6 алкил или необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкил.

В некоторых вариантах осуществления R^{25} представляет собой  .

В некоторых вариантах осуществления изобретения R^1 представляет собой необязательно замещенный C_1-C_6 алкил.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой  .

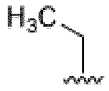
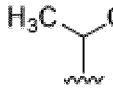
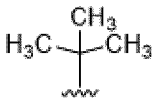
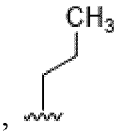
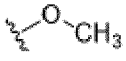
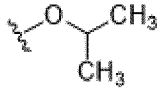
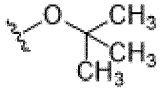
В некоторых вариантах осуществления изобретения R^1 представляет собой необязательно замещенный C_6-C_{10} арил.

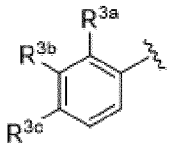
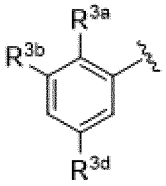
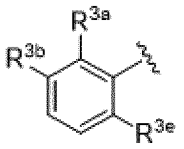
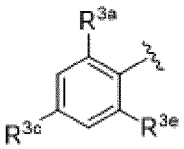
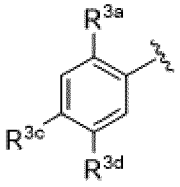
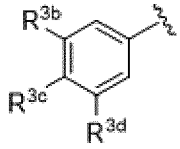
В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой  ,

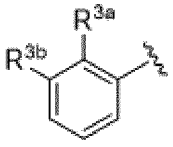
где

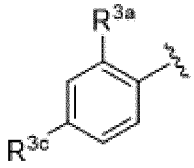
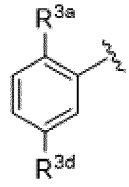
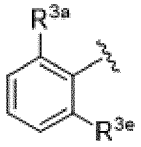
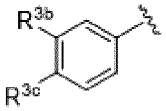
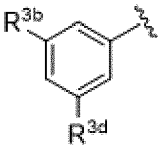
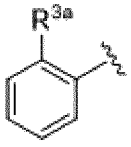
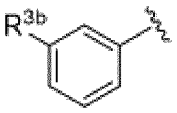
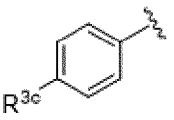
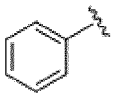
каждый из R^{3a}, R^{3b}, R^{3c}, R^{3d} и R^{3e} независимо представляет собой H, галоген, CN, NO_2, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный C_2-C_6 алкен, необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкил, необязательно замещенный C_2-C_6 гетероалкенил, необязательно замещенный C_3-C_{10} карбоциклил, необязательно замещенный C_2-C_9 гетероциклил, необязательно замещенный C_6-C_{10} арил, необязательно замещенный C_2-C_9 гетероарил, SH, OH или NH_2; или R^{3a} и R^{3b}, R^{3b} и R^{3c}, R^{3c} и R^{3d} или R^{3d} и R^{3e}, вместе с атомами, к которым они присоединены, соединяются с образованием необязательно замещенного C_3-C_{10} карбоциклила или необязательно замещенного C_2-C_9 гетероциклила.

В некоторых вариантах осуществления изобретения каждый из R^{3a}, R^{3b}, R^{3c}, R^{3d} и R^{3e} независимо представляет собой H, галоген, CN, NO_2, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкил, SH, OH или NH_2.

В некоторых вариантах осуществления изобретения каждый из R^{3a}, R^{3b}, R^{3c}, R^{3d} и R^{3e} независимо представляет собой H, F, Cl, Br, I, CN,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  или  .

В некоторых вариантах осуществления изобретения R^1 представляет собой  ,  ,  ,  ,  или  .

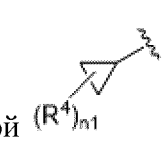
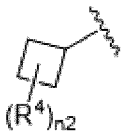
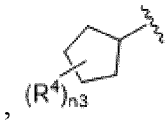
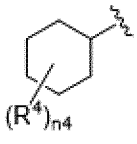
В некоторых вариантах осуществления изобретения R^1 представляет собой  ,

 ,  ,  ,  или  . В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой  ,  или  . В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой  .

В некоторых вариантах осуществления изобретения R^1 представляет собой фенил, 3-фтор-фенил, 4-фтор-фенил, 3-хлор-фенил, 4-хлор-фенил, 2-метокси-фенил, 3-метокси-фенил, 4-метокси-фенил, 3,4-ди-фтор-фенил, 3,4-дихлор-фенил, 3,5-ди-фтор-фенил, 3,5-дихлор-фенил, 3-хлор-4-фтор-фенил, 4-хлор-3-фтор-фенил, 3-хлор-4-нитрил-фенил, 3-нитрил-4-фтор-фенил, 3-трифторметил-фенил, 4-трифторметил-фенил, 3-бром-фенил, 3-циклопропил-фенил, 3-циано-5-фтор-фенил, 3-хлор-5-фтор-фенил, 3-хлор-5-циано-фенил, 3-хлор-5-метокси-фенил или 1,3-дигидроизобензофуран.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R^1 представляет собой необязательно замещенный C_3-C_{10} карбоциклил.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R^1 представляет собой необязательно замещенный C_3-C_{10} циклоалкил.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой  ,  ,  или  ,

где

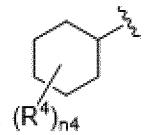
n1 равно 0, 1, 2 или 3;

n2 равно 0, 1, 2, 3 или 4;

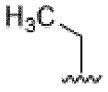
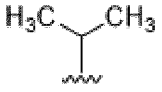
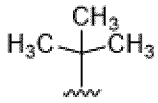
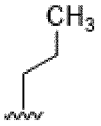
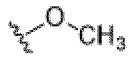
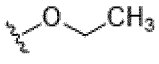
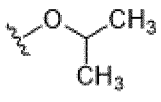
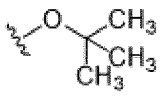
n3 равно 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

n4 равно 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6; и

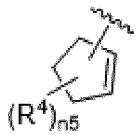
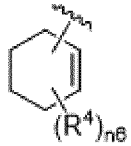
каждый R^4 независимо представляет собой галоген, CN, NO_2, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный C_2-C_6 алкен, необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкил, необязательно замещенный C_2-C_6 гетероалкенил, необязательно замещенный C_3-C_{10} карбоциклил, необязательно замещенный C_2-C_9 гетероциклил, необязательно замещенный C_6-C_{10} арил, необязательно замещенный C_2-C_9 гетероарил, SH, OH или NH_2.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой  .

В некоторых вариантах осуществления изобретения каждый R^4 независимо представляет собой галоген, CN, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный C_2-C_6 алкен, необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкил, SH, OH или NH_2.

В некоторых вариантах осуществления изобретения каждый R^4 независимо представляет собой F, Cl, Br, I, CN,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  или  .

В некоторых вариантах осуществления изобретения R^1 представляет собой необязательно замещенный циклоалкенил.

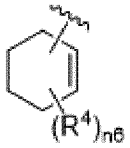
В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой  или  .

где

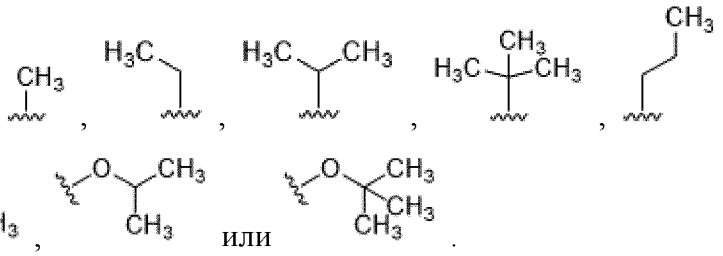
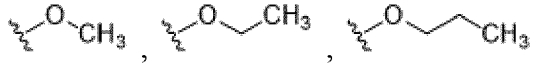
n5 равно 0, 1, 2, 3 или 4;

n6 равно 0, 1, 2, 3, 4 или 5; и

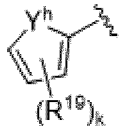
каждый R^4 независимо представляет собой галоген, CN, NO_2, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный C_2-C_6 алкен, необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкил, необязательно замещенный C_2-C_6 гетероалкенил, необязательно замещенный C_3-C_{10} карбоциклил, необязательно замещенный C_2-C_9 гетероциклил, необязательно замещенный C_6-C_{10} арил, необязательно замещенный C_2-C_9 гетероарил, SH, OH или NH_2.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой  .

В некоторых вариантах осуществления изобретения каждый R^4 независимо представляет собой галоген, CN, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный C_2-C_6 алкен, необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкил, SH, OH или NH_2.

В некоторых вариантах осуществления изобретения каждый R^4 независимо представляет собой F, Cl, Br, I, CN,  ,  , или .

В некоторых вариантах осуществления изобретения R^1 представляет собой необязательно замещенный C_2-C_6 гетероарил.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой  ,

где k равно 0, 1, 2 или 3;

каждый R^{19} независимо представляет собой галоген, CN, NO_2, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный C_2-C_6 алкен, необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкил, необязательно замещенный C_2-C_6 гетероалкенил, необязательно замещенный C_3-C_{10} карбоциклил, необязательно замещенный C_2-C_9 гетероциклил, необязательно замещенный C_6-C_{10} арил, необязательно замещенный C_2-C_9 гетероарил, SH, OH или NH_2;

Y^h представляет собой O, S или NR^{Y7}; и

R^{Y7} представляет собой H, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкил, необязательно замещенный C_3-C_{10} карбоциклил или необязательно замещенный C_2-C_9 гетероциклил.

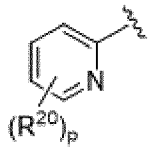
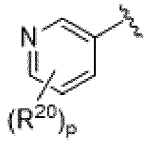
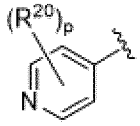
В некоторых вариантах осуществления изобретения каждый R^{19} независимо

представляет собой галоген, CN, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный C_2-C_6 алкен, необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкил, SH, OH или NH_2.

В некоторых вариантах осуществления изобретения каждый R^{19} независимо представляет собой F, Cl, Br, I, CN или  .

В некоторых вариантах осуществления изобретения Y^h представляет собой S.

В некоторых вариантах осуществления изобретения k равно 0 или 1. В некоторых вариантах осуществления изобретения k равно 0. В некоторых вариантах осуществления изобретения k равно 1.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой  ,  или  ,

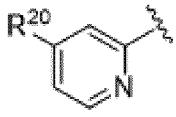
где p равно 0, 1, 2, 3 или 4; и

каждый R^{20} независимо представляет собой галоген, CN, NO_2, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный C_2-C_6 алкен, необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкил, необязательно замещенный C_2-C_6 гетероалкенил, необязательно замещенный C_3-C_{10} карбоциклил, необязательно замещенный C_2-C_9 гетероциклил, необязательно замещенный C_6-C_{10} арил, необязательно замещенный C_2-C_9 гетероарил, SH, OH или NH_2.

В некоторых вариантах осуществления изобретения каждый R^{20} независимо представляет собой галоген, CN, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный C_2-C_6 алкен, необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкил, SH, OH или NH_2.

В некоторых вариантах осуществления изобретения каждый R^{20} независимо представляет собой F, Cl, Br, I, CN или  .

В некоторых вариантах осуществления p равно 0 или 1. В некоторых вариантах осуществления p равно 0. В некоторых вариантах осуществления p равно 1.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой  .

В некоторых вариантах осуществления изобретения R^1 представляет собой 5-хлорпиридин-3-ил, 5-трифторметил-пиридин-3-ил, 4-трифторметил-пиридин-2-ил, 5-фторпиридин-3-ил или 5-фторпиридин-3-ил.

В другом аспекте данное раскрытие описывает соединение или его фармацевтически приемлемую соль, имеющее структуру любого из соединений 1-683 в Таблице 1 и Таблице 2. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение представляет собой

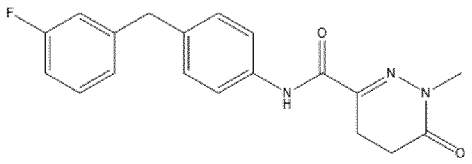
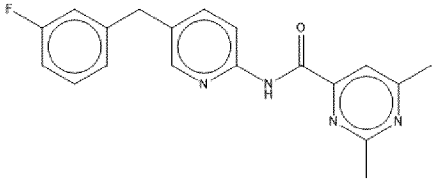
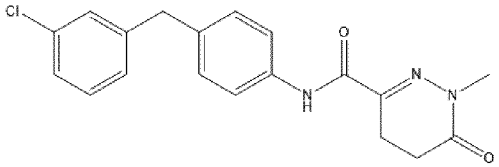
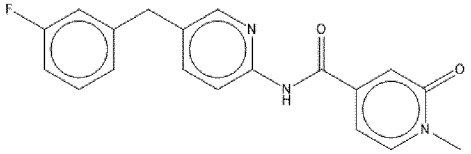
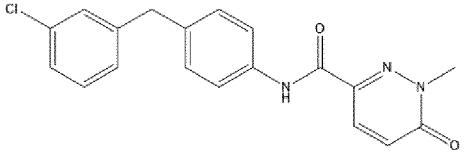
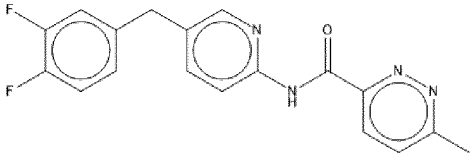
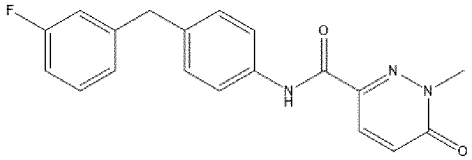
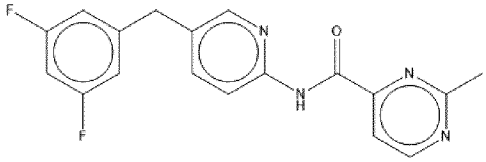
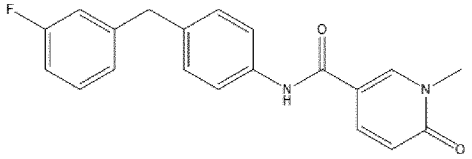
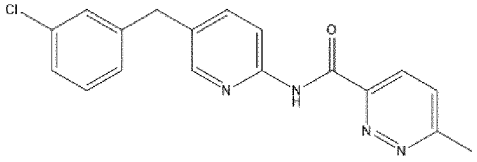
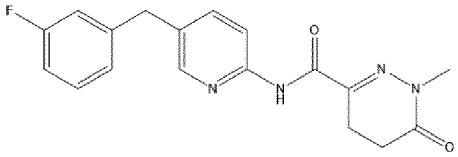
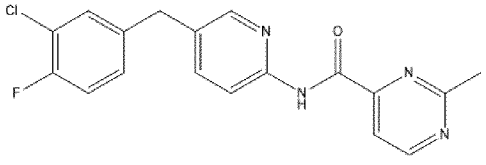
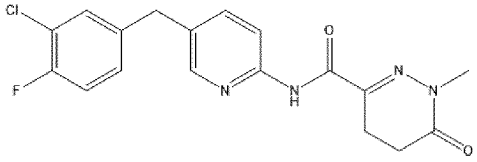
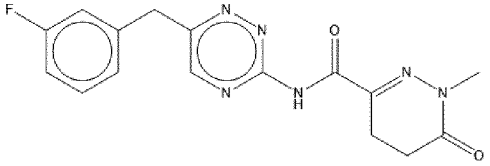
любое одно из соединений 1-475 в Таблице 1. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение представляет собой любое одно из соединений 476-683 в Таблице 2.

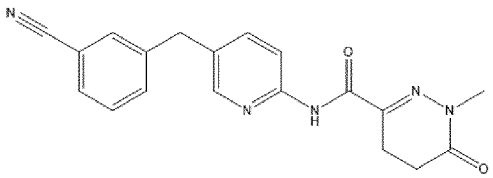
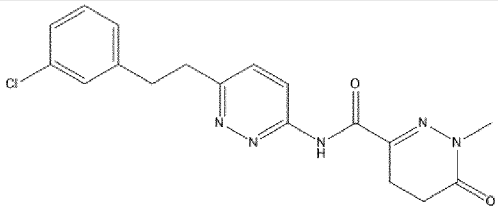
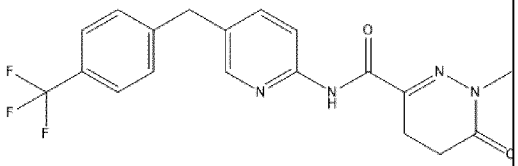
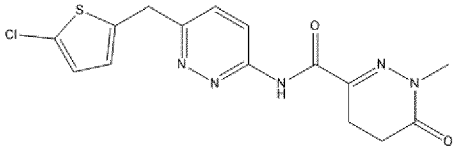
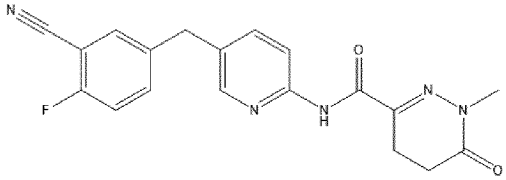
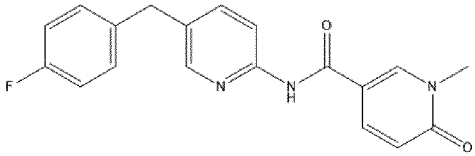
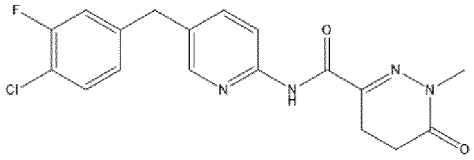
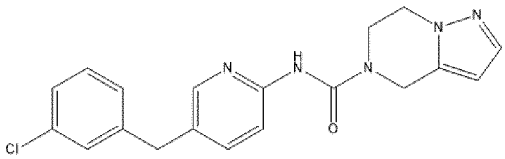
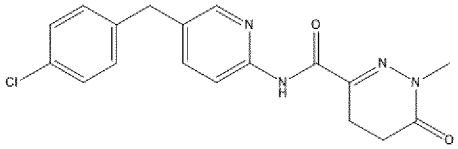
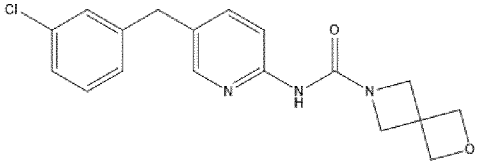
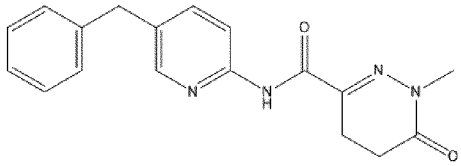
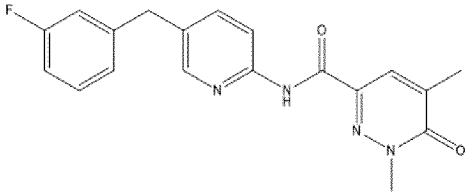
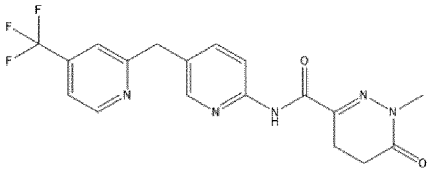
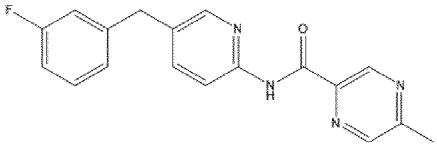
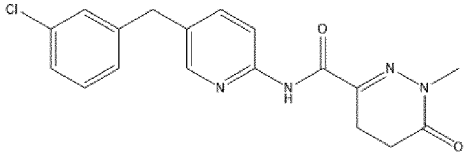
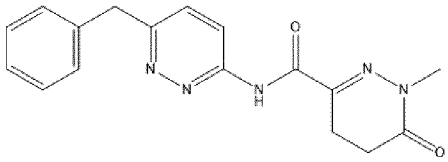
В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение представляет собой любое одно из соединений 40, 41, 46, 48, 53, 56, 57, 59, 66, 74-76, 79, 89, 91, 94, 95, 99, 111-114, 116, 119, 121, 122, 125, 128, 131, 132, 134, 137, 140, 142, 144, 146, 148, 149, 150, 202, 207, 216, 236, 239, 242-244, 248, 290, 292, 311, 315, 316, 321, 328-331, 366, 371 и 375 в Таблице 1. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение представляет собой любое одно из соединений 56, 76, 91, 94, 111, 112, 114, 116, 119, 122, 125, 131, 132, 137, 144, 148, 150, 236, 242-244, 290, 315, 316, 321 и 375 в Таблице 1. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение представляет собой любое одно из соединений 484, 494-497, 500-503, 506, 526, 528, 532, 540, 542, 543, 547, 555, 556, 559, 562, 567, 571, 572, 575, 580, 603, 616, 626, 627, 642-644, 657, 661, 668, 676 и 679 в Таблице 2. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение представляет собой любое одно из соединений 494, 497, 501, 503, 532, 559, 567, 572, 580, 603, 657 и 668 в Таблице 2.

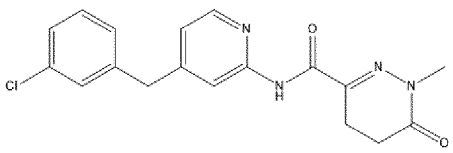
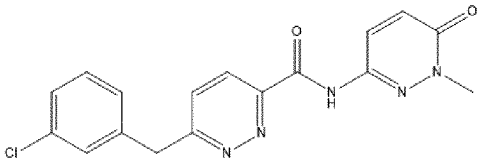
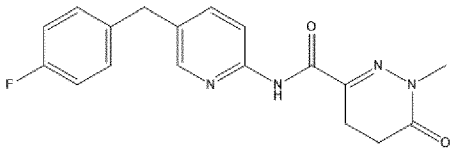
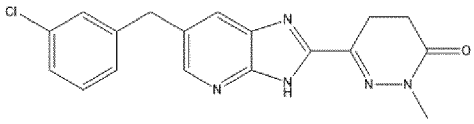
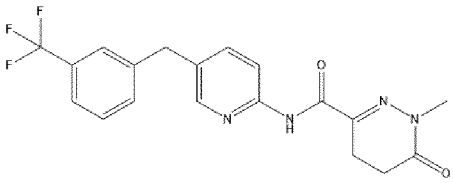
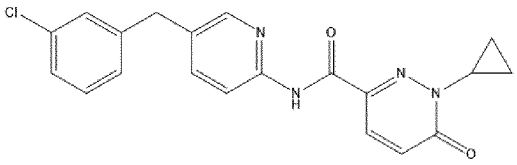
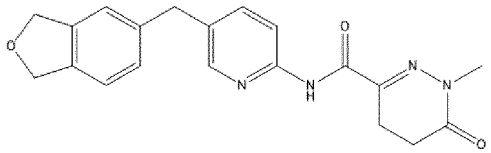
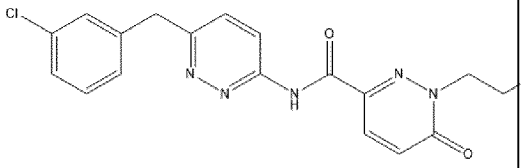
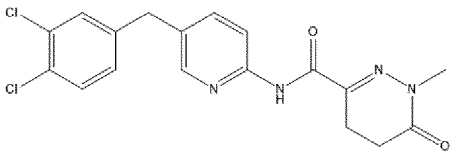
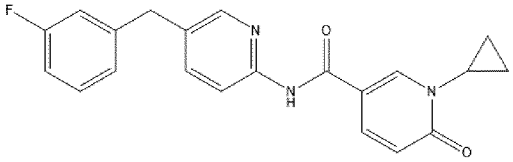
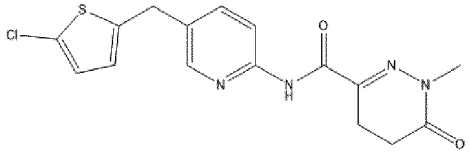
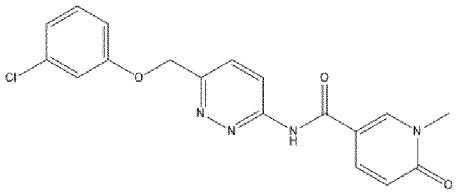
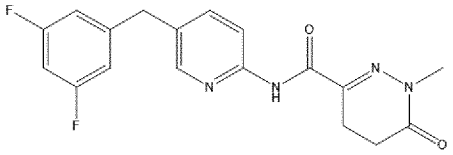
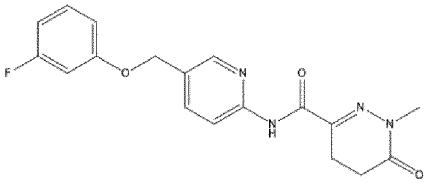
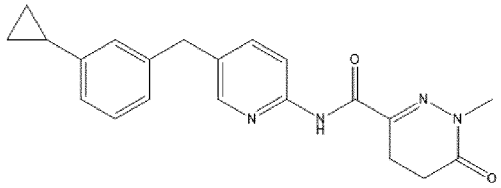
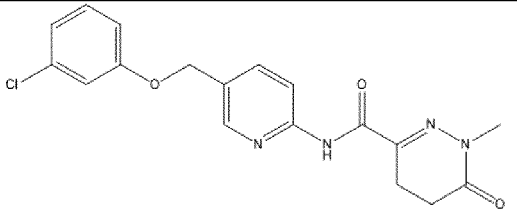
В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение представляет собой любое одно из соединений 1-200, 238-305, 310-316, 318-321, 323-335, 337-339, 342, 344-346, 348, 349, 351, 352, 354-376, 379, 381-384, 387, 391-393, 396, 397, 401-403, 410-412, 415, 417, 418, 421, 423, 425-429, 433, 435-456, 458-460, 463, 467-472, 474 и 475 в Таблице 1 и 476-683 в Таблице 2. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение представляет собой любое одно из соединений 1-200, 238-305, 310-316, 318-321, 323-335, 337-339, 342, 344-346, 348, 349, 351, 352, 354-376, 379, 381-384, 387, 391-393, 396, 397, 401-403, 410-412, 415, 417, 418, 421, 423, 425-429, 433, 435-456, 458-460, 463, 467-472, 474 и 475 в Таблице 1. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение представляет собой любое одно из соединений 476-681 и 683 в Таблице 2. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение представляет собой любое одно из соединений 201-237, 317, 340, 341, 343, 345-347, 350, 353, 377, 378, 380, 385, 386, 388-390, 398-400, 404-409, 413, 414, 416, 419, 420, 422, 424, 430, 431, 461, 462, 464-466, и 473 в Таблице 1. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение представляет собой любое одно из соединений 305-309, 322, 336, 394, 432, 434 и 457 в Таблице 1. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение представляет собой любое одно из соединений 305-309 в Таблице 1.

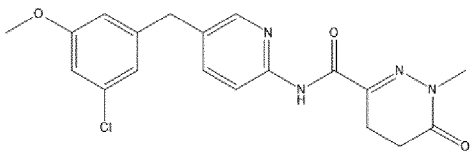
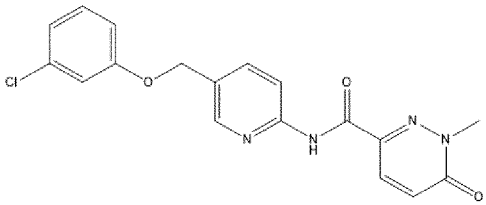
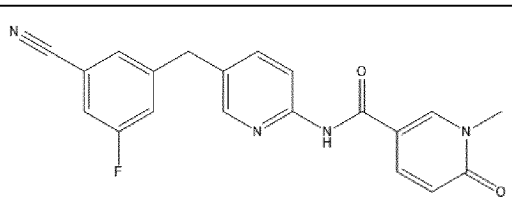
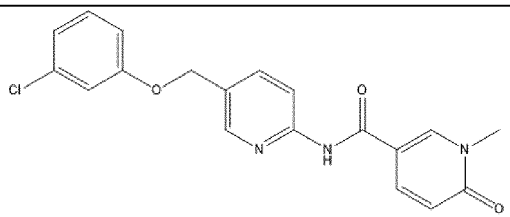
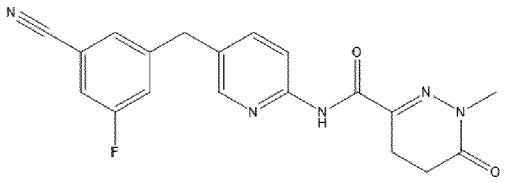
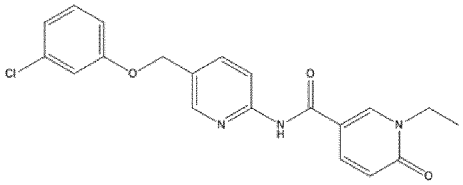
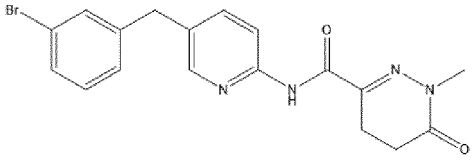
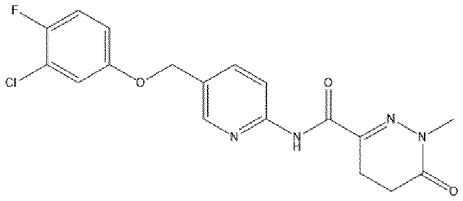
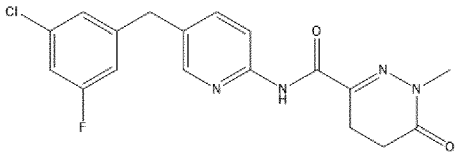
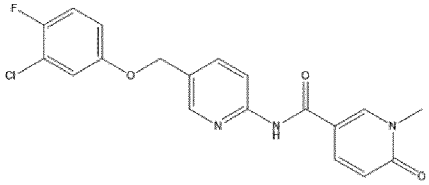
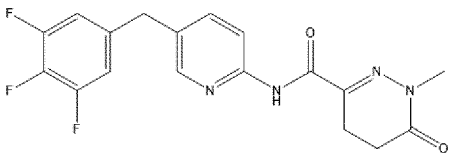
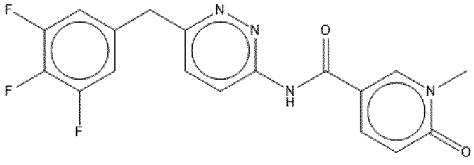
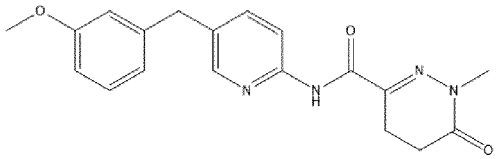
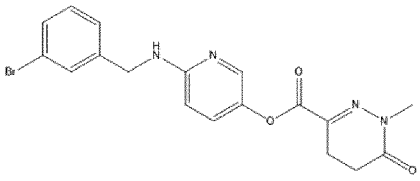
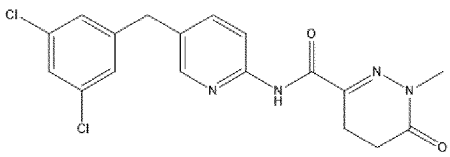
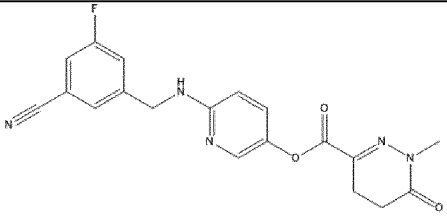
В контексте данного документа «Соед.» означает «соединение».

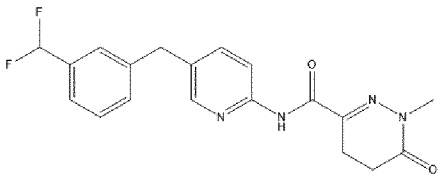
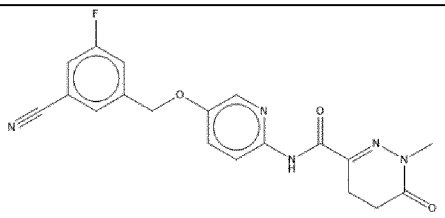
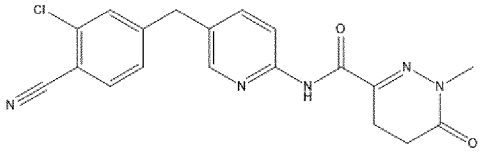
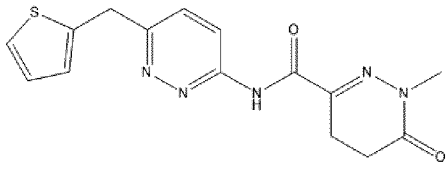
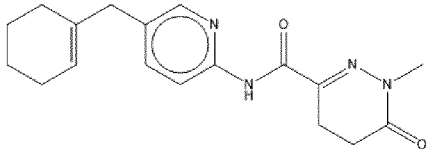
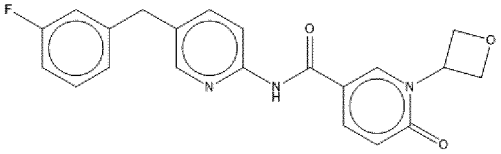
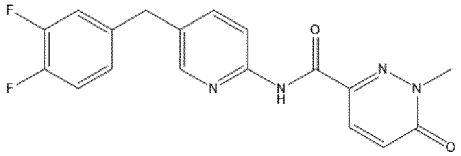
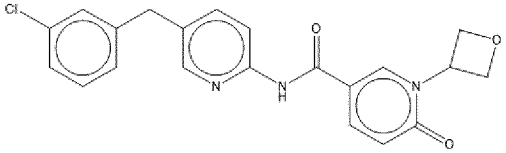
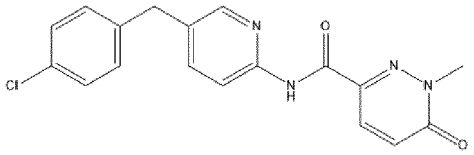
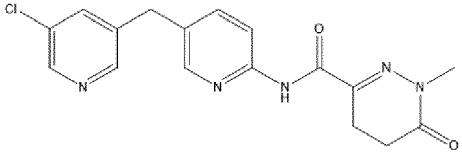
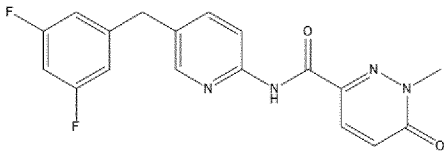
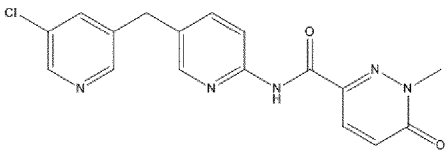
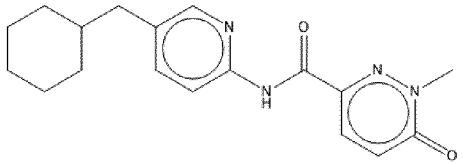
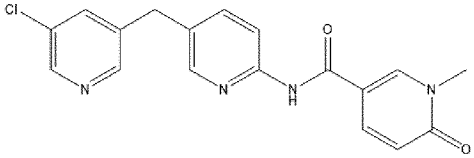
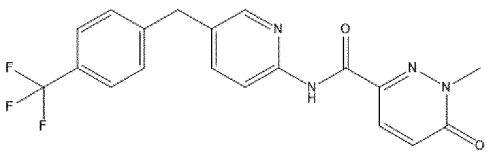
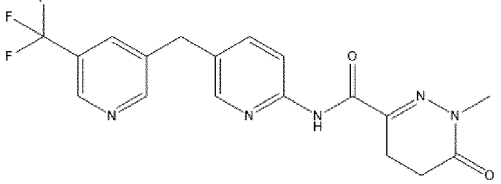
Таблица 1. Соединения по данному изобретению

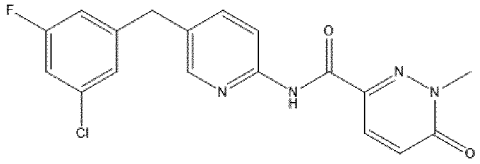
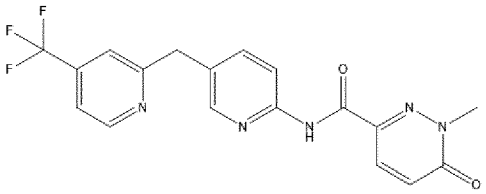
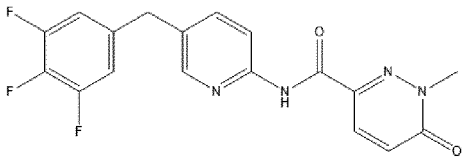
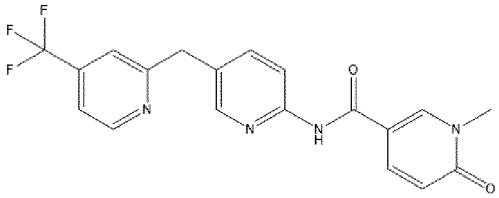
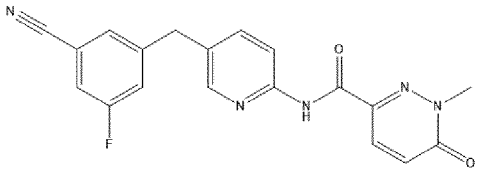
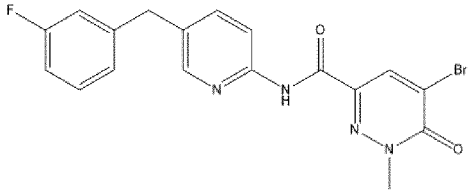
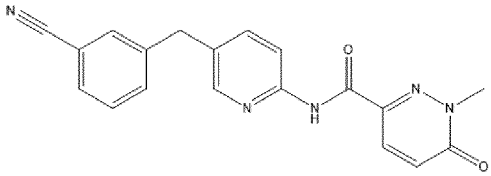
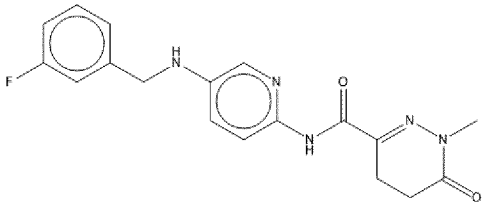
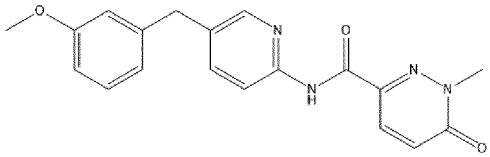
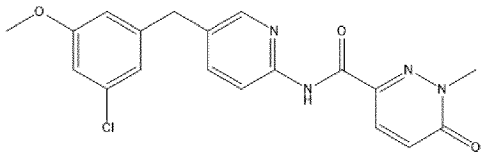
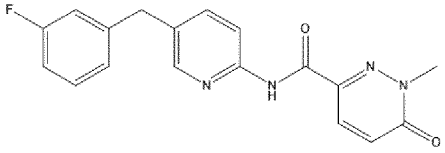
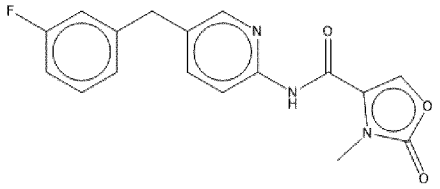
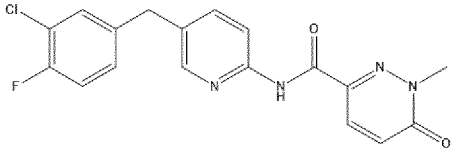
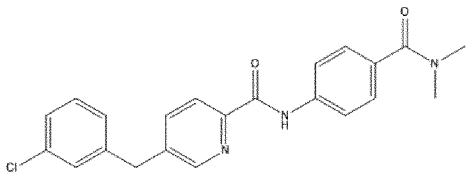
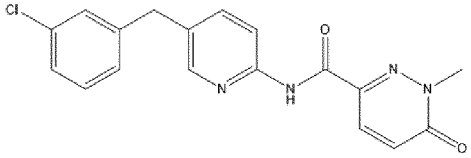
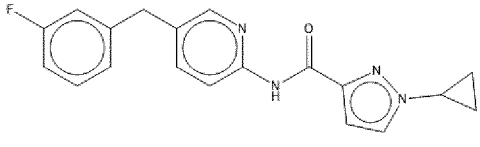
Соед. №	Структура	Соед. №	Структура
1		239	
2		240	
3		241	
4		242	
5		243	
6		244	
7		245	

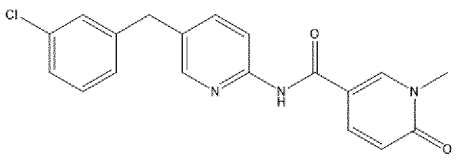
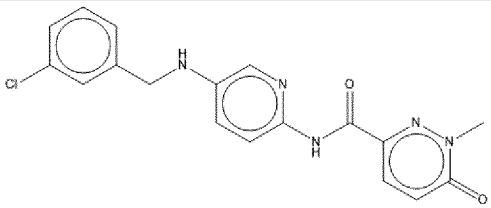
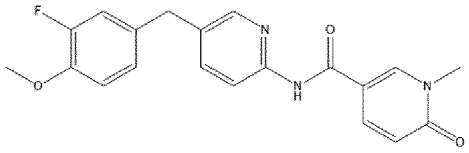
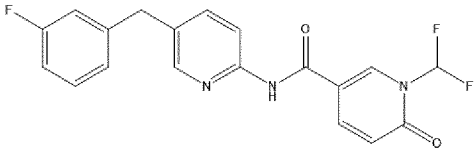
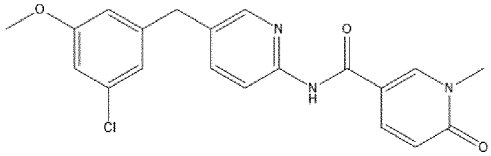
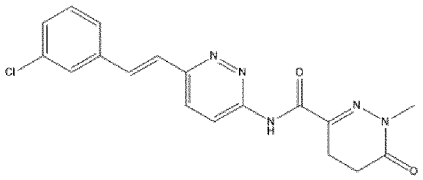
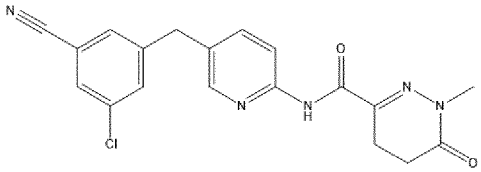
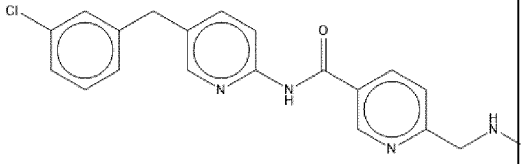
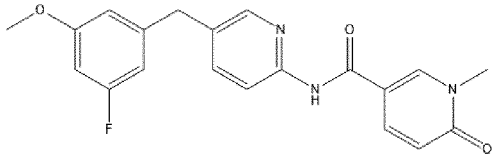
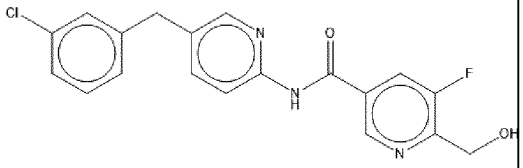
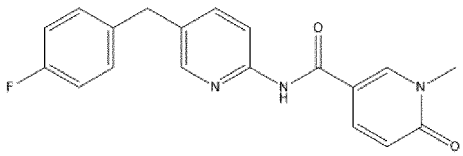
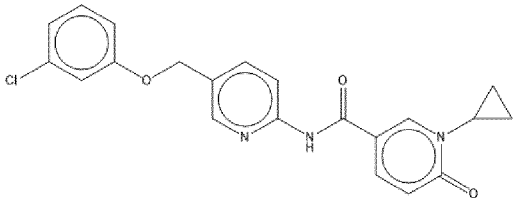
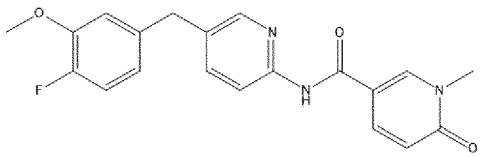
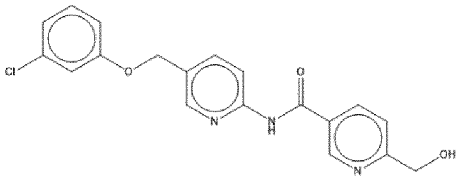
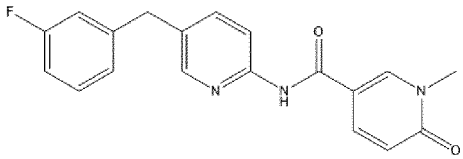
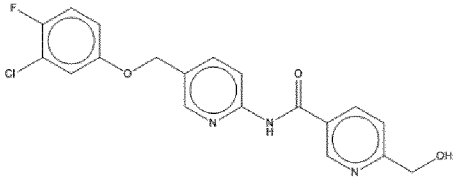
8		246	
9		247	
10		248	
11		249	
12		250	
13		251	
14		252	
15		253	

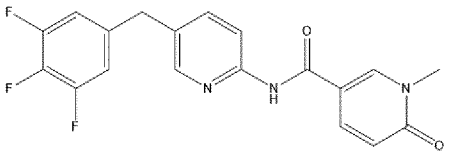
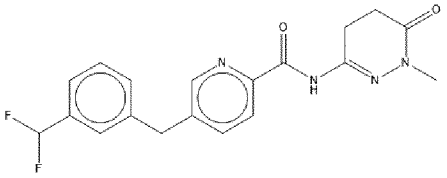
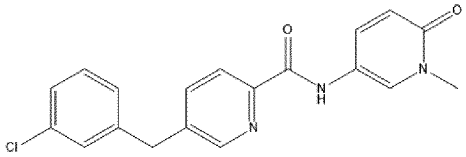
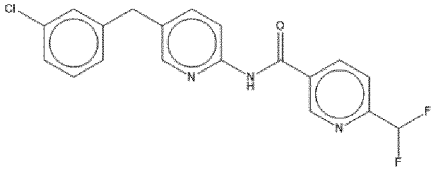
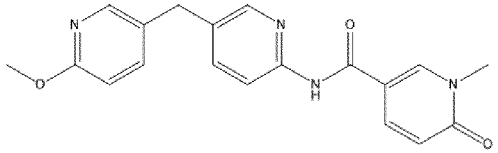
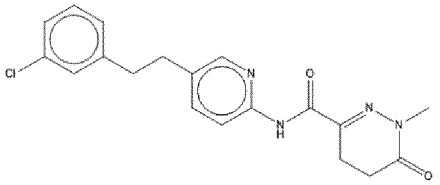
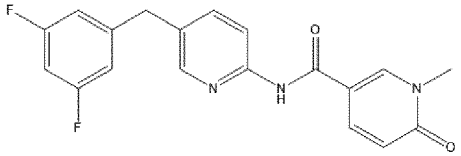
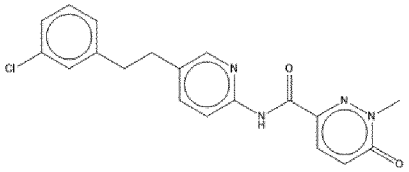
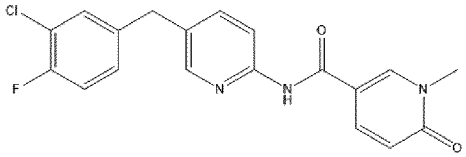
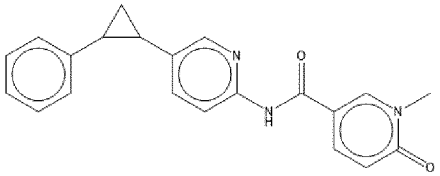
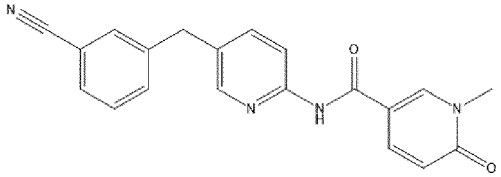
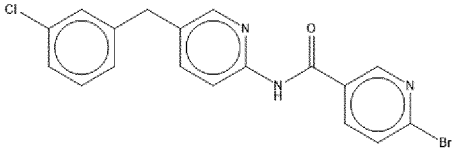
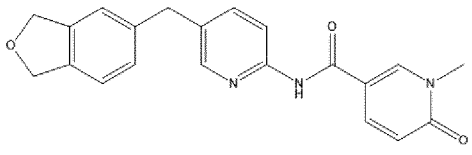
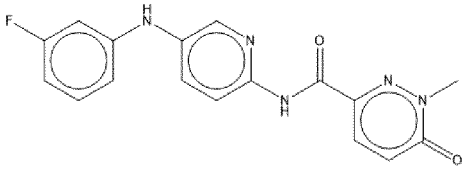
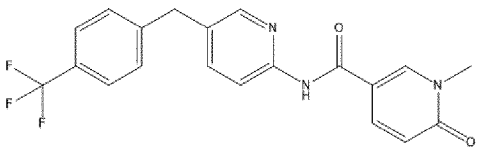
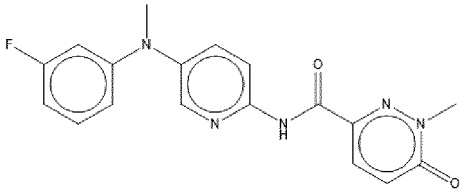
16		254	
17		255	
18		256	
19		257	
20		258	
21		259	
22		260	
23		261	

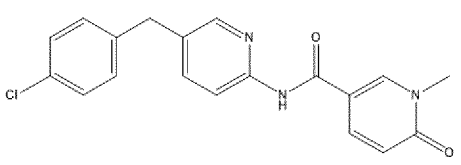
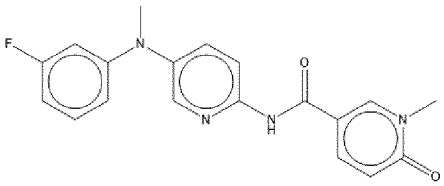
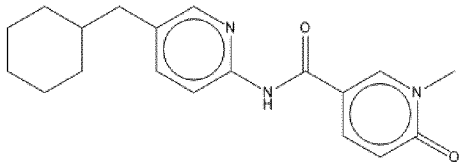
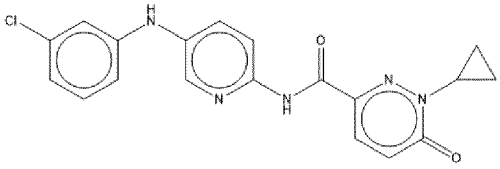
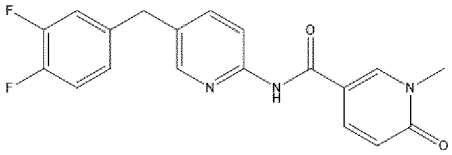
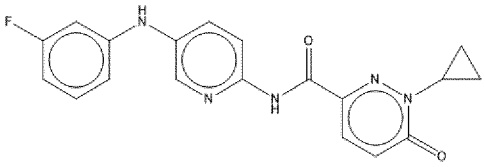
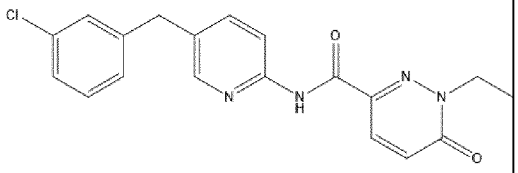
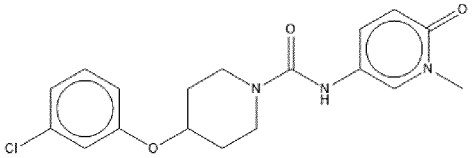
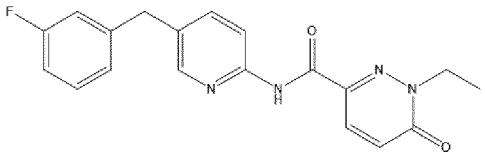
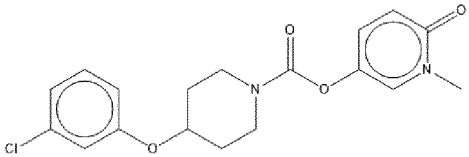
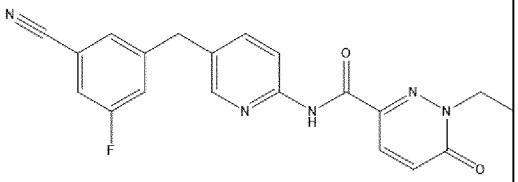
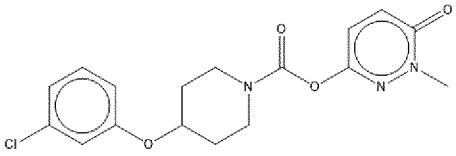
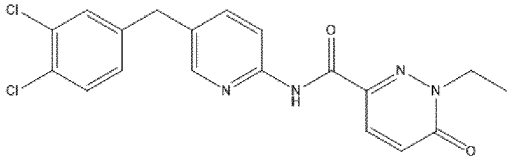
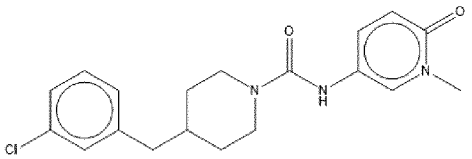
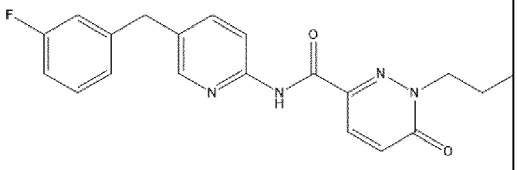
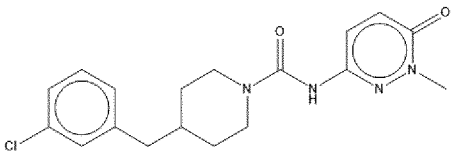
24		262	
25		263	
26		264	
27		265	
28		266	
29		267	
30		268	
31		269	

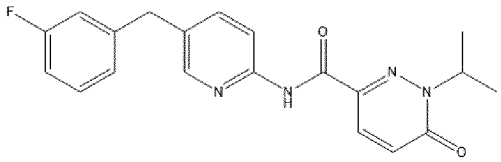
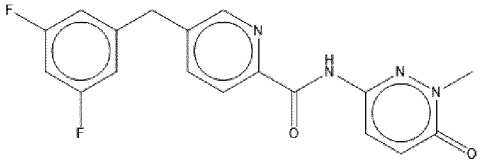
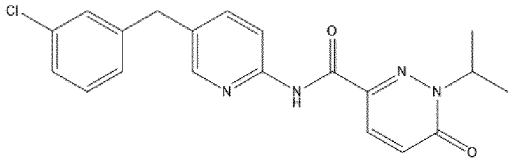
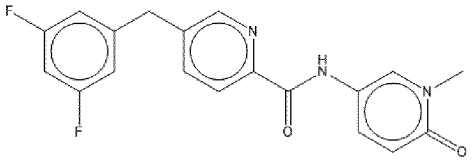
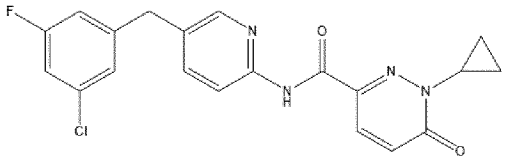
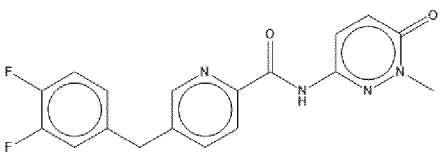
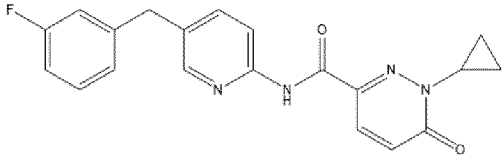
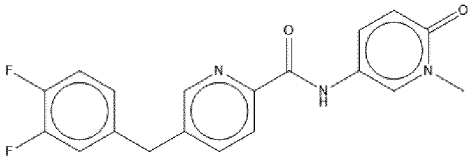
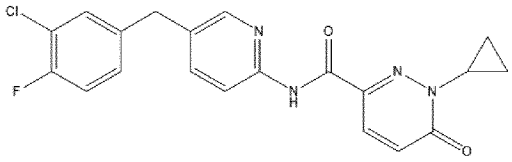
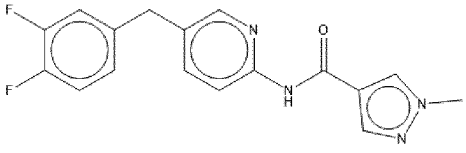
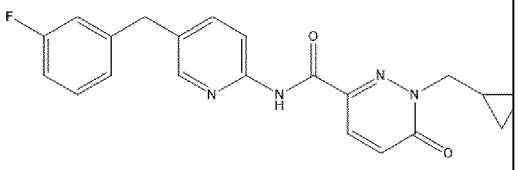
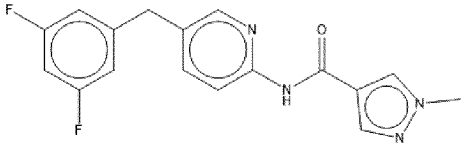
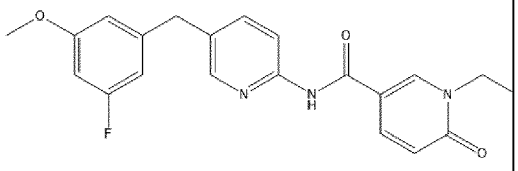
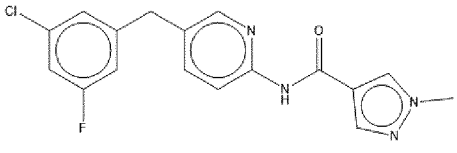
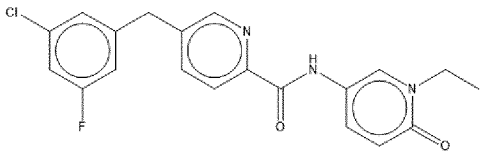
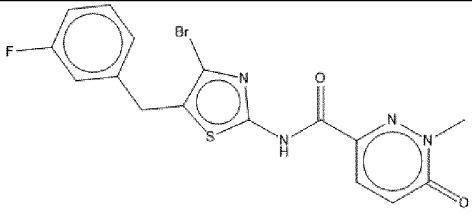
32		270	
33		271	
34		272	
35		273	
36		274	
37		275	
38		276	
39		277	

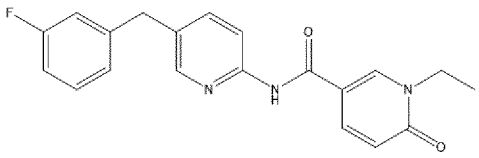
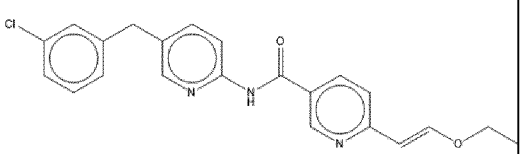
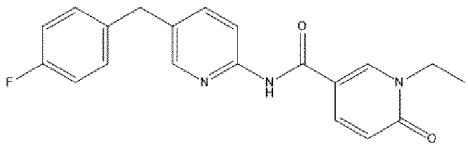
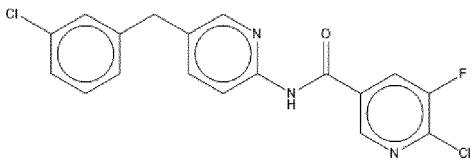
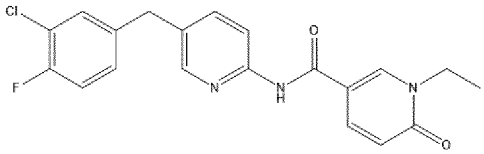
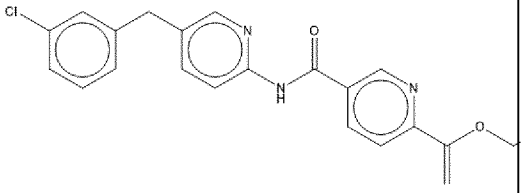
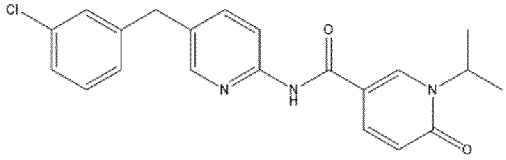
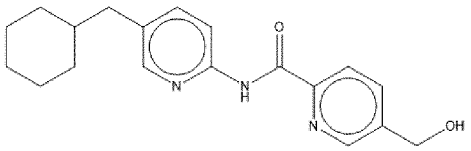
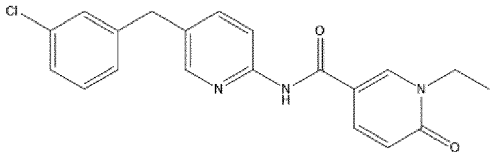
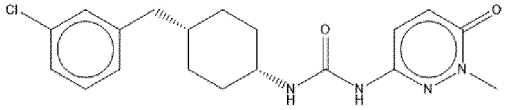
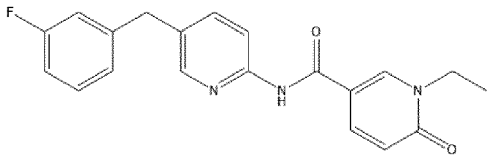
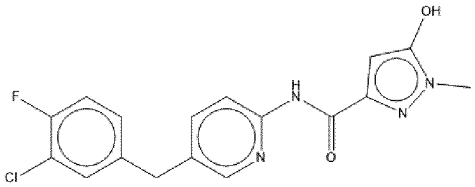
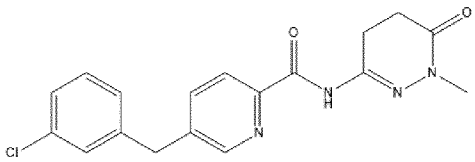
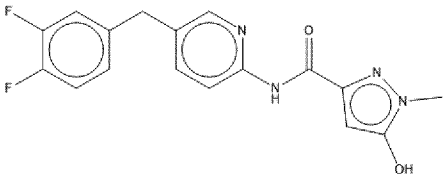
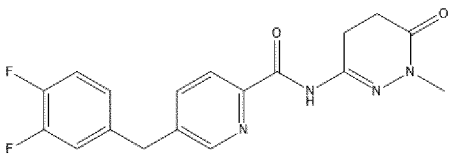
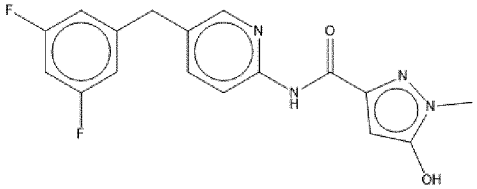
40		278	
41		279	
42		280	
43		281	
44		282	
45		283	
46		284	
47		285	

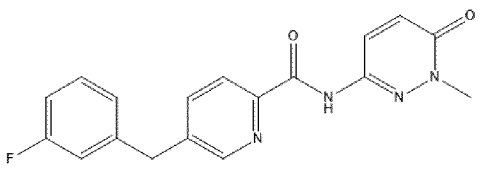
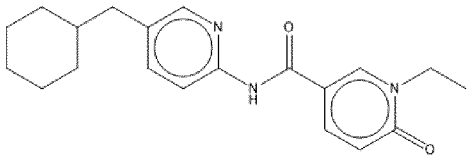
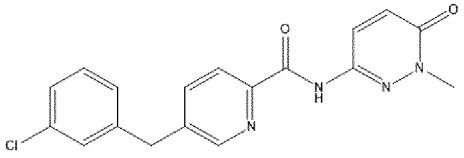
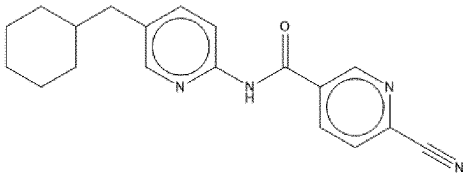
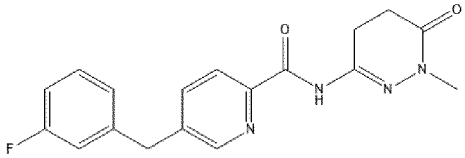
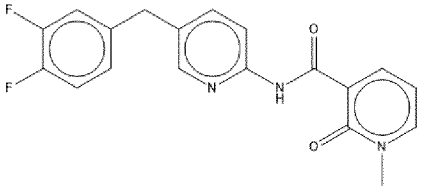
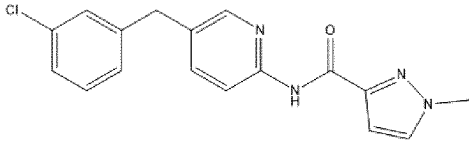
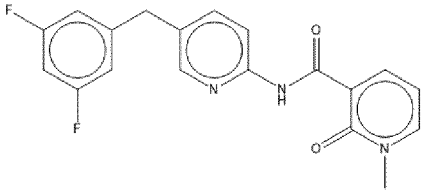
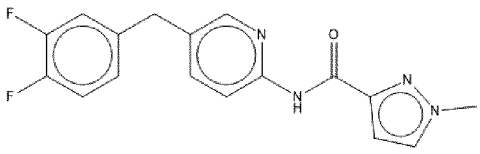
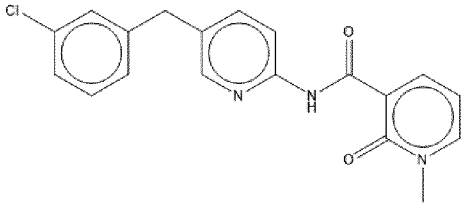
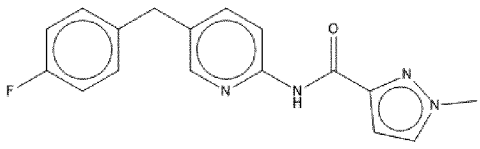
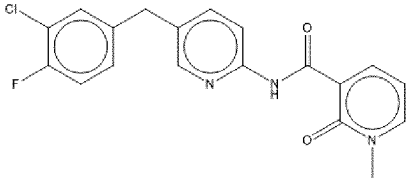
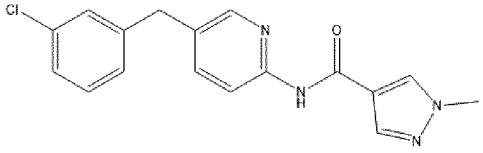
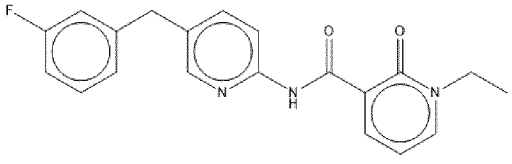
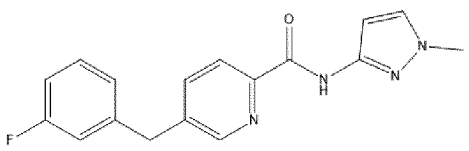
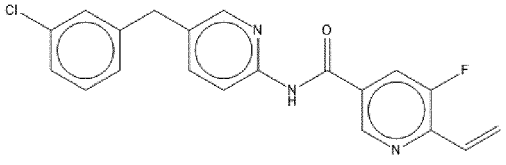
48		286	
49		287	
50		288	
51		289	
52		290	
53		291	
54		292	
55		293	

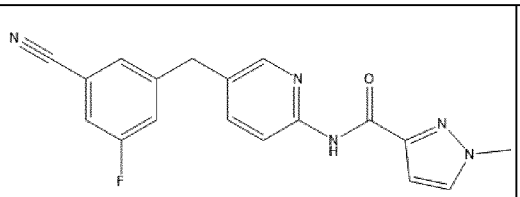
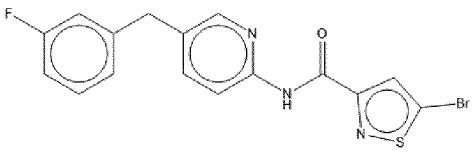
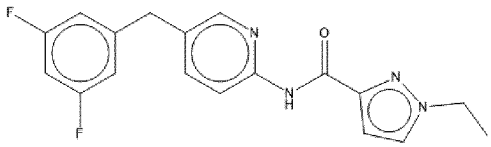
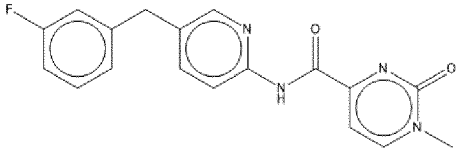
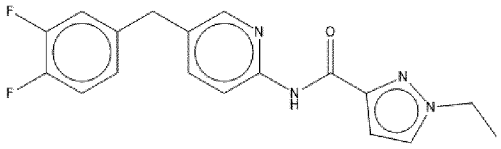
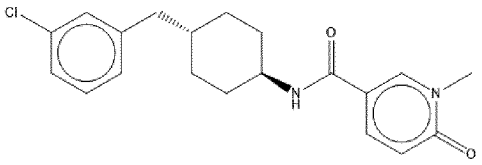
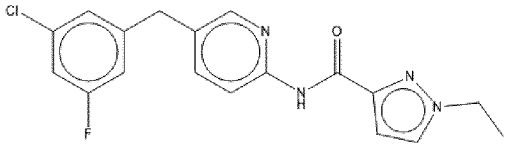
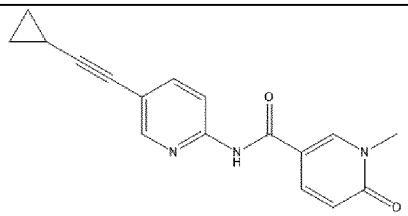
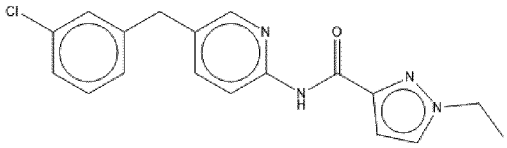
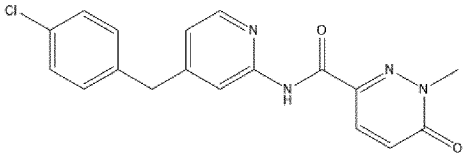
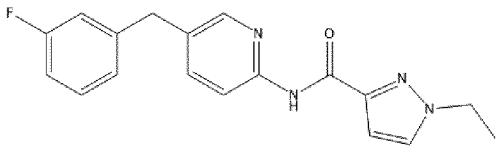
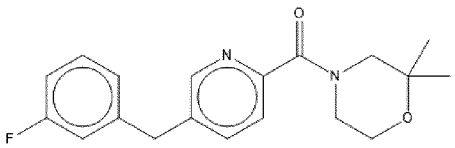
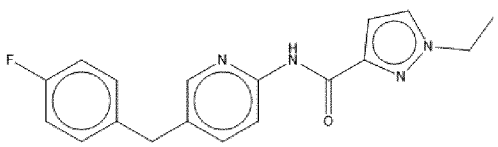
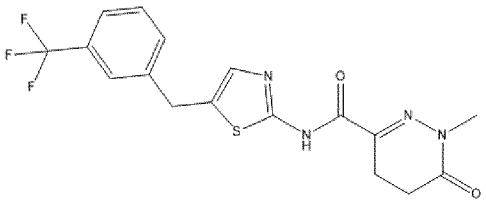
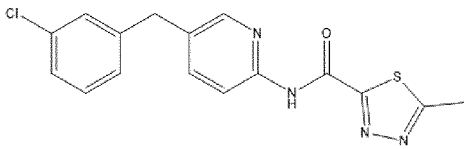
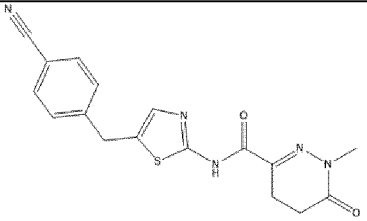
56		294	
57		295	
58		296	
59		297	
60		298	
61		299	
62		300	
63		301	

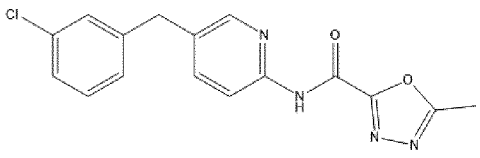
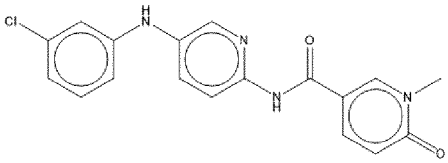
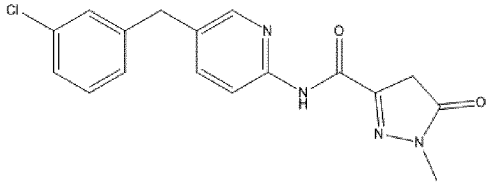
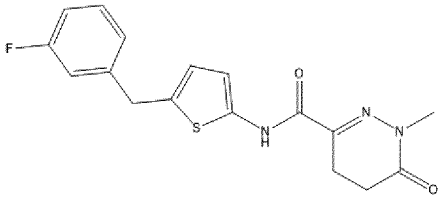
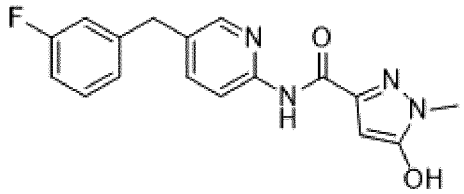
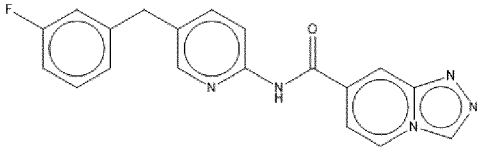
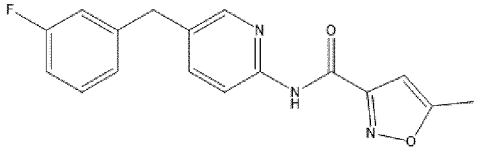
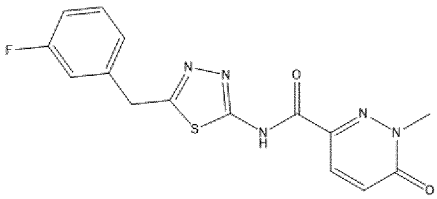
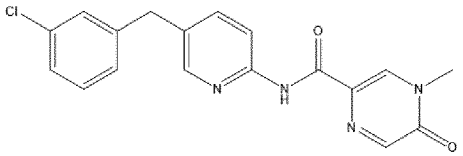
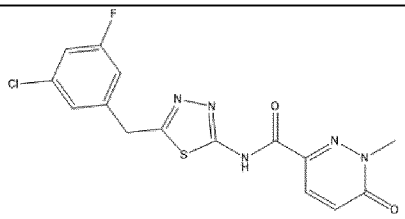
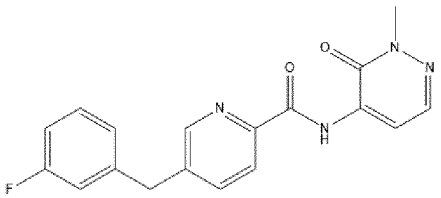
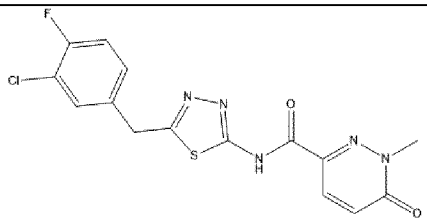
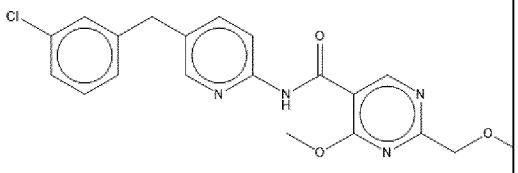
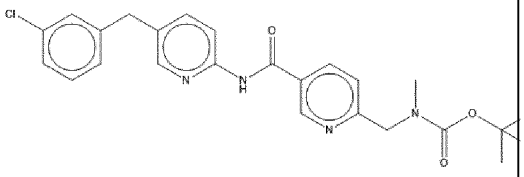
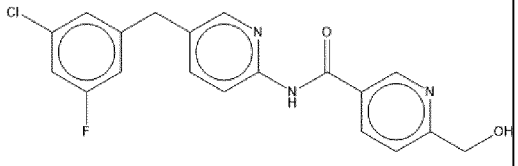
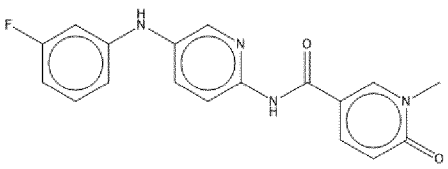
64		302	
65		303	
66		304	
67		305	
68		306	
69		307	
70		308	
71		309	

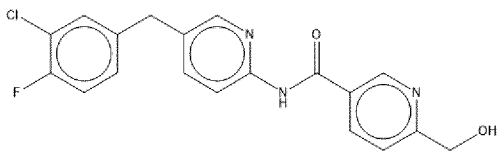
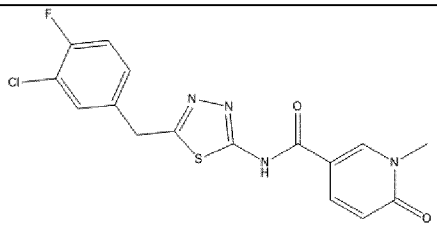
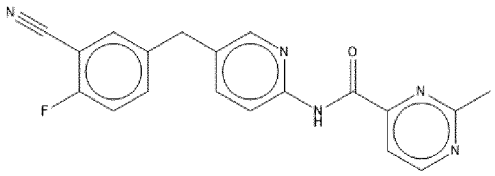
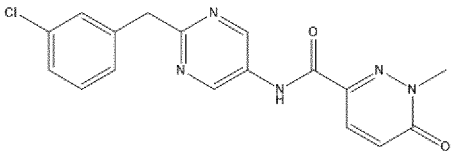
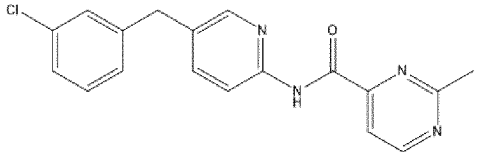
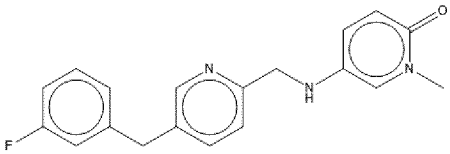
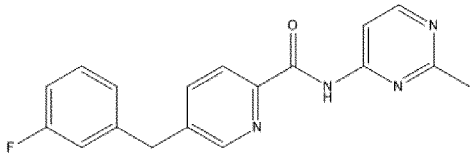
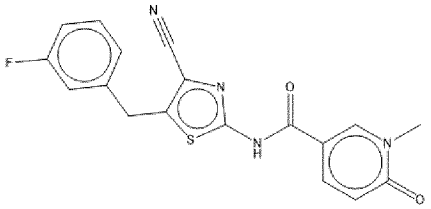
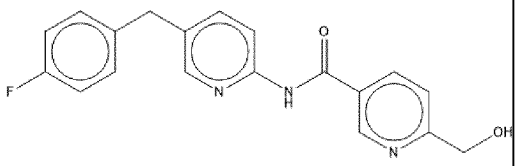
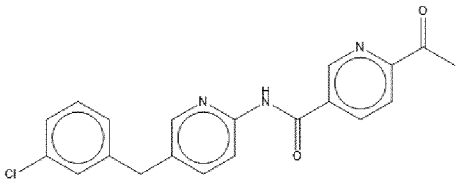
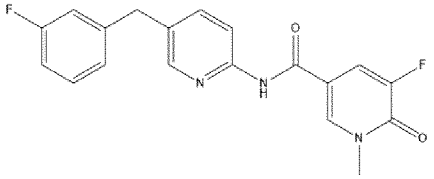
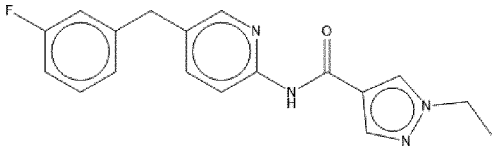
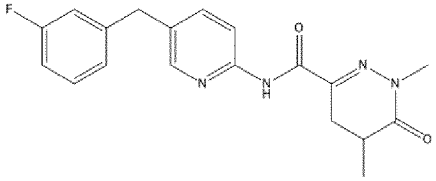
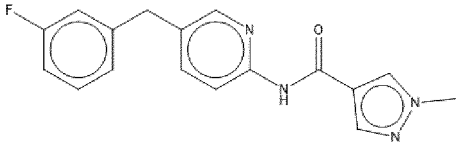
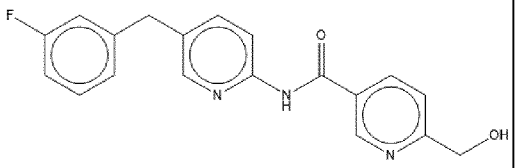
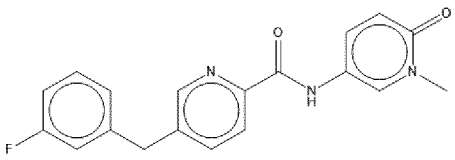
72		310	
73		311	
74		312	
75		313	
76		314	
77		315	
78		316	
79		317	

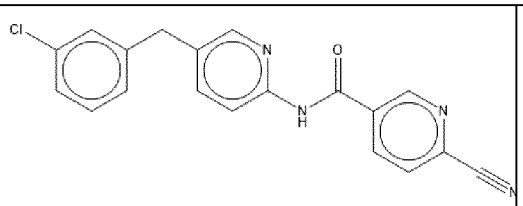
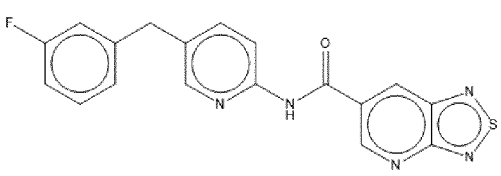
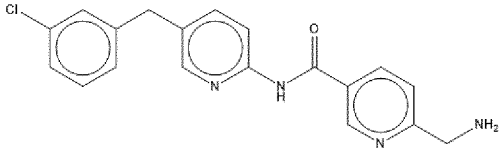
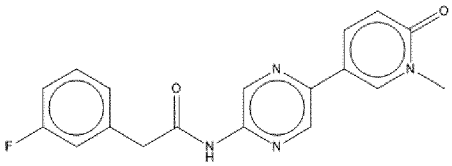
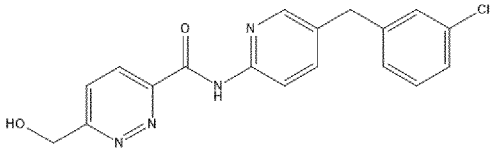
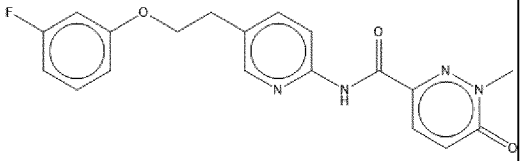
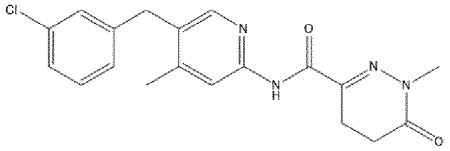
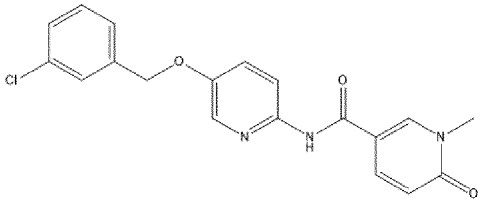
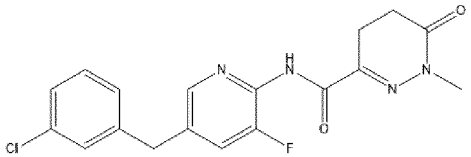
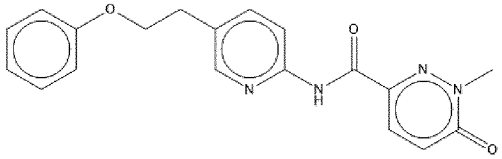
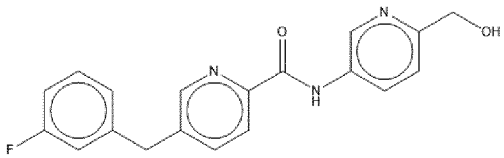
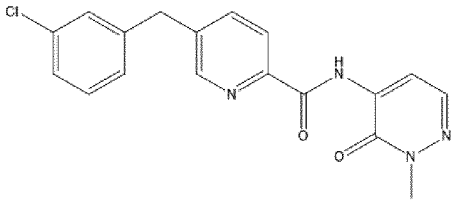
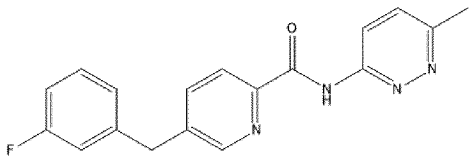
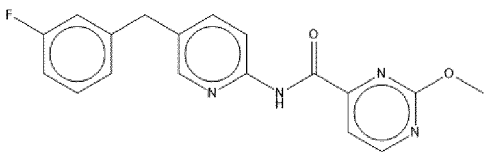
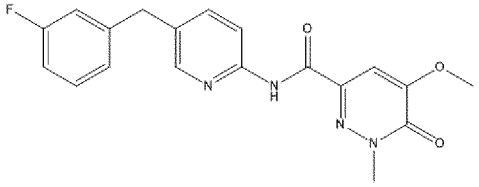
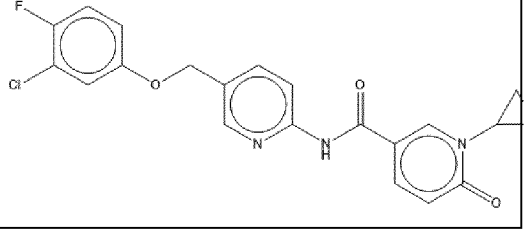
80		318	
81		319	
82		320	
83		321	
84		322	
85		323	
86		324	
87		325	

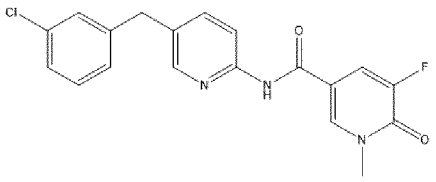
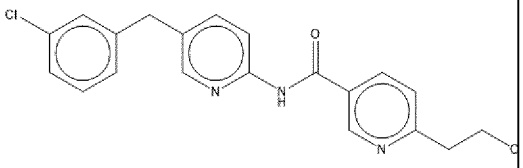
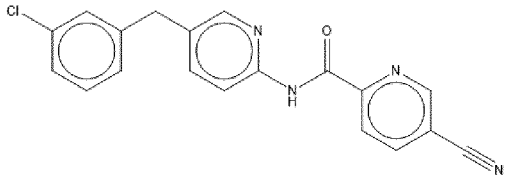
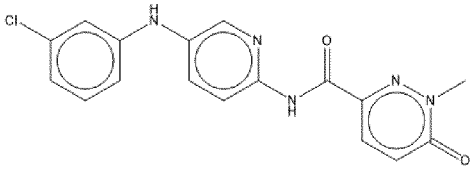
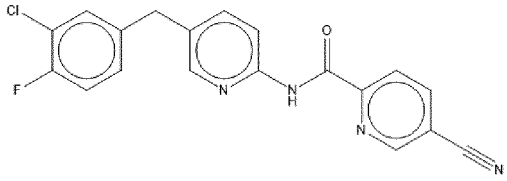
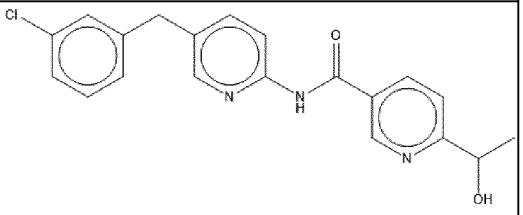
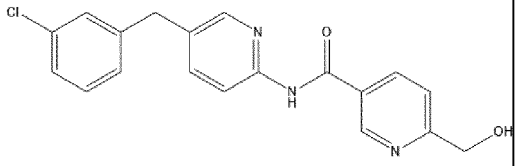
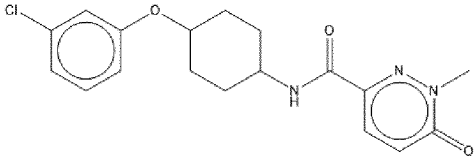
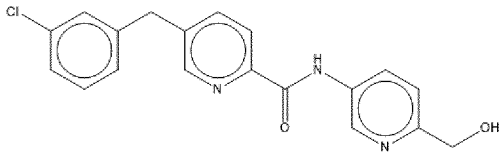
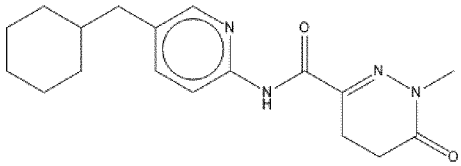
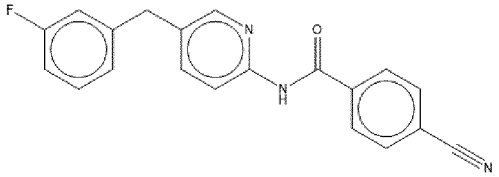
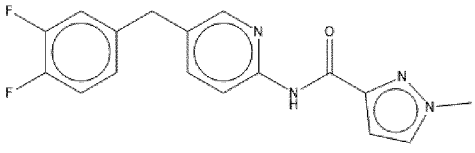
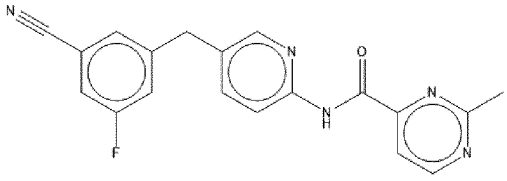
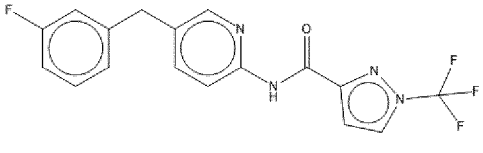
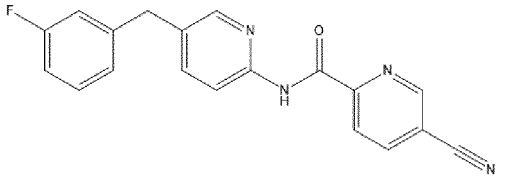
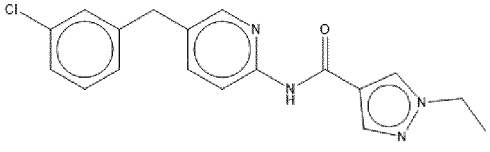
88		326	
89		327	
90		328	
91		329	
92		330	
93		331	
94		332	
95		333	

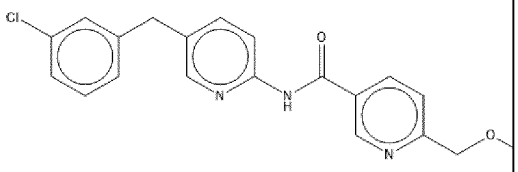
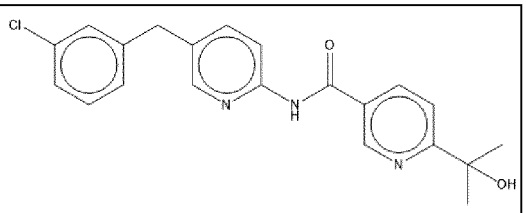
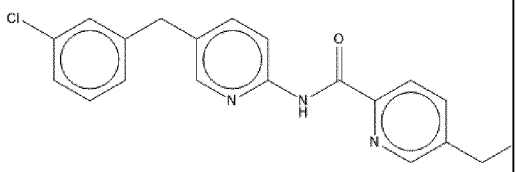
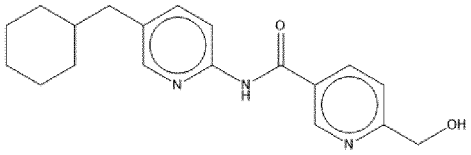
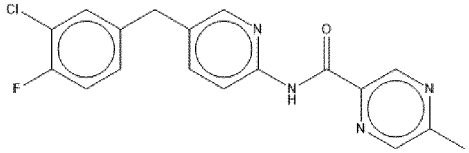
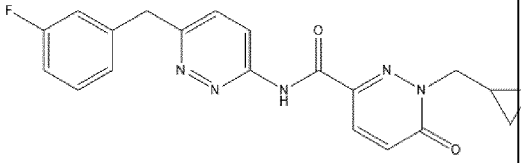
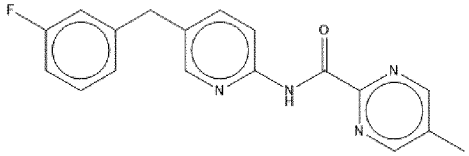
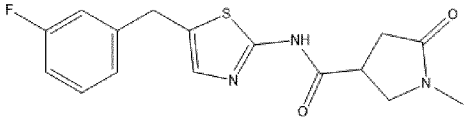
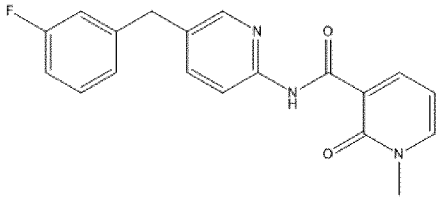
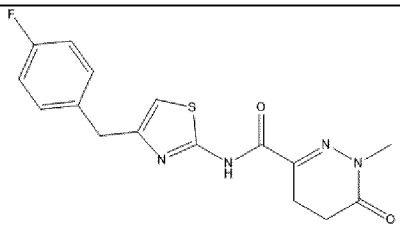
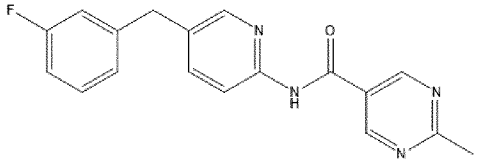
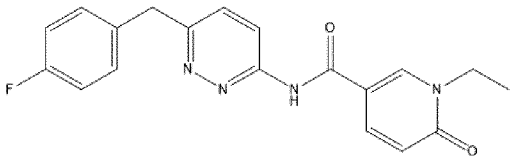
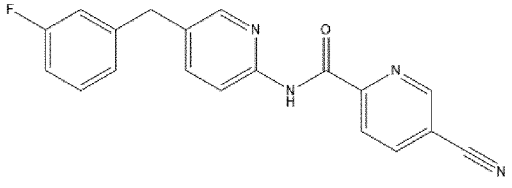
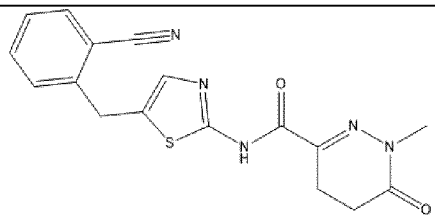
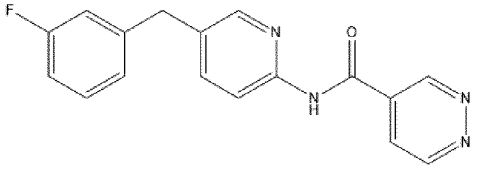
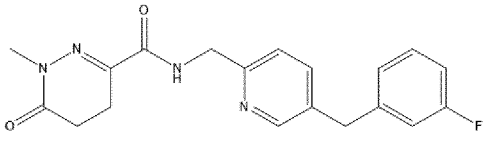
96		334	
97		335	
98		336	
99		337	
100		338	
101		339	
102		340	
103		341	

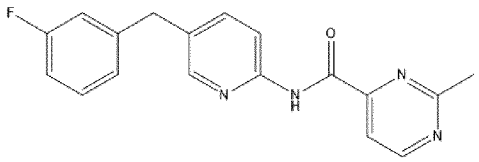
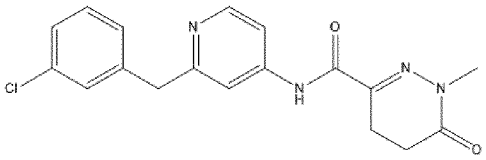
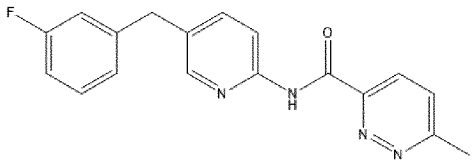
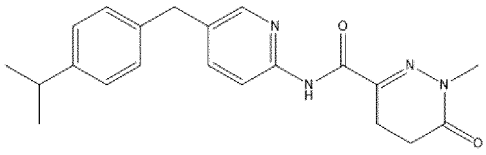
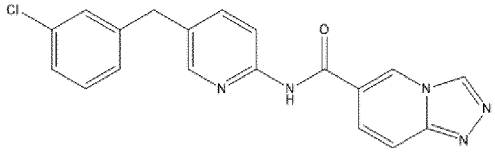
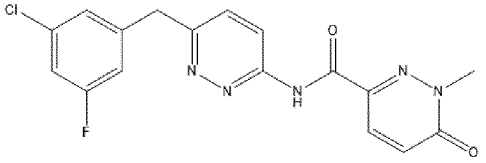
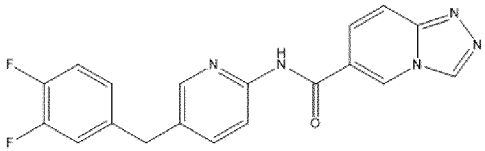
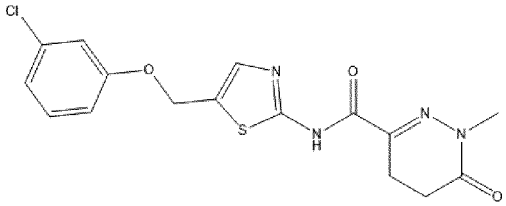
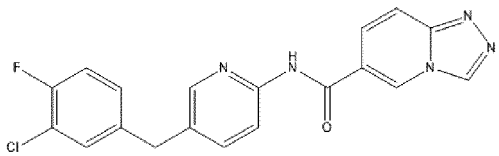
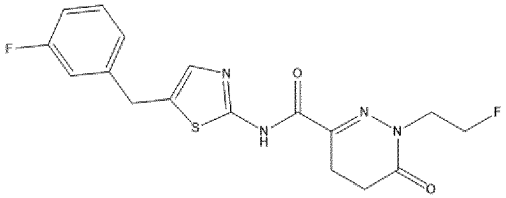
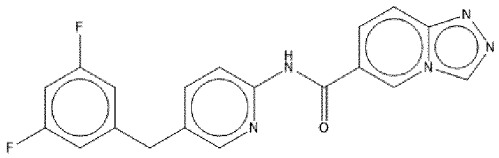
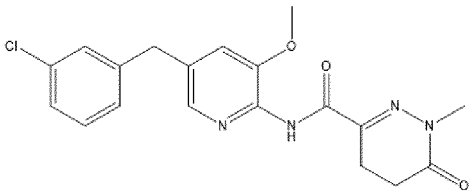
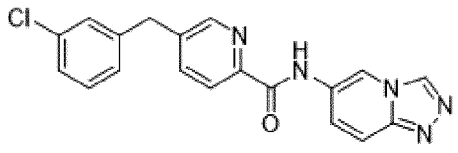
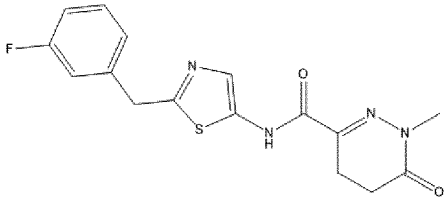
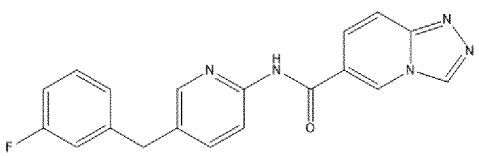
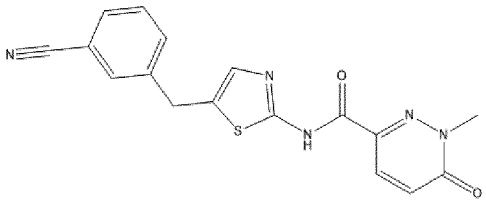
104		342	
105		343	
106		344	
107		345	
108		346	
109		347	
110		348	
111		349	

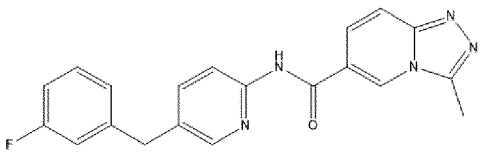
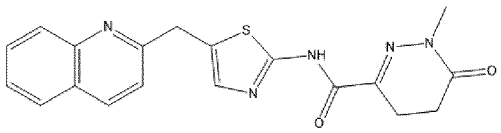
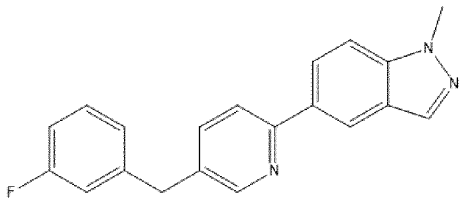
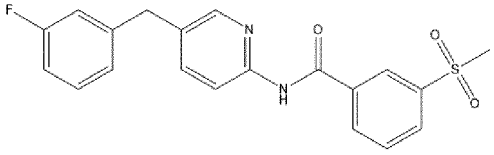
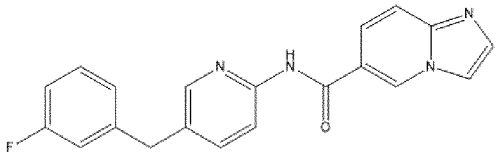
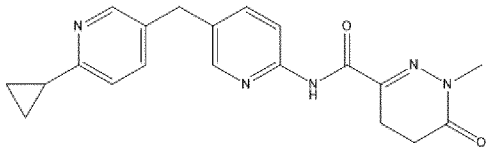
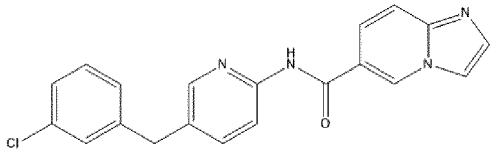
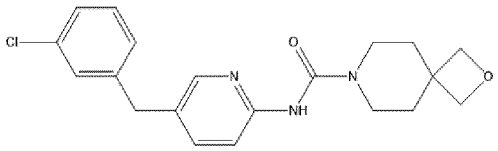
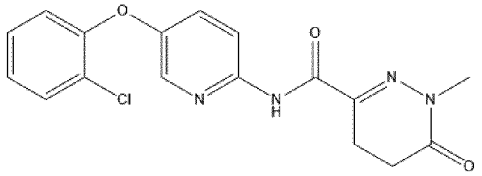
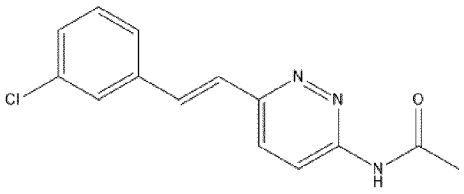
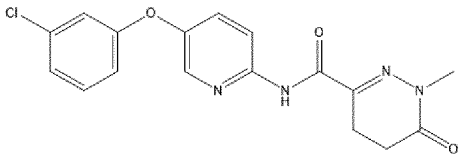
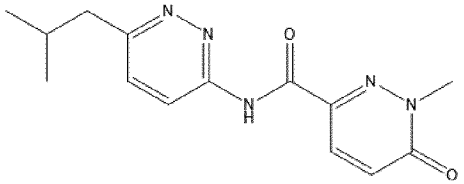
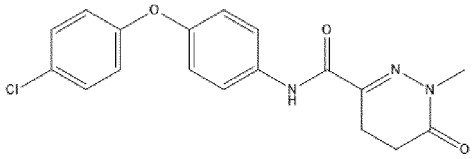
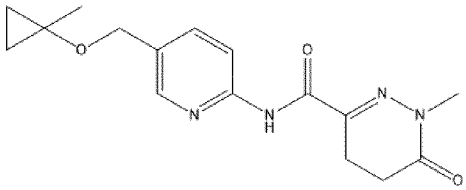
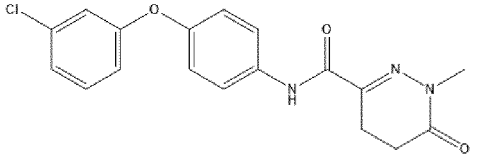
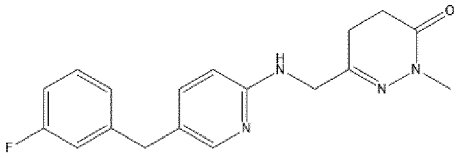
112		350	
113		351	
114		352	
115		353	
116		354	
117		355	
118		356	
119		357	

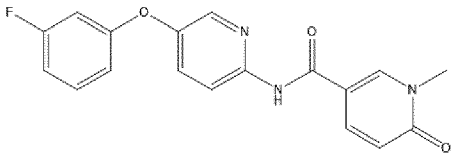
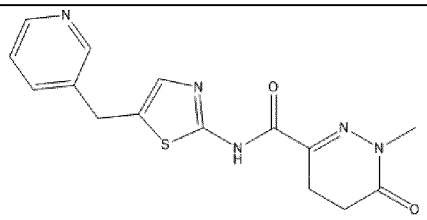
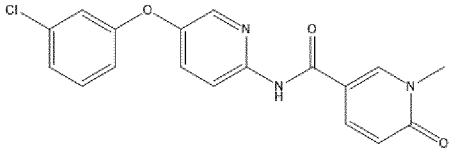
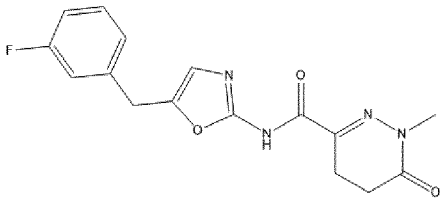
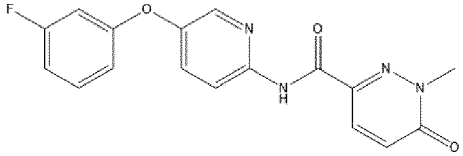
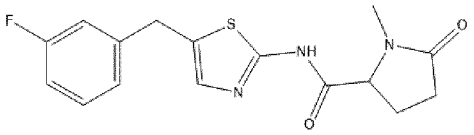
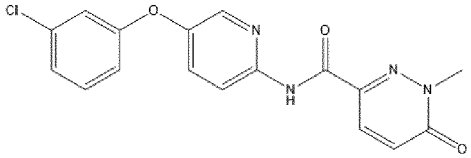
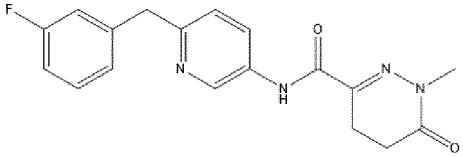
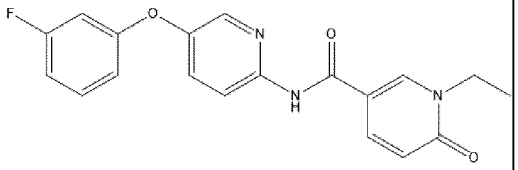
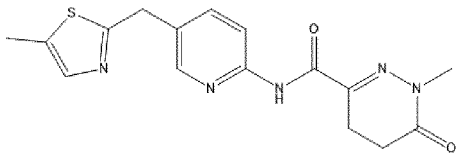
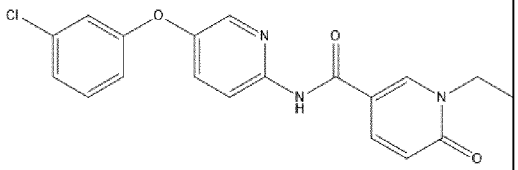
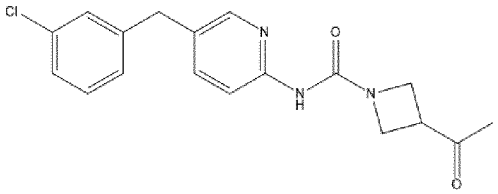
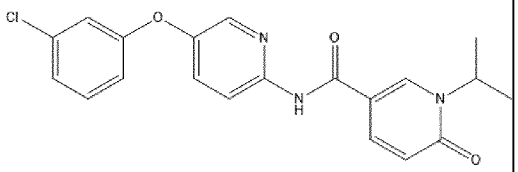
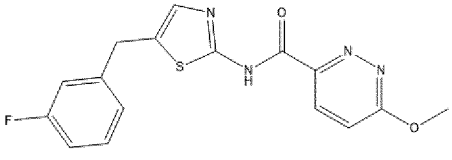
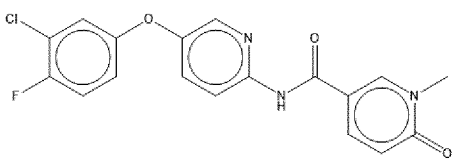
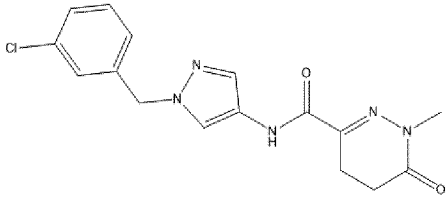
120		358	
121		359	
122		360	
123		361	
124		362	
125		363	
126		364	
127		365	

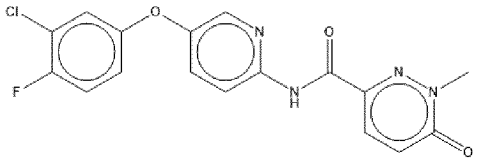
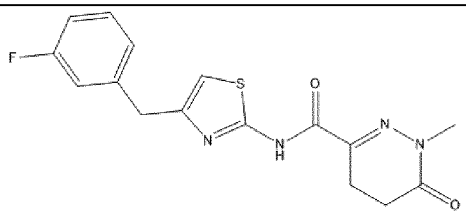
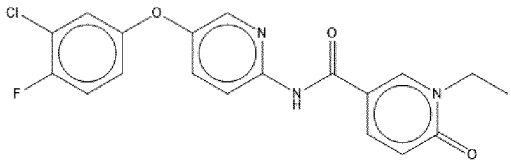
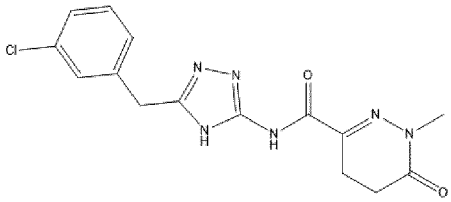
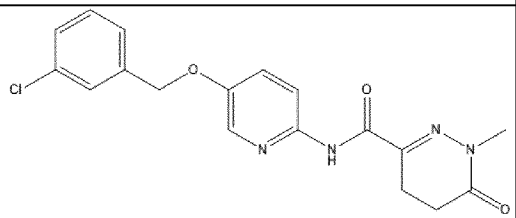
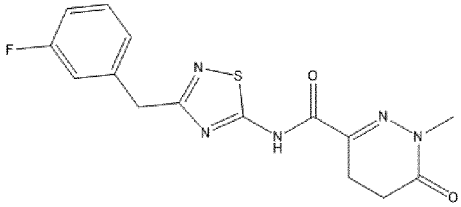
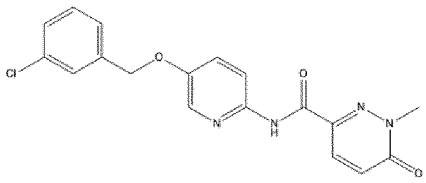
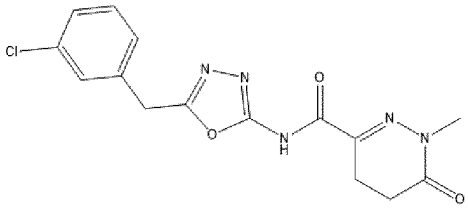
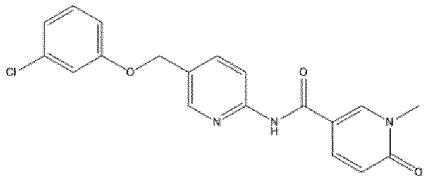
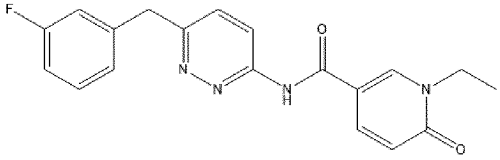
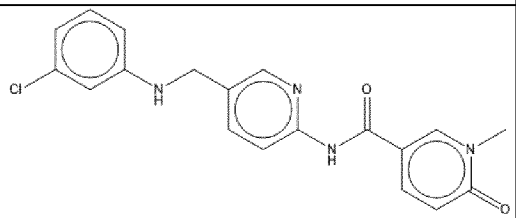
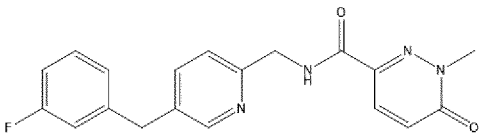
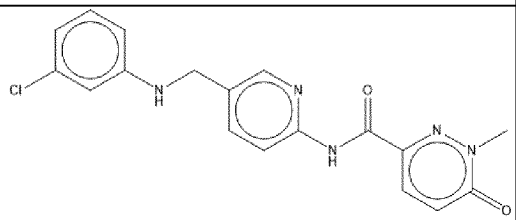
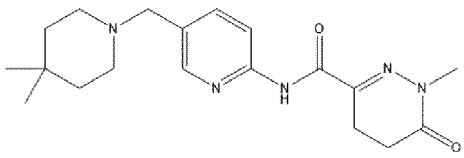
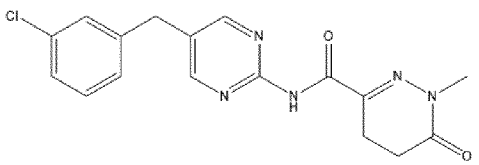
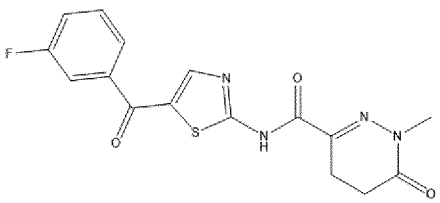
128		366	
129		367	
130		368	
131		369	
132		370	
133		371	
134		372	
135		373	

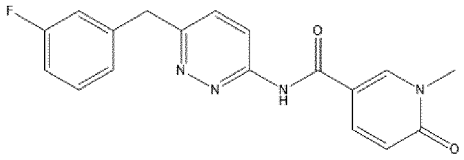
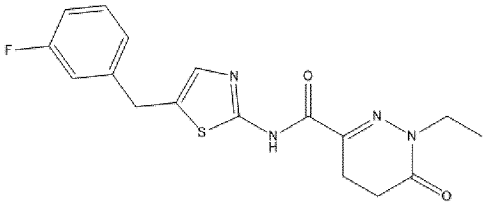
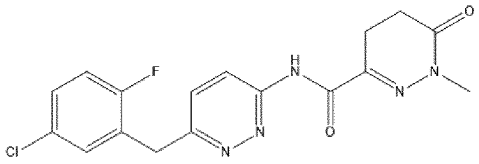
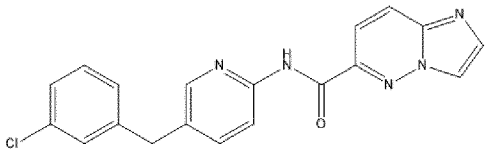
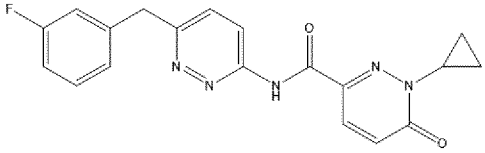
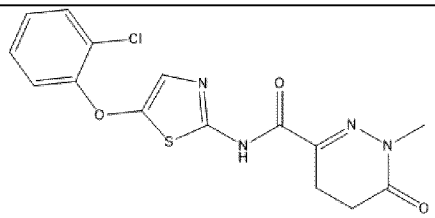
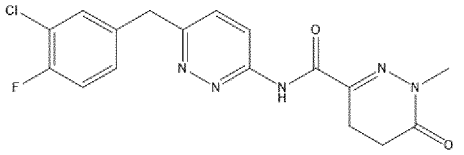
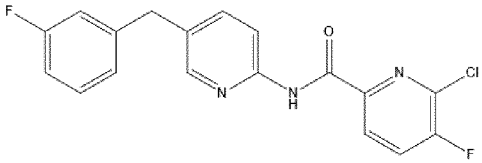
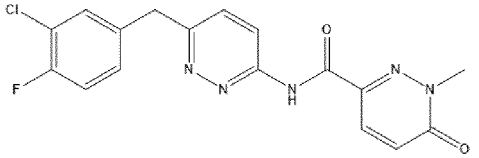
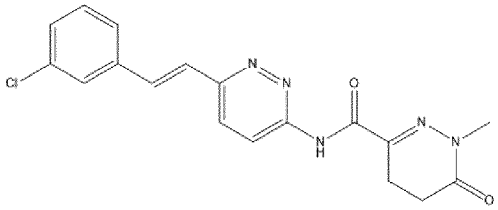
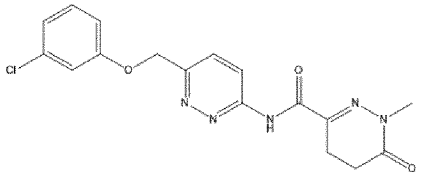
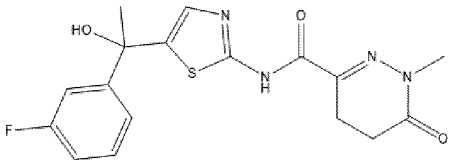
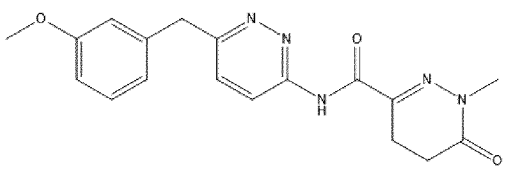
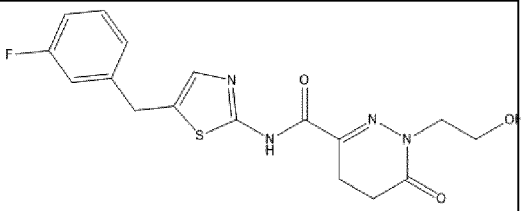
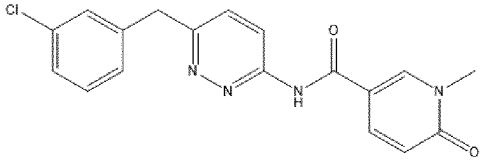
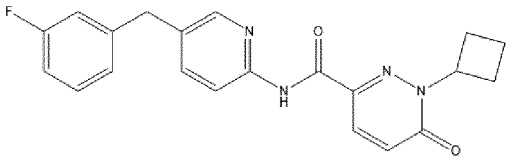
136		374	
137		375	
138		376	
139		377	
140		378	
141		379	
142		380	
143		381	

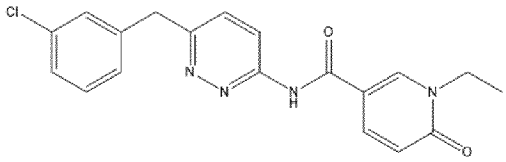
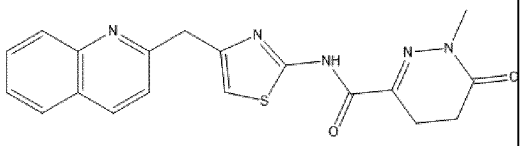
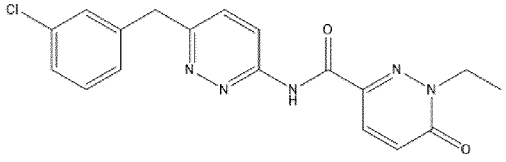
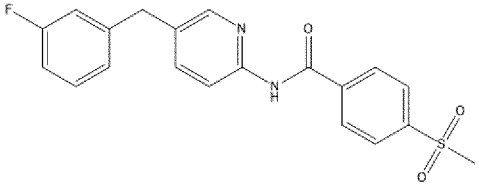
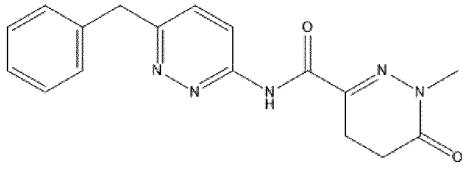
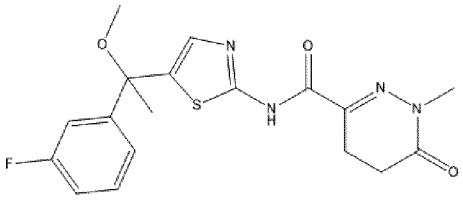
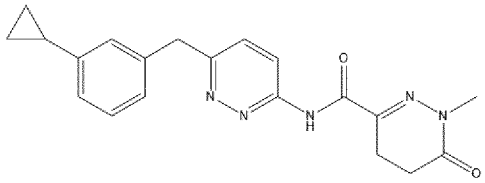
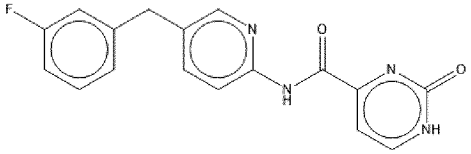
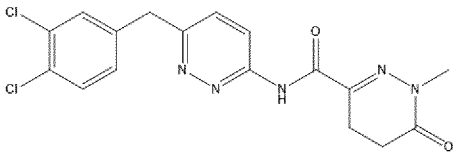
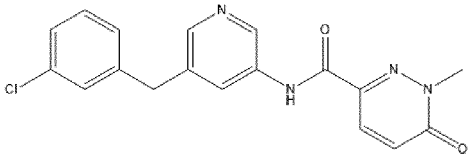
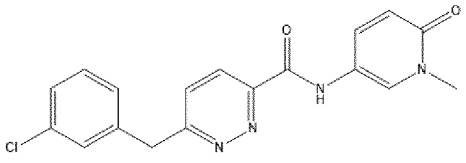
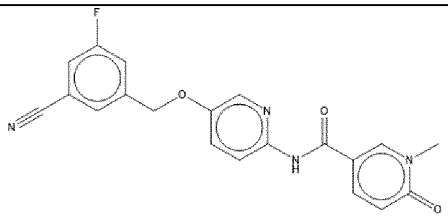
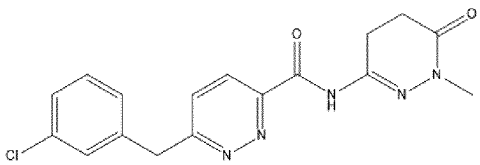
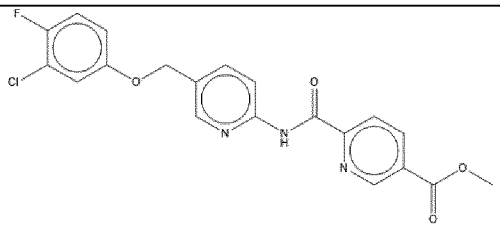
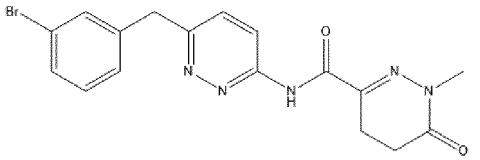
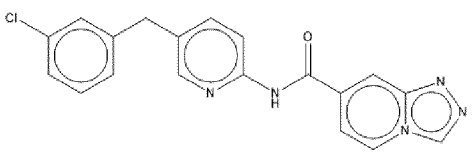
144		382	
145		383	
146		384	
147		385	
148		386	
149		387	
150		388	
151		389	

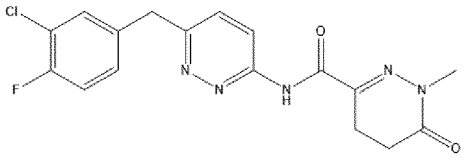
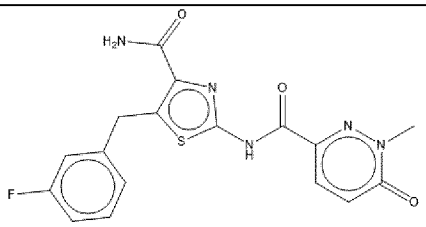
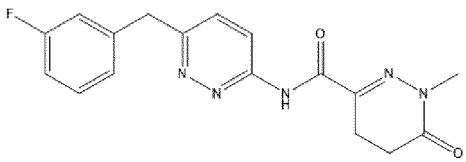
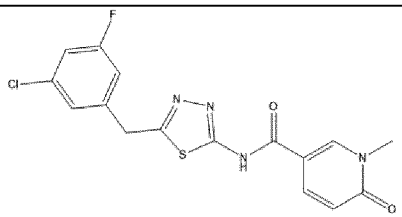
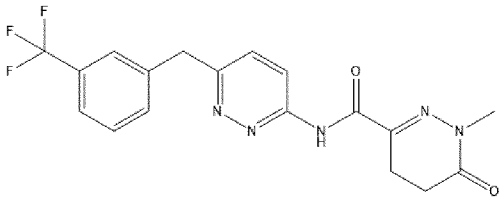
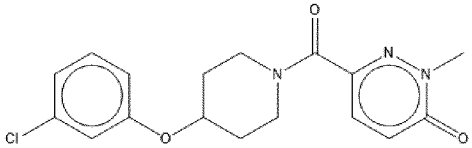
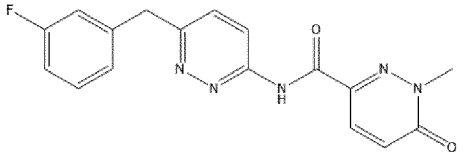
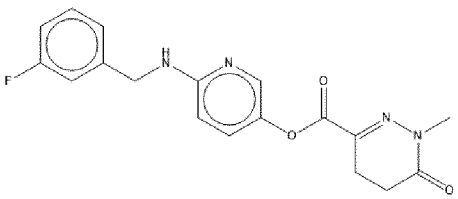
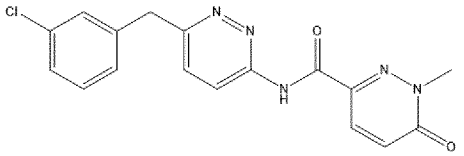
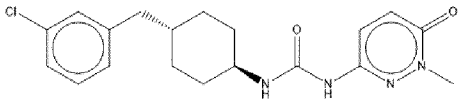
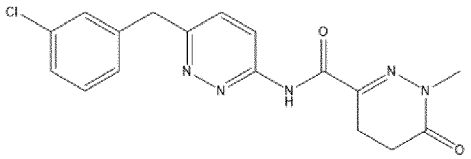
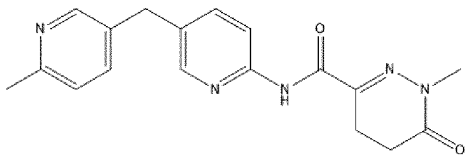
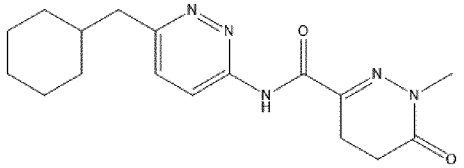
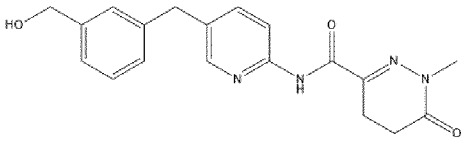
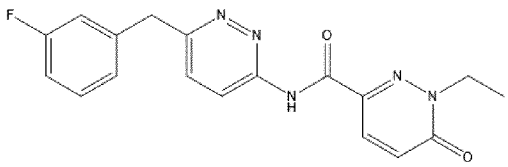
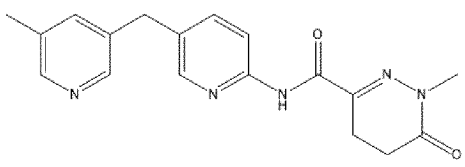
152		390	
153		391	
154		392	
155		393	
156		394	
157		395	
158		396	
159		397	

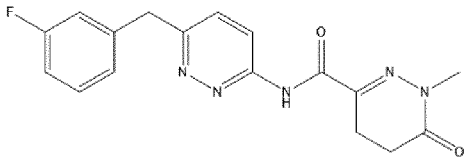
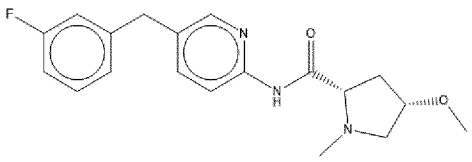
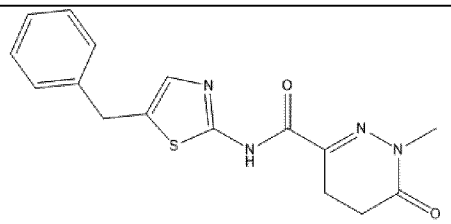
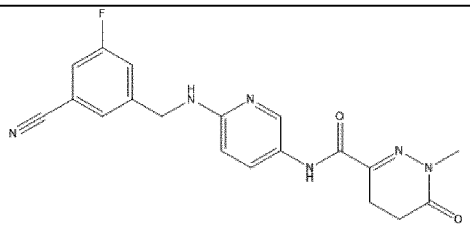
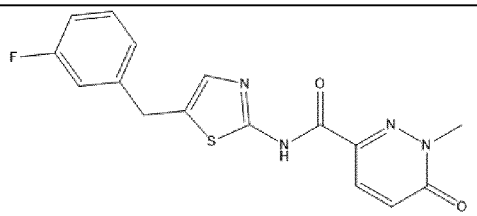
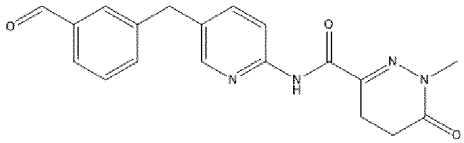
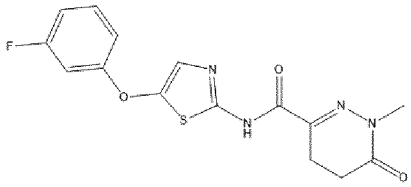
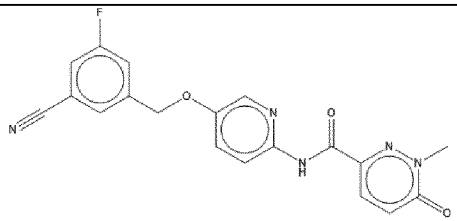
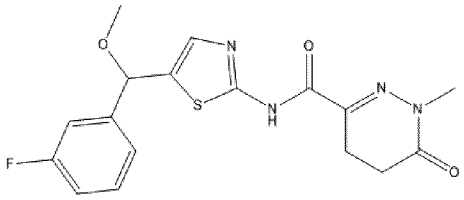
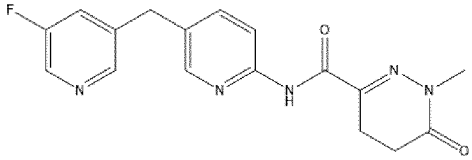
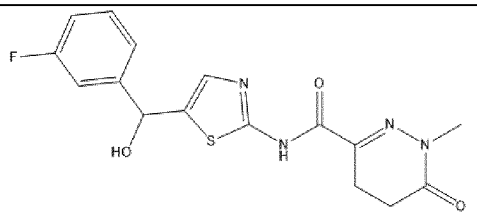
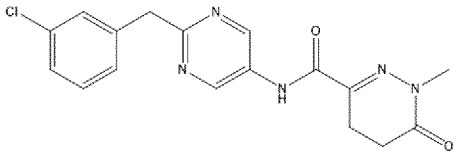
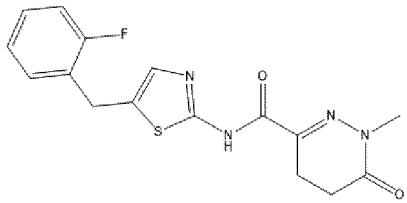
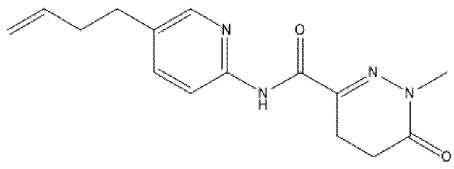
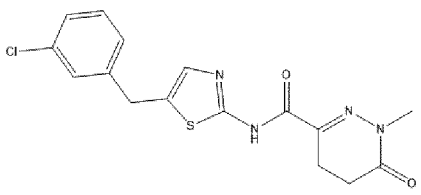
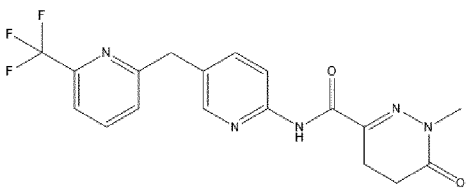
160		398	
161		399	
162		400	
163		401	
164		402	
165		403	
166		404	
167		405	

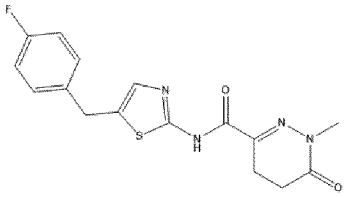
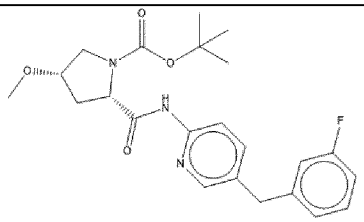
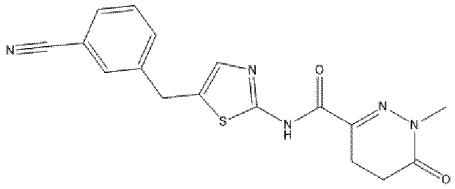
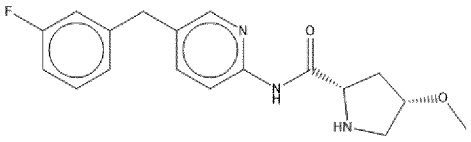
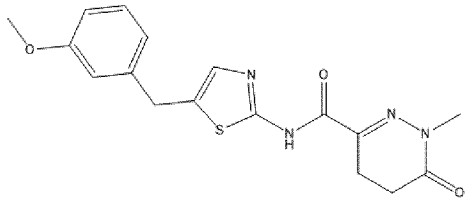
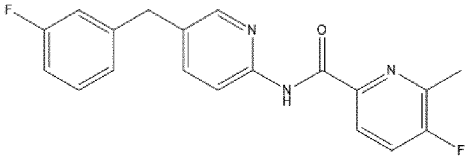
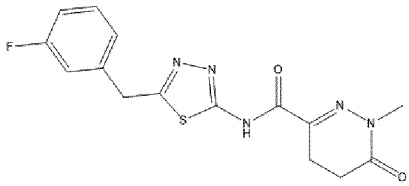
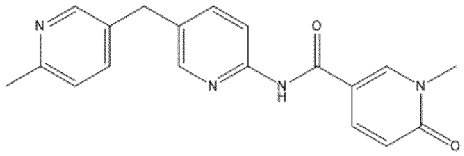
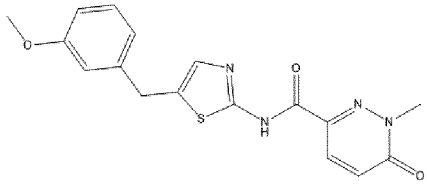
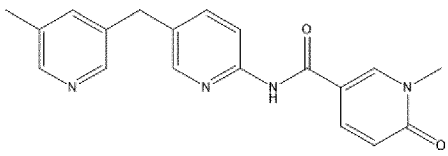
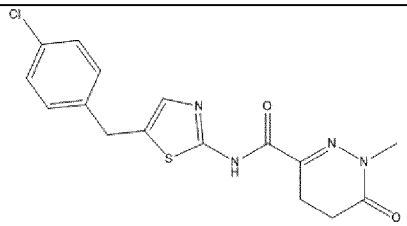
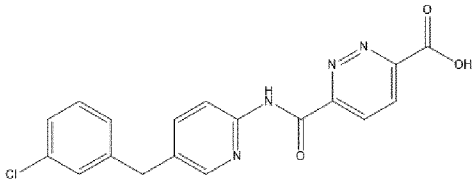
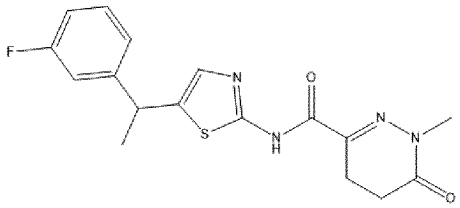
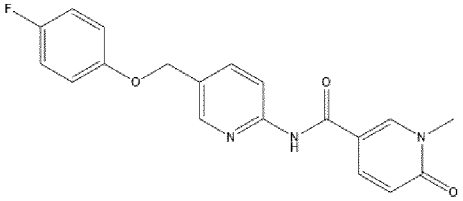
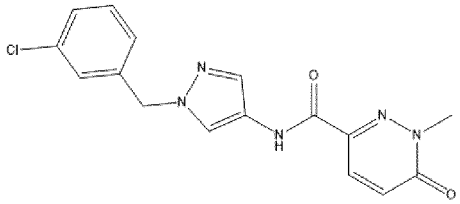
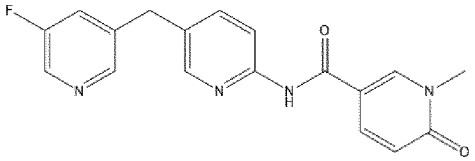
168		406	
169		407	
170		408	
171		409	
172		410	
173		411	
174		412	
175		413	

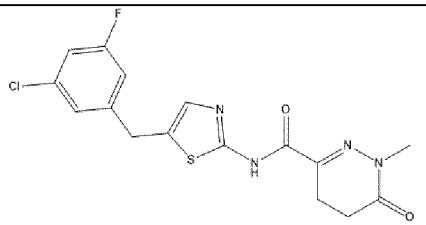
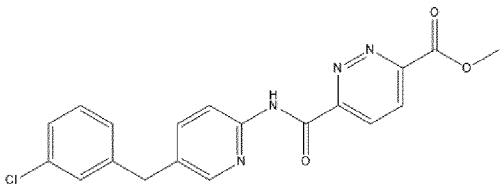
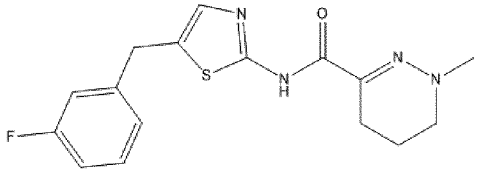
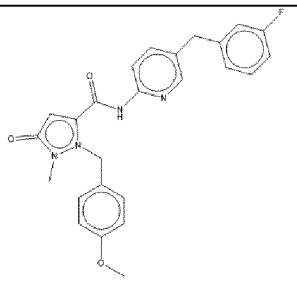
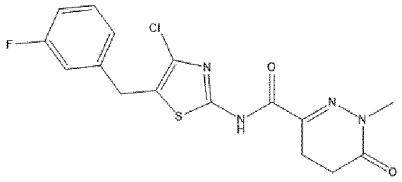
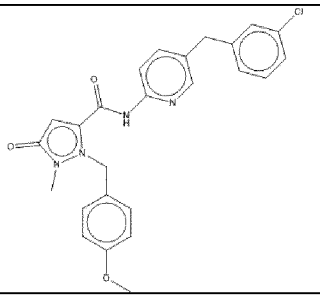
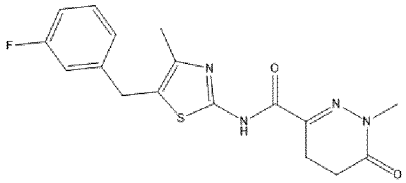
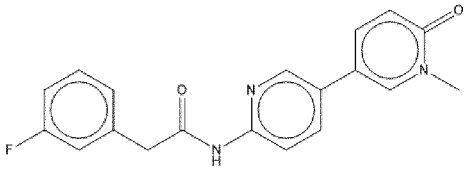
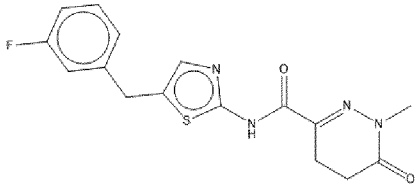
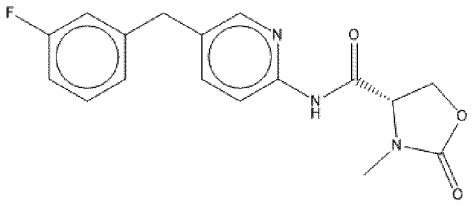
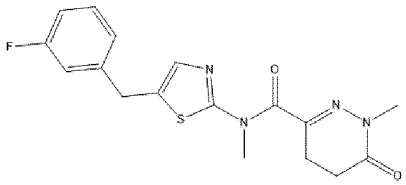
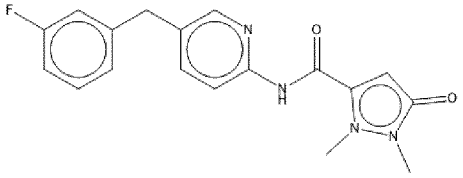
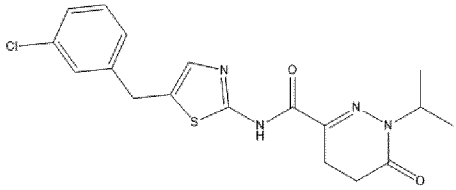
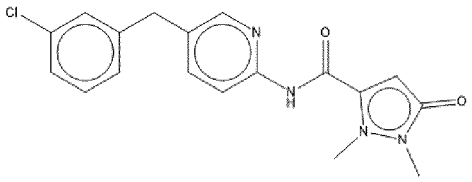
176		414	
177		415	
178		416	
179		417	
180		418	
181		419	
182		420	
183		421	

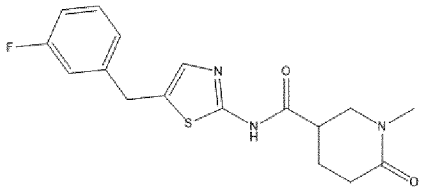
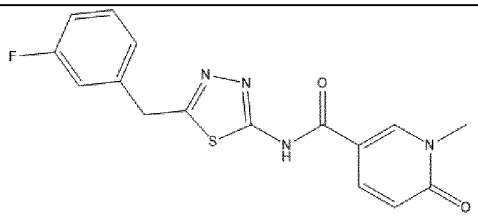
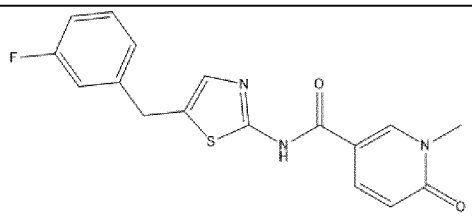
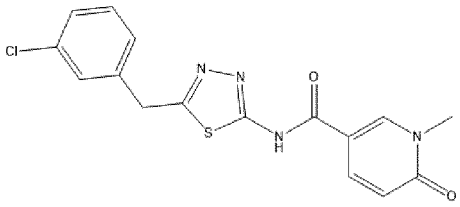
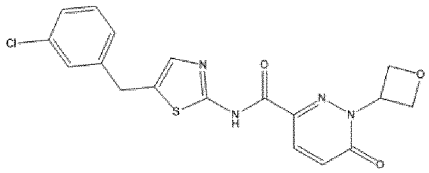
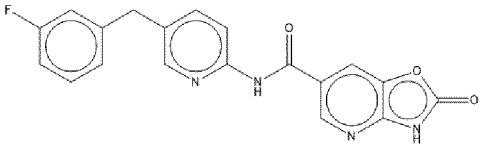
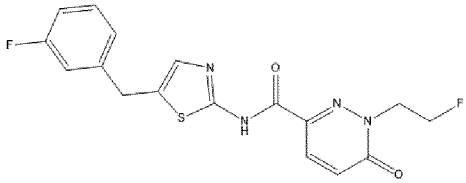
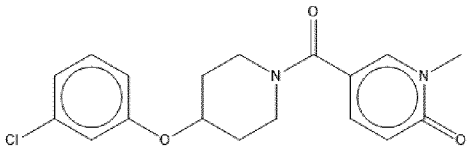
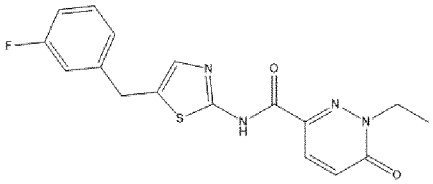
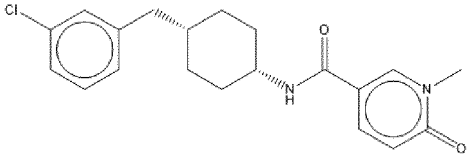
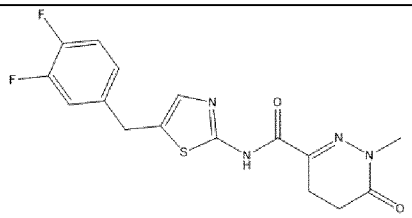
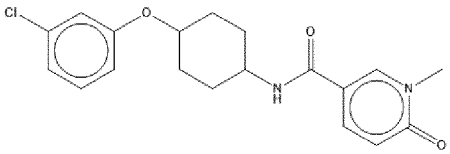
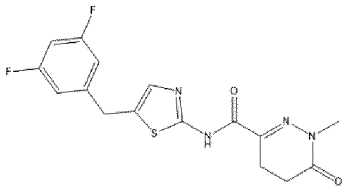
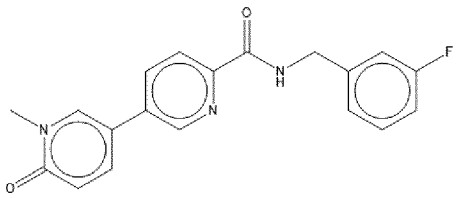
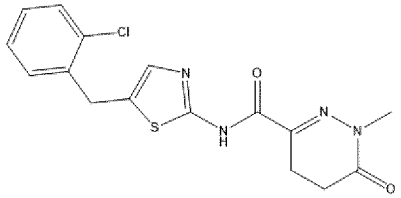
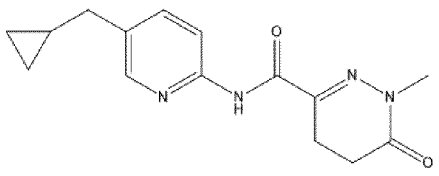
184		422	
185		423	
186		424	
187		425	
188		426	
189		427	
190		428	
191		429	

192		430	
193		431	
194		432	
195		433	
196		434	
197		435	
198		436	
199		437	

200		438	
201		439	
202		440	
203		441	
204		442	
205		443	
206		444	
207		445	

208		446	
209		447	
210		448	
211		449	
212		450	
213		451	
214		452	
215		453	

216		454	
217		455	
218		456	
219		457	
220		458	
221		459	
222		460	

223		461	
224		462	
225		463	
226		464	
227		465	
228		466	
229		467	
230		468	

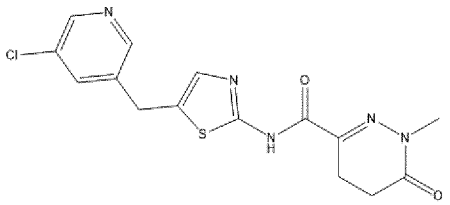
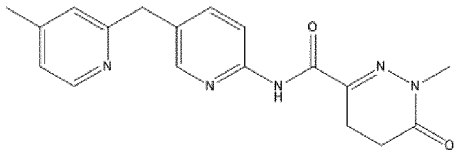
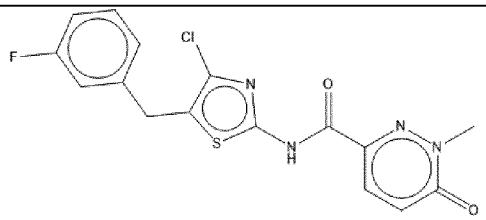
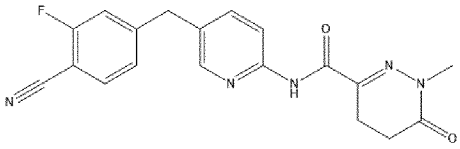
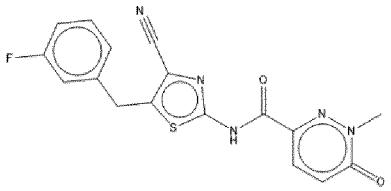
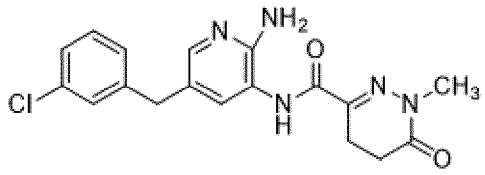
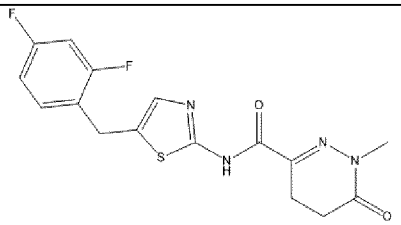
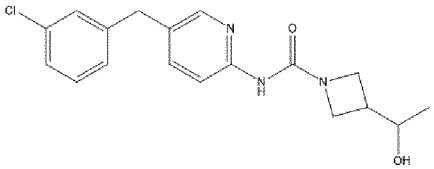
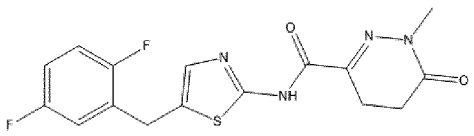
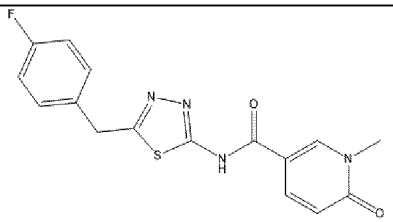
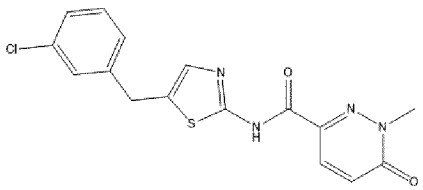
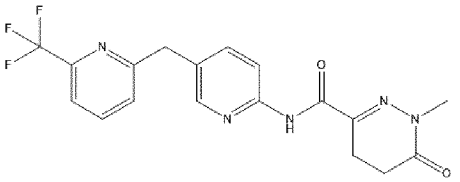
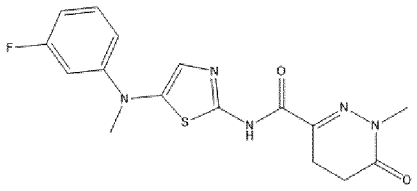
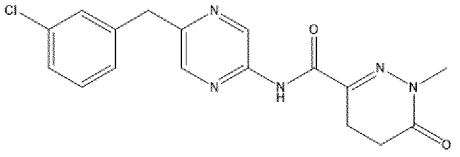
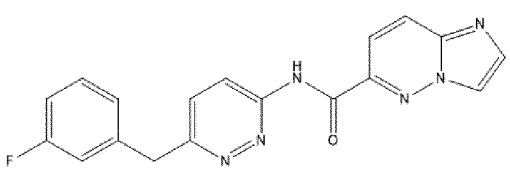
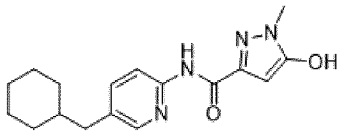
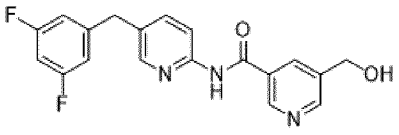
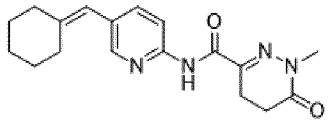
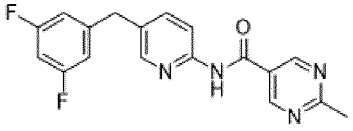
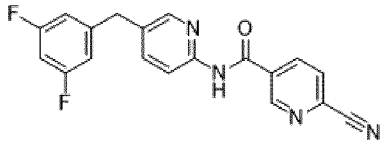
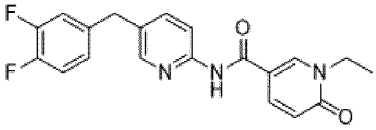
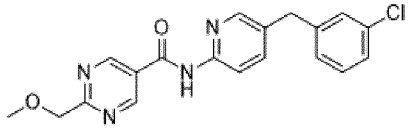
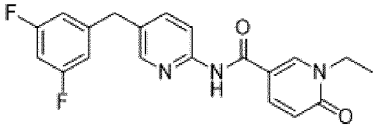
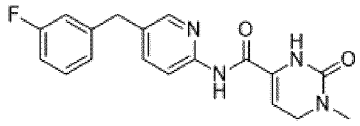
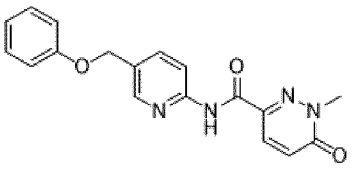
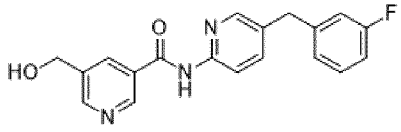
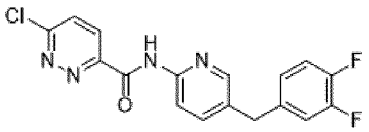
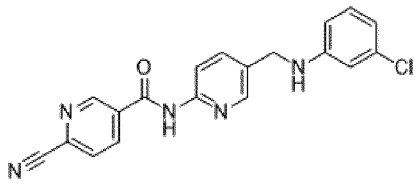
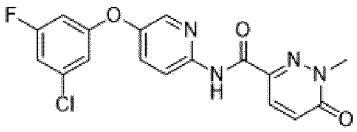
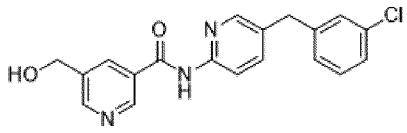
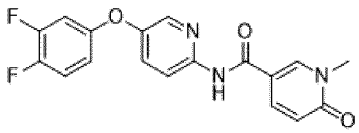
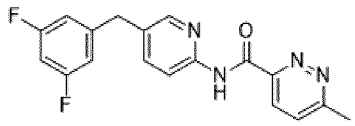
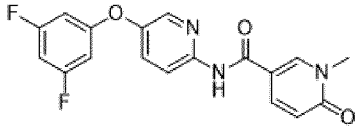
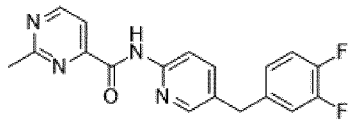
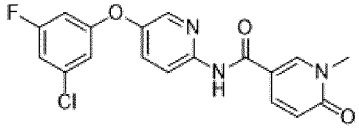
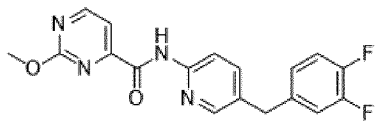
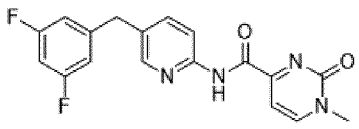
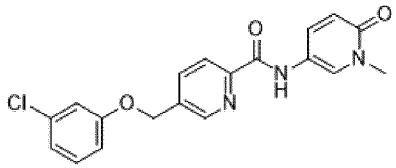
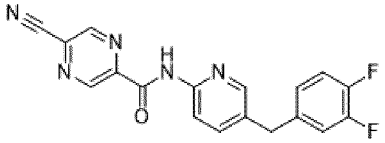
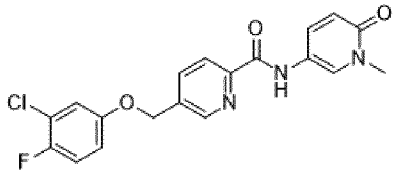
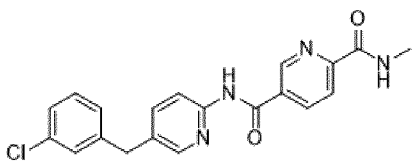
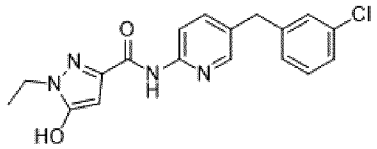
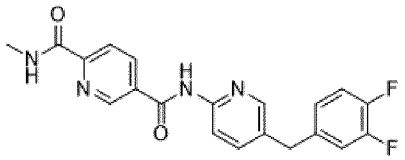
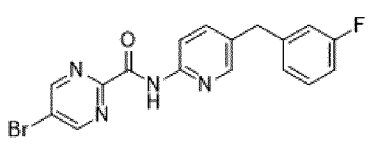
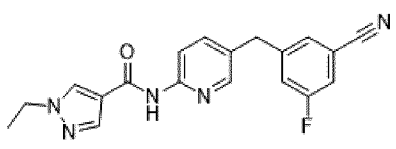
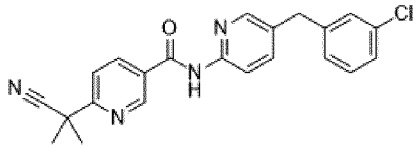
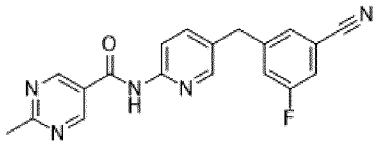
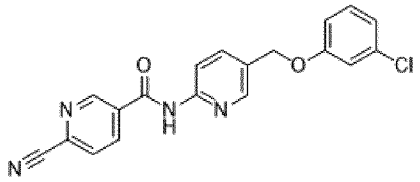
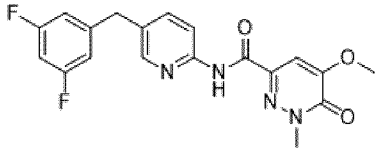
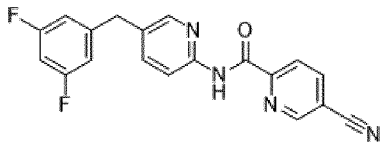
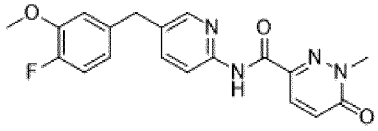
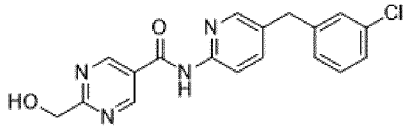
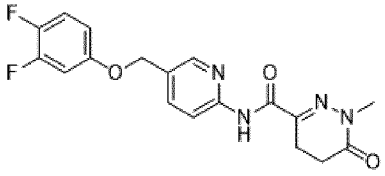
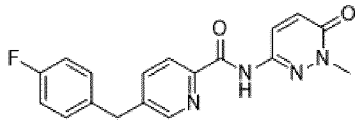
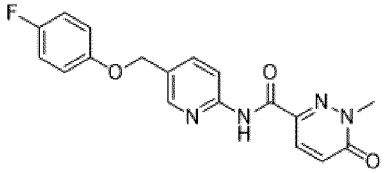
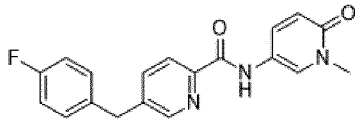
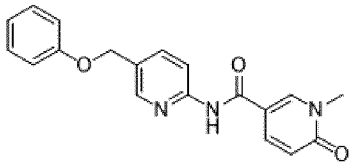
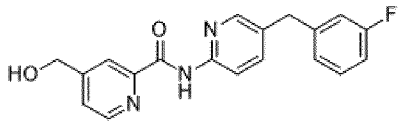
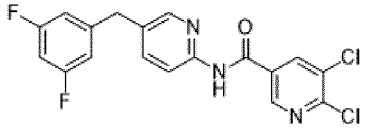
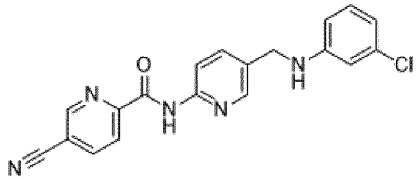
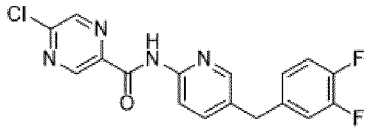
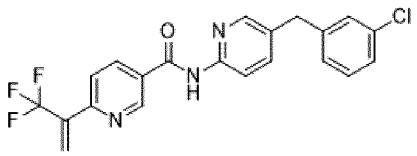
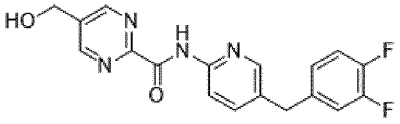
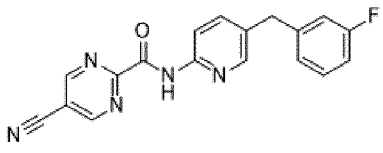
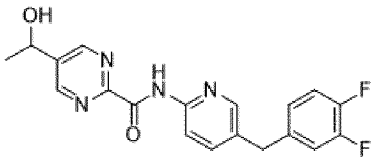
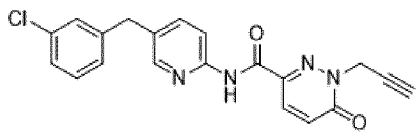
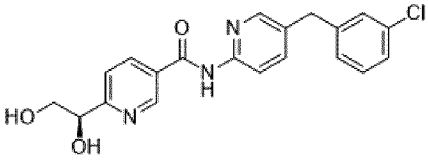
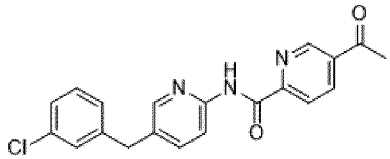
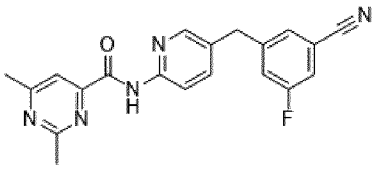
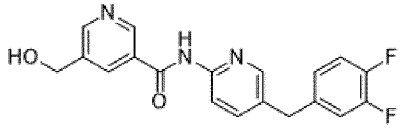
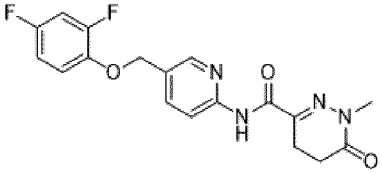
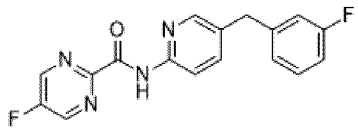
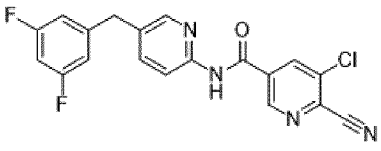
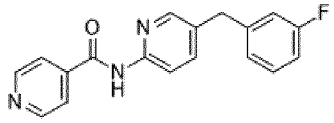
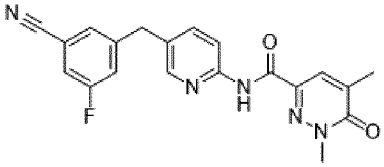
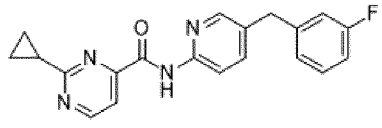
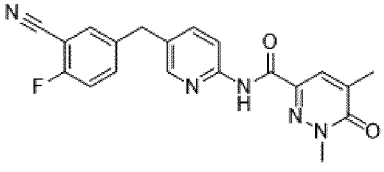
231		469	
232		470	
233		471	
234		472	
235		473	
236		474	
237		475	
238			

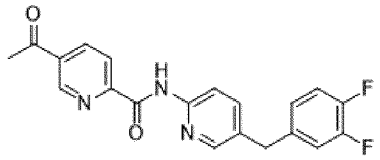
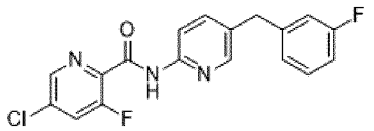
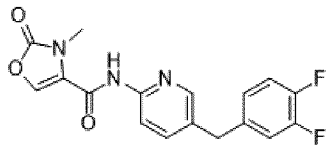
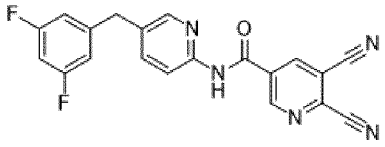
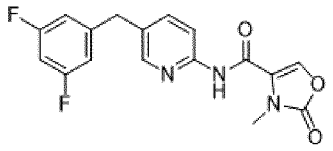
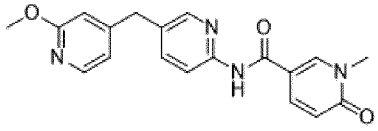
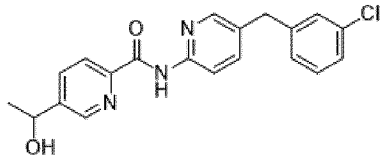
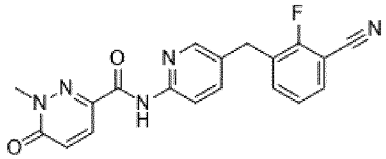
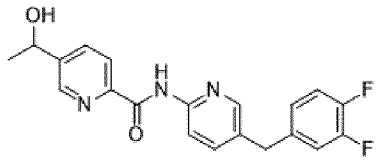
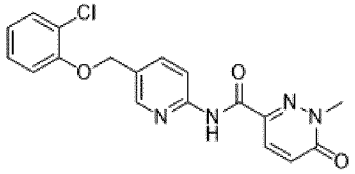
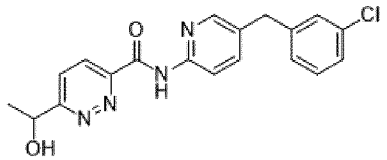
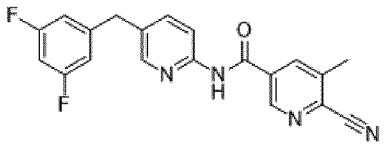
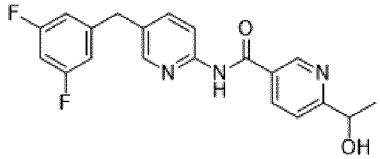
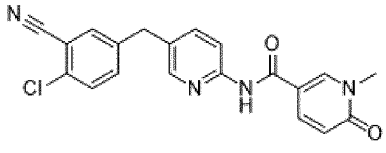
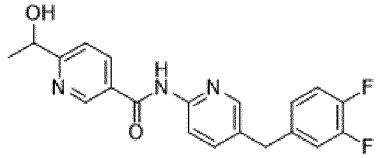
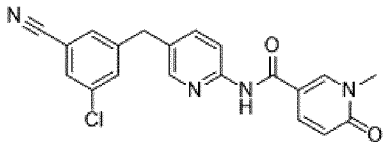
Таблица 2. Соединения по данному изобретению

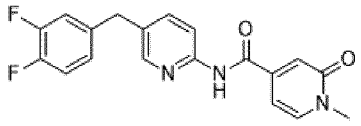
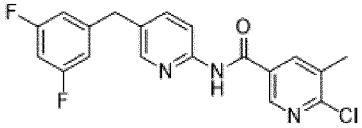
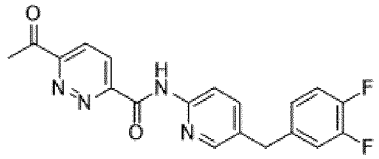
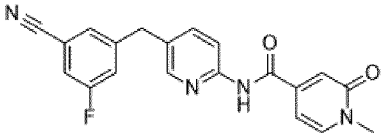
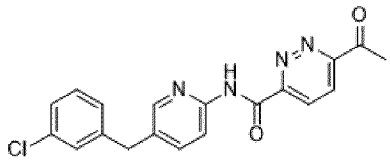
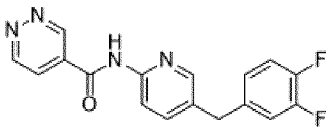
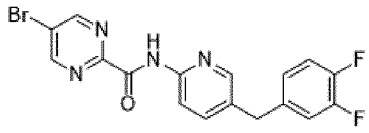
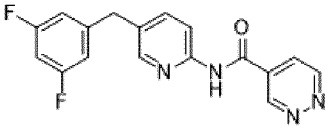
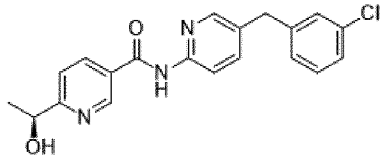
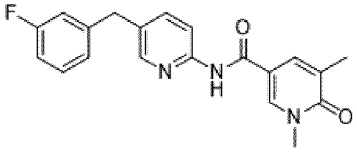
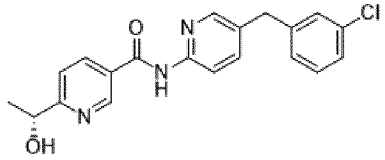
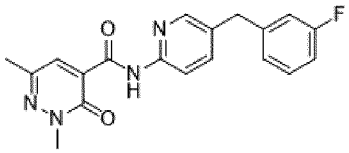
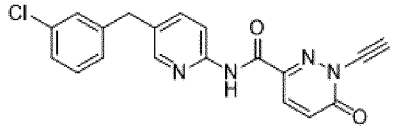
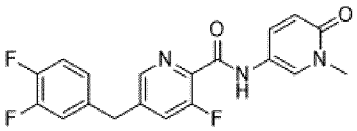
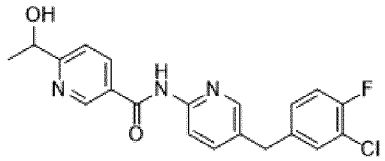
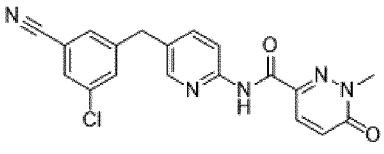
Соед. №	Структура	Соед. №	Структура
476		580	
477		581	
478		582	
479		583	
480		584	
481		585	
482		586	

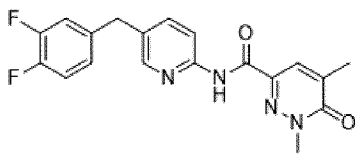
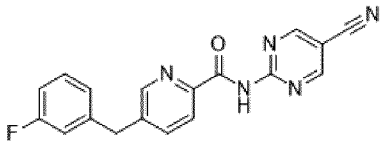
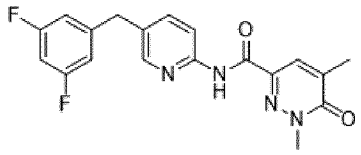
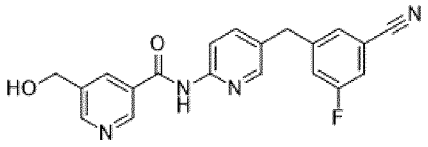
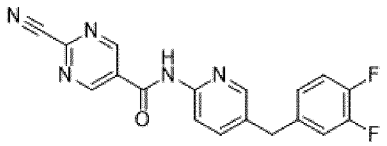
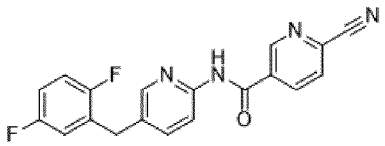
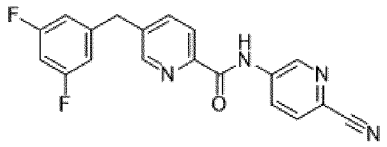
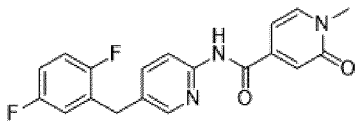
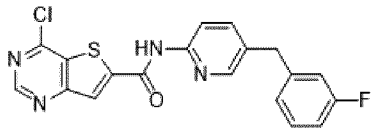
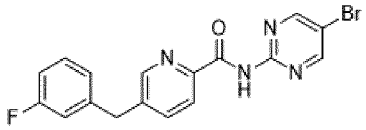
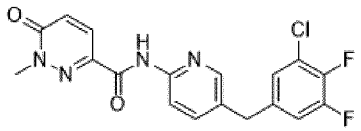
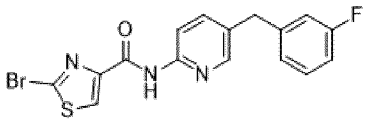
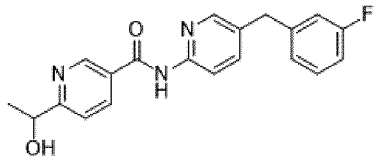
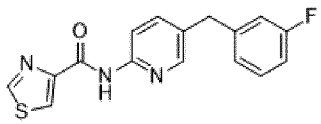
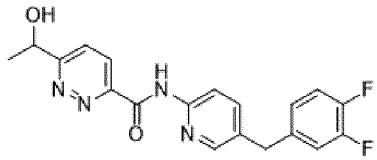
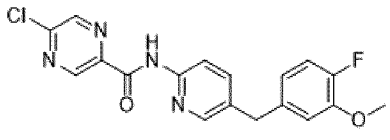
483		587	
484		588	
485		589	
486		590	
487		591	
488		592	
489		593	
490		594	

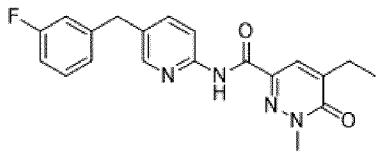
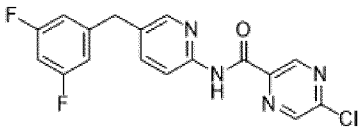
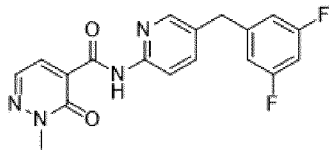
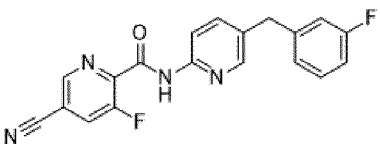
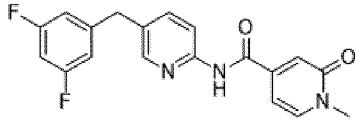
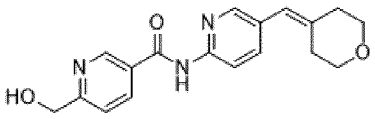
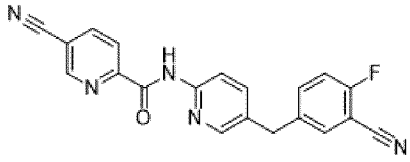
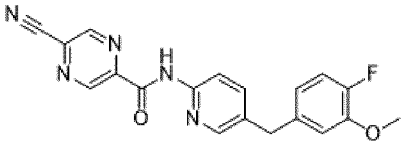
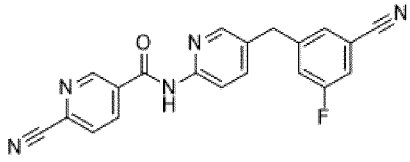
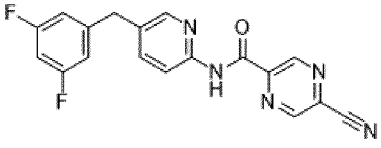
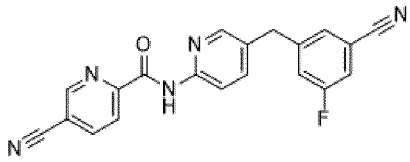
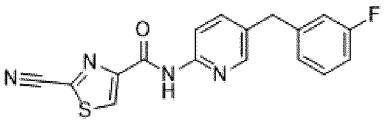
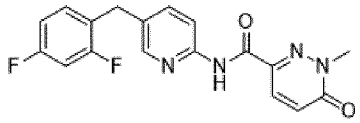
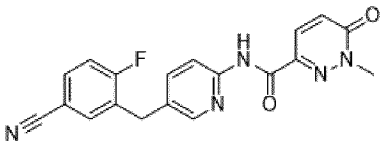
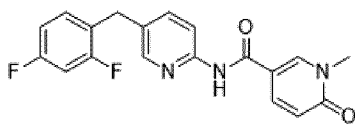
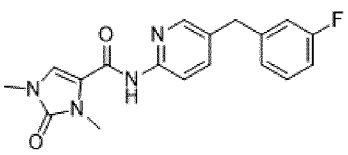
491		595	
492		596	
493		597	
494		598	
495		599	
496		600	
497		601	
498		602	

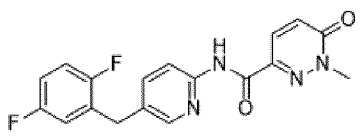
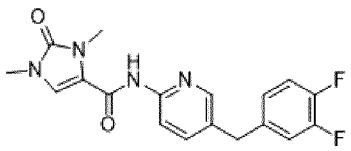
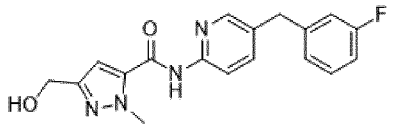
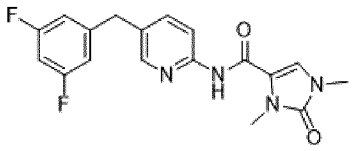
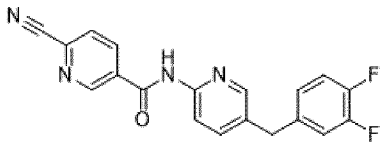
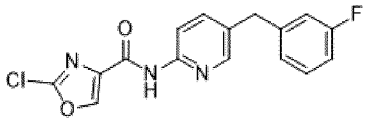
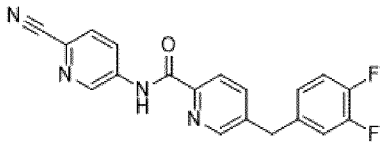
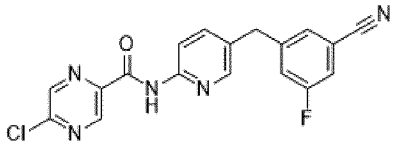
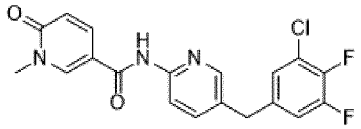
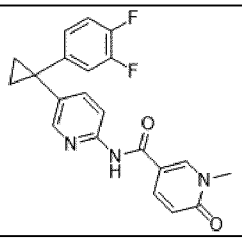
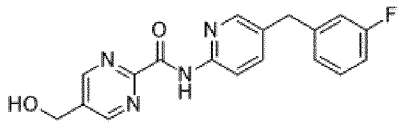
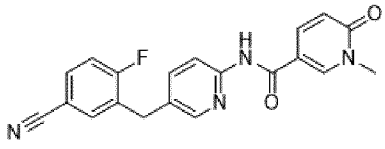
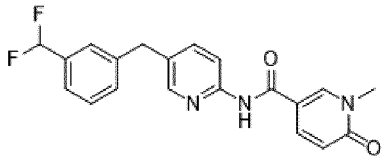
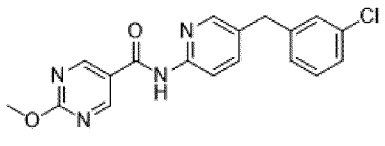
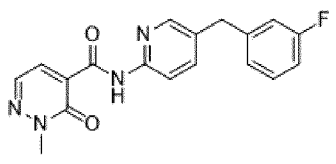
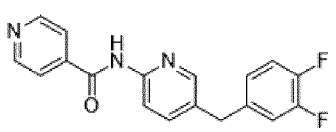
499		603	
500		604	
501		605	
502		606	
503		607	
504		608	
505		609	
506		610	

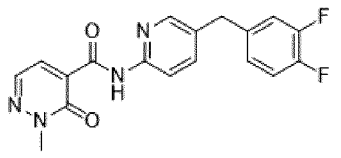
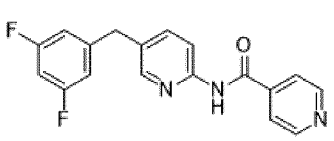
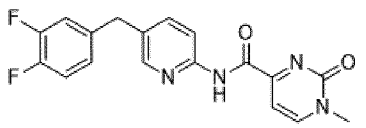
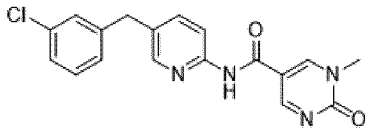
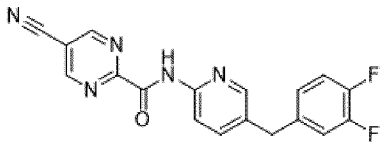
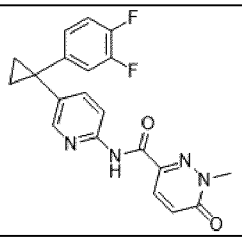
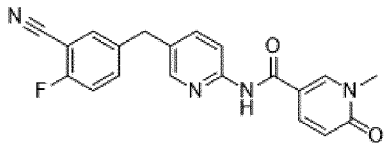
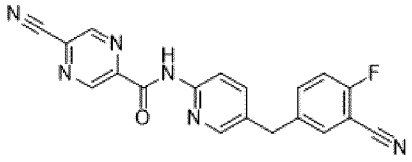
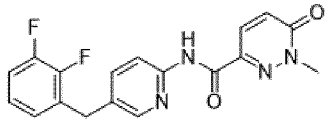
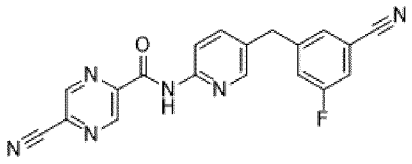
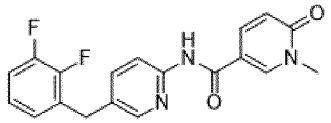
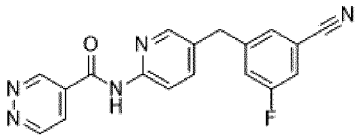
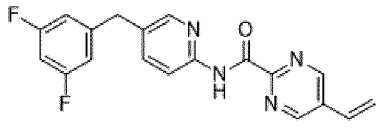
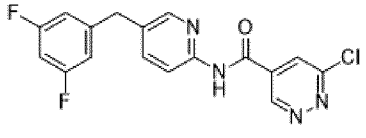
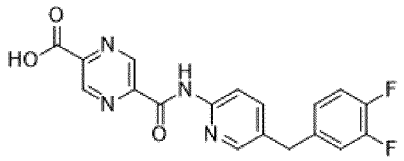
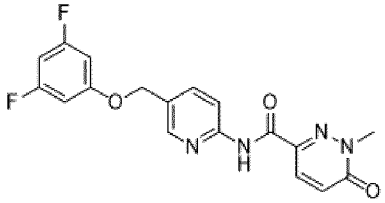
507		611	
508		612	
509		613	
510		614	
511		615	
512		616	
513		617	
514		618	

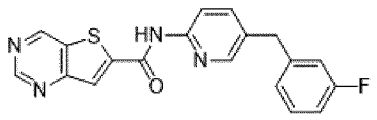
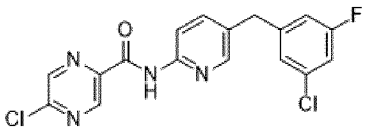
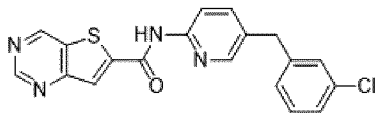
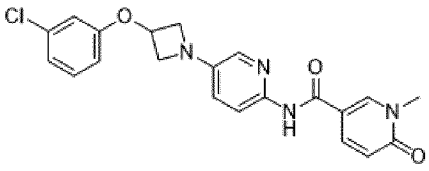
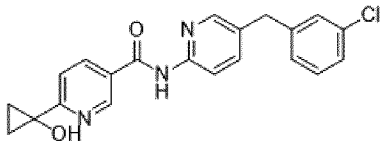
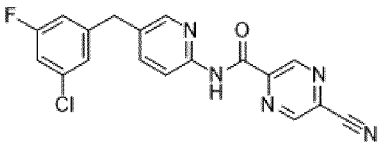
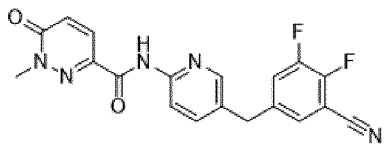
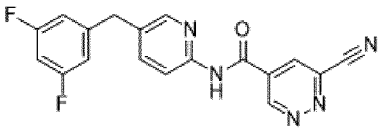
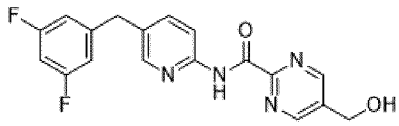
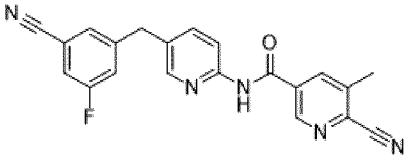
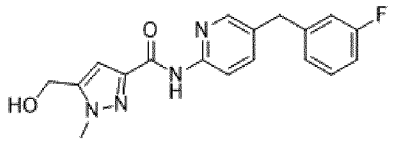
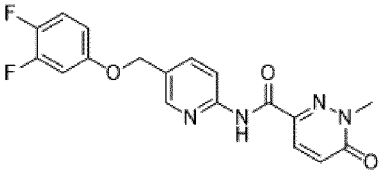
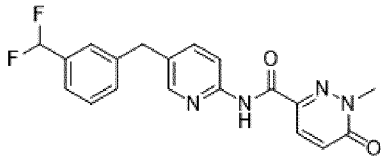
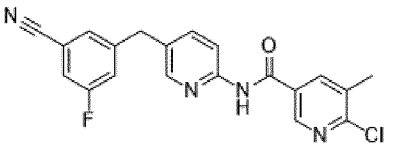
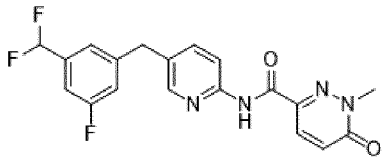
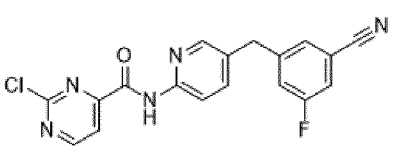
515		619	
516		620	
517		621	
518		622	
519		623	
520		624	
521		625	
522		626	

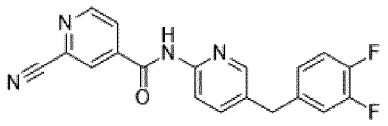
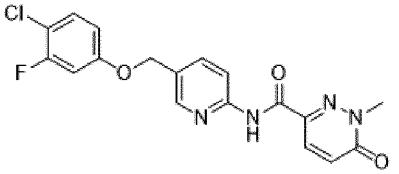
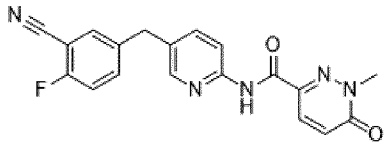
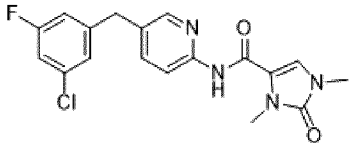
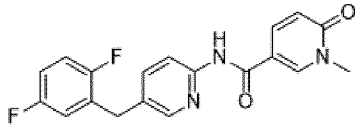
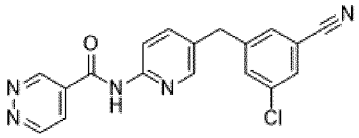
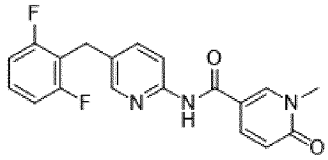
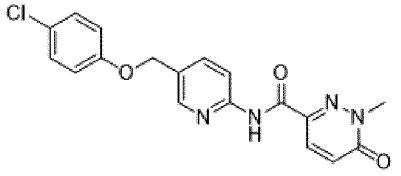
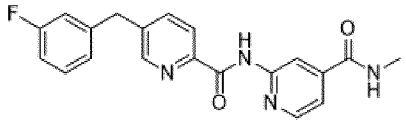
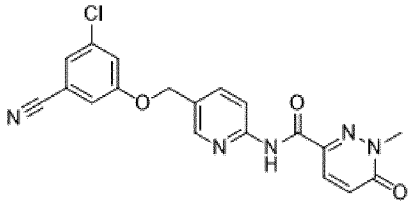
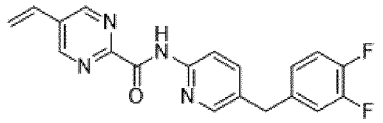
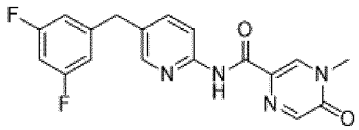
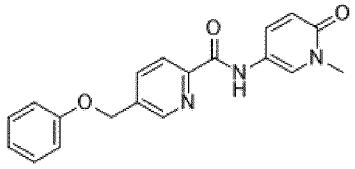
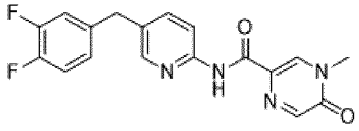
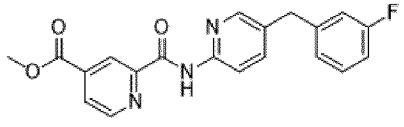
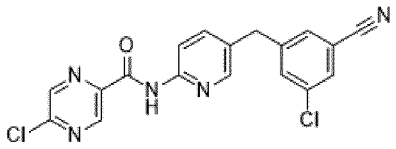
523		627	
524		628	
525		629	
526		630	
527		631	
528		632	
529		633	
530		634	

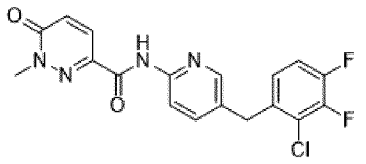
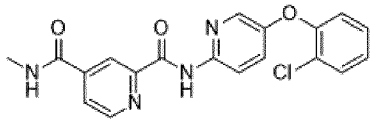
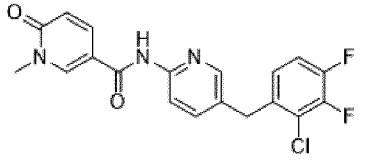
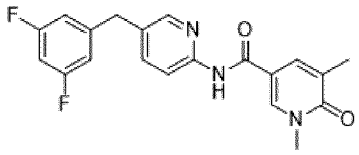
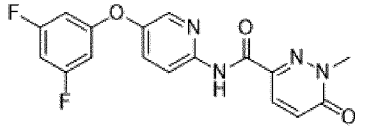
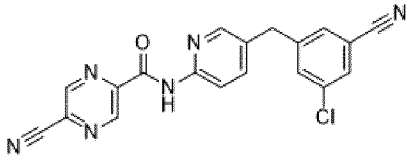
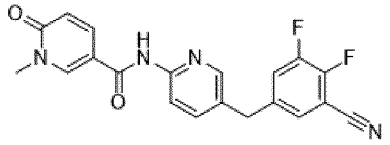
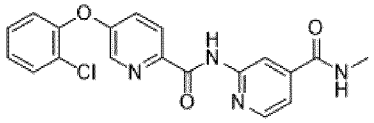
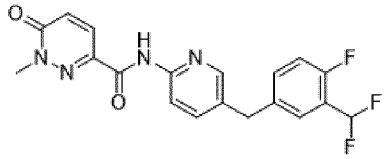
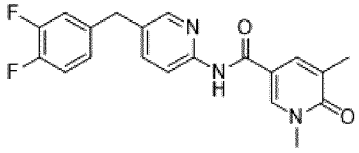
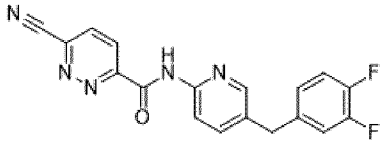
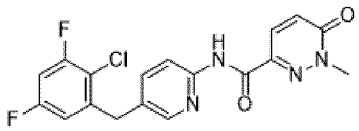
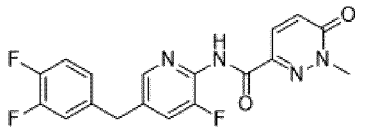
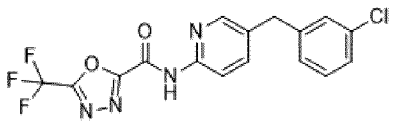
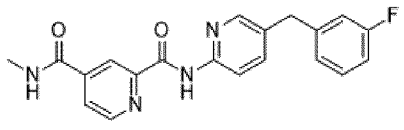
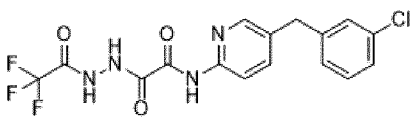
531		635	
532		636	
533		637	
534		638	
535		639	
536		640	
537		641	
538		642	

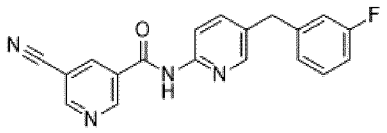
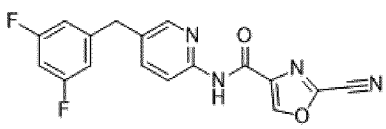
539		643	
540		644	
541		645	
542		646	
543		647	
544		648	
545		649	
546		650	

547		651	
548		652	
549		653	
550		654	
551		655	
552		656	
553		657	
554		658	

555		659	
556		660	
557		661	
558		662	
559		663	
560		664	
561		665	
562		666	

563		667	
564		668	
565		669	
566		670	
567		671	
568		672	
569		673	
570		674	

571		675	
572		676	
573		677	
574		678	
575		679	
576		680	
577		681	
578		682	

579		683	

В одном из аспектов данное раскрытие относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение, представленное любым из вышеуказанных соединений, или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый эксципиент.

В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция содержит соединение **формулы I** или **формулы II** и фармацевтически приемлемый эксципиент.

В одном аспекте данное раскрытие относится к способу лечения неврологического расстройства у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение эффективного количества любого из вышеуказанных соединений или их фармацевтической композиции.

В одном аспекте данное раскрытие относится к способу ингибирования токсичности в клетке, связанной с белком, включающий введение эффективного количества любого из вышеуказанных соединений или их фармацевтической композиции.

В некоторых вариантах осуществления изобретения токсичность представляет собой связанную с α-синуклеином токсичность. В некоторых вариантах осуществления изобретения токсичность представляет собой связанную с ApoE4 токсичность.

В некоторых вариантах осуществления клетка представляет собой нервную клетку млекопитающего.

В одном аспекте данное раскрытие описывает способ лечения расстройства, связанного со стеароил-КоА-десатуразой (SCD), у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение эффективного количества любого из вышеуказанных соединений или их фармацевтически приемлемых солей, или его фармацевтической композиции.

Неограничивающие примеры связанных с SCD расстройств включают, но не ограничиваются ими, метаболические нарушения (например, диабет (например, диабет I типа и диабет II типа), гипергликемию, метаболический синдром, ожирение, липидные нарушения, ожирение печени, неалкогольный стеатогепатит (NASH), неалкогольная жировая болезнь печени (NAFLD) и гипертония), рак, сердечно-сосудистые заболевания, цереброваскулярные заболевания, заболевания почек, заболевания печени, кожные заболевания (например, угри (например, обыкновенные угри)), расстройства центральной нервной системы (ЦНС), деменцию, рассеянный склероз, шизофрению, легкие когнитивные нарушения, болезнь Альцгеймера, церебральный амилоид ангиопатия и деменцию, связанную с синдромом Дауна.

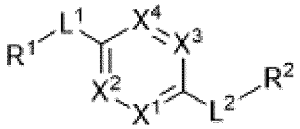
В некоторых вариантах осуществления изобретения расстройство, связанное с SCD, является расстройством, связанным с SCD1.

В некоторых вариантах осуществления изобретения расстройство, связанное с SCD, является расстройством, связанным с SCD5.

В одном аспекте в данном раскрытии представлен способ ингибирования SCD5, включающий приведение в контакт клетки с эффективным количеством любого из вышеупомянутых соединений или их фармацевтически приемлемых солей, или их фармацевтической композиции.

В одном аспекте в данном раскрытии представлен способ ингибирования SCD1, включающий приведение в контакт клетки с эффективным количеством любого из вышеупомянутых соединений или их фармацевтически приемлемых солей, или их фармацевтической композиции.

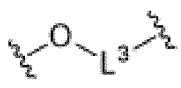
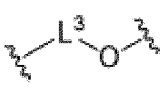
В одном аспекте данное раскрытие относится к способу лечения первичного рака головного мозга у субъекта, нуждающегося в этом, включающему введение эффективного количества соединения, имеющего структуру **формулы I**:



Формула I,

где

R^1 представляет собой необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный C_6-C_{10} арил, необязательно замещенный C_3-C_{10} карбоциклил, необязательно замещенный C_2-C_9 гетероарил или необязательно замещенный C_2-C_9 гетероциклил;

L^1 представляет собой необязательно замещенный C_1-C_6 алкилен, необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкилен, необязательно замещенный C_2-C_6 алкенилен, необязательно замещенный C_2-C_6 алкинилен, необязательно замещенный C_3-C_6 карбоциклилен,  ,  ,  ,  или  ;

R^a представляет собой H или необязательно замещенный C_1-C_6 алкил;

L^3 представляет собой необязательно замещенный C_2-C_9 гетероциклилен;

каждый из X^1, X^2, X^3 и X^4 независимо представляет собой N или CH;

L^2 представляет собой необязательно замещенный C_1-C_6 алкилен или необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкилен; и

R^2 представляет собой необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкил, необязательно замещенный C_3-C_{10} карбоциклил, необязательно замещенный C_2-C_9 гетероциклил, необязательно замещенный C_6-C_{10} арил или необязательно замещенный C_2-C_9 гетероарил,

или его фармацевтически приемлемая соль.

В некоторых вариантах осуществления соединение или его фармацевтически приемлемая соль, имеет структуру любого из соединений 1-475 в Таблице 1 или любого из соединений 476-683 в Таблице 2.

В некоторых вариантах осуществления первичный рак головного мозга представляет собой глиому. В некоторых вариантах осуществления глиома представляет собой астроцитому. В некоторых вариантах осуществления астроцитома представляет

собой глиобластому.

В некоторых вариантах осуществления рак определен как устойчивый или по прогнозам может быть устойчивым к одному или более химиотерапевтических агентов.

В некоторых вариантах осуществления рак не ответил на один или более химиотерапевтических агентов.

В некоторых вариантах осуществления один или более химиотерапевтических агентов выбраны из группы, состоящей из темозоломида, кармустина, бевацизумаба, ломустина, эверолимуса, винкристина или прокарбазина. В некоторых вариантах осуществления один или более химиотерапевтических агентов представляет собой темозоломид.

В некоторых вариантах осуществления субъекту дополнительно проводят одно или более дополнительных терапевтических вмешательств. В некоторых вариантах осуществления одно или более дополнительных терапевтических вмешательств включает хирургическое вмешательство, лучевую терапию и/или применение одного или более дополнительных химиотерапевтических агентов. В некоторых вариантах осуществления одно или более дополнительных терапевтических вмешательств представляет собой применение одного или более химиотерапевтических агентов. В некоторых вариантах осуществления один или более химиотерапевтических агентов выбраны из группы, состоящей из темозоломида, кармустина, бевацизумаба, ломустина, эверолимуса, винкристина или прокарбазина. В некоторых вариантах осуществления один или более химиотерапевтических агентов представляет собой темозоломид.

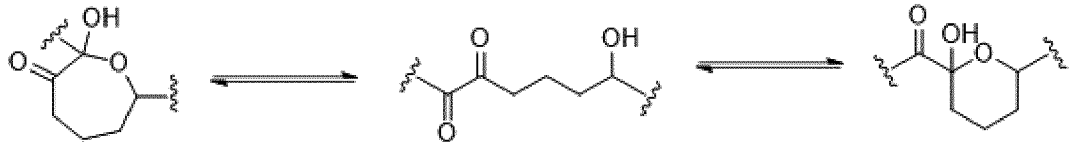
Химические термины

Понятно, что использованная в данном документе терминология предназначена для описания конкретных вариантов осуществления изобретения и не предназначена для ограничения объема описания.

Специалисты в данной области поймут, что определенные соединения, описанные в данном документе, могут существовать в одном или более различных изомерах (например, стереоизомерах, геометрических изомерах, таутомерах) и/или в виде изотопных форм (например, в которых один или более атомов замещены другим изотопом атома, например, водород, замещенный дейтерием). Если иное не указано или не ясно из контекста, можно понимать, что изображенная структура представляет любую такую изомерную или изотопную форму, индивидуально или в комбинации.

В некоторых вариантах осуществления изобретения одно или более соединений, изображенных в данном документе, могут существовать в различных таутомерных формах. Как будет ясно из контекста, если явно не исключено, ссылки на такие соединения охватывают все такие таутомерные формы. В некоторых вариантах осуществления изобретения таутомерные формы возникают вследствие обмена одинарной связи с соседней двойной связью и сопутствующего перехода протона. В некоторых вариантах осуществления таутомерная форма может представлять собой прототропный таутомер, который представляет собой изомерные состояния протонирования, имеющие ту же

эмпирическую формулу и общий заряд, что и эталонная форма. Примерами фрагментов с прототропными таутомерными формами являются пары кетон-енол, пары амид-имидная кислота, пары лактам-лактим, пары амид-имидная кислота, пары енамин-имин и кольцевые формы, в которых протон может занимать два или более положений гетероциклической система, такая как 1H- и 3H-имидазол, 1H-, 2H- и 4H-1,2,4-триазол, 1H- и 2H-изоиндол, и 1H- и 2H-пиразол. В некоторых вариантах осуществления изобретения таутомерные формы могут находиться в равновесии или стерически заблокированы в одной форме посредством соответствующего замещения. В некоторых вариантах осуществления таутомерные формы возникают в результате взаимного превращения ацеталя, например взаимного превращения, проиллюстрированного на схеме ниже:



Специалисты в данной области поймут, что в некоторых вариантах осуществления изотопы в описанных в данном документе соединениях могут быть получены и/или использованы в соответствии с настоящим изобретением. «Изотопы» относятся к атомам, имеющим одинаковый атомный номер, но разные массовые числа, возникающие в результате различного количества нейтронов в ядрах. Например, изотопы водорода включают в себя тритий и дейтерий. В некоторых вариантах осуществления изобретения изотопное замещение (например, замещение водорода дейтерием) может изменить физико-химические свойства молекул, такие как метаболизм и/или скорость рацемизации хирального центра.

Как известно в данной области техники, многие химические соединения (в частности, многие органические молекулы и/или многие малые молекулы) могут принимать множество различных твердых форм, таких как, например, аморфные формы и/или кристаллические формы (например, полиморфы, гидраты, сольваты и т. д.). В некоторых вариантах осуществления изобретения такие объекты могут применять в любой форме, включая любую твердую форму. В некоторых вариантах осуществления изобретения, такие объекты применяют в определенной форме, например в конкретной твердой форме.

В некоторых вариантах осуществления изобретения соединения, описанные и/или изображенные в данном документе, могут быть предложены и/или применяться в форме соли.

В определенных вариантах осуществления изобретения соединения, описанные и/или изображенные в данном документе, могут быть предложены и/или применяться в форме гидрата или сольвата.

В разнообразных местах настоящего описания заместители соединений настоящего описания раскрыты в группах или в диапазонах. В частности предполагается, что настоящее описание включает в себя каждую отдельную подкомбинацию членов таких групп или

рядов. Например, в частности предполагается, что термин «C_1-C_6 алкил» отдельно раскрывает метил, этил, C_3 алкил, C_4 алкил, C_5 алкил и C_6 алкил. Кроме того, если соединение включает множество положений, в которых заместители раскрыты в группах или в диапазонах, если не указано иное, настоящее раскрытие предназначено для охвата отдельных соединений и групп соединений (например, родов и подродов), содержащих все до единой индивидуальной подкомбинации членов при каждом положении.

В данном документе фраза в форме «необязательно замещенный X» (например, необязательно заменяет алкил) предназначена для эквивалента «X, где X представляет собой необязательно замещенный» (например, «алкил, где указанный алкил является необязательно замещенным»). Это не означает, что признак «X» (например, алкил) сам по себе является необязательным.

Термин «ацил», в контексте данного документа, представляет собой водород или алкильную группу, как определено в данном документе, которая присоединена к исходной молекулярной группе через карбонильную группу, как определено в данном документе, и проиллюстрирована формилом (т. е. карбоксиальдегидной группой), ацетилом, трифторацетилом, пропионилом и бутаноилом. Примеры незамещенных ацильных групп включают от 1 до 6, от 1 до 11 или от 1 до 21 атомов углерода.

В контексте данного документа термин «алкил» относится к одновалентному насыщенному алифатическому углеводородному радикалу с прямой или разветвленной цепью, содержащему от 1 до 20 атомов углерода (например, от 1 до 16 атомов углерода, от 1 до 10 атомов углерода или от 1 до 6 атомов углерода). Алкилен представляет собой двухвалентную алкильную группу.

Термин «алкенил», в контексте данного документа, отдельно или в сочетании с другими группами, относится к углеводородному остатку с прямой или разветвленной цепью, имеющему двойную углерод-углеродную связь и имеющему от 2 до 20 атомов углерода (например, от 2 до 16 атомов углерода, от 2 до 10 атомов углерода, от 2 до 6 или 2 атомов углерода).

Термин «алкинил», в контексте данного документа, отдельно или в сочетании с другими группами, относится к углеводородному остатку с прямой или разветвленной цепью, имеющему тройную углерод-углеродную связь и имеющему от 2 до 20 атомов углерода (например, от 2 до 16 атомов углерода, от 2 до 10 атомов углерода, от 2 до 6 или 2 атомов углерода).

В контексте данного документа термин «амино» означает $-N(R^{N1})_2$, где каждый R^{N1} независимо представляет собой H, OH, NO_2, $N(R^{N2})_2$, SO_2OR^{N2}, SO_2R^{N2}, SOR^{N2}, *N*-защитную группу, алкил, алкокси, арил, арилалкил, циклоалкил, ацил (например, ацетил, трифторацетил или другие, описанные в данном документе), причем каждая из перечисленных групп R^{N1} может быть необязательно замещены; или два R^{N1} объединяются с образованием алкилена или гетероалкилена, и при этом каждый R^{N2} независимо представляет собой H, алкил или арил. Амино-группы по данному изобретению могут представлять собой незамещенные амино (т.е. $-NH_2$) или замещенные амино (т. е., $-N(R^{N1})_2$).

В контексте данного документа термин «арил» относится к ароматическому моно- или поликарбоциклическому радикалу из 6-12 атомов углерода, имеющему по меньшей мере одно ароматическое кольцо. Примеры таких групп включают, но не ограничиваются ими, фенил, нафтил, 1,2,3,4-тетрагидронафтил, 1,2-дигидронафтил, инданил и *1H*-инденил.

Термин «арилалкил», в контексте данного документа, представляет собой алкильную группу, замещенную арильной группой. Типичные незамещенные арилалкильные группы содержат от 7 до 30 атомов углерода (например, от 7 до 16 или от 7 до 20 атомов углерода, такие как C_1-C_6 алкил C_6-$_{10}$ арил, C_1-C_{10} алкил C_6-$_{10}$ арил или C_1-C_{20} алкил C_6-$_{10}$ арил), например, бензил и фенэтил. В некоторых вариантах осуществления изобретения алкил и арил, каждый, может быть дополнительно замещен 1, 2, 3 или 4 группами заместителей, как определено в данном описании для соответствующих групп.

Термин «азидо», в контексте данного документа, представляет собой группу -N_3.

В контексте данного документа термин «циано» представляет группу CN.

Термины «карбоциклил» в контексте данного документа относятся к неароматической C_3-C_{12} моноциклической, бициклической или трициклической структуры, в которой кольца образованы атомами углерода. Карбоциклильные структуры включают циклоалкильные группы и ненасыщенные карбоциклильные радикалы.

Термин «циклоалкил» в контексте данного документа, относится к насыщенному, неароматическому, одновалентному моно- или поликарбоциклическому радикалу, содержащему от трех до десяти, предпочтительно от трех до шести атомов углерода. Этот термин дополнительно проиллюстрирован такими радикалами, как циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, норборнил и адамантил.

Термин «галоген» в контексте данного документа означает радикал фтора (фтор), хлора (хлор), брома (бром) или иода (иод).

В контексте данного документа термин «гетероалкил» относится к алкильной группе, как определено в данном документе, в которой один или более составляющих атомов углерода замещены азотом, кислородом или серой. В некоторых вариантах осуществления изобретения гетероалкильная группа может быть дополнительно замещена 1, 2, 3 или 4 группами заместителей, как описано в данном документе, для алкильных групп. Примерами гетероалкильных групп являются «алкокси», который в контексте данного документа означает алкил-О- (например, метокси и этокси). Гетероалкилен представляет собой двухвалентную гетероалкильную группу.

В контексте данного документа термин «гетероалкенил» относится к алкенильной группе, как определено в данном документе, в которой один или более составляющих атомов углерода замещены азотом, кислородом или серой. В некоторых вариантах осуществления изобретения гетероалкенильная группа может быть дополнительно замещена 1, 2, 3 или 4 группами заместителей, как описано в данном документе, для алкенильных групп. Примерами гетероалкенильных групп являются «алкенокси», который в данном контексте означает алкенил-О-. Гетероалкенилен представляет собой двухвалентную гетероалкенильную группу.

В контексте данного документа термин «гетероалкинил» относится к алкинильной группе, как определено в данном документе, в которой один или более составляющих атомов углерода замещены азотом, кислородом или серой. В некоторых вариантах осуществления изобретения гетероалкинильная группа может быть дополнительно замещена 1, 2, 3 или 4 группами заместителей, как описано в данном документе, для алкинильных групп. Примерами гетероалкинильных групп являются «алкинокси», который в контексте данного документа относится к алкинил-O-. Гетероалкинилен представляет собой двухвалентную гетероалкинильную группу.

Термин «гетероарил», в контексте данного документа, относится к ароматическому моно- или полициклическому радикалу из 5-12 атомов, имеющему по меньшей мере одно ароматическое кольцо, содержащее один, два или три кольцевых гетероатома, выбранных из N, O и S, а остальные атомы в кольце представляют собой C. Один или два кольцевых атома углерода гетероарильной группы могут быть заменены углеродной группой. Примерами гетероарильных групп являются пиридил, пиразолил, бензооксазолил, бензоимидазолил, бензотиазолил, имидазолил, оксаксолил и тиазолил.

Термин «гетероарилалкил», в контексте данного документа, представляет собой алкильную группу, замещенную гетероарильной группой. Иллюстративные незамещенные гетероарилалкильные группы содержат от 7 до 30 атомов углерода (например, от 7 до 16 или от 7 до 20 атомов углерода, такие как C_1-C_6 алкил C_2-C_9 гетероарил, C_1-C_{10} алкил C_2-C_9 гетероарил или C_1-C_{20} алкил C_2-C_9 гетероарил). В некоторых вариантах осуществления изобретения алкил и гетероарил, каждый, может быть дополнительно замещен 1, 2, 3 или 4 группами заместителей, как определено в данном описании для соответствующих групп.

Термин «гетероциклил» в контексте настоящего описания обозначает моно- или полициклический радикал, содержащий от 3 до 12 атомов, имеющий по меньшей мере одно кольцо, содержащее один, два, три или четыре кольцевых гетероатома, выбранных из N, O или S, причем ни одно кольцо не является ароматическим. Примеры гетероциклильных групп включают, но не ограничиваются ими, морфолинил, тиоморфолинил, фурил, пиперазинил, пиперидинил, пиранил, пирролидин, тетрагидропиранил, тетрагидрофуранил и 1,3-диоксанил.

В контексте данного документа термин «гетероциклилалкил» представляет собой алкильную группу, замещенную гетероциклильной группой. Иллюстративные незамещенные гетероциклилалкильные группы содержат от 7 до 30 атомов углерода (например, от 7 до 16 или от 7 до 20 атомов углерода, такие как C_1-C_6 алкил C_2-C_9 гетероциклил, C_1-C_{10} алкил C_2-C_9 гетероциклил или C_1-C_{20} алкил C_2-C_9 гетероциклил). В некоторых вариантах осуществления изобретения алкил и гетероциклил, каждый, может быть дополнительно замещен 1, 2, 3 или 4 группами заместителей, как определено в данном описании для соответствующих групп.

В контексте данного документа термин «гидроксил» представляет группу -OH.

Термин «*N*-защитная группа», в контексте данного документа, представляет собой те группы, которые предназначены для защиты аминогруппы от нежелательных реакций во

время синтетических методик. Обычно используемые *N*-защитные группы раскрыты в Greene, «Protective Groups in Organic Synthesis,» 3-е издании (John Wiley & Sons, New York, 1999). *N*-защитные группы включают ацильную, арилоильную или карбамильную группы, такие как формил, ацетил, пропиоил, пивалоил, т-бутилацетил, 2-хлорацетил, 2-бромацетил, трифторацетил, трихлорацетил, фталил, о-нитрофеноксиацетил, α-хлорбутирил, бензоил, 4-хлорбензоил, 4-бромбензоил, 4-нитробензоил и хиральные вспомогательные вещества, такие как защищенные или незащищенные D, L или D, L-аминокислоты, такие как аланин, лейцин и фенилаланин; сульфонилсодержащие группы, такие как бензолсульфонил и п-толуолсульфонил; карбамат, образующие группы, такие как бензилоксикарбонил, п-хлорбензилоксикарбонил, п-метоксибензилоксикарбонил, п-нитробензилоксикарбонил, 2-нитробензилоксикарбонил, п-бромбензилоксикарбонил, 3,4-диметоксибензилоксикарбонил, 3,5-диметоксибензилоксикарбонил, 2,4-диметоксибензилоксикарбонил, 4-метоксибензилоксикарбонил, 2-нитро-4,5-диметоксибензилоксикарбонил, 3,4,5-триметоксибензилоксикарбонил, 1-(п-бифенилил)-1-метилэтоксикарбонил, α,α-диметил-3,5-диметоксибензилоксикарбонил, бензгидрилоксикарбонил, т-бутилоксикарбонил, диизопропилметоксикарбонил, изопропилоксикарбонил, этоксикарбонил, метоксикарбонил, аллилоксикарбонил, 2,2,2,-трихлорэтоксикарбонил, феноксикарбонил, 4-нитрофенокси карбонил, флуоренил-9-метоксикарбонил, циклопентилоксикарбонил, адамантилоксикарбонил, циклогексилоксикарбонил и фенилтиокарбонил, арилалкил, такой как бензил, трифенилметил и бензилоксиметил и силильные группы, такие как триметилсилил. Предпочтительные *N*-защитными группами являются аллилоксикарбонил (alloc), формил, ацетил, бензоил, пивалоил, т-бутилацетил, аланил, фенилсульфонил, бензил, т-бутилоксикарбонил (Boc) и бензилоксикарбонил (Cbz).

В контексте данного документа термин «нитро» означает группу NO_2.

Термин «тиол», в контексте данного документа, представляет собой группу -SH.

Алкильную, алкенильную, алкинильную, гетероалкильную, гетероалкенильную, гетероалкинильную, карбоциклильную (например, циклоалкильную), арильную, гетероарильную и гетероциклильную группы могут быть замещенными или незамещенными. В случае замещения обычно присутствует от 1 до 4 заместителей, если не указано иное. Заместители включают, например: арил (например, замещенный и незамещенный фенил), карбоциклил (например, замещенный и незамещенный циклоалкил), галоген (например, фтор), гидроксил, гетероалкил (например, замещенный и незамещенный метокси, этокси или тиоалкокси), гетероарил , гетероциклил, амино (например, NH_2 или моно- или диалкиламино), азидо, циано, нитро или тиол. Арильная, карбоциклильная (например, циклоалкильная), гетероарильная и гетероциклильная группы также могут быть замещены алкилом (незамещенным и замещенным, таким как арилалкил (например, замещенный и незамещенный бензил)).

Соединения по данному изобретению могут иметь один или более асимметричных атомов углерода и могут существовать в форме оптически чистых энантиомеров, смесей

энантиомеров, таких как, например, рацематы, оптически чистые диастереоизомеры, смеси диастереоизомеров, диастереоизомерные рацематы или смеси диастереоизомерных рацематов. Оптически активные формы можно получить, например, разделением рацематов, асимметричным синтезом или асимметричной хроматографией (хроматография с хиральным адсорбентом или элюентом). То есть некоторые из описанных соединений могут существовать в различных стереоизомерных формах. Стереоизомеры представляют собой соединения, которые различаются только своим пространственным расположением. Энантиомеры представляют собой пары стереоизомеров, зеркальные изображения которых не могут совмещаться при наложении друг на друга, чаще всего потому, что они содержат асимметрично замещенный атом углерода, который действует как хиральный центр. «Энантиомер» означает одну из пары молекул, которые являются зеркальным отображением друг друга и не могут совмещаться при наложении друг на друга. Диастереомеры представляют собой стереоизомеры, которые не связаны как зеркальные изображения, чаще всего потому, что они содержат два или более асимметрично замещенных атома углерода и представляют собой конфигурацию заместителей вокруг одного или более хиральных атомов углерода. Энантиомеры соединения могут быть получены, например, путем отделения энантиомера от рацемата с использованием одного или более хорошо известных методов и способов, таких как, например, хиральная хроматография и основанные на ней методы разделения. Соответствующий метод и/или метод отделения энантиомера соединения, описанного в данном документе, от рацемической смеси может быть легко определен специалистами в данной области. «Рацемат» или «рацемическая смесь» означает соединение, содержащее два энантиомера, при этом такие смеси не проявляют оптической активности; т. е. они не вращают плоскость поляризованного света. «Геометрический изомер» означает изомеры, которые различаются ориентацией атомов-заместителей по отношению к двойной углерод-углеродной связи, циклоалкильному кольцу или мостиковой бициклической системе. Атомы (кроме H) на каждой стороне двойной углерод-углеродной связи могут быть в E (заместители находятся на противоположных сторонах двойной углерод-углеродной связи) или Z (заместители ориентированы с одной стороны) конфигурации. «R», «S», «S*», «R*», «E», «Z», «цис» и «транс» обозначают конфигурации относительно ядра молекулы. Некоторые из описанных соединений могут существовать в атропоизомерных формах. Атропоизомеры представляют собой стереоизомеры, являющие следствием затрудненного вращения вокруг одинарных связей, где стерический деформационный барьер для вращения достаточно высок, чтобы сделать возможным выделение конформеров. Соединения по данному изобретению могут быть получены в виде индивидуальных изомеров либо путем изомер-специфического синтеза, либо выделены из смеси изомеров. Обычные методы разделения включают образование соли свободного основания каждого изомера изомерной пары с использованием оптически активной кислоты (с последующей фракционной кристаллизацией и регенерацией свободного основания), образование соли кислотной формы каждого изомера изомерной пары, с использованием оптически активного амина (с

последующей фракционной кристаллизацией и регенерацией свободной кислоты), образованием сложного эфира или амида каждого из изомеров изомерной пары с использованием оптически чистой кислоты, амина или спирта (с последующим хроматографическим разделением и удалением хирального вспомогательного компонента) или разделение изомерной смеси исходного материала или конечного продукта с использованием разнообразных хорошо известных хроматографических методов. Когда стереохимия описанного соединения названа или изображена структурой, названный или изображенный стереоизомер составляет по меньшей мере 60%, 70%, 80%, 90%, 99% или 99,9%) по массе относительно других стереоизомеров. Когда один энантиомер назван или изображен по структуре, изображенный или названный энантиомер является оптически чистым по меньшей мере на 60%, 70%, 80%, 90%, 99% или 99,9% по массе. Когда один диастереомер назван или изображен по структуре, изображенный или названный диастереомер является оптически чистым по меньшей мере на 60%, 70%, 80%, 90%, 99% или 99,9% по массе. Процентная оптическая чистота представляет собой отношение веса энантиомера или веса энантиомера к весу его оптического изомера. Диастереомерная чистота по массе представляет собой отношение массы одного диастереомера к массе всех диастереомеров. Когда стереохимия описанного соединения названа или изображена структурой, названный или изображенный стереоизомер по меньшей мере чистый на 60%, 70%, 80%, 90%, 99% или 99,9% по мольной доли относительно других стереоизомеров. Когда один энантиомер назван или изображен по структуре, изображенный или названный энантиомер является оптически чистым по меньшей мере на 60%, 70%, 80%, 90%, 99% или 99,9% по мольной доле. Когда один диастереомер назван или изображен по структуре, изображенный или названный диастереомер является оптически чистым по меньшей мере на 60%, 70%, 80%, 90%, 99% или 99,9% по мольной доле. Процент чистоты по мольной доле представляет собой соотношение молей энантиомера или количества молей энантиомера плюс молей его оптического изомера. Подобным образом, процентная чистота по мольной доле представляет собой соотношение молей диастереомера или молей диастереомера плюс молей его изомера. Когда описываемое соединение названо или изображено структурой без указания стереохимии, и соединение имеет по меньшей мере один хиральный центр, следует понимать, что название или структура охватывает либо энантиомер соединения, не содержащего соответствующего оптического изомера, рацемическая смесь соединения или смесей, обогащены одним энантиомером относительно его соответствующего оптического изомера. Когда раскрытое соединение названо или изображено структурой без указания стереохимии и имеет два или более хиральных центра, следует понимать, что название или структура охватывает диастереомер, свободный от других диастереомеров, ряд диастереомеров, свободные от других диастереомерных пар, смеси диастереомеров, смеси диастереомерных пар, смеси диастереомеров, в которых один диастереомер обогащен по отношению к другому диастереомеру (ам), или смеси диастереомеров, в которых один или более диастереомеров обогащены по отношению к другим диастереомерам. Данное изобретение охватывает все эти формы.

Определения

В этой заявке, если иное не ясно из контекста, (i) термин в единственном числе может быть подразумеваться «по меньшей мере один»; (ii) под термином «или» может подразумеваться «и/или»; (iii) термины «содержащий» и «включающий» можно понимать как включающие перечисленные компоненты или этапы, представленные сами по себе или вместе с одним или более дополнительными компонентами или этапами; и (iv) термины «около» и «приблизительно» можно понимать как допускающие стандартное отклонение, которое понятно специалистам в данной области; и (v) в случае приведения диапазонов, в них включены конечные точки.

В контексте данного документа термин «введение» относится к введению композиции (например, соединения, комплекса или препарата, который включает соединение или комплекс, как описано в данном документе) субъекту или системе. Введение животному (например, человеку) может осуществляться любым подходящим путем. Например, в некоторых вариантах осуществления введение может быть бронхиальным (в том числе путем инстилляции бронхов), буккальным, энтеральным, межкожным, внутриартериальным, внутрикожным, внутрижелудочным, интрамедуллярным, внутримышечным, интраназальным, внутрибрюшинным, интратекальным, внутривенным, внутрижелудочковым, слизистым, назальным, пероральным, ректальным, подкожным, сублингвальным, местным, трахеальным (в том числе путем интратрахеальной инстилляции), трансдермальным, вагинальным и витреальным.

[нечеткое совпадение]При использовании по тексту данного документа, термин "животное" относится к любому представителю животного мира. В некоторых вариантах осуществления изобретения «животное» относится к людям на любой стадии развития. В некоторых вариантах осуществления изобретения «животное» относится к отличным от человека животным на любой стадии развития. В некоторых вариантах осуществления изобретения животное, не являющееся человеком, представляет собой млекопитающее (например, грызун, мышь, крысу, кролик, обезьяну, собаку, кошку, овцу, крупный рогатый скот, примат и/или свинью). В некоторых вариантах осуществления изобретения животные включают, но не ограничиваются ими, млекопитающих, птиц, рептилий, амфибий, рыб и/или червей. В некоторых вариантах осуществления изобретения животное может быть трансгенным животным, генно-модифицированным животным и/или клоном.

В контексте данного документа термины «приблизительно» и «около» предназначены для охвата нормальных статистических вариаций, которые могут быть поняты специалистами в данной области техники как соответствующие соответствующему контексту. В конкретных вариантах осуществления термины «приблизительно» или «около», каждый, относятся к диапазону значений, которые попадают в пределы 25%, 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 11% , 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1% или менее в любом направлении (больше или меньше) указанного значения, если не указано иное или иначе видно из контекста (например, когда такое число будет превышать

100% возможного значения).

Два события или объекта «связаны» друг с другом, как этот термин используется в данном документе, если присутствие, уровень и/или форма одного коррелируют с таковым другого. Например, конкретный объект (например, полипептид) считается связанным с конкретным заболеванием, нарушением или патологическим состоянием, если его наличие, уровень и/или форма коррелируют с частотой и/или восприимчивостью заболевания, нарушения или патологического состояния (например, среди соответствующей группы населения).

На практике способов по настоящему изобретению «эффективное количество» любого из соединений по данному изобретению или комбинации любого из соединений по данному изобретению или его фармацевтически приемлемой соли вводят с помощью любого из обычных и приемлемых методов, известных в данной области, по отдельности или в комбинации.

В контексте данного документа термин «комбинированная терапия» относится к тем ситуациям, в которых субъект одновременно подвергается воздействию двух или более терапевтических агентов. В некоторых вариантах осуществления два или более соединения можно вводить одновременно; в некоторых вариантах осуществления такие соединения можно вводить последовательно; в некоторых вариантах осуществления такие соединения вводят согласно перекрывающимся схемам дозирования.

В контексте данного документа термин «диссеминация» относится к распространению опухоли за пределами места первичной опухоли. Диссеминация может быть возле места первичной опухоли (например, инфильтрация окружающих тканей), в пределах того же органа, что и первичная опухоль (например, внутричерепная диссеминация первичной глиомы), или в пределах другого органа, отличного от органа с первичной опухолью (например, метастазы).

В контексте данного документа термин «лекарственная форма» относится к физически дискретной единице активного соединения (например, терапевтического или диагностического агента) для введения субъекту. Каждая единица содержит заранее определенное количество активного агента. В некоторых вариантах осуществления подобное количество представляет собой величину единичной дозы (или ее целую фракцию), подходящую для введения в соответствии со схемой дозирования, которая была определена для корреляции с желаемым или полезным результатом при введении соответствующей популяции (то есть с терапевтическим режимом дозирования). Для специалистов в данной области очевидно, что общее количество терапевтической композиции или соединения, вводимое конкретному субъекту, определяется одним или более лечащими врачами и может включать введение нескольких дозированных форм.

В контексте данного документа термин «схема дозирования» относится к набору стандартных доз (обычно более одной), которые вводят индивидуально субъекту, как правило, разделенными периодами времени. В некоторых вариантах осуществления заданное терапевтическое соединение имеет рекомендуемую схему дозирования, которая

может включать применение одной или более доз. В некоторых вариантах осуществления изобретения схема дозирования включает множество доз, каждая из которых отделена друг от друга периодом времени одинаковой длины; в некоторых вариантах осуществления схема дозирования включает применение некоторого количества доз и по меньшей мере два разных периода времени, разделяющих прием отдельных доз. В некоторых вариантах осуществления все дозы в рамках схемы дозирования составляют одинаковое единичное дозированное количество. В некоторых вариантах осуществления разные дозы в рамках схемы дозирования составляют разное количество. В некоторых вариантах осуществления схема дозирования включает применение первой дозы в первом дозированном количестве с последующим применением одной или более дополнительных доз во втором дозированном количестве, отличном от первого дозированного количества. В некоторых вариантах осуществления схема дозирования включает применение первой дозы в первом дозированном количестве с последующим применением одной или более дополнительных доз во втором дозированном количестве, таком же, как и первое дозированное количество. В некоторых вариантах осуществления схема дозирования коррелирует с желаемым или благоприятным результатом при введении в рамках соответствующей популяции (т. е. представляет собой терапевтическую схему дозирования).

Термин «глиома» в контексте данного документа относится к первичной опухоли, которая зарождается в головном или спинном мозге и охватывает все известные в данном уровне техники разные типы глиомы, включая астроцитому, эпендимому, олигодендроглиому, глиому ствола головного мозга, глиому зрительного нерва и смешанную глиому.

Термины «не поддающаяся удалению опухоль» и «неоперабельная опухоль» в контексте данного документа относится к опухолям, которые невозможно удалить хирургическим путем из-за места расположения опухоли и/или степени диссеминации опухоли.

Термин «фармацевтическая композиция», в контексте данного документа, представляет собой композицию, содержащую соединение, описанное в данном документе, составленное с фармацевтически приемлемым эксципиентом и производимое или продаваемое с одобрения государственного регулирующего органа как часть терапевтического режима для лечения заболевания у млекопитающего. Фармацевтические композиции могут быть составлены, например, для перорального введения в единичной лекарственной форме (например, таблетке, капсуле, капсуловидной таблетке, желатиновой капсуле или сиропе); для местного применения (например, в виде крема, геля, лосьона или мази); для внутривенного введения (например, в виде стерильного раствора, не содержащего механических включений, и в виде системы растворителей, пригодных для внутривенного применения); или в любом другом фармацевтически приемлемом составе.

«Фармацевтически приемлемый эксципиент», как используется в данном документе, относится к любому компоненту, отличному от соединений, описанных в данном документе (например, несущая среда, способная суспендировать или растворять

активное соединение) и обладающему свойствами, по существу, нетоксичными и невоспалительными у пациента. Наполнители могут включать, например, следующее: антиадгезивы, антиоксиданты, связывающие вещества, покрытия, добавки для прессования, разрыхлители, красящие вещества (красители), мягчительные средства, эмульгаторы, наполнители (разбавители), пленкообразователи или покрытия, вкусоароматические добавки, ароматизаторы, вещества, способствующие скольжению (усилители сыпучести), смазывающие вещества, консерванты, печатные краски, сорбенты, суспендирующие или диспергирующие средства, подсластители и гидратационную воду. Иллюстративные наполнители включают, без ограничения, следующие: бутилированный гидрокситолуол (BHT), карбонат кальция, фосфат кальция (двухосновный), стеарат кальция, кросскармелозу, сшитый поливинилпирролидон, лимонную кислоту, кросповидон, цистеин, этилцеллюлозу, желатин, гидроксипропилцеллюлозу гидроксипропилметилцеллюлозу, лактозу, стеарат магния, мальтит, маннит, метионин, метилцеллюлозу, метилпарабен, микрокристаллическую целлюлозу, полиэтиленгликоль, поливинилпирролидон, повидон, прежелатинизированный крахмал, пропилпарабен, ретинилпальмитат, шеллак, диоксид кремния, натрий-карбоксиметилцеллюлозу, цитрат натрия, натрий-гликолят крахмала, сорбит, крахмал (кукурузный), стеариновую кислоту, сахарозу, тальк, диоксид титана, витамин А, витамин Е, витамин С и ксилит.

В контексте данного документа термин «фармацевтически приемлемая соль» означает любую фармацевтически приемлемую соль соединения формулы (I). Например, фармацевтически приемлемые соли любого из соединений, описанных в данном документе, включают те, которые находятся в пределах разумного медицинского заключения, пригодны для применения в контакте с тканями людей и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции и соизмеримы с разумными соотношения польза/риск. Фармацевтически приемлемые соли хорошо известны в данной области техники. Например, фармацевтически приемлемые соли описаны в: Berge et al., *J. Pharmaceutical Sciences* 66:1-19, 1977 и в *Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use*, (Eds. P.H. Stahl и C.G. Wermuth), Wiley-VCH, 2008. Соли могут быть получены in situ во время окончательного выделения и очистки соединений, описанных в данном документе, или по отдельности путем введения группы свободного основания в реакцию с подходящей органической кислотой.

Соединения по данному изобретению могут иметь ионизируемые группы, чтобы их можно было получать в виде фармацевтически приемлемых солей. Эти соли могут являться кислотно-аддитивными солями с участием неорганических или органических кислот, или в случае кислотных форм соединений по данному изобретению соли могут быть получены из неорганических или органических оснований. Часто соединения получают или применяют в виде фармацевтически приемлемых солей, полученных в виде продуктов присоединения фармацевтически приемлемых кислот или оснований. Подходящие фармацевтически приемлемые кислоты и основания и способы получения соответствующих солей хорошо известны в данной области. Соли можно приготовить из

фармацевтически приемлемых нетоксичных кислот и оснований, включая неорганические и органические кислоты и основания.

Термин «чистый» означает по существу чистый или свободный от нежелательных компонентов (например, других соединений и/или других компонентов клеточного лизата), загрязнения материала, примеси или дефектов.

Иллюстративные примеры солей присоединения кислот включают ацетатную, адипатную, альгинатную, аскорбатную, аспартатную, бензолсульфонатную, бензоатную, бисульфатную, боратную, бутиратную, камфоратную, камфорсульфонатную, цитратную, циклопентанпропионатную, диглюконатную, додецилсульфатную, этансульфонатную, фумаратную, глюкогептонатную, глицерофосфатную, гемисульфатную, гептонатную, гексаноатную, гидробромидную гидрохлоридную, гидроиодидную, 2-гидрокси-этансульфонатную, лактобионатную, лактатную, лауратную, лаурилсульфатную, малатную, малеатную, малонатную, метансульфонатную, 2-нафталинсульфонатную, никотинатную, нитратную, олеатную, оксалатную, пальмитатную, памоатную, пектинатную, персульфатную, 3-фенилпропионатную, фосфатную, пикратную, пивалатную, пропионатную, стеаратную, сукцинатную, сульфатную, тартратную, тиоцианатную, толуолсульфонатную, ундеканоатную и валератную соли. Типичные соли щелочных или щелочноземельных металлов включают соли натрия, лития, калия, кальция и магния, а также нетоксичные катионы аммония, четвертичного аммония и амина, включая, но не ограничиваясь этим, аммоний, тетраметиламмоний, тетраэтиламмоний, метиламин, диметиламин, триметиламин, триэтиламин и этиламин.

В контексте данного документа термин «расстройство, связанное со стеароил-КоА-десатуразой (SCD)» относится к нежелательному физиологическому состоянию, расстройству или заболеванию, которое связано и/или опосредовано, по меньшей мере, частично белком SCD. В некоторых случаях расстройства, связанные с SCD, связаны с повышенными уровнями и/или активностью SCD. SCD вводят двойную связь в положение C9-C10 насыщенных жирных кислот, таких как пальмитоил-КоА и стеароил-КоА, которые превращаются в пальмитоил-КоА и олеоил-КоА, соответственно. Один ген SCD, SCD1, был охарактеризован у человека, для которого существуют две изоформы, SCD1 и SCD5. Расстройство, связанное с SCD, может быть связано и/или опосредовано, по меньшей мере, частично, SCD1 и/или SCD5. Иллюстративные примеры связанных с SCD расстройств включают связанные с SCD расстройства, но не ограничиваются ими, метаболические нарушения (например, диабет (например, диабет I типа и диабет II типа), гипергликемию, метаболический синдром, ожирение, липидные нарушения, ожирение печени, неалкогольный стеатогепатит (NASH), неалкогольная жировая болезнь печени (NAFLD) и гипертония), рак, сердечно-сосудистые заболевания, цереброваскулярные заболевания, заболевания почек, заболевания печени, кожные заболевания (например, угри (например, обыкновенные угри)), расстройства центральной нервной системы (ЦНС), деменцию, рассеянный склероз, шизофрению, легкие когнитивные нарушения, болезнь Альцгеймера, церебральный амилоид ангиопатия и деменцию, связанную с синдромом Дауна.

Дополнительные связанные с SCD расстройства описаны в данном документе или известны в данной области.

Используемый в данном документе термин «субъект» относится к любому организму, которому можно вводить композицию в соответствии с данным изобретением, например, для экспериментальных, диагностических, профилактических и/или терапевтических целей. Типичные субъекты включают любое животное (например, млекопитающие, такие как мыши, крысы, кролики, нечеловеческие приматы и люди). Субъект может искать или нуждаться в лечении, нуждаться в лечении, получать лечение, получать лечение в будущем или быть человеком или животным, находящимся под наблюдением квалифицированного специалиста по поводу определенного заболевания или патологического состояния.

В контексте данного документа термины «лечить», «вылеченный» или «лечащий» означают как терапевтическое лечение, так и профилактические или предотвращающие меры, цель которых состоит в том, чтобы предотвратить или замедлить (уменьшить) нежелательное физиологическое патологическое состояние, расстройство или заболевание или получить благоприятные или желаемые клинические результаты. Благоприятные или желаемые клинические результаты включают, помимо прочего, облегчение симптомов; уменьшение степени патологического состояния, расстройства или заболевания; стабилизированное (т. е. не ухудшающееся) состояние патологического состояния, расстройства или заболевания; задержку начала или замедления патологического состояния, расстройства или прогрессирования заболевания; улучшение патологического состояния, расстройства или болезненного состояния или ремиссию (частичную или полную), обнаруживаемую или необнаружимую; улучшение по меньшей мере одного измеримого физического параметра, не обязательно различимого пациентом; или улучшение или улучшение патологического состояния, расстройства или заболевания. Лечение включает получение клинически значимого ответа без чрезмерных побочных эффектов. Лечение также включает продление выживаемости по сравнению с ожидаемой выживаемостью, если лечение не проводится.

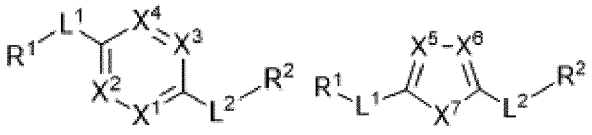
«Схема лечения» относится к схеме дозирования, введение согласно которой в соответствующей популяции коррелирует с желаемым или благоприятным терапевтическим результатом.

Термин «терапевтически эффективное количество» означает количество, которое является достаточным при введении популяции, страдающей или подверженной заболеванию, расстройству и/или патологическому состоянию в соответствии с терапевтической схемой дозирования, для лечения заболевания, расстройства и/или патологического состояния. В некоторых вариантах осуществления изобретения терапевтически эффективное количество представляет собой количество, которое снижает частоту и/или тяжесть, и/или задерживает начало одного или более симптомов заболевания, расстройства и/или патологического состояния. Специалисты в данной области поймут, что термин «терапевтически эффективное количество» на самом деле не требует успешного

лечения конкретного человека. Скорее, терапевтически эффективное количество может представлять собой такое количество, которое обеспечивает конкретный желаемый фармакологический ответ у значительного числа субъектов при введении пациентам, нуждающимся в таком лечении. В частности, подразумевается, что конкретные субъекты могут фактически быть «невосприимчивыми» к «терапевтически эффективному количеству». Приведу лишь один пример: невосприимчимый субъект может иметь низкую биодоступность, так что клиническая эффективность недостижима. В некоторых вариантах осуществления изобретения ссылка на терапевтически эффективное количество может быть ссылкой на количество, измеренное в одной или более конкретных тканях (например, ткани, пораженной заболеванием, нарушением или патологическим состоянием) или жидкостях (например, крови, слюне, сыворотке, слизи, слезах , моче и т. д.). Специалисты в данной области поймут, что в некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество может быть составлено и/или введено в виде одноразовой дозы. В некоторых вариантах осуществления изобретения терапевтически эффективное количество может быть составлено и/или введено в виде множества доз, например, как часть схемы дозирования.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В данном изобретении представлены соединения, пригодные для лечения неврологических расстройств и первичного рака головного мозга, например, путем ингибирования токсичности α-синуклеина в клетке, такой как нервная клетка, или путем ингибирования SCD5 и/или SCD1 в клетке, такой как нервная клетка. Иллюстративные примеры соединений, описанных в данном документе, включают соединения, имеющие структуру **формулы I** или **формулы II**:



Формула I Формула II,

или их фармацевтически приемлемые соли.

В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение имеет структуру любого из соединений 1-475 в Таблице 1. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение имеет структуру любого из соединений 476-683 в Таблице 2.

В данном документе описаны другие варианты осуществления, а также иллюстративные способы синтеза или производства этих соединений.

Способы фармацевтического применения

Описанные в данном документе соединения пригодны в способах по данному изобретению и, хотя и не связаны теорией, полагают, что они оказывают желаемое действие за счет своей способности ингибировать токсичность, вызванную агрегацией белка, например агрегацией α-синуклеина, в клетке.

Описанные в данном документе соединения пригодны в качестве ингибиторов стеароил-КоА-десатуразы (SCD), включая SCD1 и/или SCD5. Ингибиторы SCD известны в

данной области как пригодные в способах лечения и/или профилактики расстройств, связанных с SCD. Связанные с SCD заболевания описаны, например, в патенте США№ 8148378, и в публикациях международных патентных заявок № WO 2011/047481, WO 2010/112520, WO 2010/045374, WO 2010/028761; WO 2009150196 и WO 2009/106991. Соответственно, другой аспект настоящего изобретения относится к способам лечения и/или предотвращения связанного с SCD расстройства у субъекта, нуждающегося в этом.

Рак

Другой аспект настоящего изобретения относится к лечению и/или предотвращению рака, включая солидные опухоли или гематологические злокачественные новообразования (например, рак пищевода, рак поджелудочной железы, рак эндометрия, рак почки, гепатома, рак щитовидной железы, рак желчного пузыря, рак предстательной железы, лейкоз (например, лимфомы и миеломы), связанный с ЛОР-органами рак, первичный рак головного мозга (например, глиома, такая как астроцитома, например, глиобластома), рак толстой кишки, рак прямой кишки, колоректальный рак, рак яичников, рак матки, рак груди, рак кожи и рак предстательной железы), неоплазия, злокачественные новообразования, метастазы, опухоли (доброкачественные или злокачественные), канцерогенез и гепатомы.

Глиома

Глиома - это тип опухоли, которая зарождается в головном или спинном мозге и возникает из глиальных клеток. Около половины всех опухолей головного мозга представляют собой глиомы. Существует четыре основных типа глиомы: астроцитома, эпендимома, олигодендроглиома и смешанная глиома. Глиомы можно классифицировать по их расположению: инфратенториальные (т. е., расположенные в нижней части головного мозга) или супратенториальные (т. е., расположенные в верхней части головного мозга). Глиомы дополнительно классифицируются по их степени злокачественности, которая определяется патологической оценкой опухоли. Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) была создана система оценок, от менее агрессивных глиом I степени до более агрессивных и злокачественных глиом IV степени. Примеры глиом низкой степени злокачественности (т. е., I степени или II степени) включают пилоцитарную астроцитому, фибриллярную астроцитому, плейоморфную ксантоастроцитому и дизэмбриопластическую нейроэпителиальную опухоль. Глиомы высокой степени злокачественности включают глиомы III степени (например, анапластическая астроцитома, АА) и глиомы IV степени (например, мультиморфная глиобластома, GBM - англ.: glioblastoma multiforme). Анапластическая астроцитома составляет 4% всех опухолей мозга. Мультиморфная глиобластома, самый инвазивный тип глиальной опухоли, наиболее распространена у мужчин и женщин в возрасте 50-70 лет и составляет 23% всех первичных опухолей головного мозга. Наихудший прогноз имеют глиомы IV степени, со средней продолжительностью выживания 12 месяцев.

Глиомы лечатся хирургическим вмешательством, лучевой терапией и химиотерапией, часто в комбинации друг с другом; тем не менее, глиомы редко поддаются

излечению. Несмотря на агрессивную терапию, более чем 95% пациентов с глиомами умирает в течение 2 лет после постановки диагноза. Таким образом, остается необходимость в новых способах и композициях для лечения глиом.

Лечение первичного рака головного мозга с помощью ингибиторов SCD

Ранее SCD1 были идентифицированы как терапевтические мишени для лечения глиом 5 (Dai et al., doi:10.3389/fphar.2017.00960; Tracz-Gaszewska and Dobrzyn, doi.org/10.3390/cancers11070948). Соответственно, ожидается, что ингибиторы SCD будут полезны для ингибирования пролиферации, выживания и инвазивности раковых клеток, и, таким образом, для ингибирования роста и диссеминации опухоли у субъекта, страдающего от первичного рака головного мозга (например, глиомы, такой как астроцитома, например, глиобластома). Фармацевтические композиции (например, ингибиторы SCD, описанные в данном документе) можно вводить как до, так и после хирургического удаления первичной опухоли и/или лечения, такого как применение лучевой терапии или обычных химиотерапевтических препаратов (например, темозоломида). В некоторых вариантах осуществления соединения по данному изобретению применяются для лечения глиом. Пациенту, страдающему глиомой, может быть поставлен диагностирован с использованием критериев, общепринятых в данной области техники.

Ингибиторы SCD могут применяться отдельно или в комбинации с одним или более терапевтических вмешательств (например, хирургическое вмешательство, лучевая терапия, химиотерапия) для применения в лечении субъекта с первичным раком головного мозга (например, глиомой, такой как астроцитома, например, глиобластома). В некоторых вариантах осуществления ингибитор SCD может применяться перед (например, около 1 минуты, 5 минут, 10 минут, 20 минут, 30 минут, 40 минут, 50 минут, 1 часа, 2 часов, 3 часов, 4 часов, 5 часов, 6 часов, 8 часов, 10 часов, 12 часов, 16 часов, 20 часов, 1 дня, 2 дней, 3 дней, 4 дней, 5 дней, 6 дней, 1 недели, 2 недель, 4 недель, 8 недель, 12 недель, 4 месяцев, 5 месяцев, 6 месяцев, 8 месяцев, 10 месяцев или 12 месяцев) одним или более терапевтическими вмешательствами (например, хирургическим вмешательством, лучевой терапией, химиотерапией). В некоторых вариантах осуществления ингибитор SCD может применяться одновременно с одним или более терапевтическими вмешательствами (например, хирургическим вмешательством, лучевой терапией, химиотерапией). В некоторых вариантах осуществления ингибитор SCD может применяться после (например, около 1 минуты, 5 минут, 10 минут, 20 минут, 30 минут, 40 минут, 50 минут, 1 часа, 2 часов, 3 часов, 4 часов, 5 часов, 6 часов, 8 часов, 10 часов, 12 часов, 16 часов, 20 часов, 1 дня, 2 дней, 3 дней, 4 дней, 5 дней, 6 дней, 1 недели, 2 недель, 4 недель, 8 недель, 12 недель, 4 месяцев, 5 месяцев, 6 месяцев, 8 месяцев, 10 месяцев или 12 месяцев) одного или более терапевтических вмешательств (например, хирургического вмешательство, лучевой терапии, химиотерапии). Например, ингибиторы SCD могут применяться одновременно с хирургической резекцией опухоли и перед лучевой терапией и химиотерапией. Ингибиторы SCD также могут применяться перед хирургической резекцией опухоли, лучевой терапией и химиотерапией. Ингибиторы SCD также могут применяться одновременно с

хирургической резекцией опухоли, лучевой терапией и химиотерапией. Ингибиторы SCD также могут применяться после хирургической резекции опухоли, лучевой терапии и химиотерапии. Ингибиторы SCD также могут применяться одновременно с лучевой терапией и перед хирургической резекцией опухоли и химиотерапией. Ингибиторы SCD также могут применяться одновременно с пострезекционной лучевой терапией и перед химиотерапией. Ингибиторы SCD также могут применяться одновременно с химиотерапией и после хирургической резекции опухоли и лучевой терапии.

При применении ингибиторов SCD для лечения субъекта, страдающего глиомой, в комбинации с одним или более подходящих терапевтических препаратов, соединения в составе комбинации могут вводиться в виде комбинированного продукта или могут вводиться практически одновременно или последовательно.

В одном варианте осуществления для лечения мультиморфной глиобластомы ингибитор SCD может применяться в комбинации с одним или более дополнительных агентов. Примеры таких агентов включат агенты, выбранные из группы, состоящей из следующего: абареликс, актиномицин D, адриамицин, альдеслейкин, алемтузумаб, алитретиноин, аллопуринол, альтретамин, амифостин, анакинра, анастрозол, триоксид мышьяка, аспарагиназа, азацитидин, BCG Live, бевацизумаб, бексаротен, блеомицин, бортезомиб, бусульфан, калустерон, капецитабин, карбоплатин, кармустин, целекоксиб, цетуксимаб, хлорамбуцил, цисплатин, кладрибин, клофарабин, циклофосфамид, цитарабин, дакарбазин, дактиномицин, дальтепарин (например, натрия), дарбепоэтин альфа, дазатиниб, дайнорубицин, дайномицин, децитабин, денилейкин, денилейкин дифтитокс, дексразоксан, доцетаксель, доксорубицин, дромостанолона пропионат, экулизумаб, эпирубицин (например, HCl), эпоэтин альфа, эрлотиниб, эстрамустин, этопозид (например, фосфат), эверолимус, экземестан, фентанил (например, цитрат), филграстим, флоксуридин, флударабин, фторурацил, 5-FU, фулвестрант, гефитиниб, гемцитабин (например, HCl), гемтузумаб озогамицин, гозерелин (например, ацетат), гистрелин (например, ацетат), гидроксимочевина, ибритумомаб тиуксетан, идарубицин, ифосфамид, иматиниб (например, мезилат), интерферон альфа-2b, иринотекан, лапатиниба дитозилат, леналидомид, летрозол, лейковорин, лейпролид (например, ацетат), левамизол, ломустин, CCNU, мехлоретамин (азотистый иприт), мегестрол, мелфалан (L-PAM), меркаптопурин (6-MP), месна, метотрексат, метоксален, митомицин C, митотан, митоксантрон, нандролона фенпропионат, неларабин, нофетумомаб, опрелвекин, оксалиплатин, паклитаксел, палифермин, памидронат, панитумумаб, пегадемаза, пегаспаргаза, пегфилграстим, пегинтерферон альфа-2b, пеметрексед (например, динатрий), пентостатин, пипоброман, пликамицин (митрамицин), порфимер (например, натрия), прокарбазин, хинакрин, расбуриказа, ритуксимаб, саграмостим, сорафениб, стрептозоцин, сунитиниб (например, малеат), тальк, тамоксифен, темозоломид, тенипозид (VM-26), тестолактон, талидомид, тиогуанин (6-TG), тиотепа, тиотепа, тиотепа, топотекан (например, hcl), торемифен, Тозитумомаб/I-131 (тозитумомаб), трастузумаб, третиноин (ATRA), урациловый иприт, вальрубицин, винбластин, винкристин, винорелбин,

вориностат, золедронат и золендроновая кислота. В некоторых вариантах осуществления ингибитор SCD применяется в комбинации с одним или более из темозоломида, кармустина, бевацизумаба, ломустина, эверолимуса, винкристина и прокарбазина или биологически активных вариантов, солей и производных любого из вышеперечисленного.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор SCD при совместном введении с химиотерапевтическим агентом субъекту с глиомой снижает необходимую для получения терапевтического эффекта дозировку химиотерапевтического агента, например, за счет уменьшения скорости роста раковых клеток, уменьшения размера опухоли, уменьшения выживания раковых клеток или увеличения апоптоза раковых клеток. В одном варианте осуществления химиотерапевтический агент представляет собой темозоломид.

Лечение первичного рака головного мозга может привести к уменьшению размера или объема опухоли. Например, после лечения размер опухоли уменьшается на около 5% или больше (например, около 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% или больше) по сравнению с ее размером до лечения. Размер опухоли можно измерить любыми воспроизводимыми способами измерения. Например, размер опухоли можно измерить как диаметр опухоли.

Лечение первичного рака головного мозга может в дальнейшем привести к уменьшению количества опухолей. Например, после лечения количество опухолей уменьшается на около 5% или больше (например, около 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% или больше) по сравнению с количеством до лечения. Количество опухолей можно измерить любыми воспроизводимыми способами измерения, например, количество опухолей можно измерить путем подсчета опухолей, видимых невооруженным глазом, или при определенном увеличении (например, 2x, 3x, 4x, 5x, 10x или 50x).

Лечение первичного рака головного мозга может привести к уменьшению количества метастатических узелков в других тканях или органах, удаленных от места первичной опухоли. Например, после лечения количество метастатических узелков уменьшается на около 5% или больше (например, около 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% или больше) относительно количества до лечения. Количество метастатических узелков можно измерить любыми воспроизводимыми способами измерения. Например, количество метастатических узелков можно измерить путем подсчета метастатических узелков, видимых невооруженным глазом или при определенном увеличении (например, 2x, 10x или 50x).

Лечение первичного рака головного мозга может привести к увеличению средней продолжительности жизни популяции субъектов, получавших лечение в соответствии с настоящим изобретением, по сравнению с популяцией субъектов, не получавших лечение. Например, среднее время выживания увеличивается более чем на около 30 дней (более чем на около 60 дней, 90 дней или 120 дней). Увеличение среднего времени выживания популяции можно измерить любыми воспроизводимыми способами. Увеличение среднего времени выживания популяции можно измерить, например, путем расчета для популяции средней продолжительности выживания после начала лечения соединением по данному

изобретению. Увеличение среднего времени выживания популяции также можно измерить, например, путем расчета для популяции средней продолжительности выживания после завершения первого цикла лечения фармацевтически приемлемой солью соединения по данному изобретению.

Лечение первичного рака головного мозга также может привести к снижению уровня смертности в популяции леченных субъектов по сравнению с популяцией, не получавшей лечение. Например, уровень смертности снижается более чем на около 2% (например, более чем на около 5%, 10% или 25%). Снижение уровня смертности в популяции получавших лечение субъектов может быть измерено любыми воспроизводимыми средствами, например, путем расчета для популяции среднего числа смертей, связанных с заболеванием, в единицу времени после начала лечения фармацевтически приемлемой солью соединения по данному изобретению. Снижение уровня смертности населения также может быть измерено, например, путем расчета для населения среднего числа смертей, связанных с заболеванием, в единицу времени после завершения первого цикла лечения фармацевтически приемлемой солью соединения по данному изобретению.

Лечение первичного рака головного мозга может привести к снижению рецидивов опухолей в популяции леченных субъектов по сравнению с популяцией, не получавшей лечение. Например, после лечения время до рецидива опухоли уменьшается на около 5% или больше (например, около 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% или больше) по сравнению со временем у популяции, не получавшей лечение. Время до рецидива может быть измерено, например, с помощью расчета для популяции средней продолжительности времени с момента, когда опухоль не может быть обнаружена (например, после резекции) до момента, когда может быть обнаружена новая опухоль.

Лечение первичного рака головного мозга может привести к снижению диссеминации раковых клеток в популяции субъектов, получавших лечение, по сравнению с популяцией, не получавшей лечение. Например, после лечения количество рецидивных опухолей в местах, отличных от исходного места опухоли, уменьшается на около 5% или больше (например, около 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% или больше) по сравнению с количеством у популяции, не получавшей лечение. Уменьшение количества рецидивных опухолей в местах, отличных от исходного места опухоли, может быть измерено сравнением количества рецидивных опухолей в местах, отличных от исходного места опухоли, у популяции, получавшей лечение, с количеством таких опухолей у популяции, не получавшей лечение.

Неврологические расстройства

Другой аспект настоящего изобретения относится к способам лечения и/или предотвращения неврологических расстройств, таких как нейродегенеративные заболевания, у субъекта, нуждающегося в этом. Патология нейродегенеративного заболевания может характеризоваться наличием телец включения в мозговой ткани пораженных пациентов.

В некоторых вариантах осуществления изобретения неврологические расстройства, которые можно лечить и/или предотвращать способами по данному изобретению, включают, но не ограничиваются ими, болезнь Александера, болезнь Альпера, AD, боковой амиотрофический склероз, атаксию телеангиэктазии, болезнь Канавана, синдром Кокейна, кортикобазальный дегенерация, болезнь Крейтцфельда-Якоба, болезнь Хантингтона, болезнь Кеннеди, болезнь Краббе, деменция с тельцами Леви, болезнь Мачадо-Джозефа, рассеянный склероз, PD, болезнь Пелизея-Мерцбахера, болезнь Пика, первичный боковой склероз, болезнь Рефсума, болезнь Сандхоффа, болезнь Шильдера, болезнь Стила-Ричардсона-Ольшевского, сухотку спинного мозга и синдром Гийена-Барре.

Метаболические расстройства

Другой аспект настоящего изобретения относится к способам лечения и/или предотвращения метаболических расстройств у субъекта, нуждающегося в этом. Метаболические расстройства включают инсулинорезистентность, сахарный диабет (например, диабет I типа, диабет II типа, инсулиннезависимый сахарный диабет, гестационный диабет и диабетические осложнения (например, диабетическая периферическая нейропатия, диабетическая нефропатия), диабетическую ретинопатию, диабетическую макроангиопатию, сосудистые осложнения диабета и диабетический артериосклероз)), гипергликемию, метаболический синдром, гиперинсулинанемию, непереносимость глюкозы, нарушение толерантности к глюкозе, нарушения массы тела (например, ожирение (например, абдоминальное ожирение), избыточный вес, кахексию, индекс массы тела и анорексию), липидные нарушения (например, аномальные уровни липидов (например, повышенный уровень липидов, например, в плазме), дислипидемию (например, диабетическая дислипидемия), смешанную дислипидемию, гиперлипидемию, гипертриглицеридемию, гипоальфалипопротеинемию, гипербеталипопротеинемию, атеросклероз, гиперхолестеринемию (например, семейная гиперхолестеринемия), низкий уровень ЛПВП, высокий уровень ЛПНП, заболевания, связанные с накоплением липидов в печени, семейный гистиоцитарный ретикулез, дефицит липопротеин липазы, нарушение полиненасыщенных жирных кислот (PUFA), индекс десатурации жирных кислот (например, соотношение 18:1/18:0 жирных кислот или других жирных кислот) и аномальные нарушения липидного обмена), нарушения аномального липопротеина в плазме, нарушения бета-клеток поджелудочной железы регенерация, ожирение печени, неалкогольный стеатогепатит (NASH), неалкогольную жировая болезнь печени (NAFLD), гипертонию и микроальбуминемию, заболевания, связанные с лептином, гиперлептинемию, нарушение аппетита, дефицит незаменимых жирных кислот и нежелательную прибавку в весе, связанную с лекарственной терапией.

Другие расстройства, связанные с SCD

Другие расстройства, связанные с SCD, включают в себя сердечно-сосудистые заболевания (например, болезнь сердца, атеросклероз, гипертензию, липидемию, дислипидемию, повышенное кровяное давление, микроальбуминемию, гиперурикемию, гиперхолестеринемию, гиперлипидемии, гипертриглицеридемии, артериосклероз,

ишемическую болезнь сердца, инфаркт миокарда, сосудистые осложнения диабета и диабетический артериосклероз), воспаление, синусит, астму, панкреатит, остеоартрит, ревматоидный артрит, гепатит (например, половой гепатит), мейбомит, муковисцидоз, предменструальный синдром, остеопороз, тромбоз, сердечно-сосудистые риски, потеря веса, стенокардия, высокое кровяное давление, ишемию, ишемию сердца, реперфузионное повреждение, ангиопластический рестеноз, бесплодие, заболевания печени (например, жирная печень, цирроз, неалкогольный стеатогепатит, фиброз печени и гепатит (стеатоз, связанный с гепатитом С), заболевание почек (например, тубулоинтерстициальный фиброз, накопление липидов в почках, гломерулярный склероз и протеинурия), остеоартрит (например, остеоартрит коленного сустава), желудочно-пищеводное заболевание, апноэ во сне, вторичный гиперпаратиреоз почек, например, остеодистрофия, заболевание периферических сосудов, цереброваскулярное заболевание (например, инсульт, ишемический инсульт, транзиторная ишемическая атака (TlA) и ишемическая ретинопатия), гиперандрогению, злокачественный синдром, экстрапирамидные симптомы, гиперурикемию, гиперкоагуляцию, синдром X, катаракта, синдром поликистозных яичников, нарушение дыхания, нарушение дыхания во сне, боли в пояснице, подагру, желчнокаменную болезнь, миопатии, липидные миопатии (например, дефицит карнитин-пальмитоилтрансферазы (CPT I или CPT II)), аутоиммунные заболевания (например, волчанка, отторжение трансплантата и отторжение трансплантата и отторжение трансплантата), астму, воспалительные заболевания кишечника, нефропатию, ретинопатию, эритро-печеночную протопорфирию, нарушения перегрузки железом и наследственный гемохроматоз.

К другим расстройствам, связанным с SCD, относятся расстройства центральной нервной системы (ЦНС), деменция, шизофрения, легкие когнитивные нарушения, болезнь Альцгеймера, церебральная амилоидная ангиопатия, деменция, связанная с синдромом Дауна, другие нейродегенеративные заболевания, психические расстройства, глазные болезни, иммунные расстройства, множественный склероз, невропатия и депрессия.

Дополнительные связанные с SCD расстройства, включают в себя кожные заболевания (например, угри (например, обыкновенные угри), псориаз, гирсутизм, розацеа, себорейную кожу, жирную кожу (синеборея), себорейный дерматит, гиперсеборею, экзему, келоидный рубец, старение кожи, заболевания, связанные с продукцией или выделением слизистых оболочек, морщины, недостаточную плотность кожи, недостаточную гидратацию кожи, недостаточную секрецию кожного сала, жирные волосы, блестящую кожу, жирную кожу, жирные волосы и другие кожные заболеваний, вызванные дисбалансом липидов).

Расстройство, связанное с SCD, также может включать заболевание или патологическое состояние, которое связано или связано с вирусными заболеваниями или инфекциями.

В некоторых вариантах осуществления изобретения связанное с SCD заболевание представляет собой акне (например, обыкновенные угри). В некоторых вариантах

осуществления изобретения заболеванием, связанным с SCD, является диабет (например, диабет типа II, включая диабет с неадекватным гликемическим контролем). В некоторых вариантах осуществления изобретения расстройство, связанное с SCD, представляет собой неалкогольную жировую болезнь печени (NAFLD). В некоторых вариантах осуществления изобретения заболевание, связанное с SCD, представляет собой неалкогольный стеатогепатит (NASH). В некоторых вариантах осуществления изобретения заболевание, связанное с SCD, представляет собой рак. В некоторых вариантах осуществления изобретения заболевание, связанное с SCD, представляет собой ожирение. В некоторых вариантах осуществления изобретения связанное с SCD расстройство представляет собой метаболический синдром (например, дислипидемия, ожирение, инсулинорезистентность, гипертензия, микроальбуминемия, гиперурикемия и гиперкоагуляция), синдром X, диабет, инсулинорезистентность, пониженная толерантность к глюкозе, инсулинозависимый сахарный диабет, диабет II типа, диабет I типа, диабетические осложнения, нарушения массы тела (например, ожирение, избыточный вес, кахексия и анорексия), потеря веса, индекс массы тела, заболевания, связанные с лептином, или кожные заболевания (например, экзема, угри, псориаз и келоидный рубец). В некоторых вариантах осуществления изобретения связанное с SCD расстройство представляет собой диабет, метаболический синдром, инсулинорезистентность, ожирение, сердечно-сосудистое заболевание, расстройство ЦНС, шизофрению или болезнь Альцгеймера.

Комбинированные составы и их применение

Соединения по данному изобретению можно комбинировать с одним или более терапевтическими агентами. В частности, терапевтическое средство может представлять собой средство для лечения или профилактического лечения любого описанного в данном документе неврологического расстройства.

Комбинированные терапии

Соединение по данному изобретению можно применять отдельно или в комбинации с другими агентами, которые лечат неврологические расстройства или симптомы, связанные с ним, или в комбинации с другими типами лечения для лечения, предотвращения и/или снижения риска любых неврологических расстройств. При комбинированном лечении дозировки одного или более терапевтических соединений могут быть уменьшены по сравнению со стандартными дозами при введении отдельно. Например, дозы могут быть определены эмпирически из комбинаций и перестановок лекарственных средств или могут быть выведены с помощью изоболографического анализа (например, Black et al., *Neurology* 65:S3-S6, 2005). В этом случае дозировки соединений при сочетании должны обеспечивать терапевтический эффект.

Фармацевтические композиции

Соединения по данному изобретению предпочтительно составлены в фармацевтических композициях для введения людям в биологически совместимой форме, подходящей для введения *in vivo*. Соответственно, в другом аспекте в настоящем изобретении предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение по

данному изобретению в смеси с подходящим разбавителем, носителем или эксципиентом.

Соединения по данному изобретению можно применять в форме свободного основания, в форме солей, сольватов и в качестве пролекарств. Все формы входят в объем данного изобретения. В соответствии со способами по данному изобретению описанные соединения или их соли, сольваты или пролекарства можно вводить пациенту в различных формах в зависимости от выбранного пути введения, как будет понятно специалистам в данной области. Соединения по данному изобретению можно вводить, например, пероральным, парентеральным, трансбуккальным, сублингвальным, назальным, ректальным путем, в виде пластыря, насоса или путем трансдермального введения, и фармацевтические композиции составлены соответственно. Парентеральное введение включает внутривенный, внутрибрюшинный, подкожный, внутримышечный, трансэпителиальный, назальный, внутрилегочный, интратекальный, ректальный и местный способы введения. Парентеральное введение может осуществляться путем непрерывной инфузии в течение выбранного периода времени.

Соединение по данному изобретению можно вводить перорально, например, с инертным разбавителем или с ассимилируемым съедобным носителем, или оно может быть заключено в желатиновые капсулы с твердой или мягкой оболочкой, или оно может быть спрессовано в таблетки, или оно может быть непосредственно включено в питание диеты. Для перорального терапевтического введения соединение по данному изобретению может быть включено с эксципиентом и применяться в форме таблеток для приема внутрь, буккальных таблеток, пастилок, капсул, эликсиров, суспензий, сиропов и капсул-имплантатов.

Соединение по данному изобретению также можно вводить парентерально. Растворы соединения по данному изобретения могут быть приготовлены в воде, подходящей для смешивания с поверхностно-активным веществом, таким как гидроксипропилцеллюлоза. Также могут быть приготовлены дисперсии в глицерине, жидких полиэтиленгликолях, ДМСО и их смесях со спиртом или без него, а также в маслах. В обычных условиях хранения и использования эти препараты могут содержать консервант для предотвращения роста микроорганизмов. Обычные процедуры и ингредиенты для выбора и приготовления подходящих составов описаны, например, в Remington Pharmaceutical Sciences (2003, 20-е изд.) и в Фармакопее Соединенных Штатов: Национальный формуляр (USP 24 NF19) опубликован в 1999 году.

Фармацевтически приемлемые формы, подходящие для инъекционного применения, включают стерильные водные растворы или дисперсии и стерильные порошки для лекарственных форм немедленного приема, стерильных инъекционных растворов или дисперсий. Во всех случаях форма должна быть стерильной и должна быть жидкой до такой степени, чтобы ее можно было легко ввести с помощью шприца.

Композиции для назального введения могут быть легко составлены в виде аэрозолей, капель, гелей и порошков. Аэрозольные составы обычно включают раствор или тонкодисперсную суспензию активного вещества в физиологически приемлемом водном

или неводном растворителе и обычно представлены в одно- или многодозовых количествах в стерильной форме в герметичном контейнере, который может принимать форму картриджа или быть повторно заполнен для применения с распылительным устройством. В качестве альтернативы герметичный контейнер может представлять собой единое дозирующее устройство, такое как назальный ингалятор для однократной дозы или дозатор для аэрозолей, снабженный дозирующим клапаном, который предназначен для утилизации после использования. Если лекарственная форма включает распылитель аэрозоля, она будет содержать пропеллент, которым может быть сжатый газ, такой как сжатый воздух, или органический пропеллент, такой как фторхлоруглеводород. Аэрозольные лекарственные формы также могут иметь форму помпы-распылителя.

Композиции, подходящие для буккального или сублингвального введения, включают таблетки, пастилки и лепешки, в которых активный ингредиент составлен с носителем, таким как сахар, гуммиарабик, трагакант, желатин и глицерин. Композиции для ректального введения обычно имеют форму суппозиториев, содержащих обычную основу для суппозиториев, такую как масло какао.

Соединения по данному изобретению можно вводить животному, например человеку, отдельно или в сочетании с фармацевтически приемлемыми носителями, как указано в данном документе, пропорция которых определяется растворимостью и химической природой соединения, выбранным путем введения, и стандартной фармацевтической практикой.

Дозы

Дозировка соединений по данному изобретению и/или композиций, содержащих соединение по данному изобретению, может варьироваться в зависимости от многих факторов, таких как фармакодинамические свойства соединения; режим введения; возраст, состояние здоровья и вес реципиента; характер и степень симптомов; частота лечения и тип сопутствующего лечения, если таковое имеется; и скорость клиренса соединения у животного, подлежащего лечению. Специалист в данной области может определить подходящую дозировку на основе вышеуказанных факторов. Соединения по данному изобретению можно вводить первоначально в подходящей дозировке, которую можно регулировать по мере необходимости, в зависимости от клинического ответа. В общем, удовлетворительные результаты могут быть получены, когда соединения по данному изобретению вводят человеку в суточной дозе, например, от 0,05 мг до 3000 мг (измеряется в виде твердой формы). Диапазоны доз включают, например, 10-1000 мг (например, 50-800 мг). В некоторых вариантах осуществления изобретения вводят 50, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950 или 1000 мг данного соединения. Предпочтительные диапазоны доз включают, например, 0,05-15 мг/кг или между 0,5-15 мг/кг.

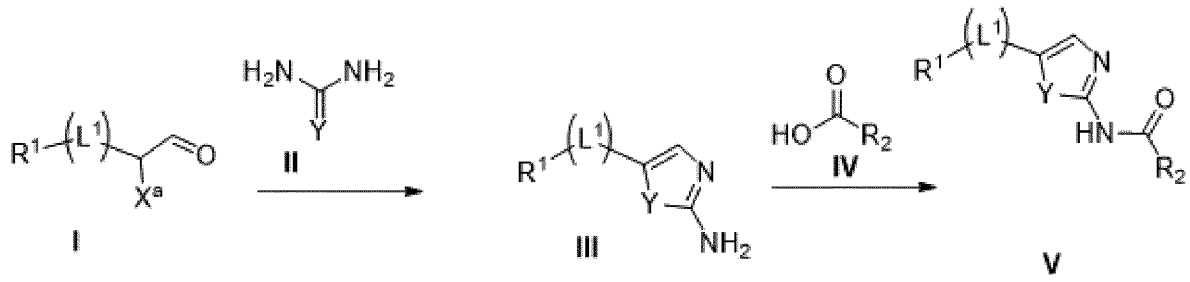
В качестве альтернативы количество дозировки можно рассчитать, используя массу тела пациента. Например, доза соединения или его фармацевтической композиции, вводимая пациенту, может находиться в диапазоне 0,1-50 мг/кг (например, 0,25-25 мг/кг).

В иллюстративных неограничивающих вариантах осуществления доза может варьироваться от 0,5-5,0 мг/кг (например, 0,5, 1,0, 1,5, 2,0, 2,5, 3,0, 3,5, 4,0, 4,5 или 5,0 мг/кг) или от 5,0-20 мг/кг (например, 5,5, 6,0, 6,5, 7,0, 7,5, 8,0, 8,5, 9,0, 9,5, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 мг/кг).

ПРИМЕРЫ

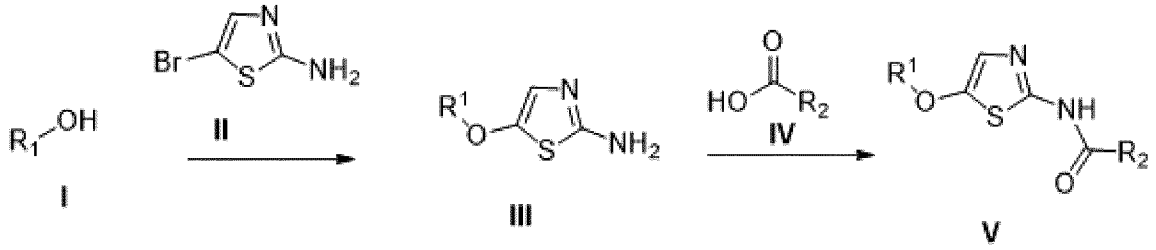
Синтез соединений по данному изобретению можно синтезировать согласно одной или более общим схемам 1-13, проиллюстрированным ниже. Переменные, указанные на общих схемах ниже, определены для формул I, II, III и IV.

Общая схема 1



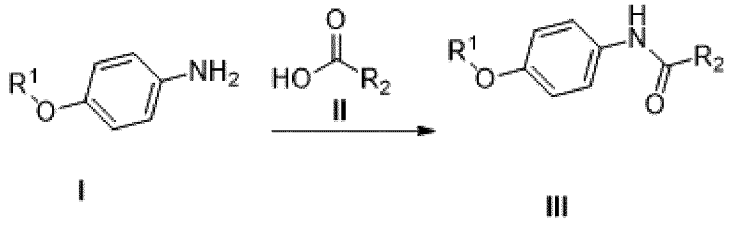
Соответствующим образом замещенный альфа-галогенальдегид **I** (X^a представляет собой галоген, такой как Cl или Br) может конденсироваться с мочевиной или тиомочевиной **II** с получением соответствующего 5-членного гетероцикла **III**, где Y представляет собой O или S. Этот амин может быть конденсирован с кислотой **IV** в различных условиях для получения желаемого амида **V**.

Общая схема 2



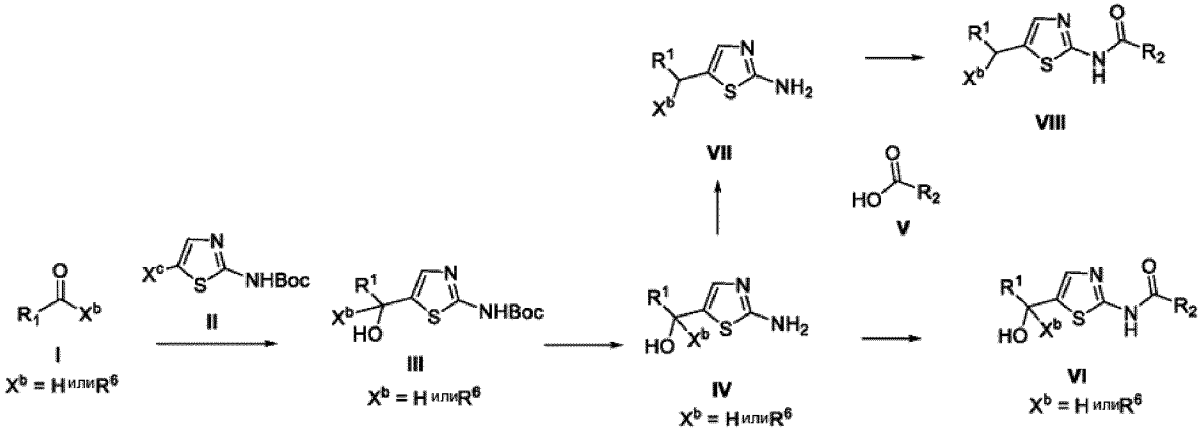
Подходящим образом замещенный спирт **I** может вступать в реакцию с галогенированным гетероциклом, таким как **II**, в основных условиях (например, карбонат цезия) с получением промежуточного эфира **III**. Конденсация амина 3 с кислотой IV дает желаемое гетероциклическое соединение **V**.

Общая схема 3



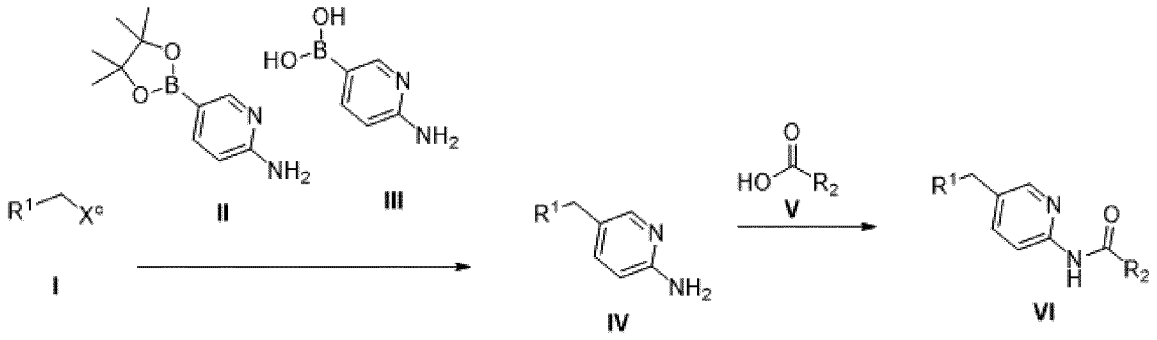
Конденсация амина I с кислотой II в различных условиях конденсации дает желаемую аддукт III.

Общая схема 4



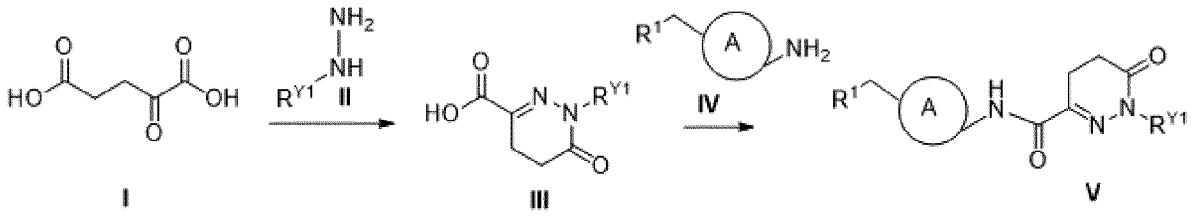
Соответствующим образом замещенный альдегид или кетон **I** может быть алкилирован гетероциклом II (где X^c представляет собой H или галогенид, обычно бромид) в основных условиях (например, н-бутиллитий) с получением промежуточного спирта **III**. Снятие защиты **III** в различных кислых условиях (например, трифторуксусная кислота) дает амин **IV**. Конденсация этого амина **IV** с кислотой **V** в различных условиях конденсации дает желаемое соединение **VI**. Альтернативно, деоксигенирование **IV** в сильных в кислотных условиях дает промежуточное соединение **VII**, которое может быть конденсировано с кислотой **V** в различных условиях конденсации с образованием амида **VIII**.

Общая схема 5



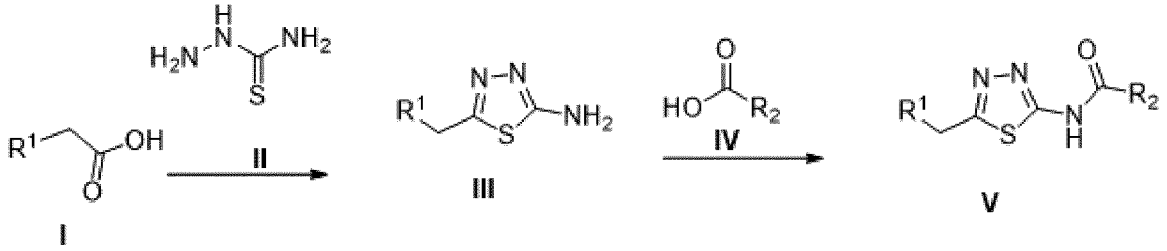
Подходящим образом замещенный галогенид **I** может вступать в реакцию в условиях опосредованного металлом катализа с соответствующим образом замещенным эфиром бороновой кислоты **II** или кислотой **III** с образованием промежуточного амина **IV**. Конденсация амина **IV** с соответствующим образом замещенной кислотой **V** в различных условиях конденсации дает амид **VI**.

Общая схема 6



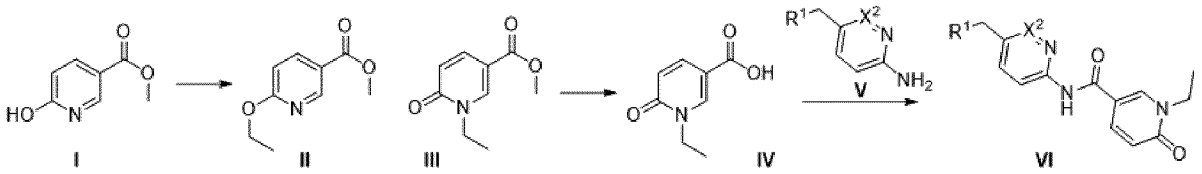
Конденсация двухосновной кислоты **I** с соответствующим образом замещенным гидразином **II** дает замещенную кислоту **III.** Конденсация с соответствующим образом замещенным амином **IV** в различных условиях конденсации (например, HATU) дает амид **V**.

Общая схема 7



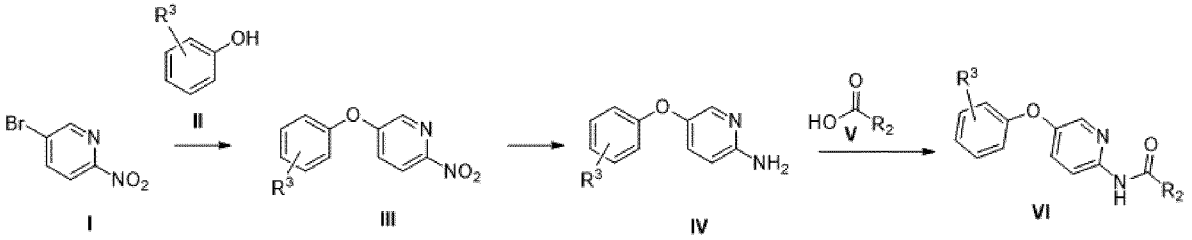
Конденсация соответственно замещенной кислоты **I** с аминотиомочевиной **II** дает соответственно замещенный изомер тиадиазола **III**. Реакция амина **III** с соответствующим образом замещенной кислотой **IV** в различных условиях конденсации (например, HATU) дает амид **V**.

Общая схема 8



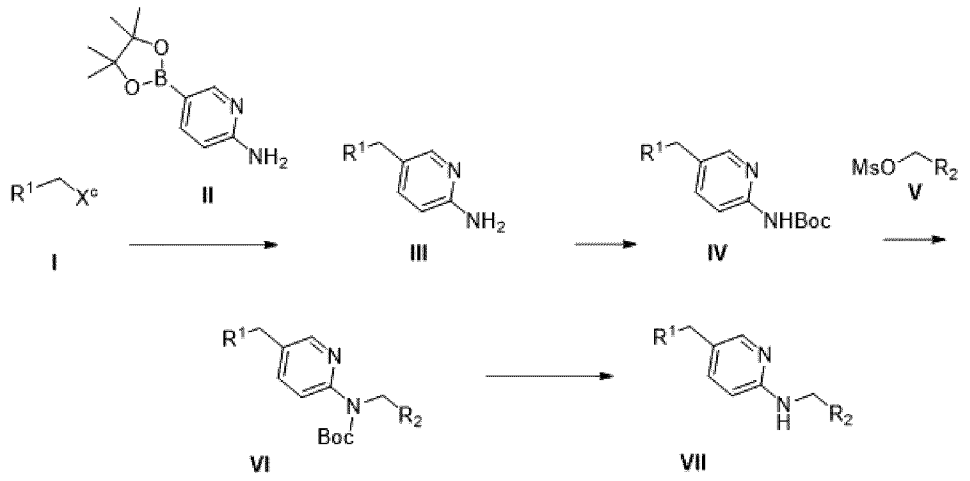
Пиридин **I** алкилируют алкилгалогенидом в основных условиях (например, карбонат калия) с получением двух региоизомеров **II** и **III**. Алкилированный амид **III** гидролизуют в различных условиях с образованием кислоты **IV**. Последующую конденсацию с соответствующим образом замещенным амином **V** в различных условиях конденсации (например, HATU) дает амид **VI**.

Общая схема 9



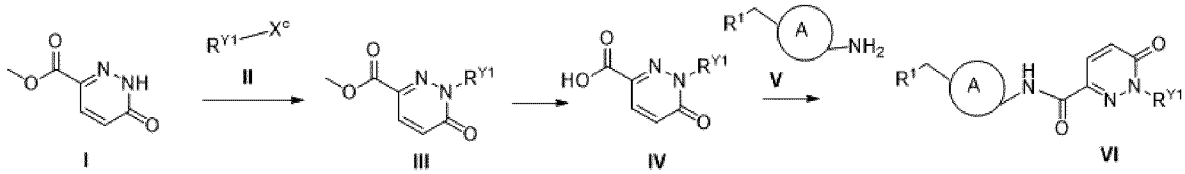
Подходящим образом замещенный фенол **II** алкилируют в основных условиях пиридином **I** с образованием простого эфира **III**. Восстановление нитро-группы в присутствии железа дает промежуточный амин **IV**. Конденсация **IV** с соответствующим образом замещенной кислотой **V** в различных условиях конденсации дает **VI**.

Общая схема 10



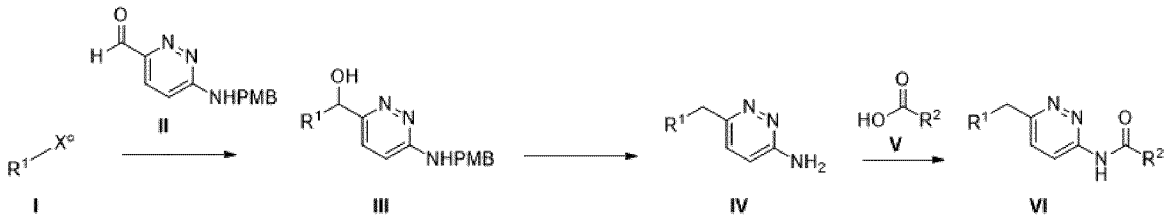
Подходящим образом замещенный галогенид **I** может вступать в реакцию в условиях опосредованного металлом катализа с соответствующим образом замещенным эфиром бороновой кислоты **II** с образованием промежуточного амина **III**. Защита амина **III** карбаматной группой (например, Boc) в стандартных условиях дает промежуточный амин **IV**. Замещение мезилата **V** амином **IV** дает продукт **VI**, с которого можно снять защиту в стандартных кислотных условиях с образованием амина **VII**.

Общая схема 11



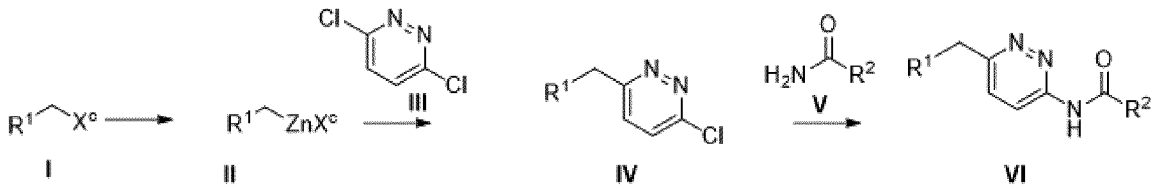
Сложный эфир **I** может с различными алкилгалогенидами **II** (где X^c представляет собой галогенид, обычно Br) с получением алкилированного пиридазинона **III**. Гидролиз сложного эфира в основных условиях (обычно гидроксид лития) дает промежуточное соединение кислоты **IV**. Связывание кислоты **IV** с соответствующим образом замещенным амином **V** в различных условиях образования пептидной связи дает амид **VI**.

Общая схема 12



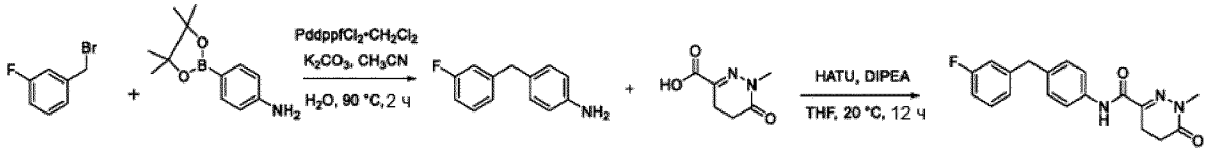
Соответствующим образом замещенный галогенид **I** (где X^c обычно представляет собой бром) вступает в реакцию с альдегидом **II** в основных условиях (например, н-бутиллитий) с получением спирта **III**. Глобальное снятие защиты с групп PMB и Boc дает амин **IV**, который может вступать в реакцию с соответствующим образом замещенной кислотой **V** в различных условиях конденсации с образованием амида **VI**.

Общая схема 13

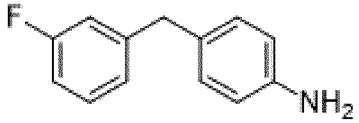


Соответствующим образом замещенный галогенид **I** (обычно X представляет собой бромид) превращается в цинковую соль **II.** Конденсация дихлорида **III** с цинковой солью **II** в условиях опосредованного металлом катализа дает хлорид **IV**. Реакция **IV** с соответствующим образом замещенным амидом **V** в условиях металлического катализа дает амид **VI**.

Пример 1. Получение *N*-(4-(3-фторбензил)фенил)-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида (1)

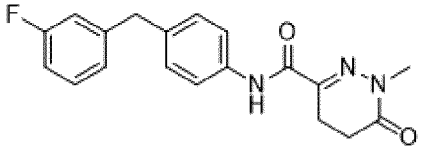


Стадия 1: Получение 4-(3-фторбензил)анилина



К раствору 1-(бромметил)-3-фторбензола (2,0 г, 10,6 ммоль), 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилина (2,33 г, 10,4 ммоль), карбоната калия (2,93 г, 21,3 ммоль) в ацетонитриле (60 мл) и воде (10 мл) прибавляли [1,1′-*бис*(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II)-дихлорметан (0,868 г, 1,06 ммоль) в атмосфере азота. Смесь нагревали до 90°C и перемешивали в течение 2 ч. Летучие фракции удаляли при пониженном давлении. Водный слой подкисляли до pH=1-3 с помощью 1 N раствора хлористого водорода и экстрагировали этилацетатом (50 мл). Затем водный слой повторно доводили до pH=8-10 водным раствором гидрокарбоната натрия и экстрагировали дихлорметаном (50 мл x 2). Объединенные дихлорметановые слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Очистка колоночной хроматографией (силикагель, (петролейный эфир/этилацетат=4/1) дает 4-(3-фторбензил)анилин (0,800 г, 3,98 ммоль, 38,3%) в виде красного масла. ЖХМС (ИЭР) m/z: 202,1 $[M+H]^+$.

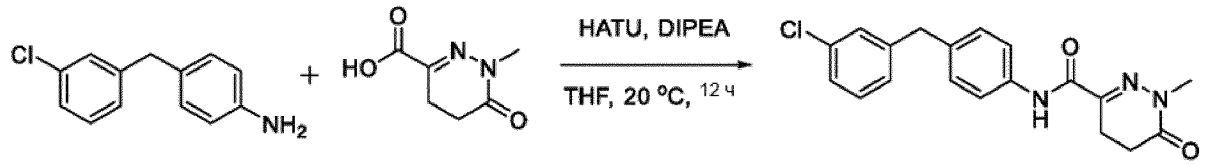
Стадия 2: Получение *N*-(4-(3-фторбензил)фенил)-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида



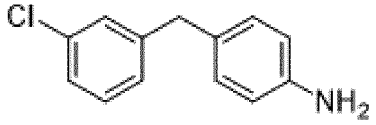
К раствору 1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоновой кислоты (0,100 г, 0,641 ммоль), *N, N*-диизопропилэтиламина (0,248 г, 1,92 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) при комнатной температуре прибавляли

[*бис*(диметиламино)метилен]-*1H*-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиния 3-оксида гексафторфосфат (366 мг, 0,962 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 20 минут до того, как прибавляли раствор 4-(3-фторбензил)анилина (0,129 г, 0,641 ммоль) в тетрагидрофуране (1,0 мл). Реакционную смесь перемешивали при 20 °C в течение 16 ч. Летучие фракции удаляли при пониженном давлении, и неочищенный материал прибавляли к смеси дихлорметана (50 мл) и воды (50 мл). Органический слой собирали, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный образец растворяли в минимальном количестве *N, N*-диметилформамида и очищали препаративной ВЭЖХ (колонка Boston C18 21*250 мм 10 мкм; ацетонитрил/0,01% водная трифторуксусная кислота) с получением *N*-(4-(3-фторбензил)фенил)-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида (0,0643 г, 0,192 ммоль, 30%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d_6) δ 9,95 (с, 1H), 7,66 (д, *J*=8,5Гц, 1H), 7,33 (т, *J*=3,8Гц, 1H), 7,21 (д, *J*=8,5Гц, 2H), 6,99-7,08 (м, 3H), 3,92 (с, 2H), 3,36 (с, 3H), 2,82 (т, *J*=8,5Гц, 1H), 2,48-2,50 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 340,1 $[M+H]^+$.

Пример 2. Получение *N*-(4-(3-хлорбензил)фенил)-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида (2)

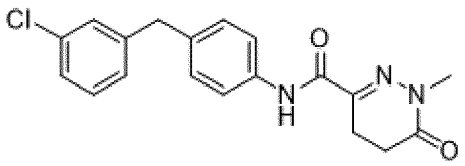


Стадия 1: Получение 4-(3-хлорбензил)анилина



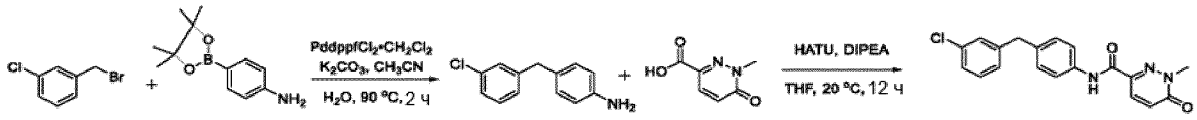
К раствору 1-(бромметил)-3-хлорбензола (2,0 г, 9,81 ммоль), 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилина (2,15 г, 9,81 ммоль), карбоната калия (2,71 г, 19,6 ммоль) в ацетонитриле (16 мл) и воде (4 мл) прибавляли 1,1'-*бис*(дифенилфосфино)ферроцен-палладия (II) дихлорид дихлорметан (0,800 г, 0,981 ммоль) в атмосфере азота. Смесь нагревали до 90 °C и перемешивали в течение 2 ч. Летучие фракции удаляли при пониженном давлении, и данную суспензию подкисляли до pH=1-3 с помощью 1 N водного раствора хлористого водорода и экстрагировали этилацетатом (50 мл). Затем водный слой доводили до pH=8-10 водным раствором гидрокарбоната натрия и экстрагировали дихлорметаном (50 мл x 2). Объединенные дихлорметановые слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением 4-(3-хлорбензил)анилина в виде желтого масла (0,800 г, неочищенное). ЖХМС (ИЭР) m/z: 239,1 $[M+H]^+$.

Стадия 2: Получение *N*-(4-(3-хлорбензил)фенил)-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида

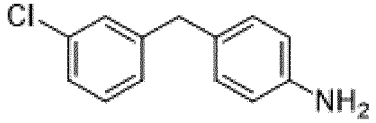


При 20 °C 1-[*бис*(диметиламино)метилен]-*1H*-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиния 3-оксида гексафторфосфат (0,366 г, 0,962 ммоль) прибавляли к смеси 1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоновой кислоты (0,100 г, 0,641 ммоль), *N, N*-диизопропилэтиламина (0,248 г, 1,92 ммоль) и тетрагидрофурана (5 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 20 минут до того, как прибавляли раствор 4-(3-хлорбензил)анилина (0,139 г, 0,641 ммоль) в тетрагидрофуране (1,0 мл). Реакционный раствор перемешивали при 20 °C в течение 16 ч. Летучие фракции удаляли при пониженном давлении, и данный остаток прибавляли к смеси дихлорметана (50 мл) и воды (50 мл). Органический слой собирали, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный образец растворяли в минимальном количестве *N, N*-диметилформамида и очищали препаративной ВЭЖХ (колонка Boston C18 21*250 мм 10 мкм; ацетонитрил/0,01% водная трифторуксусная кислота) с получением *N*-(4-(3-хлорбензил)фенил)-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида в виде белого твердого вещества (0,0812 г, 0,231 ммоль, 36%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d_6) δ 9,94 (с, 1H), 7,66 (д, *J*=8Гц, 1H), 7,20-7,32 (м, 6H), 3,91 (с, 2H), 3,36 (с, 3H), 2,82 (т, *J*=8,7 Гц, 2H), 2,48-2,52 (м, 2H). ЖХМС (ИЭР) m/z: 356,1 $[M+H]^+$.

Пример 3. Получение *N*-(4-(3-хлорбензил)фенил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоксамида (3)



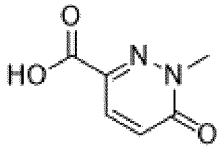
Стадия 1: Получение 4-(3-хлорбензил)анилина



К раствору 1-(бромметил)-3-хлорбензола (2,0 г, 9,81 ммоль), 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилина (2,15 г, 9,81 ммоль), карбоната калия (2,71 г, 19,6 ммоль) в ацетонитриле (16 мл) и воде (4 мл) прибавляли 1,1′-*бис*(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II)дихлорметановый комплекс (0,800 г, 0,981 ммоль) в атмосфере азота. Смесь нагревали до 90°C и перемешивали в течение 2 ч. Летучие фракции удаляли при пониженном давлении, и данную суспензию подкисляли до pH=1~3 водной 1 N соляной кислотой, и экстрагировали этилацетатом (50 мл). Затем водный слой доводили до pH=8-10 водным раствором гидрокарбоната натрия и экстрагировали дихлорметаном (50 мл x 2). Объединенные дихлорметановые слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением 4-(3-

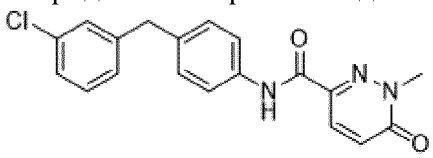
хлорбензил)анилина (0,800 г, неочищенный) в виде желтого масла. ЖХМС (ИЭР) m/z: 239,1 $[M+H]^+$.

Стадия 2: Получение 1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоновой кислоты



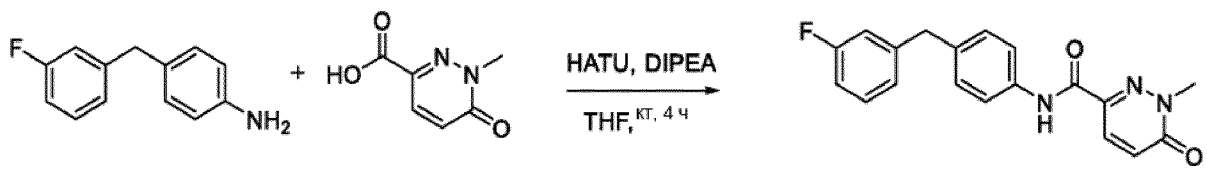
К раствору метил-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоксилата (0,350 г, 2,08 ммоль) в воде (3 мл) прибавляли гидроксид натрия (166 мг, 4,16 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 60°C и перемешивали в течение 1 ч. Летучие фракции удаляли при пониженном давлении с получением неочищенной 1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоновой кислоты в виде белого твердого вещества (0,330 г, неочищенная). ЖХМС (ИЭР) m/z: 155,1 $[M+H]^+$.

Стадия 3: Получение *N*-(4-(3-хлорбензил)фенил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоксамида

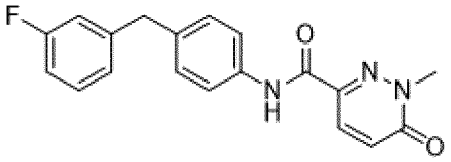


К раствору 1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоновой кислоты (0,100 г, 0,649 ммоль), *N, N*-диизопропилэтиламина (0,252 г, 1,947 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) при 20°C прибавляли 1-[*бис*(диметиламино)метилен]-*1H*-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиния 3-оксида гексафторфосфат (0,370 г, 0,974 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 20 минут до того, как прибавляли раствор 4-(3-хлорбензил)анилина (0,141 г, 0,649 ммоль) в тетрагидрофуране (1,0 мл). Реакционный раствор перемешивали при 20°C в течение 16 ч. Летучие фракции удаляли при пониженном давлении, и данный остаток прибавляли к смеси дихлорметана (50 мл) и воды (50 мл). Органический слой собирали, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный образец растворяли в минимальном количестве *N, N*-диметилформамида и очищали препаративной ВЭЖХ (колонка Boston C18 21*250 мм 10 мкм; ацетонитрил/0,01% водная трифторуксусная кислота) с получением *N*-(4-(3-хлорбензил)фенил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоксамида в виде белого твердого вещества (0,0899 г, 0,247 ммоль, 38%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d_6) δ 10,23 (с, 1H), 7,92 (д, *J*=10 Гц, 1H), 7,70 (д, *J*=8 Гц, 2H), 7,21-7,32 (м, 6H), 7,06 (д, *J*=9,5 Гц, 1H), 3,93 (с, 2H), 3,79 (с, 3H), 3,32 (с, 2H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 354,1 $[M+H]^+$.

Пример 4. Получение *N*-(4-(3-фторбензил)фенил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоксамида (4)

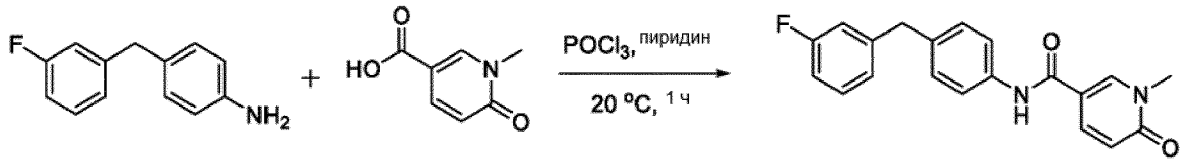


Стадия 1: Получение *N*-(4-(3-фторбензил)фенил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоксамида

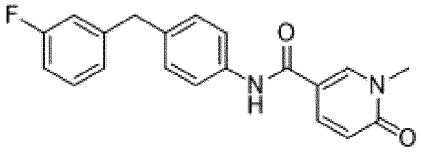


К раствору 1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоновой кислоты (0,100 г, 0,649 ммоль), *N, N*-диизопропилэтиламина (0,252 г, 1,95 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) при 20°C прибавляли 1-[*бис*(диметиламино)метилен]-*1H*-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиния 3-оксида гексафторфосфат (0,370 г, 0,974 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 20 минут до того, как прибавляли раствор 4-(3-фторбензил)анилина (0,130 г, 0,649 ммоль) в тетрагидрофуране (1,0 мл). Раствор перемешивали при 20°C в течение 16 ч. Летучие фракции удаляли при пониженном давлении, и полученную суспензию прибавляли к смеси дихлорметана (50 мл) и воды (50 мл). Органический слой собирали, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный образец растворяли в минимальном количестве *N, N*-диметилформамида и очищали препаративной ВЭЖХ (колонка Boston C18 21*250 мм 10 мкм; ацетонитрил/0,01% водная трифторуксусная кислота) с получением Неочищенный образец растворяли в минимальном количестве *N, N*-диметилформамида и очищали препаративной ВЭЖХ (колонка Boston C18 21*250 мм 10 мкм; ацетонитрил/0,01% водная трифторуксусная кислота) с получением *N*-(4-(3-фторбензил)фенил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоксамида в виде белого твердого вещества (0,195 г, 0,571 ммоль, 88%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d_6) δ 10,23 (с, 1H), 7,92 (д, *J*=9 Гц, 1H), 7,70 (д, *J*=8,5 Гц, 2H), 7,33 (м, 1H), 7,24 (д, *J*=10,4 Гц, 2H), 7,01 (м, 4H), 3,94 (с, 2H), 3,79 (с, 3H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 338,1 $[M+H]^+$.

Пример 5. Получение *N*-(4-(3-фторбензил)фенил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамида (5)



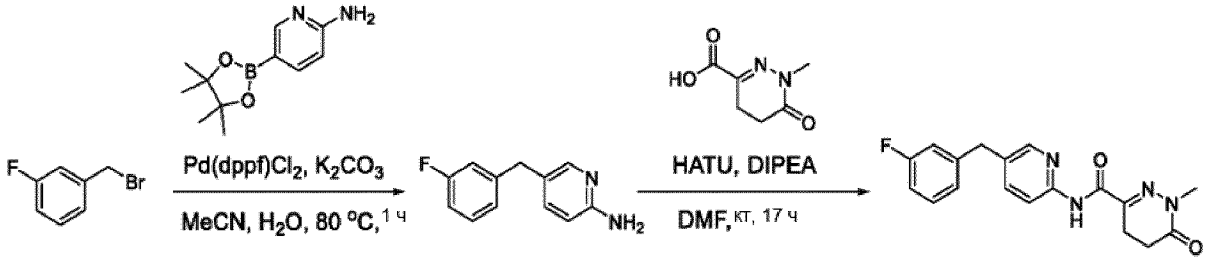
Стадия 1: Получение *N*-(4-(3-фторбензил)фенил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамида



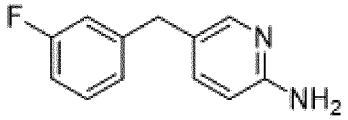
К раствору 1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (0,150 г, 0,98 ммоль), 4-(3-фторбензил)анилина (0,197 г, 0,98 ммоль) в пиридине (5 мл) при 20°C прибавляли оксихлорид фосфора (V) (0,446 г, 2,94 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Летучие фракции удаляли при

пониженном давлении, и полученное твердое вещество растворяли в дихлорметане (10,0 мл) и прибавляли к смеси дихлорметана (50 мл) и воды (50 мл). Органический слой собирали, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный образец растворяли в минимальном количестве *N, N*-диметилформамида и очищали препаративной ВЭЖХ (колонка Boston C18 21*250 мм 10 мкм; ацетонитрил/0,01% водная трифторуксусная кислота) с получением *N*-(4-(3-фторбензил)фенил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамида в виде белого твердого вещества (90,2 мг, 27%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d_6) δ 9,92 (с, 1H), 8,49 (д, *J*=2,5 Гц, 1H), 7,95-7,97 (м, 1H), 7,61 (д, *J*=8,5 Гц, 2H), 7,31-7,48 (м, 1H), 7,21 (д, *J*=8,5 Гц, 2H), 6,99-7,06 (м, 3H), 6,45 (д, *J*=9 Гц, 1H), 3,93 (с, 2H), 3,51 (с, 3H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 337,1 $[M+H]^+$.

Пример 6. Получение *N*-(5-(3-фторбензил)пиридин-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-3-карбоксамида (6)

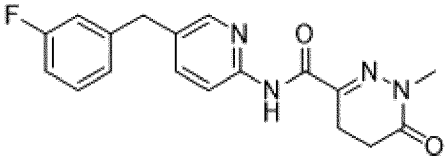


Стадия 1: Получение 5-(3-фторбензил)пиридин-2-амина



Смесь 1-(бромметил)-3-фторбензола (0,400 г, 2,12 ммоль), 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-амина (0,467 г, 2,12 ммоль), [1,1′-*бис*(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) (0,154 г, 0,21 ммоль) и карбоната калия (0,586 г, 4,24 ммоль) в ацетонитриле (40 мл) и воде (10 мл) в атмосфере азота нагревали 80°C в течение 3 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, петролейный эфир/этилацетат =1/1) с получением 5-(3-фторбензил)пиридин-2-амина (0,256 г, 1,27 ммоль, 60%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: 203,2 $[M+H]^+$.

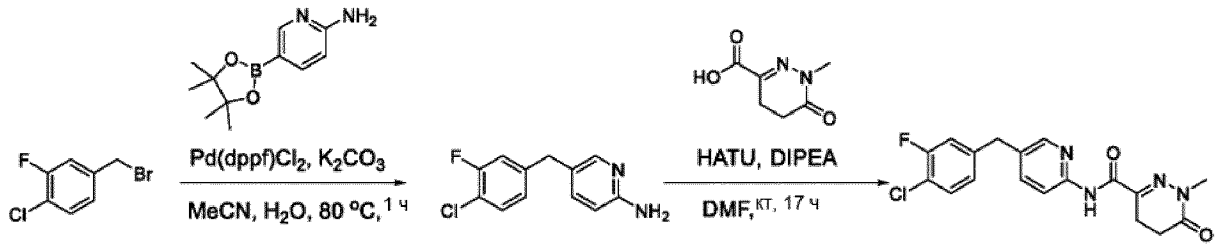
Стадия 2: Получение *N*-(5-(3-фторбензил)пиридин-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида



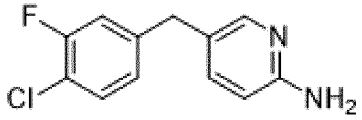
Синтез *N*-(5-(3-фторбензил)пиридин-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида проводили, следуя синтетической методике, приведенной для **Примера 19** Неочищенный образец растворяли в минимальном

количестве *N, N*-диметилформамида и очищали препаративной ВЭЖХ (колонка Boston C18 21*250 мм 10 мкМ; ацетонитрил/0,01% водная трифторуксусная кислота) с получением *N*-(5-(3-фторбензил)пиридин-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида (0,0649 мг, 0,19 ммоль, 45,4%) в виде белого твердого вещества. ^{1}Н ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d_6) δ 9,98 (с, 1Н), 8,32 (д, *J*=2,0 Гц, 1Н), 8,03 (д, *J*=8,5 Гц, 1Н), 7,82 (дд, *J*=8,5 Гц 2,0 Гц, 1Н), 7,37-7,33 (м, 1Н), 7,13-7,11 (м, 2Н), 7,06-7,02 (м, 1Н), 3,99 (с, 2Н), 3,36 (с, 3Н), 2,85 (т, *J*=8,5 Гц, 2Н), 2,53 (т, *J*=8,5 Гц, 2Н); ЖХМС (ИЭР) m/z: 341,2 $[M+H]^+$.

Пример 7. Получение *N*-(5-(4-хлор-3-фторбензил)пиридин-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида (7)

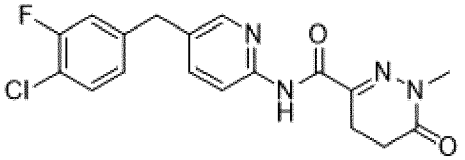


Стадия 1: Получение 5-(4-хлор-3-фторбензил)пиридин-2-амина



Синтез 5-(4-хлор-3-фторбензил)пиридин-2-амина проводили, следуя синтетической методике, приведенной для **Примера 6**. Неочищенный образец растворяли в минимальном количестве *N, N*-диметилформамида и очищали препаративной ВЭЖХ (колонка Boston C18 21*250 мм 10 мкм; ацетонитрил/0,01% водная трифторуксусная кислота) с получением 5-(4-хлор-3-фторбензил)пиридин-2-амина (0,230 г, 0,97 ммоль, 55%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: 237,1 $[M+H]^+$.

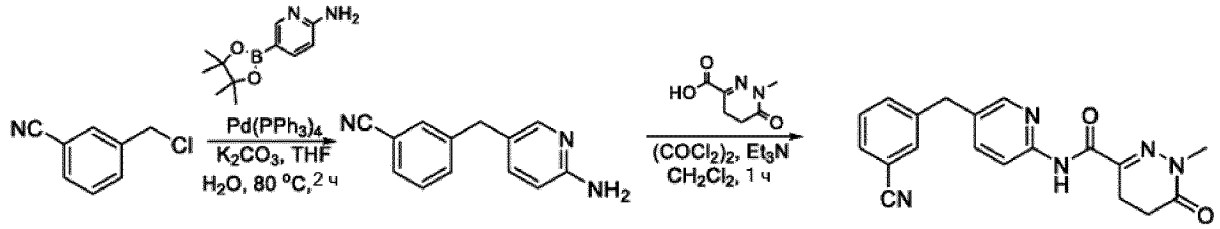
Стадия 2: Получение *N*-(5-(4-хлор-3-фторбензил)пиридин-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида



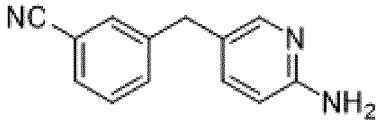
Синтез *N*-(5-(4-хлор-3-фторбензил)пиридин-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида проводили, следуя синтетической методике, приведенной для **Примера 19**. Неочищенный образец растворяли в минимальном количестве *N, N*-диметилформамида и очищали препаративной ВЭЖХ (колонка Boston C18 21*250 мм 10 мкм; ацетонитрил/0,01% водная трифторуксусная кислота) с получением *N*-(5-(4-хлор-3-фторбензил)пиридин-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида (0,0606 г, 0,16 ммоль, 38,1%,) в виде белого твердого вещества. ^{1}Н ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d_6) δ 9,87 (с, 1Н), 8,32 (д, *J*=2,0 Гц, 1Н), 8,03 (д, *J*=8,5 Гц, 1Н),

7,82 (дд, *J*=8,5 Гц 2,5 Гц, 1H), 7,52 (дд, *J*=7,5 Гц 2,0 Гц, 1H), 7,37-7,33 (м, 1H), 7,30-7,27 (м, 1H), 3,97 (с, 2H), 3,36 (с, 3H), 2,85 (т, *J*=8,5 Гц, 2H), 2,53 (т, *J*=8,5 Гц, 2H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 375,1 $[M+H]^+$.

Пример 8. Получение *N*-(5-(3-цианобензил)пиридин-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида (8)

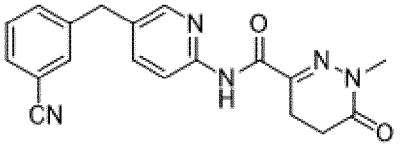


Стадия 1: Получение 3-((6-аминопиридин-3-ил)метил)бензонитрила



К смеси 3-(хлорметил)бензонитрила (0,500 г, 3,31 ммоль), 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-амина (0,948 г, 4,30 ммоль) и карбоната калия (0,913 г, 6,62 ммоль) в тетрагидрофуране (8 мл) и воде (2 мл) в атмосфере азота прибавляли тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (0,382 г, 0,331 ммоль). Затем реакцию нагревали до 80°C и перемешивали в течение 2 ч. Летучие фракции удаляли при пониженном давлении pH водной фазы доводили до 1~3 с помощью 1N раствора соляной кислоты. Затем водный слой экстрагировали этилацетатом (50 мл) и отбрасывали. Затем водную фазу доводили до pH=8~10 водным раствором гидрокарбоната натрия и экстрагировали дихлорметаном (50 мл x 2). Органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с выходом 3-((6-аминопиридин-3-ил)метил)бензонитрила (0,400 г, неочищенный) в виде желтого масла. ЖХМС (ИЭР) m/z: 210,2 $[M+H]^+$.

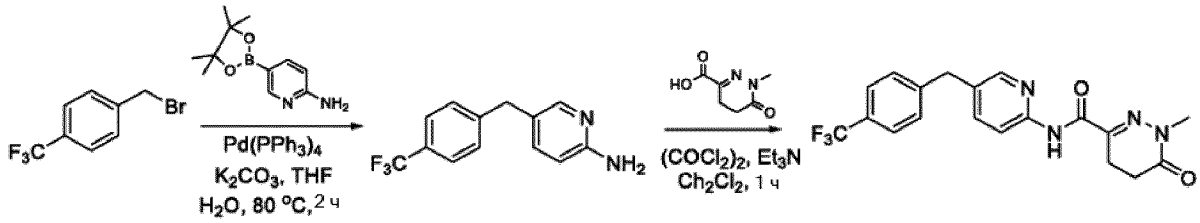
Стадия 2: Получение *N*-(5-(3-цианобензил)пиридин-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида



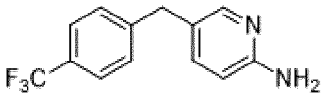
К раствору 1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоновой кислоты (0,150 г, 0,961 ммоль) в дихлорметане (2 мл) при 20°C прибавляли оксалилхлорид (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч и концентрировали *в вакууме*. Неочищенное твердое вещество растворяли в дихлорметане (4,0 мл) и по каплям прибавляли к смеси 3-((6-аминопиридин-3-ил)метил)бензонитрила (0,201 г, 0,961 ммоль), триэтиламина (0,291 г, 2,883 ммоль) в дихлорметане (5,0 мл). Смесь перемешивали в течение дополнительных 0,5 ч, растворитель удаляли под пониженным давлением. Остаток прибавляли к смеси дихлорметана (50 мл) и воды (50 мл). Органический слой собирали, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и

концентрировали. Неочищенный образец растворяли в минимальном количестве *N, N*-диметилформамида и очищали препаративной ВЭЖХ (колонка Boston C18 21*250 мм 10 мкм; подвижная фаза ацетонитрил/0,01% водная трифторуксусная кислота) с получением *N*-(5-(3-цианобензил)пиридин-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида (0,0162 г, 0,048 ммоль, 5%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d_6) δ 9,74 (с, 1H), 8,32-8,32 (д, *J*=1,2 Гц, 1H), 8,02-8,04 (д, *J*=6,8 Гц, 1H), 7,62-7,79 (м, 4H), 7,51-7,54 (т, *J*=6,2 Гц, 1H), 4,02 (с, 2H), 3,36 (с, 3H), 2,83-2,86 (т, *J*=6,8 Гц, 2H), 2,52-2,54 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 348,1 $[M+H]^+$.

Пример 9. Получение 1-метил-6-оксо-*N*-(5-(4-(трифторметил)бензил)пиридин-2-ил)-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида (9)

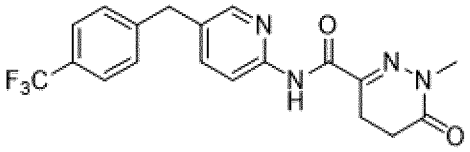


Стадия 1: Получение 5-(4-(трифторметил)бензил)пиридин-2-амина



К раствору 1-(бромметил)-4-(трифторметил)бензола (0,500 г, 2,1 ммоль), 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-амина (0,463 г, 2,1 ммоль), карбоната калия (0,579 г, 4,2 ммоль) в тетрагидрофуране (8 мл) и воде (2 мл) прибавляли тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (0,242 г, 0,21 ммоль) в атмосфере азота. Смесь нагревали до 90°C и перемешивали в течение 2 ч. Летучие фракции удаляли при пониженном давлении. Водный слой подкисляли до pH=1-3 с помощью 1 N раствора хлористого водорода и экстрагировали этилацетатом (50 мл). Затем водный слой доводили до pH=8-10 водным раствором гидрокарбоната натрия и экстрагировали дихлорметаном (50 мл x 2). Объединенные дихлорметановые слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением 5-(4-(трифторметил)бензил)пиридин-2-амина (0,310 г, неочищенный) в виде желтого масла. ЖХМС (ИЭР) m/z: 253,1 $[M+H]^+$.

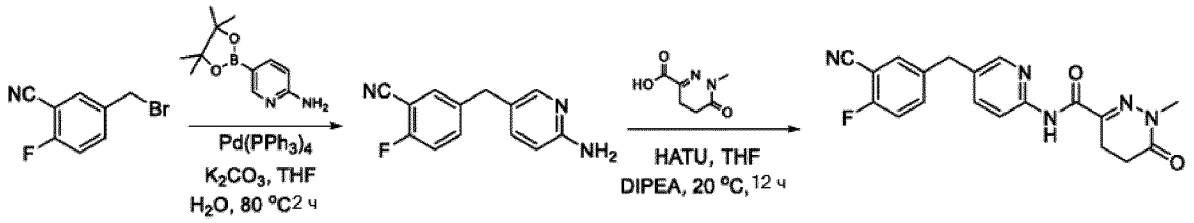
Стадия 2: Получение 1-метил-6-оксо-*N*-(5-(4-(трифторметил)бензил)пиридин-2-ил)-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида



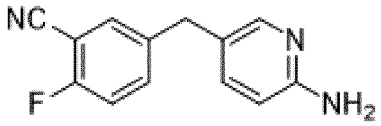
К раствору 1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоновой кислоты (0,100 г, 0,641 ммоль) в дихлорметане (2 мл) при 20°C прибавляли оксалилхлорид (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 0,5 ч и концентрировали в вакууме. Неочищенное твердое вещество растворяли в дихлорметане (4 мл) и по каплям прибавляли к смеси 5-(4-(трифторметил)бензил)пиридин-2-амина (0,162 г, 0,641 ммоль) и

триэтиламина (0,194 г, 1,92 ммоль) в дихлорметане (5,0 мл). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 20 минут и концентрировали в вакууме. Неочищенный образец очищали препаративной ТСХ (петролейный эфир /этилацетат=2:1) с получением 1-метил-6-оксо-*N*-(5-(4-(трифторметил)бензил)пиридин-2-ил)-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида (0,0308 г, 0,0769 ммоль, 12%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d_6) δ 9,73 (с, 1H), 8,32 (д, *J*=2,0 Гц, 1H), 8,04 (д, *J*=6,8 Гц, 1H), 7,72-7,74 (м, 1H), 7,67 (д, *J*=6,4 Гц, 2H), 7,49 (д, *J*=6,8 Гц, 2H), 4,06 (с, 2H), 3,36 (с, 3H), 2,84 (т, *J*=7,0 Гц, 2H), 2,52-2,54 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 391,0 $[M+H]^+$.

Пример 10. Получение *N*-(5-(3-циано-4-фторбензил)пиридин-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида (10)

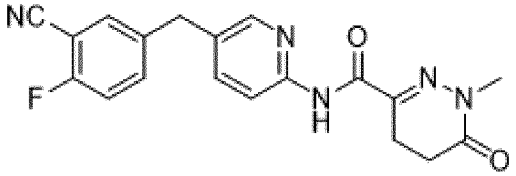


Стадия 1: Получение 5-((6-аминопиридин-3-ил)метил)-2-фторбензонитрила



К раствору 5-(бромметил)-2-фторбензонитрила (0,500 г, 2,35 ммоль), 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-амина (0,517 г, 2,35 ммоль), карбоната калия (0,648 г, 4,70 ммоль) в тетрагидрофуране (8 мл) и воде (2 мл) прибавляли тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (0,271 г, 0,234 ммоль) в атмосфере азота. Реакционную смесь нагревали до 90°C и перемешивали в течение 2 ч. Летучие фракции удаляли при пониженном давлении. Водный слой подкисляли до pH=1-3 с помощью 1 N раствора хлористого водорода и экстрагировали этилацетатом (50 мл). Затем водный слой доводили до pH=8-10 водным раствором гидрокарбоната натрия и экстрагировали дихлорметаном (50 мл x 2). Объединенные дихлорметановые слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением 5-((6-аминопиридин-3-ил)метил)-2-фторбензонитрила (430 мг, неочищенный) в виде желтого масла. ЖХМС (ИЭР) m/z 228,1 $[M+H]^+$.

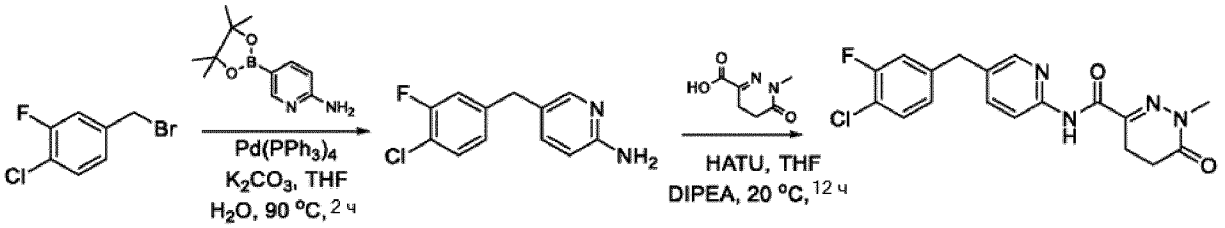
Стадия 2: Получение *N*-(5-(3-циано-4-фторбензил)пиридин-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида



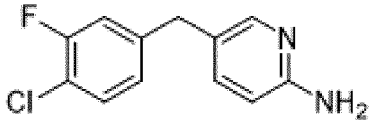
К раствору 1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоновой кислоты (0,150 г, 0,961 ммоль), *N*, *N*-диизопропилэтиламина (0,373 г, 2,88 ммоль) в

тетрагидрофуране (5 мл) при 20°C прибавляли 1-[*бис*(диметиламино)метилен]-*1H*-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиния 3-оксида гексафторфосфат (0,548 г, 1,44 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 20 минут до того, как прибавляли раствор 5-((6-аминопиридин-3-ил)метил)-2-фторбензонитрила (0,218 г, 0,961 ммоль) в тетрагидрофуране (1,0 мл). Раствор перемешивали при 20°C в течение 16 ч. Летучие фракции удаляли при пониженном давлении, и остаток прибавляли к смеси дихлорметана (50 мл) и воды (50 мл). Органический слой отделяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали. Очистка препаративной ТСХ (дихлорметан) давала желаемый продукт в виде белого твердого вещества (0,0672 г, 0,183 ммоль, 19%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d_6) δ 9,73 (с, 1H), 8,32 (с, 1H), 8,03 (д, *J*=7,2 Гц, 1H), 7,89 (д, *J*=4,4 Гц, 1H), 7,68-7,75 (м, *2*H), 7,47 (т, *J*=7,2 Гц, 1H), 4,00 (с, 2H), 3,36 (с, 3H), 2,85 (т, *J*=6,6 Гц, 2H), 2,52-2,54 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 366,1 $[M+H]^+$.

Пример 11. Получение *N*-(5-(4-хлор-3-фторбензил)пиридин-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида (11)

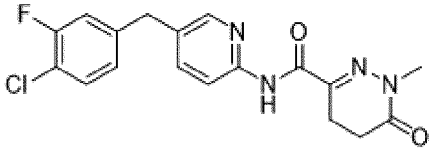


Стадия 1: Получение 5-(4-хлор-3-фторбензил)пиридин-2-амина



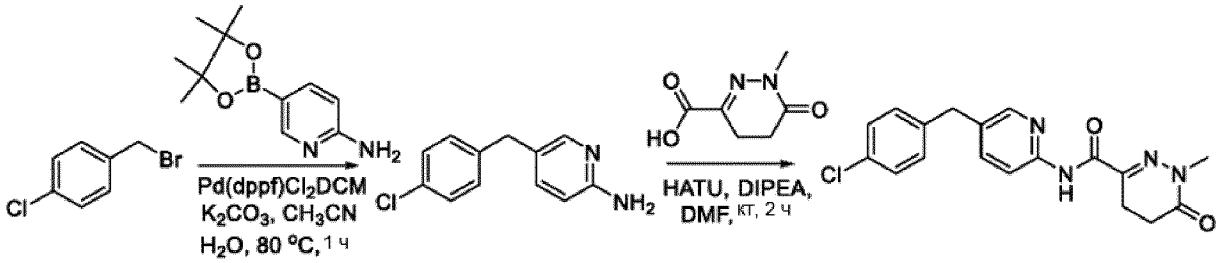
К раствору 4-(бромметил)-1-хлор-2-фторбензола (0,500 г, 2,25 ммоль), 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-амина (0,496 г, 2,25 ммоль), карбоната калия (0,621 г, 4,51 ммоль) в тетрагидрофуране (8 мл) и воде (2 мл) в атмосфере азота прибавляли тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (0,260 г, 0,225 ммоль). Смесь нагревали до 90°C и перемешивали в течение 2 ч. Летучие фракции удаляли при пониженном давлении. Водный слой подкисляли до pH=1-3 с помощью 1 N раствора хлористого водорода и экстрагировали этилацетатом (50 мл). Затем водный слой доводили до pH=8-10 водным раствором гидрокарбоната натрия и экстрагировали дихлорметаном (50 мл x 2). Объединенные дихлорметановые слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением 5-(4-хлор-3-фторбензил)пиридин-2-амина (0,250 г, неочищенный) в виде желтого масла. ЖХМС (ИЭР) m/z: 237,1 $[M+H]^+$. Его использовали на следующем этапе без дополнительной очистки.

Стадия 2: Получение *N*-(5-(4-хлор-3-фторбензил)пиридин-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида

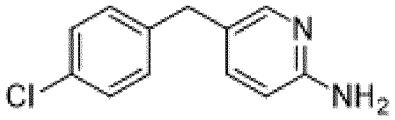


К смеси 1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоновой кислоты (0,150 г, 0,961 ммоль), *N, N*-диизопропилэтиламина (0,373 г, 2,88 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) при 20°C прибавляли 1-[*бис*(диметиламино)метилен]-*1H*-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиния 3-оксида гексафторфосфат (0,548 г, 1,44 ммоль). Смесь перемешивали в течение 20 минут до того, как прибавляли раствор 5-(4-хлор-3-фторбензил)пиридин-2-амина (0,227 г, 0,961 ммоль) в тетрагидрофуране (1,0 мл). Раствор перемешивали при 20°C в течение 16 ч. Летучие фракции удаляли при пониженном давлении, и остаток прибавляли к смеси дихлорметана (50 мл) и воды (50 мл). Органический слой отделяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали. Очистка препаративной ТСХ (дихлорметан) дает желаемый продукт в виде белого твердого вещества (0,0515 г, 0,137 ммоль, 14,3%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, Диметилсульфоксид-d_6) δ 9,72 (с, 1H), 8,30-8,30 (д, *J*=1,2 Гц, 1H), 8,03 (д, *J*=6,8 Гц, 1H), 7,72-7,74 (м, 1H), 7,50-7,53 (т, *J*=6,6 Гц, 1H), 7,35-7,37 (м, 1H), 7,14 (д, *J*=6,4 Гц, 1H), 3,97 (с, 2H), 3,36 (с, 3H), 2,83 (т, *J*=10,8 Гц, 2H), 2,52-2,54 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 375,1 $[M+H]^+$.

Пример 12. Получение *N*-(5-(4-хлорбензил)пиридин-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида (12)

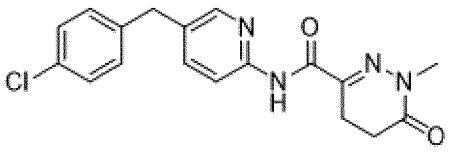


Стадия 1: Получение 5-(4-хлорбензил)пиридин-2-амина



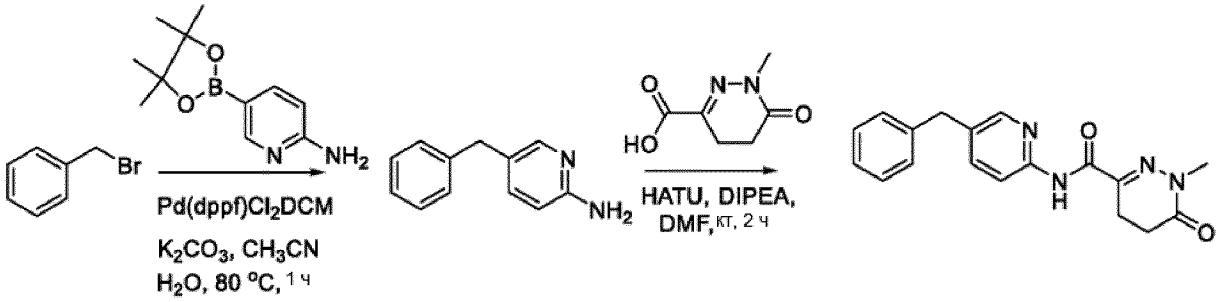
К раствору 1-(бромметил)-4-хлорбензола (0,410 г, 2 ммоль), 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-амина (0,528 г, 2,4 ммоль), карбоната калия (0,552 г, 4 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) и воде (2,5 мл) прибавляли [1,1′-*бис*(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II)дихлорметан (0,163 г, 0,2 ммоль) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 1 ч. Реакционную смесь отфильтровали, и фильтрат экстрагировали этилацетатом (50 мл x 2), промывали 1 N соляной кислотой (10 мл x 3). Затем водную фазу нейтрализовали до pH=7 водным раствором гидрокарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (30 мл × 2), промывали солевым раствором, сушили сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением 5-(4-хлорбензил)пиридин-2-амина (250 мг, неочищенный) в виде желтого масла. ЖХМС (ИЭР) m/z: 218,9 $[M+H]^+$. Использовали на следующей стадии непосредственно без дополнительной очистки.

Стадия 2: Получение *N*-(5-(4-хлорбензил)пиридин-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида

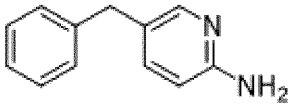


К раствору 1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (0,100 г, 0,65 ммоль), 5-(4-хлорбензил)пиридин-2-амина (0,170 г, 0,78 ммоль), 1-[*бис*(диметиламино)метилен]-*1H*-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиния 3-оксида гексафторфосфата (0,371 г, 0,975 ммоль) в *N, N*-диметилформамиде (4 мл) прибавляли *N, N*-диизопропилэтиламин (252 мг, 1,95 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционный раствор прибавляли к ледяной воде, и осадок отфильтровали. Неочищенный образец растворяли в минимальном количестве *N, N*-диметилформамида и очищали препаративной ВЭЖХ (колонка Boston C18 21*250 мм 10 мкм; ацетонитрил/0,01% водная трифторуксусная кислота) с получением *N*-(5-(4-хлорбензил)пиридин-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида в виде белого твердого вещества (0,0613 г, 0,172 ммоль 26,5%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, Диметилсульфоксид-d_6) δ 9,87 (с, 1H), 8,29 (д, *J*=1,6 Гц, 1H), 8,02 (д, *J*=6,8 Гц, 1H), 7,75, 7,74 (дд, *J*=3,4, 3,4 Гц, 1H), 7,37(т, *J*=3,2 Гц, 2H), 7,28 (д, *J*=5,6 Гц, 2H), 3,96 (с, 2H), 3,36 (с, 3H), 2,84 (т, *J*=6,8 Гц, 2H), 2,52 (т, *J*=6,8 Гц, 2H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 357,1 $[M+H]^+$.

Пример 13. Получение *N*-(5-бензилпиридин-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида (13)



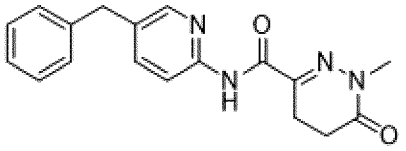
Стадия 1: Получение 5-бензилпиридин-2-амина



К раствору бензилбромида (0,471 г, 2,76 ммоль), 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-амина (0,728 г, 3,31 ммоль), карбоната калия (0,762 г, 5,52 ммоль) в ацетонитриле (15 мл) и воде (4 мл) при комнатной температуре прибавляли [1,1′-*бис*(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II)дихлорметан (0,225 г, 0,276 ммоль) в атмосфере азота. Смесь затем перемешивали при 80°C в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали, и фильтрат экстрагировали этилацетатом (50 мл x 2) и промывали водным 1*N* раствором соляной кислоты (10 мл x 3). Затем водную фазу нейтрализовали до pH=7 водным раствором гидрокарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (30 мл × 2), промывали солевым раствором, сушили сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали, получая 5-бензилпиридин-2-амин в виде желтого масла (0,200 г,

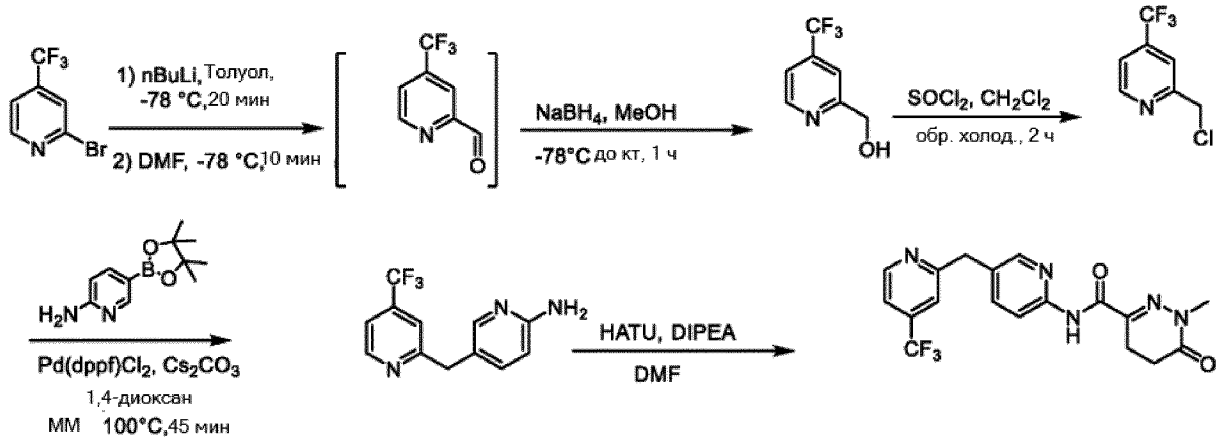
неочищенное); ЖХМС (ИЭР) m/z: 185,0 $[M+H]^+$. Использовали на следующей стадии непосредственно без дополнительной очистки.

Стадия 2: Получение *N*-(5-бензилпиридин-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида

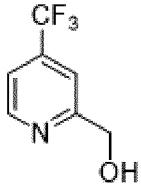


К раствору 1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (0,100 г, 0,65 ммоль), 5-бензилпиридин-2-амина (0,144 г, 0,78 ммоль), 1-[*бис*(диметиламино)метилен]-*1H*-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиния 3-оксида гексафторфосфата (0,371 г, 0,975 ммоль) в *N, N*-диметилформамиде (3 мл) прибавляли *N, N*-диизопропилэтиламин (0,251 г, 1,95 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционный раствор выливали в ледяную воду, и осадок отфильтровали. Неочищенное твердое вещество растворяли в минимальном количестве *N, N*-диметилформамида и очищали препаративной ВЭЖХ (колонка Boston C18 21*250 мм 10 мкм; ацетонитрил/0,01% водная трифторуксусная кислота) с получением продукта (0,0545 г, 0,169 ммоль, 26%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, Диметилсульфоксид-d_6) δ 9,75 (с, 1H), 8,28 (д, *J*=1,6 Гц, 1H), 8,02 (д, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,21, 7,01 (дд, *J*=4,2, 4,4 Гц, 1H), 7,32-7,28 (м, 2H), 7,26 (т, *J*=4,0 Гц, 2H), 7,22 (т, *J*=8,4 Гц, 1H), 3,95 (с, 2H), 3,35 (с, 3H), 2,84 (т, *J*=8,2 Гц, 2H), 2,52 (т, *J*=5,6 Гц, 2H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 323,2. $[M+H]^+$.

Пример 14. Получение 1-метил-6-оксо-*N*-(5-((4-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)пиридин-2-ил)-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида (14)

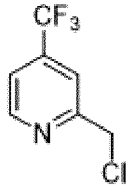


Стадия 1: Получение (4-(трифторметил)пиридин-2-ил)метанола



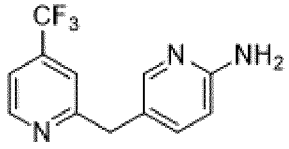
К раствору 2-бром-4-(трифторметил)пиридина (1,5 г, 6,64 ммоль) в сухом толуоле (20 мл) при -78°C по каплям прибавляли н-бутиллитий (3,3 мл, 8,30 ммоль, 2,5 М) в атмосфере азота. После прибавления реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 10 минут и по каплям прибавляли *N, N*-диметилформамид (0,77 мл, 9,95 ммоль) при -78°C и перемешивали в течение 10 минут при -78°C до того, как прибавляли борогидрид натрия (0,5 г, 13,3 ммоль) и метанол (3,75 мл). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь погасили водным раствором хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом (30 мл x 2). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (30 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением (4-(трифторметил)пиридин-2-ил)метанола (1,1 г, 6,21 ммоль, 94%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) 178,1 $[M+H]^+$.

Стадия 2: Получение 2-(хлорметил)-4-(трифторметил)пиридина



К раствору (4-(трифторметил)пиридин-2-ил)метанола (1,1 г, 6,21 ммоль) в дихлорметане (25 мл) по каплям прибавляли тионилхлорид (2 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 2 ч и концентрировали. Остаток разбавляли дихлорметаном/водой (20 мл/20 мл), нейтрализовали водным раствором гидрокарбоната натрия, и экстрагировали дихлорметаном (20 мл x 2). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (30 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением 2-(хлорметил)-4-(трифторметил)пиридина (0,64 г, 3,28 ммоль, 53%) в виде желтого масла. ^{1}H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,78 (д, *J*=5Гц, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,50 (д, *J*=4,5 Гц, 1H), 4,77 (с, 2H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 196,1 $[M+H]^+$.

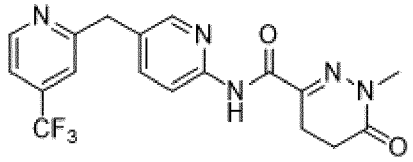
Стадия 3: Получение 5-((4-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)пиридин-2-амина



Смесь 2-(хлорметил)-4-(трифторметил)пиридина (0,34 г, 1,74 ммоль), 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-амина (0,46 г, 2,09 ммоль), [1,1′-*бис*(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) (0,13 г, 0,17 ммоль) и карбоната цезия (1,1 г, 3,48 ммоль) в 1,4-диоксане (12 мл) перемешивали при 100°C в микроволновом реакторе в течение 45 минут. Летучие фракции удаляли при пониженном давлении. Остаток разбавляли этилацетатом/водой.(20 мл/20 мл), экстрагировали этилацетатом (30 мл x 2). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (30 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный образец очищали колоночной хроматографией (Biotage, 40 г силикагеля, элюирование

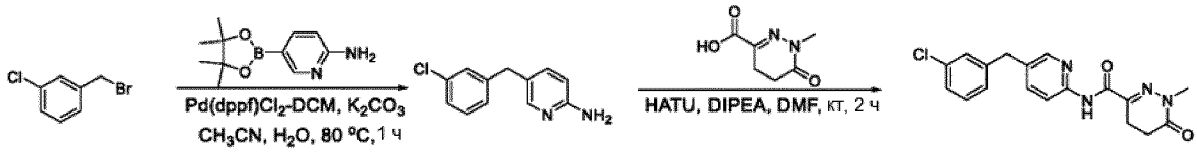
метанолом/дихлорметаном=1:8, содержащим 0,5% 7 N аммиака в метаноле, в дихлорметане от 30% до 40%) с получением 5-((4-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)пиридин-2-амина (0,17 г, 0,67 ммоль, 38,6%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: 254,1 $[M+H]^+$.

Стадия 4: Получение 1-метил-6-оксо-*N*-(5-((4-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)пиридин-2-ил)-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида

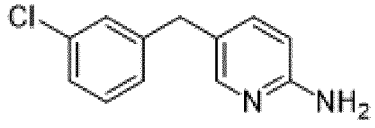


Следуя методике, аналогичной указанной для **Примера 213**, используя 5-((4-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)пиридин-2-амин (0,15 г, 0,59 ммоль). Неочищенный образец растворяли в минимальном количестве *N, N*-диметилформамида и очищали препаративной ВЭЖХ (колонка Boston C18 21*250 мм 10 мкм. Подвижная фаза представляла собой ацетонитрил/10 мМ раствор ацетата аммония) с получением 1-метил-6-оксо-*N*-(5-((4-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)пиридин-2-ил)-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида (0,090 г, 0,23 ммоль, 39%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (500 МГц, Диметилсульфоксид-d_6) δ 9,73 (с, 1H), 8,78 (д, *J*=5 Гц, 1H), 8,35 (д, *J*=2 Гц, 1H), 8,03 (д, *J*=8,5 Гц, 1H), 7,65-7,80 (м, 2H), 7,63 (д, *J*=4,5 Гц, 1H), 4,24 (с, 2H), 3,36 (с, 3H), 2,85 (т, *J*=8,5 Гц, 2H), 2,53 (т, *J*=8,5 Гц, 2H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 392,1 $[M+H]^+$.

Пример 15. Получение *N*-(5-(3-хлорбензил)пиридин-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида (15)



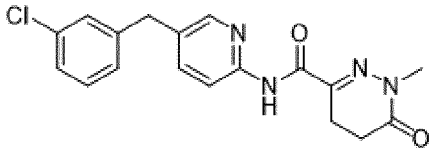
Стадия 1: Получение 5-(3-хлорбензил)пиридин-2-амина



Смесь 1-(бромметил)-3-хлорбензола (0,157 г, 0,77 ммоль), 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-амина (0,220 г, 1,00 ммоль), [1,1′-*бис*(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II)-дихлорметана (0,063 г, 0,077 ммоль) и карбоната калия (0,213 г, 1,54 ммоль) в ацетонитриле (4,00 мл) и воде (1,00 мл) в атмосфере азота нагревали до 80°C в течение 1 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении, и данный остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, петролейный эфир/этилацетат=1/1) с выходом 5-(3-хлорбензил)пиридин-2-амина (0,137 г, 0,63 ммоль, 81,6%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: 219,1 $[M+H]^+$.

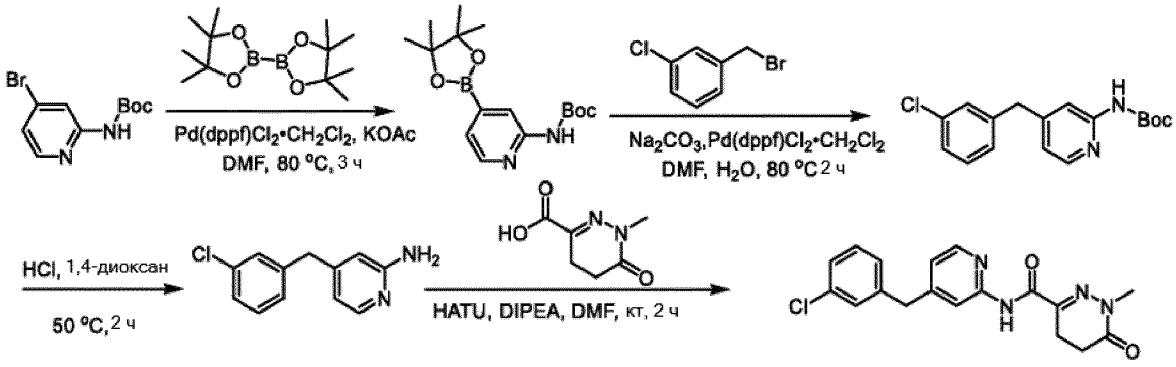
Стадия 2: Получение *N*-(5-(3-хлорбензил)пиридин-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-

тетрагидропиридазин-3-карбоксамида

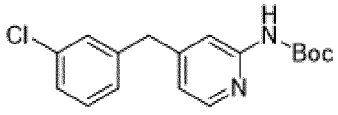


К перемешиваемому раствору 5-(3-хлорбензил)пиридин-2-амина (0,130 г, 0,60 ммоль), 1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоновой кислоты (0,113 г, 0,72 ммоль) и 1-[*бис*(диметиламино)метилен]-*1H*-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиния 3-оксида гексафторфосфата (0,274 г, 0,72 ммоль) в *N, N*-диметилформамиде (5,00 мл) прибавляли *N, N*-диизопропилэтиламин (0,232 г, 1,80 ммоль). После прибавления реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Неочищенный образец растворяли в минимальном количестве *N, N*-диметилформамида и очищали препаративной ВЭЖХ (Sunfire prep C18 10 мкм OBD 19*250 мм; подвижная фаза: [вода (0,05% трифторуксусная кислота)-ацетонитрил]; B%: 60%-88%, 15 минут) с получением *N*-(5-(3-хлорбензил)пиридин-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида (0,040 г, 0,11 ммоль, 18,7%) в виде серого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (500 МГц, Диметилсульфоксид-d_6) δ 9,71 (с, 1H), 8,30 (д, *J*=1,9 Гц, 1H), 8,03 (д, *J*=8,5 Гц, 1H), 7,73 (дд, *J*=8,5, 2,2 Гц, 1H), 7,40 - 7,07 (м, 4H), 3,96 (с, 2H), 3,36 (с, 3H), 2,85 (т, *J*=8,5 Гц, 2H), 2,53 (д, *J*=8,5 Гц, 2H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 357,1. $[M+H]^+$.

Пример 16. Получение *N*-(4-(3-хлорбензил)пиридин-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида (16)



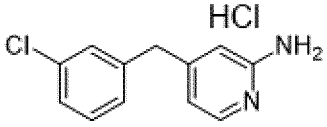
Стадия 1: Получение *трет*-бутил-4-(3-хлорбензил)пиридин-2-илкарбамата



Смесь *трет*-бутил-4-бромпиридин-2-илкарбамата (0,301 г, 1,10 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолана) (0,309 г, 1,22 ммоль), ацетата калия (0,356 г, 3,36 ммоль) и [1,1′-*бис*(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II)-дихлорметана (0,048 г, 0,066 ммоль) в сухом *N, N*-диметилформамиде (7,5 мл) перемешивали при 80°C в течение 3 ч в атмосфере азота. После охлаждения до комнатной температуры прибавляли 1-(бромметил)-3-хлорбензол (0,150 г, 0,73 ммоль, [1,1′-*бис*(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II)-дихлорметан (0,048 г, 0,066 ммоль),

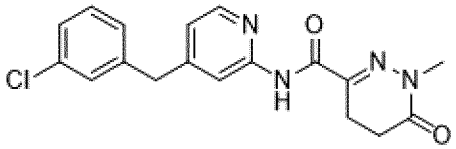
карбонат натрия (0,0583 г, 5,5 ммоль) и воду (2,5 мл). Смесь перемешивали при 85 °C в течение 2 ч в атмосфере азота. Реакцию концентрировали при пониженном давлении, и данный остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, петролейный эфир/этилацетат=1/1) с получением *трет*-бутил-4-(3-хлорбензил)пиридин-2-илкарбамата (0,036 г, 0,11 ммоль, 10,3% за 2 стадии) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: 319,1 $[M+H]^+$.

Стадия 2: Получение 4-(3-хлорбензил)пиридин-2-аммония хлорида



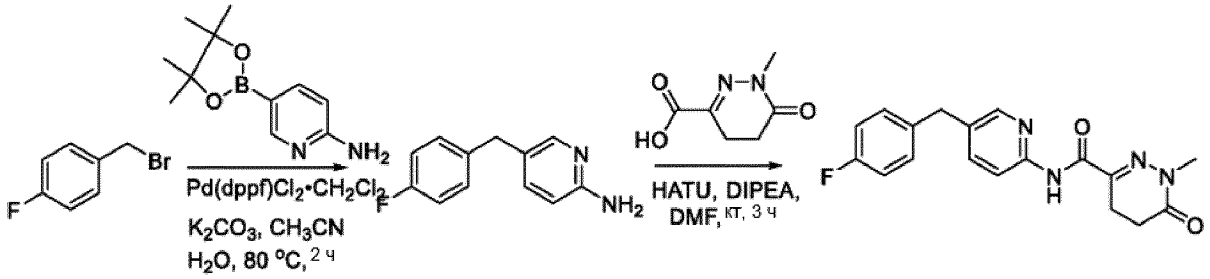
Раствор *трет*-бутил-4-(3-хлорбензил)пиридин-2-илкарбамата (0,036 г, 0,11 ммоль) в хлористом водороде (2 мл, 4 М в 1,4-диоксане) перемешивали при 50°C в течение 2 ч. После концентрирования соединение 4-(3-хлорбензил)пиридин-2-аммония хлорида (0,027 г, 0,106 ммоль, 96,4%) получали в виде белого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХМС (ИЭР) для m/z: 219,1 $[M+H]^+$.

Стадия 3: Получение *N*-(4-(3-хлорбензил)пиридин-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида

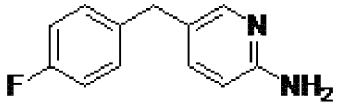


К перемешиваемому раствору 4-(3-хлорбензил)пиридин-2-аммония хлорида (0,027 г, 0,106 ммоль), 1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоновой кислоты (0,020 г, 0,127 ммоль) и 1-[*бис*(диметиламино)метилен]-*1H*-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиния 3-оксида гексафторфосфата (0,048 г, 0,127 ммоль) в *N, N*-диметилформамиде (1,50 мл) прибавляли *N, N*-диизопропилэтиламин (0,041 г, 0,318 ммоль). После прибавления реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Неочищенный образец растворяли в минимальном количестве *N, N*-диметилформамида и очищали препаративной ВЭЖХ (Sunfire prep C18 10 мкм OBD 19*250 мм; подвижная фаза: [вода (0,05% трифторуксусная кислота)-ацетонитрил]; B%: 60%-88%, 15 минут) с получением *N*-(4-(3-хлорбензил)пиридин-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида (0,011 г, 0,03 ммоль, 29,2%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (500 МГц, Диметилсульфоксид-d_6) δ 9,77 (с, 1H), 8,27 (д, *J*=5,1 Гц, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,36 (т, *J*=7,7 Гц, 2H), 7,33 - 7,27 (м, 1H), 7,24 (д, *J*=7,5 Гц, 1H), 7,10 (дд, *J*=5,1, 1,3 Гц, 1H), 4,03 (с, 2H), 2,84 (т, *J*=8,5 Гц, 2H), 2,65 - 2,38 (м, 5H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 357,1 $[M+H]^+$.

Пример 17. Получение *N*-(5-(4-фторбензил)пиридин-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида (17)

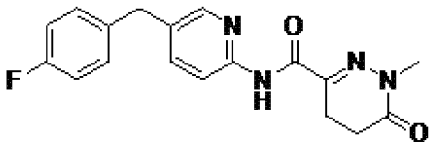


Стадия 1: Получение 5-(4-фторбензил)пиридин-2-амина



К смеси 1-(бромметил)-4-фторбензола (0,378 г, 2 ммоль), 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-амина (0,528 г, 2,4 ммоль) и карбоната калия (0,552 г, 4 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) и воде (2,5 мл) прибавляли [1,1′-*бис*(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II)дихлорметан (0,163 г, 0,2 ммоль) в атмосфере азота. Смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч до того, как ее фильтровали. Фильтрат экстрагировали этилацетатом (50 мл x 2) и промывали водной 1 *N* соляной кислотой (10 мл x 3). Затем водную фазу нейтрализовали водным раствором гидрокарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (30 мл x 2). Объединяли органические слои промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением 5-(4-фторбензил)пиридин-2-амина (0,250 г, неочищенный) в виде коричневого масла. ЖХМС (ИЭР) m/z: 203,0 $[M+H]^+$. Использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

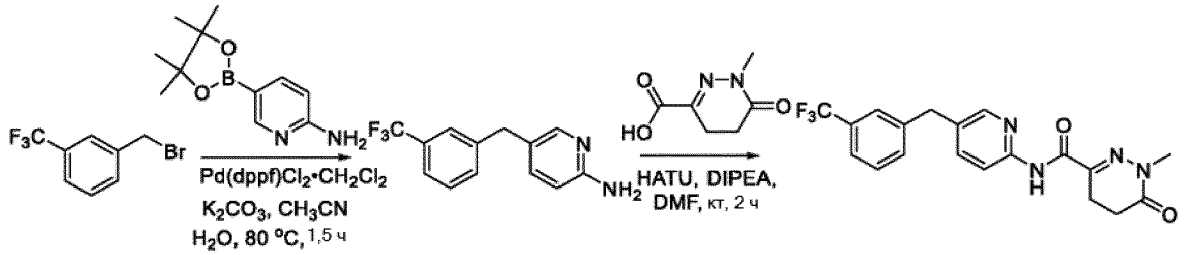
Стадия 2: Получение *N*-(5-(4-фторбензил)пиридин-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида



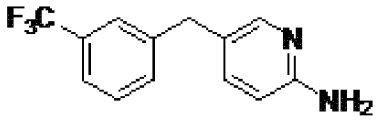
К раствору 1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (0,100 г, 0,65 ммоль), 5-(4-фторбензил)пиридин-2-амина (0,158 г, 0,78 ммоль), 1-[*бис*(диметиламино)метилен]-*1H*-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиния 3-оксида гексафторфосфата (0,371 г, 0,975 моль) в *N, N*-диметилформамиде (3 мл) прибавляли *N, N*-диизопропилэтиламин (0,251 г, 1,95 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь медленно прибавляли к ледяной воде, и образовавшийся осадок отфильтровывали. Неочищенное твердое вещество растворяли в минимальном количестве *N, N*-диметилформамида и очищали препаративной ВЭЖХ (Sunfire prep C18 10 мкм OBD 19*250 мм; подвижная фаза: [вода (0,05% трифторуксусная кислота)-ацетонитрил]; B%: 60%-88%, 15 минут) с получением *N*-(5-(4-фторбензил)пиридин-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида (0,0777 г, 0,229 ммоль, 35,2%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц,

Диметилсульфоксид-d_6) δ 9,76 (с, 1H), 8,28 (д, *J*=2,0 Гц, 1H), 8,02 (д, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,70 (дд, *J*=4,4, 4,2 Гц, 1H), 7,37-7,27 (м, 1H), 7,15-7,09 (м, 1H), 3,94 (с, 2H), 3,35 (с, 3H), 2,84 (т, *J*=8,6 Гц, 2H), 2,52 (т, *J*=8,5 Гц, 2H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 341,2 $[M+H]^+$.

Пример 18. Получение 1-метил-6-оксо-*N*-(5-(3-(трифторметил)бензил)пиридин-2-ил)-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида (18)

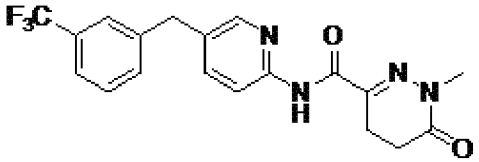


Стадия 1: Получение 5-(3-(трифторметил)бензил)пиридин-2-амина



К раствору 1-(бромметил)-3-(трифторметил)бензола (0,406 г, 1,7 ммоль), 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-амина (0,411 г, 1,87 ммоль), карбоната калия (0,469 г, 3,4 ммоль) в ацетонитриле (9 мл) и воде (3 мл) при комнатной температуре прибавляли [1,1′-*бис*(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II)дихлорметан (0,139 г, 0,17 ммоль) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 1,5 ч. Реакционную смесь фильтровали, и фильтрат экстрагировали этилацетатом (50 мл x 2). Объединенные органические слои промывали 1 N хлористым водородом (30 мл x 2). Водный слой нейтрализовали водным раствором гидрокарбоната натрия, а затем экстрагировали этилацетатом (50 мл x 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением 5-(3-(трифторметил)бензил)пиридин-2-амина в виде масла (0,230 г, неочищенное); ЖХМС (ИЭР) m/z: 253,1 $[M+H]^+$. Использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

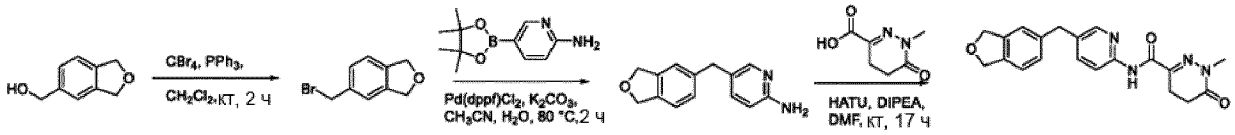
Стадия 2: Получение 1-метил-6-оксо-*N*-(5-(3-(трифторметил)бензил)пиридин-2-ил)-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида



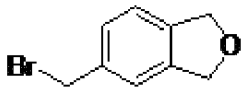
Раствор 1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (0,100 г, 0,65 ммоль), 5-(3-(трифторметил)бензил)пиридин-2-амина (0,144 г, 0,78 ммоль), 1-[*бис*(диметиламино)метилен]-*1H*-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиния 3-оксида гексафторфосфата (0,371 г, 0,975 ммоль) и *N, N*-диизопропилэтиламина (0,252 г, 1,95 ммоль) в *N, N*-диметилформамиде (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в

течение 2 ч. Реакционную смесь выливали в ледяную воду, и осадок фильтровали. Неочищенное твердое вещество растворяли в минимальном количестве *N, N*-диметилформамида и очищали препаративной ВЭЖХ (Sunfire prep C18 10 мкм OBD 19*250 мм; подвижная фаза: [вода (0,05% трифторуксусная кислота)-ацетонитрил]; B%: 60%-88%, 15 минут) с получением 1-метил-6-оксо-*N*-(5-(3-(трифторметил)бензил)пиридин-2-ил)-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида в виде белого твердого вещества (0,0665 г, 25,2%). ^{1}Н ЯМР (400 МГц, Диметилсульфоксид-d_6) δ 9,80 (с, 1Н), 8,33 (д, *J*=2,0 Гц, 1Н), 8,03 (д, *J*=6,8 Гц, 1Н), 7,7 (дд, *J*=3,4, 3,6Гц, 1Н), 7,65 (с, 1Н), 7,59-7,54 (м, 3Н), 4,07 (с, 2Н), 3,35 (с, 3Н), 2,84 (т, *J*=6,8 Гц, 2Н), 2,52 (т, *J*=6,6 Гц, 2Н); ЖХМС (ИЭР) m/z: 391,1. $[M+H]^+$.

Пример 19. Получение *N*-(5-((1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида (19)

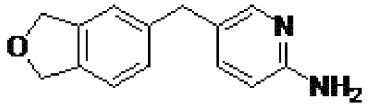


Стадия 1: Получение 5-(бромметил)-1,3-дигидроизобензофурана



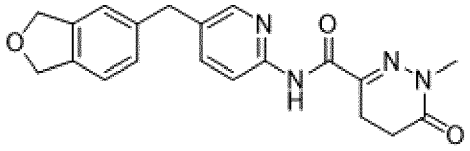
К раствору (1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)метанола (0,900 г, 6 ммоль) в дихлорметане (36 мл) прибавляли тетрабромид углерода (2,78 г, 8,4 ммоль) и трифенилфосфин (2,2 г, 8,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Концентрирование и очистка с помощью колоночной хроматографии (силикагель, петролейный эфир/этилацетат=4/1) дает 5-(бромметил)-1,3-дигидроизобензофуран в виде белого твердого вещества (1,1 г, 86,6%); ЖХМС (ИЭР) для m/z: 215,1 $[M+H]^+$. Непосредственно использовали на следующей стадии.

Стадия 2: Получение 5-((1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)метил)пиридин-2-амина



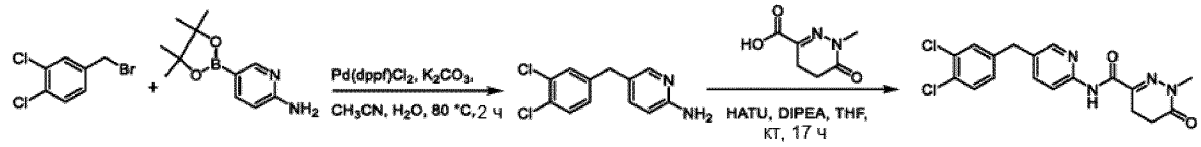
К раствору 5-(бромметил)-1,3-дигидроизобензофурана (0,530 г, 2,5 ммоль), 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-амина (0,660 г, 3 ммоль) и карбоната калия (0,690 г, 5 ммоль) при 80°С в ацетонитриле (12 мл) и воде (3 мл) прибавляли [1,1′-*бис*(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II)дихлорметан (0,204 г, 0,25 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при 80°С до того, как ее экстрагировали этилацетатом (50 мл x 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Очистка колоночной хроматографией (силикагель, петролейный эфир/этилацетат=1 : 2) позволяет получить 5-((1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)метил)пиридин-2-амин (0,370 г, 1,64 ммоль, 65,5%) в виде белого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР) m/z: 227,1 $[M+H]^+$.

Стадия 3: Получение *N*-(5-((1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида

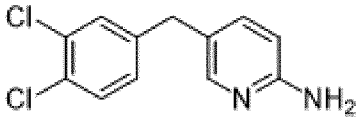


Раствор 1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоновой кислоты (0,100 г, 0,64 ммоль), 5-((1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)метил)пиридин-2-амина (0,159 г, 0,704 ммоль), 1-[*бис*(диметиламино)метилен]-*1H*-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиния 3-оксида гексафторфосфата (0,365 г, 0,96 ммоль) и *N, N*-диизопропилэтиламина (0,248 мг, 1,92 ммоль) в *N, N*-диметилформамиде (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 17 ч. Полученный осадок отфильтровали и промывали метанолом и водой с последующей лиофильной сушкой с получением *N*-(5-((1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида (0,0757 г, 0,208 ммоль, 32,5%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (500 МГц, Диметилсульфоксид-d_6) δ 9,70 (с, 1H), 8,2 (д, *J*=1,9 Гц, 1H), 8,01 (д, *J*=8,5 Гц, 1H), 7,70 (дд, *J*=8,5, 2,2 Гц, 1H), 7,23 (д, *J*=7,5 Гц, 1H), 7,17 (д, *J*=8,0 Гц, 2H), 4,95 (с, 4H), 3,96 (с, 2H), 3,36 (с, 3H), 2,84 (т, *J*=8,5 Гц, 2H), 2,52 (т, *J*=7,3 Гц, 2H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 354,1 $[M+H]^+$.

Пример 20. Получение *N*-(5-(3,4-дихлорбензил)пиридин-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида (20)

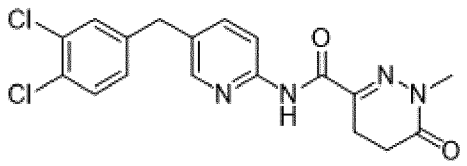


Стадия 1: Получение 5-(3,4-дихлорбензил)пиридин-2-амина



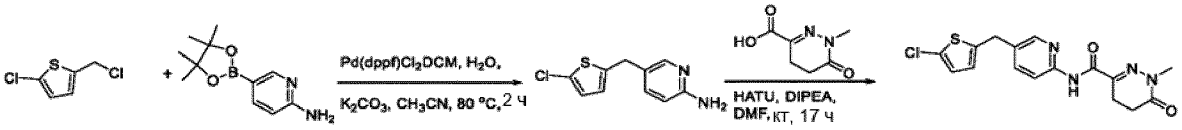
К раствору 4-(бромметил)-1,2-дихлорбензола (0,720 г, 3 ммоль), 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-амина (0,726 мг, 3,3 ммоль), карбоната калия (0,828 мг, 6 ммоль) в ацетонитриле (15 мл) и воде (4 мл) прибавляли [1,1′-*бис*(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II)дихлорметан (0,245 мг, 0,3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч. Реакционную смесь отфильтровали, экстрагировали этилацетатом (100 мл x 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (100 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением 5-(3,4-дихлорбензил)пиридин-2-амина в виде коричневого масла (0,380 г, 1,5 ммоль, 50%); ЖХМС (ИЭР) m/z: 253,0 $[M+H]^+$.

Стадия 2: Получение *N*-(5-(3,4-дихлорбензил)пиридин-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида

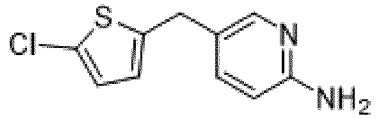


Раствор 1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоновой кислоты (0,100 г, 0,64 ммоль), 5-(3,4-дихлорбензил)пиридин-2-амина (0,178 г, 0,7 ммоль), 1-[*бис*(диметиламино)метилен]-*1H*-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиния 3-оксида гексафторфосфата (0,365 г, 0,96 ммоль) и *N, N*-диизопропилэтиламина (0,248 г, 1,92 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 17 ч. Летучие фракции удаляли при пониженном давлении. Неочищенный образец растворяли в минимальном количестве *N, N*-диметилформамиде и очищали препаративной ВЭЖХ (Sunfire prep C18 10 мкм OBD 19*250 мм; подвижная фаза: [вода (0,05% трифторуксусная кислота)-ацетонитрил]; B%: 60%-88%, 15 минут) с выходом *N*-(5-(3,4-дихлорбензил)пиридин-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида (0,128 г, 0,326 ммоль, 51%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (500 МГц, Диметилсульфоксид-d_6) δ 9,82 (с, 1H), 8,31 (д, *J*=1,5 Гц, 1H), 8,04 (д, *J*=8,5 Гц, 1H), 7,77 (дд, *J*=8,5, 2,2 Гц, 1H), 7,56 (д, *J*=5,8 Гц, 2H), 7,26 (дд, *J*=8,3, 1,9 Гц, 1H), 3,96 (с, 2H), 3,36 (с, 3H), 2,84 (т, *J*=8,5 Гц, 2H), 2,52 (д, *J*=9,0 Гц, 2H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 391,0 $[M+H]^+$.

Пример 21. Получение *N*-(5-((5-хлортиофен-2-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида (21)

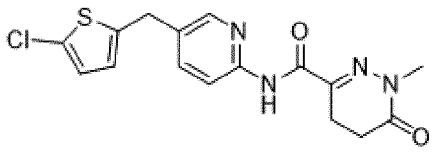


Стадия 1: Получение 5-((5-хлортиофен-2-ил)метил)пиридин-2-амина



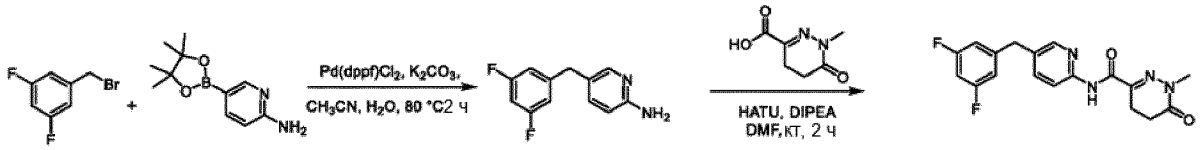
К раствору 2-хлор-5-(хлорметил)тиофена (0,830 г, 5 ммоль), 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-амина (1,21 г, 5,5 ммоль) и карбоната калия (1,38 г, 10 ммоль) в ацетонитриле (24 мл) и воде (6 мл) прибавляли [1,1′-*бис*(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II)дихлорметан (0,408 г, 0,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч, а затем ее экстрагировали этилацетатом (100 мл x 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (80 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, петролейный эфир/этилацетат=2/1) с получением 5-((5-хлортиофен-2-ил)метил)пиридин-2-амина в виде коричневого твердого вещества (0,600 г, 2,24 ммоль, 44,8%); ЖХМС (ИЭР) m/z: 225,1 $[M+H]^+$.

Стадия 2: Получение *N*-(5-((5-хлортиофен-2-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида

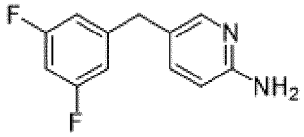


Раствор 1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоновой кислоты (0,173 г, 0,77 ммоль), 5-((5-хлортиофен-2-ил)метил)пиридин-2-амина (0,100 г, 0,64 ммоль), 1-[*бис*(диметиламино)метилен]-*1H*-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиния 3-оксида гексафторфосфата (0,365 г, 0,96 ммоль) и *N, N*-диизопропилэтиламина (0,248 г, 1,92 ммоль) в *N, N*-диметилформамиде (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 17 ч. Летучие фракции удаляли при пониженном давлении. Неочищенный образец растворяли в минимальном количестве *N, N*-диметилформамиде и очищали препаративной ВЭЖХ (Sunfire prep C18 10 мкм OBD 19*250 мм; подвижная фаза: [вода (0,05% трифторуксусная кислота)-ацетонитрил]; B%: 60%-88%, 15 минут) с выходом *N*-(5-((5-хлортиофен-2-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида (0,0787 г, 0,218 ммоль, 34%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (500 МГц, Диметилсульфоксид-d_6) δ 9,79 (с, 1H), 8,30 (д, *J*=2,0 Гц, 1H), 8,06 (д, *J*=8,5 Гц, 1H), 7,76 (дд, *J*=8,5, 2,2 Гц, 1H), 6,96 (д, *J*=3,7 Гц, 1H), 6,81 (д, *J*=3,7 Гц, 1H), 4,12 (с, 2H), 3,36 (с, 3H), 2,85 (т, *J*=8,5 Гц, 2H), 2,52 (д, *J*=9,3 Гц, 2H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 363,1 $[M+H]^+$.

Пример 22. Получение *N*-(5-(3,5-дифторбензил)пиридин-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида (22)

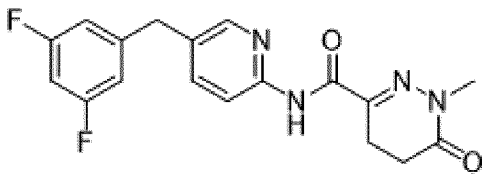


Стадия 1: Получение 5-(3,5-дифторбензил)пиридин-2-амина



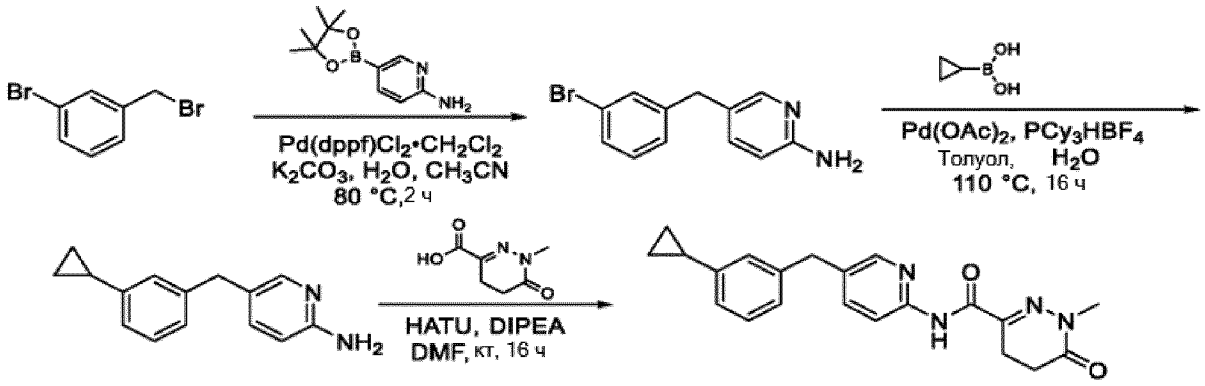
К раствору 1-(бромметил)-3,5-дифторбензола (1,0 г, 4,83 ммоль), 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-амина (1,28 г, 5,8 ммоль), карбоната калия (1,33 г, 9,66 ммоль) в ацетонитриле (24 мл) и воде (6 мл) при комнатной температуре прибавляли [1,1′-*бис*(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II)дихлорметан (0,394 г, 0,483 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч до того, как ее экстрагировали этилацетатом (50 мл x 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Очистка колоночной хроматографии (силикагель, петролейный эфир/этилацетат=1/1) дает -(3,5-дифторбензил)пиридин-2-амин (0,700 г, 3,19 ммоль, 66%) в виде коричневого масла. ЖХМС (ИЭР) m/z: 211,1 $[M+H]^+$.

Стадия 2: Получение *N*-(5-(3,5-дифторбензил)пиридин-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида

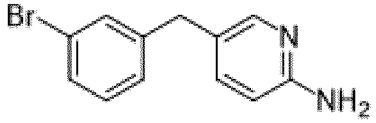


Раствор 1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоновой кислоты (0,125 г, 0,8 ммоль), 5-(3,5-дифторбензил)пиридин-2-амина (0,211 г, 0,96 ммоль), 1-[*бис*(диметиламино)метилен]-*1H*-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиния 3-оксида гексафторфосфата (0,456 г, 1,2 моль) и *N, N*-диизопропилэтиламина (0,310 г, 2,4 ммоль) в *N, N*-диметилформамиде (3,5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Неочищенный образец растворяли в минимальном количестве *N, N*-диметилформамида и очищали препаративной ВЭЖХ (колонка Boston C18 21*250 мм 10 мкм; ацетонитрил/0,01% водная трифторуксусная кислота) с получением *N*-(5-(3,5-дифторбензил)пиридин-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида в виде белого твердого вещества (0,120 г, 0,336 ммоль, 42%). ^{1}H ЯМР (500 МГц, Диметилсульфоксид-d_6) δ 9,72 (с, 1H), 8,32 (д, *J*=2,0 Гц, 1H), 8,03 (д, *J*=8,5 Гц, 1H), 7,75 (дд, *J*=8,5, 2,3 Гц, 1H), 7,08 - 7,02 (м, 3H), 3,97 (с, 2H), 3,36 (с, 3H), 2,85 (т, *J*=8,5 Гц, 2H), 2,52 (д, *J*=9,0 Гц, 2H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 359,0 $[M+H]^+$.

Пример 23. Получение *N*-(5-(3-циклопропилбензил)пиридин-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида (23)



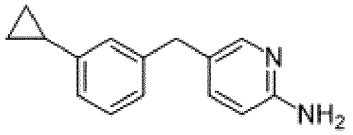
Стадия 1: Получение 5-(3-бромбензил)пиридин-2-амина



Смесь 1-бром-3-(бромметил)бензола (2,2 г, 8,87 ммоль), 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-амина (2,2 г, 10,0 ммоль), [1,1′-*бис*(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II)·дихлорметанового комплекса (0,361 г, 0,44 ммоль), карбоната калия (2,45 г, 17,7 ммоль), ацетонитрила (80 мл) и воды (16 мл) перемешивали при 80°C в атмосфере азота в течение 2 ч. Смесь выливали в воду, экстрагировали этилацетатом (150 мл x 2). Объединенную органическую фазу концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, петролейный эфир/этилацетат=1/1) с получением соединения 5-(3-бромбензил)пиридин-2-

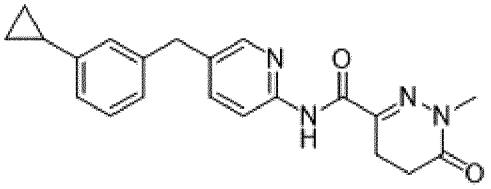
амина (1,6 г, 6,10 ммоль, 68,8%) в виде светло-желтого масла. ЖХМС (ИЭР) m/z: 263,0/265,0 $[M+H]^+$.

Стадия 2: Получение 5-(3-циклопропилбензил)пиридин-2-амина



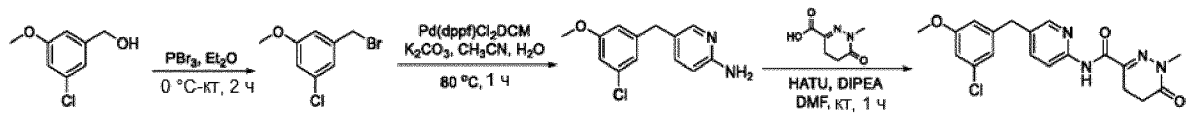
Смесь 5-(3-бромбензил)пиридин-2-амина (0,800 г, 3,05 ммоль), циклопропилбороновой кислоты (0,787 г, 9,15 ммоль), ацетата паладия (II) (0,067 г, 0,3 ммоль), трициклогексилфосфата тетрафторбората (0,220 г, 0,6 ммоль), фосфата калия (1,3 г, 6,1 ммоль) в толуоле (60 мл) и воде (15 мл) перемешивали при 110°C в атмосфере азота в течение 16 ч. Смесь выливали в воду и экстрагировали этилацетатом (150 мл x 2). Объединенные органические фазы концентрировали. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, петролейный эфир/этилацетат=1/2) с получением 5-(3-циклопропилбензил)пиридин-2-амина (0,350 г, 0,156 ммоль, 51%) в виде серого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: 225,2 $[M+H]^+$.

Стадия 3: Получение *N*-(5-(3-циклопропилбензил)пиридин-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида

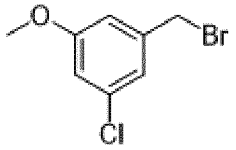


Смесь 1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоновой кислоты (0,208 г, 1,33 ммоль), 5-(3-циклопропилбензил)пиридин-2-амина (0,298 г, 1,33 ммоль), 1-[*бис*(диметиламино)метилен]-*1H*-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиния 3-оксида гексафторфосфата (0,760 г, 2,0 ммоль), *N, N*-диизопропилэтиламина (0,516 г, 3,99 ммоль) в *N, N*-диметилформамиде (6 мл) перемешивали при комнатной температуре 16 ч. Смесь выливали в воду и экстрагировали этилацетатом (80 мл x 3). Объединенные органические фазы концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, петролейный эфир/этилацетат=3/1) с получением *N*-(5-(3-циклопропилбензил)пиридин-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида (0,134 г, 0,371 ммоль, 27,9%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (500 МГц, Диметилсульфоксид-d_6) δ. 9,69 (с, 1H), 8,27 (д, *J*=2,0 Гц, 1H), 8,02 (д, *J*=8,5 Гц, 1H), 7,69 (дд, *J*=2,0, 8,5 Гц, 1H), 7,16 (т, *J*=8,0 Гц, 1H), 6,99 (м, 2H), 6,88 (д, *J*=7,5 Гц, 1H), 3,89 (с, 2H), 3,36 (с, 3H), 2,85 (т, *J*=8,5 Гц, 2H), 2,52 (т, *J*=8,5 Гц, 2H), 1,89-1,84 (м, 1H), 0,93-0,90 (м, 2H), 0,65-0,62 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 363,2 $[M+H]^+$.

Пример 24. Получение *N*-(5-(3-хлор-5-метоксибензил)пиридин-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида (24)

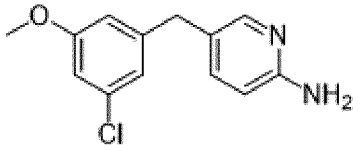


Стадия 1: Получение 1-(бромметил)-3-хлор-5-метоксибензола



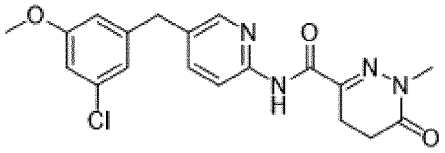
К раствору (3-хлор-5-метоксифенил)метанола (2,0 г, 11,6 ммоль) в диэтиловом эфире (20 мл) при 0°С прибавляли трибромид фосфора (0,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°С в течение 2 ч. Реакционную смесь погасили насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия (150 мл) и экстрагировали этилацетатом (200 мл х 2). Объединенные органические фазы сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением 1-(бромметил)-3-хлор-5-метоксибензола (2,15 г, 9,16 ммоль, 79%) в виде светло-желтого твердого вещества. Использовали на следующей стадии непосредственно без дополнительной очистки.

Стадия 2: Получение 5-(3-хлор-5-метоксибензил)пиридин-2-амина



Синтез 5-(3-хлор-5-метоксибензил)пиридин-2-амина, следуя методике, аналогичной для **Примера 23**, с получением 5-(3-хлор-5-метоксибензил)пиридин-2-амина (1,1 г, 4,4 ммоль, 79%) в виде оранжевого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: 249,1 $[M+H]^+$.

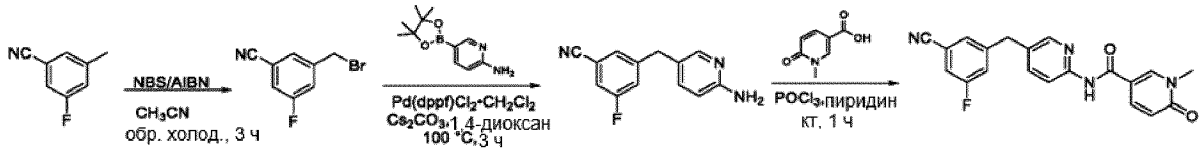
Стадия 3: Получение *N*-(5-(3-хлор-5-метоксибензил)пиридин-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида



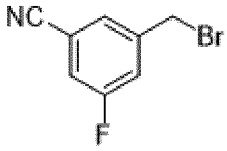
Раствор 5-(3-хлор-5-метоксибензил)пиридин-2-амина (0,300 мг, 1,2 ммоль), 1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоновой кислоты (0,188 г, 1,2 ммоль), 1-[*бис*(диметиламино)метилен]-*1H*-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиния 3-оксида гексафторфосфата (0,684 г, 1,8 ммоль), *N, N*-диизопропилэтиламина (0,465 г, 3,6 ммоль) в *N, N*-диметилформамиде (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь выливали в воду. Образовавшийся осадок отфильтровали, промыли этилацетатом (25 мл) и сушили в вакууме с получением *N*-(5-(3-хлор-5-метоксибензил)пиридин-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида (0,0638 г, 0,165 ммоль, 13,7%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком. ^{1}H ЯМР (500 МГц, Диметилсульфоксид-d_6) δ. 9,72 (с, 1H), 8,31 (д, *J*=1,5 Гц, 1H), 9,03 (д, *J*=8,5 Гц, 1H), 7,74 (дд,

J=2,0, 8,5 Гц, 1H), 6,90-6,84 (м, 3H), 3,91 (с, 2H), 3,75 (с, 3H), 3,36 (с, 3H), 2,85 (т, *J*=8,5 Гц, 2H), 2,52 (т, *J*=8,5 Гц, 2H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 387,1 $[M+H]^+$.

Пример 25. Получение *N*-(5-(3-циано-5-фторбензил)пиридин-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамида (25)

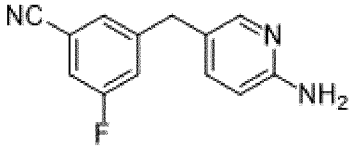


Стадия 1: Получение 3-(бромметил)-5-фторбензонитрила



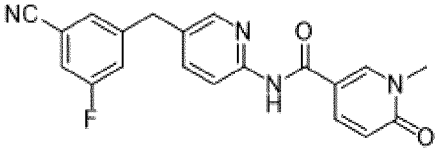
Смесь 3-фтор-5-метилбензонитрила (2,0 г, 14,8 ммоль), *N*-бромсукцинимида (2,85 г, 16,3 ммоль), 2,2′-азо*бис*(2-метилпропионитрила) (242 мг, 1,48 ммоль) в ацетонитриле (20 мл) перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 3 ч. Смесь концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, петролейный эфир/этилацетат=10/1) с получением 3-(бромметил)-5-фторбензонитрила (1,55 г, 6,96 ммоль, 47%) в виде светло-желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-*d*) δ 7,51 (с, 1H), 7,40 (дт, *J*=2,0, 9,0 Гц, 1H), 7,33 (дт, *J*=1,5, 8,0 Гц, 1H), 4,45 (с, 2H).

Стадия 2: Получение 3-((6-аминопиридин-3-ил)метил)-5-фторбензонитрила



Смесь 3-(бромметил)-5-фторбензонитрила (1,0 г, 4,68 ммоль), 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-амина (1,03 г, 4,68 ммоль), [1,1′-*бис*(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) дихлорметанового комплекса (0,380 г, 0,468 ммоль), карбоната цезия (3,04 г, 9,36 ммоль) в 1,4-диоксане (40 мл) перемешивали при 100°C в течение 3 ч. Смесь концентрировали, и неочищенный материал очищали колоночной хроматографией (силикагель, петролейный эфир/этилацетат=1/1) с получением 3-((6-аминопиридин-3-ил)метил)-5-фторбензонитрила (0,720 г, 3,14 ммоль, 67%) в виде коричневого масла. ЖХМС (ИЭР) m/z: 228,1 $[M+H]^+$.

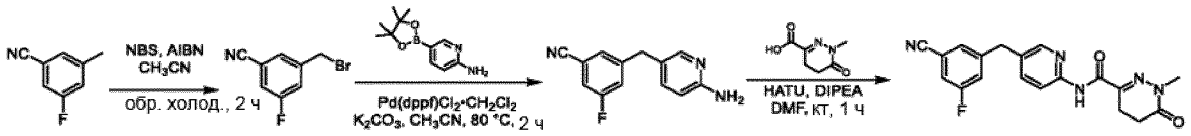
Стадия 3: Получение *N*-(5-(3-циано-5-фторбензил)пиридин-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамида



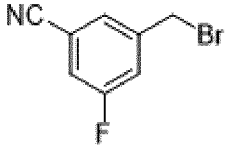
К раствору 3-((6-аминопиридин-3-ил)метил)-5-фторбензонитрила (0,350 г, 1,54

ммоль), 1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (0,170 г, 1,11 ммоль) в пиридине (10 мл) при 0°C по каплям прибавляли оксихлорид фосфора (V) (0,4 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь вылили в колотый лед и экстрагировали этилацетатом (100 мл x 2). Объединенные органические фазы концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, 10% метанол в этилацетате), и полученное твердое вещество промывали метанолом (4 мл). Серое твердое вещество (0,070 г) растворяли в минимальном количестве *N, N*-диметилформамида и очищали препаративной ВЭЖХ (колонка Boston C18 21*250 мм 10 мкм. Подвижная фаза представляла собой ацетонитрил/10 мМ раствор ацетата аммония) с получением *N*-(5-(3-циано-5-фторбензил)пиридин-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3 карбоксамида (0,019 г, 0,052 ммоль, 3,4%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (500 МГц, Диметилсульфоксид-d_6) δ. 10,55 (с, 1H), 8,67 (д, *J*=2,5 Гц, 1H), 8,35 (д, *J*=2,0 Гц, 1H), 8,06 (д, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,98 (дд, *J*=3,0, 9,5 Гц, 1H), 7,75-7,68 (м, 3H), 7,58 (д, *J*=9,5 Гц, 1H), 6,43 (д, *J*=9,5 Гц, 1H), 4,03 (с, 2H), 3,50 (с, 3H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 363,1 $[M+H]^+$.

Пример 26. Получение *N*-(5-(3-циано-5-фторбензил)пиридин-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида (26)

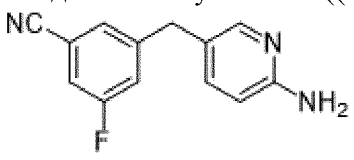


Стадия 1: Получение 3-(бромметил)-5-фторбензонитрила



Смесь 3-фтор-5-метилбензонитрила (2,0 г, 14,8 ммоль), *N*-бромсукцинимида (2,85 г, 16,3 ммоль), 2,2′-азо*бис*(2-метилпропионитрила) (0,242 g, 1,48 ммоль) в ацетонитриле (20 мл) перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 3 ч. Смесь концентрировали. Неочищенный образец очищали колоночной хроматографией (силикагель, петролейный эфир/этилацетат=10/1) с получением 3-(бромметил)-5-фторбензонитрила (1,55 г, 6,96 ммоль, 47%) в виде светло-желтого масла. ^{1}H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-*d*) δ. 7,51 (с, 1H), 7,40 (дт, *J*=2,0, 9,0 Гц, 1H), 7,33 (дт, *J*=1,5, 8,0 Гц, 1H), 4,45 (с, 2H).

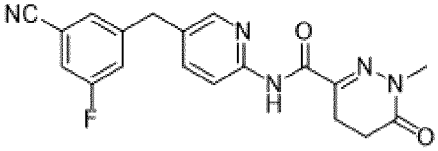
Стадия 2: Получение 3-((6-аминопиридин-3-ил)метил)-5-фторбензонитрила



Смесь 3-(бромметил)-5-фторбензонитрила (1,0 г, 4,68 ммоль), 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-амина (1,03 г, 4,68 ммоль), [1,1′-

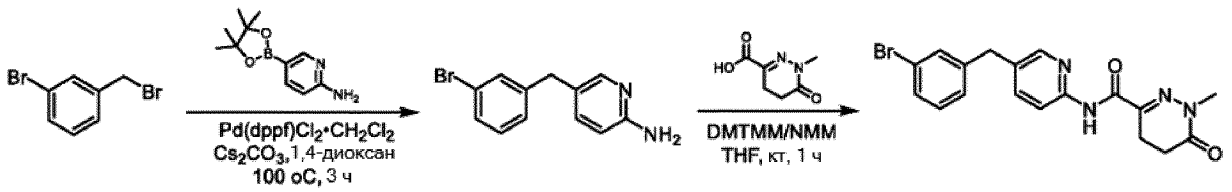
бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II).дихлорметанового комплекса (0,380 г, 0,468 ммоль), карбоната цезия (3,04 г, 9,36 ммоль) в 1,4-диоксане (40 мл) перемешивали при 100°C в атмосфере азота в течение 3 ч. Смесь концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, петролейный эфир/этилацетат=1/1) с получением соединения 3-((6-аминопиридин-3-ил)метил)-5-фторбензонитрила (0,720 г, 0,314 ммоль, 67%) в виде коричневого масла. ЖХМС (ИЭР) m/z: 228,1 $[M+H]^+$.

Стадия 3: Получение *N*-(5-(3-циано-5-фторбензил)пиридин-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида

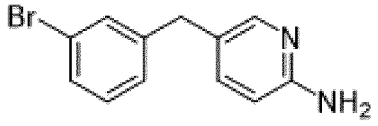


Смесь 1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоновой кислоты (0,210 г, 1,34 ммоль), 3-((6-аминопиридин-3-ил)метил)-5-фторбензонитрила (0,300 г, 1,32 ммоль), 1-[*бис*(диметиламино)метилен]-*1H*-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиния 3-оксида гексафторфосфата (0,750 г, 1,97 ммоль), *N, N*-диизопропилэтиламина (0,510 г, 3,95 ммоль) в *N, N*-диметилформамиде (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь выливали в воду и экстрагировали этилацетатом (80 мл x 2). Объединенные органические фазы концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, петролейный эфир/этилацетат=1/1) с получением 130 мг белого твердого вещества. Данный образец растворяли в минимальном количестве *N, N*-диметилформамида и очищали препаративной ВЭЖХ (колонка Boston C18 21*250 мм 10 мкм; ацетонитрил/0,01% водная трифторуксусная кислота) с выходом *N*-(5-(3-циано-5-фторбензил)пиридин-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида (0,0755 г, 0,206 ммоль, 13,4%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (500 МГц, Диметилсульфоксид-d_6) δ. 9,73 (с, 1H), 8,34 (д, *J*=1,5 Гц, 1H), 8,04 (д, *J*=8,5 Гц, 1H), 7,77 (дд, *J*=1,5, 8,5 Гц, 1H), 7,71-6,68 (м, 2H), 7,57 (д, *J*=9,5 Гц, 1H), 4,03 (с, 2H), 3,35 (с, 3H), 2,85 (т, *J*=8,5 Гц, 2H), 2,52 (т, *J*=8,5 Гц, 2H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 366,1 $[M+H]^+$.

Пример 27. Получение *N*-(5-(3-бромбензил)пиридин-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида (27)



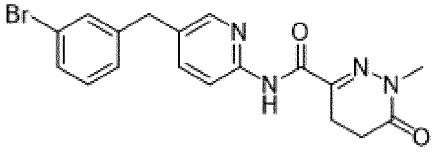
Стадия 1: Получение 5-(3-бромбензил)пиридин-2-амина



Синтез 5-(3-бромбензил)пиридин-2-амина проводили, используя методики, аналогичные указанным для **Примера 25**. Соединение 5-(3-бромбензил)пиридин-2-амина

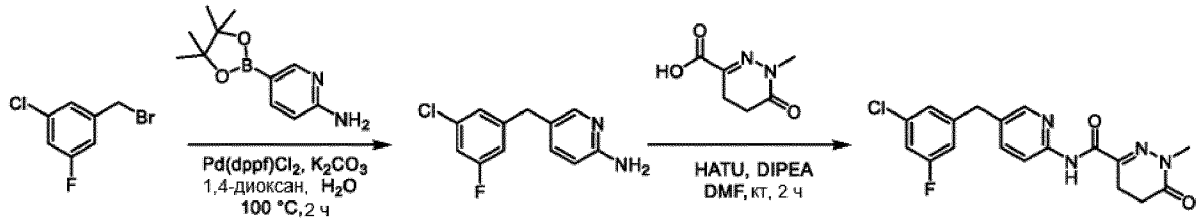
(0,500 г, 1,9 ммоль, 37%) получали в виде коричневого масла. ЖХМС (ИЭР) m/z: 263,0/265,0 $[M+H]^+$.

Стадия 2: Получение *N*-(5-(3-бромбензил)пиридин-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида

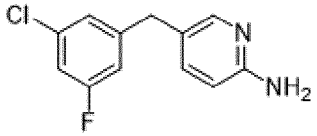


Смесь 1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоновой кислоты (0,200 г, 1,28 ммоль) 5-(3-бромбензил)пиридин-2-амина (0,400 г, 1,52 ммоль), 4-(4,6-диметокси-1,3,5-триазин-2-ил)-4-метилморфолиния хлорида (0,447 г, 1,52 ммоль), 4-метилморфолина (0,460 г, 4,56 ммоль) в тетрагидрофуране (8 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь выливали в воду и экстрагировали этилацетатом (150 мл х 2). Объединенные органические фазы концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, петролейный эфир/этилацетат=1/1), а затем растворяли 100 мг в минимальном количестве *N, N*-диметилформамида и очищали препаративной ВЭЖХ (колонка Boston C18 21*250 мм 10 мкм. Подвижная фаза представляла собой ацетонитрил/10 мМ раствор ацетата аммония) с получением *N*-(5-(3-бромбензил)пиридин-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида (0,0347 г, 0,086 ммоль, 5,7%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (500 МГц, Диметилсульфоксид-d_6) δ. 9,72 (с, 1H), 8,31 (д, *J*=2,5 Гц, 1H), 8,03 (д, *J*=8,5 Гц, 1H), 7,73 (дд, *J*=2,0, 8,5 Гц, 1H), 7,49 (с, 1H), 7,42-7,40 (м, 1H), 7,28-7,27 (м, 2H), 3,96 (с, 2H), 3,36 (с, 3H), 2,85 (т, *J*=8,5 Гц, 2H), 2,52 (т, *J*=8,5 Гц, 2H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 401,0/403,0 $[M+H]^+$.

Пример 28. Получение *N*-(5-(3-хлор-5-фторбензил)пиридин-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида (28)



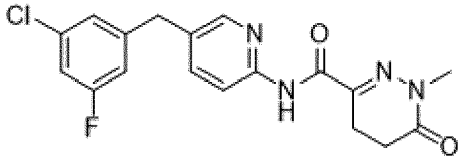
Стадия 1: Получение 5-(3-хлор-5-фторбензил)пиридин-2-амина



К раствору 1-(бромметил)-3-хлор-5-фторбензола (3,0 г, 13,4 ммоль) и 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3-диоксолан-2-ил)пиридин-2-амина (3,54 г, 16,1 ммоль), карбоната калия (3,71 г, 26,8 ммоль) в 1,4-диоксане (72 мл) и воде (24 мл) прибавляли [1,1′-*бис*(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (1,10 г, 1,34 ммоль) в атмосфере азота. Смесь перемешивали при 100°C в течение 3 ч. Реакционную смесь погасили водой (200 мл),

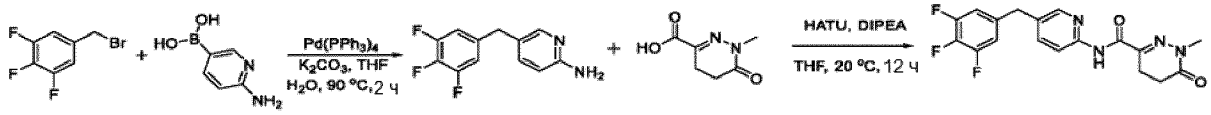
и смесь экстрагировали этилацетатом (150 мл x 3). Объединенные органические слои сушили сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали колоночной хроматографией (петролейный эфир/этилацетат от 100/0 до 60/100) с получением 5-(3-хлор-5-фторбензил)пиридин-2-амина (2,5 г, 10,6 ммоль, 79%) в виде желтого масла. ЖХМС (ИЭР) m/z: 237,1 $[M+H]^+$.

Стадия 2: Получение *N*-(5-(3-хлор-5-фторбензил)пиридин-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида

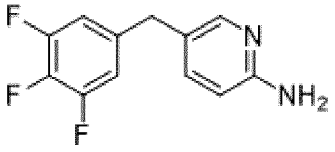


К раствору 5-(3-хлор-5-фторбензил)пиридин-2-амина (2,3 г, 9,72 ммоль), 1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоновой кислоты (2,28 г, 14,6 ммоль) и 1-[*бис*(диметиламино)метилен]-*1H*-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиния 3-оксида гексафторфосфата (7,39 г, 19,4 ммоль) в *N, N*-диметилформамиде (30 мл) при 0°C по каплям прибавляли *N, N*-диизопропилэтиламин (5,02 г, 38,9 ммоль) в атмосфере азота. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч до того, как ее выливали в воду и фильтруют с получением неочищенного продукта. Неочищенный остаток перекристаллизовывали из этанола (220 мл) с получением *N*-(5-(3-хлор-5-фторбензил)пиридин-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида (2,2 г, 5,93 ммоль, 61%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, Диметилсульфоксид-d_6) δ 9,73 (с, 1H), 8,36-8,33 (м, 1H), 8,04 (д, *J*=8,5 Гц, 1H), 7,77 (дд, J_1=2,4 Гц, J_2=8,5 Гц 1H), 7,24-7,28 (м, *2*H), 7,17 (д, *J*=10,0 Гц, 1H), 3,98 (с, 2H), 3,36 (с, 3H), 2,85 (т, *J*=8,5 Гц, 2H), 2,54-2,51 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 375,1 $[M+H]^+$.

Пример 29. Получение 1-метил-6-оксо-*N*-(5-(3,4,5-трифторбензил)пиридин-2-ил)-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида (29)



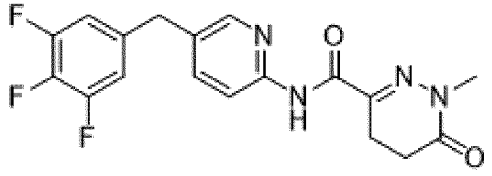
Стадия 1: Получение 5-(3,4,5-трифторбензил)пиридин-2-амина



К раствору 5-(бромметил)-1,2,3-трифторбензола (1,0 г, 4,47 ммоль), 6-аминопиридин-3-илбороновой кислоты (0,617 г, 4,47 ммоль), карбоната калия (1,23 г, 8,94 ммоль) в тетрагидрофуране (12 мл) и воде (3 мл) прибавляли тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (0,516 г, 0,447 ммоль) в атмосфере азота. Реакционную смесь нагревали до 90°C и перемешивали в течение 2 ч. Летучие фракции удаляли при пониженном давлении. Водный слой подкисляли до pH=1-3 с помощью 1 N

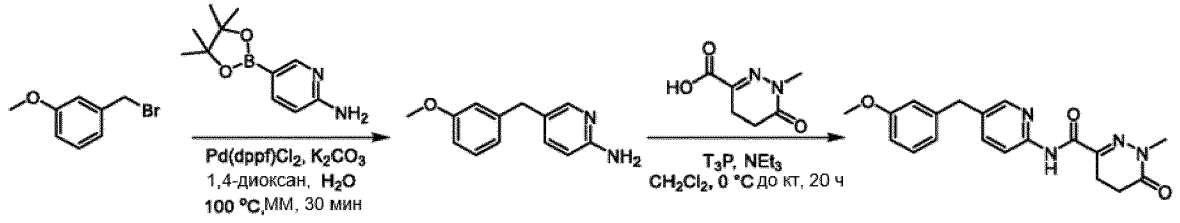
раствора хлористого водорода и экстрагировали этилацетатом (50 мл). Затем водный слой доводили до pH=8-10 водным раствором гидрокарбоната натрия и экстрагировали дихлорметаном (50 мл x 2). Объединенные дихлорметановые слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получениемв виде желтого масла (0,300 г, неочищенное); ЖХМС (ИЭР) m/z: 239,1 $[M+H]^+$.

Стадия 2: Получение 1-метил-6-оксо-*N*-(5-(3,4,5-трифторбензил)пиридин-2-ил)-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида

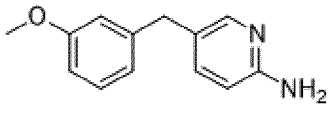


К раствору 1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоновой кислоты (0,100 г, 0,641 ммоль), *N, N*-диизопропилэтиламина (0,248 г, 1,92 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) при 20°C прибавляли 1-[*бис*(диметиламино)метилен]-*1H*-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиния 3-оксида гексафторфосфат (0,366 г, 0,962 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 20 минут до того, как прибавляли раствор 5-(3,4,5-трифторбензил)пиридин-2-амина (0,153 г, 0,641 ммоль) в тетрагидрофуране (1,0 мл). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 16 ч. Летучие фракции удаляли при пониженном давлении, и неочищенный остаток прибавляли к смеси дихлорметана (50 мл) и воды (50 мл). Органический слой собирали, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный образец растворяли в минимальном количестве *N, N*-диметилформамида и очищали препаративной ВЭЖХ (колонка Boston C18 21*250 мм 10 мкм; ацетонитрил/0,01% водная трифторуксусная кислота) с получением 1-метил-6-оксо-*N*-(5-(3,4,5-трифторбензил)пиридин-2-ил)-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида в виде белого твердого вещества (0,126 г, 0,333 ммоль, 52%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, Диметилсульфоксид-d_6) δ 9,75 (с, 1H), 8,32 (д, *J*=2,5 Гц, 1H), 8,03 (д, *J*=8,5 Гц, 1H), 7,74-7,77 (м, 1H), 7,26-7,30 (м, *2*H), 3,95 (с, 2H), 3,36 (с, 3H), 2,85 (т, *J*=8,5 Гц, 2H), 2,52 (т, *J*=8,5 Гц, 2H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 377,0 $[M+H]^+$.

Пример 30. Получение *N*-(5-(3-метоксибензил)пиридин-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида (30)

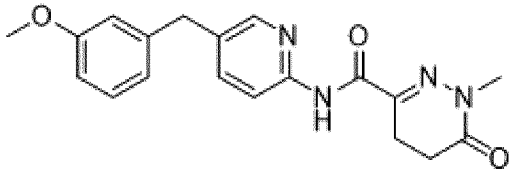


Стадия 1: Получение 5-(3-метоксибензил)пиридин-2-амина



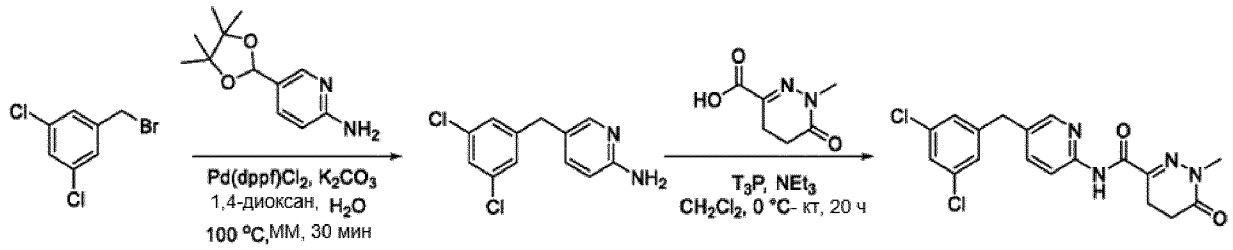
К раствору 1-(бромметил)-3-метоксибензола (0,362 г, 1,8 ммоль) и 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3-диоксолан-2-ил)пиридин-2-амина (0,480 г, 2,16 ммоль) и карбоната калия (0,498 г, 3,6 ммоль) в 1,4-диоксане (9 мл) и воде (3 мл) прибавляли [1,1′-*бис*(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (132 мг, 0,18 ммоль) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали в микроволновом реакторе при 100°C в течение 30 минут. После завершения реакции прибавляли воду (50 мл), смесь экстрагировали этилацетатом (80 мл x 3). Органические слои сушили сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колонкой с силикагелем (петролейный эфир/этилацетат от 1/1 до 0/1) с получением 5-(3-метоксибензил)пиридин-2-амина (0,285 г, 1,33 ммоль, 74%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: 215,1 $[M+H]^+$.

Стадия 2: Получение *N*-(5-(3-метоксибензил)пиридин-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида

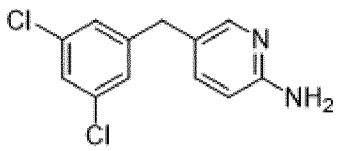


К раствору 5-(3-метоксибензил)пиридин-2-амина (0,086 г, 0,4 ммоль), 1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоновой кислоты (0,063 г, 0,4 ммоль) и триэтиламина (0,404 г, 4 ммоль) в дихлорметане (30 мл) при 0°C медленно прибавляли пропилфосфоновый ангидрид (1,27 г, 2 ммоль) в атмосфере азота. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном (50 мл) и промывали водой (30 мл x 2). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали препаративной ТСХ (дихлорметан: 7 *N* аммиак в метаноле=30/1) с получением *N*-(5-(3-метоксибензил)пиридин-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида (0,0857 г, 0,244 ммоль, 61%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, Диметилсульфоксид-d_6) δ 9,70 (с, 1H), 8,28-8,29 (м, 1H), 8,02 (д, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,71 (дд, J_1=2,0 Гц, J_2=8,4 Гц 1H), 7,22 (т, *J*=9,2 Гц, *1*H), 6,76-6,84 (м, 3H), 3,91 (с, 2H), 3,73 (с, 3H), 3,36 (с, 3H), 2,85 (т, *J*=8,4 Гц, 2H), 2,50-2,55 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 353,1 $[M+H]^+$.

Пример 31. Получение *N*-(5-(3-метоксибензил)пиридин-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида (31)

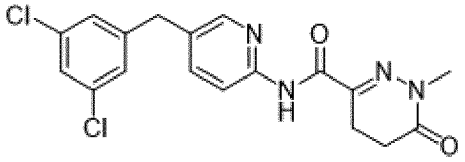


Стадия 1: Получение *N*-(5-(3-метоксибензил)пиридин-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида 5-(3,5-дихлорбензил)пиридин-2-амина



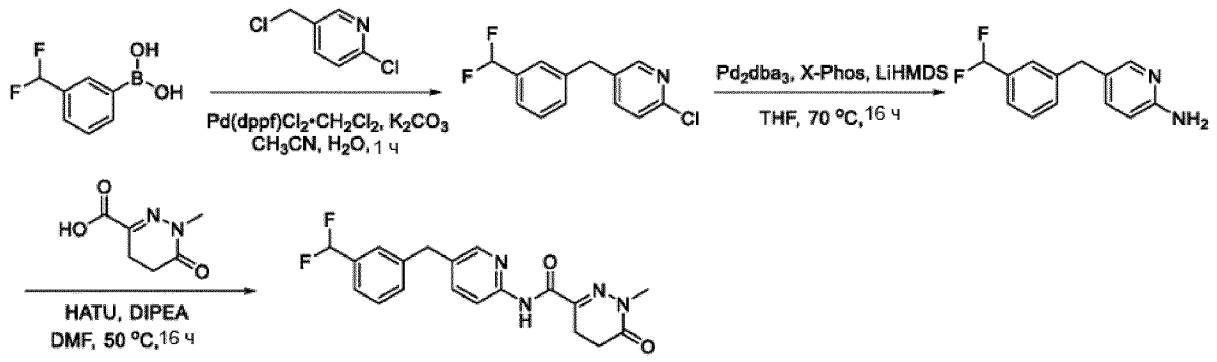
К раствору 1-(бромметил)-3,5-дихлорбензола (0,480 г, 2,0 ммоль), 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3-диоксолан-2-ил)пиридин-2-амина (0,534 г, 2,4 ммоль) и карбоната калия (0,553 г, 4,0 ммоль) в 1,4-диоксане (9 мл) и воде (3 мл) прибавляли [1,1′-*бис*(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (0,147 г, 0,2 ммоль) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали в микроволновом реакторе при 100°C в течение 0,5 ч. Прибавляли воду (50 мл), и смесь экстрагировали этилацетатом (80 мл x 3). Объединенные органические слои сушили сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Очистка колоночной хроматографии (силикагель, петролейный эфир/этилацетат от 1/1 до 1/2) дает *N*-(5-(3-метоксибензил)пиридин-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамид 5-(3,5-дихлорбензил)пиридин-2-амин (0,458 г, 1,8 ммоль, 90%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: 253,0 $[M+H]^+$.

Стадия 2: Получение *N*-(5-(3-метоксибензил)пиридин-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида

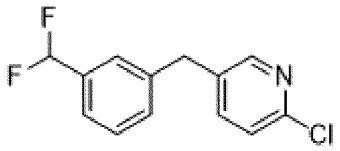


К раствору 5-(3,5-дихлорбензил)пиридин-2-амина (0,076 г, 0,3 ммоль), 1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоновой кислоты (0,047 г, 0,3 ммоль) и триэтиламина (0,303 г, 3 ммоль) в дихлорметане (15 мл) при 0°C прибавляли пропилфосфоновый ангидрид (0,955 г, 1,5 ммоль) в атмосфере азота. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном (50 мл) и промывали водой (30 мл x 2). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Очистка препаративной ТСХ (дихлорметан: 7 *N* аммиак в метаноле=30/1) дает *N*-(5-(3-метоксибензил)пиридин-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамид в виде белого твердого вещества (0,0547 г, 0,141 ммоль, 47%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, Диметилсульфоксид-d_6) δ 9,73 (с, 1H), 8,33 (с, 1H), 8,04 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,76 (дд, J_1=1,6 Гц, J_2=8,4 Гц, 1H), 7,46 (с, 1H), 7,38 (с, 2H), 3,97 (с, 2H), 3,36 (с, 3H), 2,85 (т, J=8,4 Гц, 2H), 2,51-2,55 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 390,9 $[M+H]^+$.

Пример 32. Получение *N*-(5-(3-(дифторметил)бензил)пиридин-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида (32)

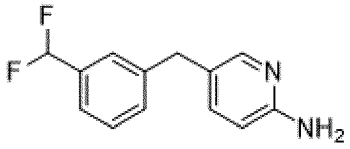


Стадия 1: Получение 2-хлор-5-(3-(дифторметил)бензил)пиридина



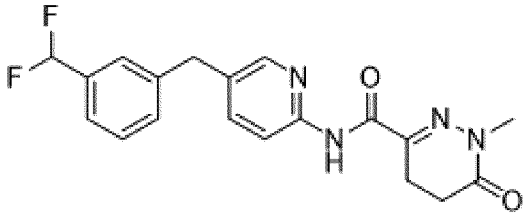
К раствору (3-(дифторметил)фенил)бороновой кислоты (0,405 г, 2,5 ммоль) и 2-хлор-5-(хлорметил)пиридина (0,430 г, 2,5 ммоль) и карбоната калия (0,691 г, 5 ммоль) в ацетонитриле (70 мл) и воде (10 мл) прибавляли [1,1′-*бис*(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) дихлорметан (0,204 г, 0,25 ммоль) в атмосфере аргона. Смесь перемешивали при 50°C в течение 1 ч. Летучие фракции удаляли при пониженном давлении и прибавляли воду (50 мл). Водный слой экстрагировали этилацетатом (80 мл x 3), сушили сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали колоночной хроматографией (силикагель, петролейный эфир/этилацетат=12/1) с получением 2-хлор-5-(3-(дифторметил)бензил)пиридина (0,397 г, 1,45 ммоль, 58%) в виде бесцветного масла. ЖХМС (ИЭР) m/z: 254,1 $[M+H]^+$.

Стадия 2: Получение 5-(3-(дифторметил)бензил)пиридин-2-амина



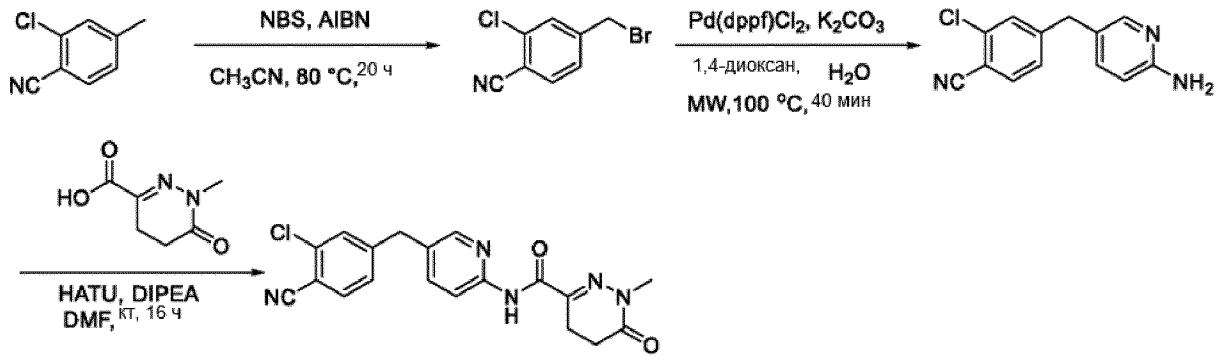
К раствору 2-хлор-5-(3-(дифторметил)бензил)пиридина (0,319 г, 1,26 ммоль) в тетрагидрофуране (40 мл) последовательно прибавляли *трис(дибензилиденацетон)*дипалладий(0) (0,115 г, 0,126 ммоль) и X-Phos (0,120 г, 0,252 ммоль) с последующим прибавлением *бис*(триметилсилил)амида лития (3,8 мл, 3,8 ммоль). Реакционный сосуд нагревали до 70°C и перемешивали в течение 1 ч до того, как ее погасили водой и экстрагировали дихлорметаном (50 мл x 3). Объединенные органические слои сушили сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (силикагель, дихлорметан/аммиак в метаноле (7 *N*)=40/1) с получением 5-(3-(дифторметил)бензил)пиридин-2-амина (0,410 г, 0,781 ммоль, 62%) в виде желтого масла. (ЖХМС (ИЭР) 235,2 $[M+H]^+$.

Стадия 3: Получение *N*-(5-(3-(дифторметил)бензил)пиридин-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида

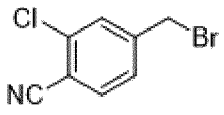


К раствору 1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоновой кислоты (0,125 г, 0,8 ммоль) и 1-[*бис*(диметиламино)метилен]-*1H*-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиния 3-оксида гексафторфосфата (0,228 г, 0,6 ммоль) в *N, N*-диметилформамиде (15 мл) при комнатной температуре прибавляли *N, N*-диизопропилэтиламин (0,155 г, 1,2 ммоль) в атмосфере азота. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут до того, как прибавляли 5-(3-(дифторметил)бензил)пиридин-2-амин (0,188 г, 0,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли этилацетатом (100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (30 мл x 3), сушили сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный образец растворяли в минимальном количестве *N, N*-диметилформамида и очищали препаративной ВЭЖХ (колонка Boston C18 21*250 мм 10 мкм; ацетонитрил/0,01% водная трифторуксусная кислота) с получением *N*-(5-(3-(дифторметил)бензил)пиридин-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида в виде белого твердого вещества (0,102 г, 0,22 ммоль, 55%). ^{1}H ЯМР (500 МГц, Диметилсульфоксид-d_6) δ 9,73 (с, 1H), 8,31 (д, *J*=2 Гц, 1H), 8,04 (д, *J*=8,5 Гц, 1H), 7,73 (дд, J_1=2,0 Гц, J_2=7 Гц, 1H), 7,41-7,47 (м, 4H), 7,00 (т, *J*=56 Гц, 1H), 4,03 (с, *2*H), 3,362 (с, 3H), 2,85 (т, *J*=8,5 Гц, 2H), 2,51-2,54 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 373,1 $[M+H]^+$.

Пример 33. Получение *N*-(5-(3-хлор-4-цианобензил)пиридин-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамид (33)



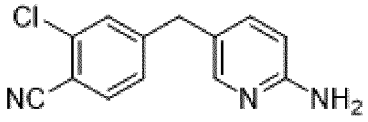
Стадия 1: Получение 4-(бромметил)-2-хлорбензонитрила



К раствору 2-хлор-4-метилбензонитрила (1,06 г, 7 ммоль) и *N*-бромсукцинимида (1,37 г, 7,7 ммоль) в ацетонитриле (70 мл) прибавляли 2,2-азо*бис*(2-метилпропионитрил (0,230 г, 1,4 ммоль) в атмосфере аргона. Смесь перемешивали при 80°C в течение 20 ч.

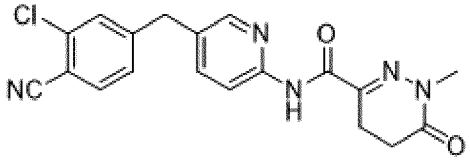
Реакционную смесь фильтровали и промывали этилацетатом (80 мл). Фильтрат концентрировали, и полученный неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, петролейный эфир/этилацетат=10/1) с получением 4-(бромметил)-2-хлорбензонитрила в виде светло-желтого твердого вещества (0,661 г, 2,87 ммоль, 41%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 7,67-7,69 (м, 1H), 7,57-7,58 (м, 1H), 7,41 (дд, J_1=1,5 Гц, J_2=8,0 Гц, 1H), 4,454 (с, 2H).

Стадия 2: Получение 4-((6-аминопиридин-3-ил)метил)-2-хлорбензонитрила



К раствору 4-(бромметил)-2-хлорбензонитрила (0,461 г, 2 ммоль) и 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3-диоксолан-2-ил)пиридин-2-амина (0,534 г, 2,4 ммоль) и карбоната калия (0,563 г, 4 ммоль) в 1,4-диоксане (9 мл) и воде (3 мл) прибавляли [1,1′-*бис*(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (0,147 г, 0,2 ммоль) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 40 мин в микроволновом реакторе. Реакционную смесь разбавляли водой (50 мл), и водный слой экстрагировали этилацетатом (80 мл x 3). Объединенные органические слои сушили сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, петролейный эфир/этилацетат от 1:1 до 0:1) с получением 4-((6-аминопиридин-3-ил)метил)-2-хлорбензонитрила в виде желтого твердого вещества (0,263 г, 1,08 ммоль, 54%). ЖХМС (ИЭР) m/z: 244,1 $[M+H]^+$.

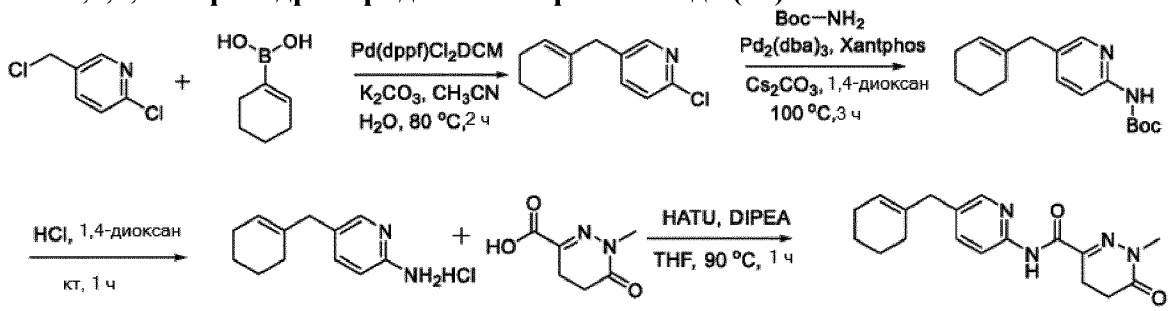
Стадия 3: Получение *N*-(5-(3-хлор-4-цианобензил)пиридин-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида



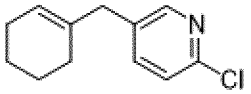
К раствору 1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоновой кислоты (0,052 г, 0,33 ммоль) и 1-[*бис*(диметиламино)метилен]-*1H*-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиния 3-оксида гексафторфосфата (0,171 г, 0,45 ммоль) в *N, N*-диметилформамиде (3 мл) прибавляли *N, N*-диизопропилэтиламин (0,116 г, 0,9 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут до того, как прибавляли 4-((6-аминопиридин-3-ил)метил)-2-хлорбензонитрил (0,073 г, 0,3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (80 мл) и промывали солевым раствором (40 мл x 3). Объединенные органические слои сушили сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали препаративной ТСХ (дихлорметан: аммиак в метаноле (7 *N*)=40/1) с получением *N*-(5-(3-хлор-4-цианобензил)пиридин-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида в виде белого твердого вещества (0,0736 г, 0,106 ммоль, 32%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, Диметилсульфоксид-d_6) δ 9,75 (с,

1H), 8,34 (д, *J*=1,5 Гц, 1H), 8,04 (д, *J*=8,5 Гц, 1H), 7,92 (д, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,76 (дд, J_1=2,0 Гц, J_2=8,5 Гц, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,46 (д, *J*=8,0 Гц, 1H), 4,07 (с, *2*H), 3,36 (с, 3H), 2,85 (т, *J*=8,0 Гц, 2H), 2,51-2,54 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 382,1 $[M+H]^+$.

Пример 34. Получение *N*-(5-(циклогексенилметил)пиридин-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида (34)

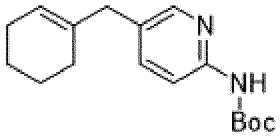


Стадия 1: Получение 2-хлор-5-(циклогексенилметил)пиридина



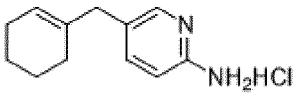
К раствору 2-хлор-5-(хлорметил)пиридина (6,38 г, 39,65 ммоль), циклогексенилбороновой кислоты (5 г, 39,65 ммоль) и карбоната калия (11 г, 79,3 ммоль) в воде (30 мл) и ацетонитриле (120 мл) прибавляли аддукт [1,1'-*бис*(дифенилфосфино)ферроцен]палладия(II) дихлорида и дихлорметана (3,23 г, 3,97 ммоль) в атмосфере азота. Реакционную смесь нагревали до 50°C и перемешивали в течение 1 ч до того, как летучие фракции удаляли при пониженном давлении. Водный слой экстрагировали дихлорметаном (50 мл). Объединенные органические слои собирали, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, петролейный эфир/этилацетат=10/1) с получением 2-хлор-5-(циклогексенилметил)пиридина (5,3 г, 25,6 ммоль, 65%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: 208,1 $[M+H]^+$.

Стадия 2: Получение трет-бутил-5-(циклогексенилметил)пиридин-2-илкарбамата



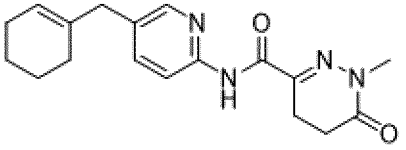
К раствору 2-хлор-5-(циклогексенилметил)пиридина (0,9 г, 4,35 ммоль),трет-бутилкарбамата (509 мг, 4,35 ммоль), XantPhos (377 мг, 0,653 ммоль) и карбоната цезия (2,83 г, 8,7 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) прибавляли *трис(дибензилиденацетон)*дипалладий(0) (401 мг, 0,435 ммоль) в атмосфере азота. Реакционную смесь нагревали до 100°C и перемешивали в течение 3 ч. Твердое вещество фильтровали, и фильтрат концентрировали и очищали колоночной хроматографией (силикагель, петролейный эфир/этилацетат=10/1) с получением трет-бутил-5-(циклогексенилметил)пиридин-2-илкарбамата (0,6 г, 2,08 ммоль, 48%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: 289,1 $[M+H]^+$.

Стадия 3: Получение 5-(циклогексенилметил)пиридин-2-аммония хлорида



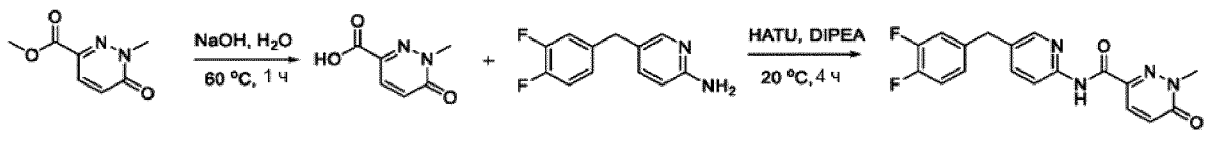
Раствор *трет*-бутил-5-(циклогексенилметил)пиридин-2-илкарбамата (0,3 г, 1,04 ммоль) в соляной кислоте/1,4-диоксане (5 мл) нагревали до 60°C и перемешивали в течение 1 ч. Летучие фракции удаляли при пониженном давлении с получением 5-(циклогексенилметил)пиридин-2-амина в виде его гидрохлоридной соли (0,2 г, 0,9 ммоль, 86%, неочищенная) в виде белого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без очистки. ЖХМС (ИЭР) m/z: 189,1 $[M+H]^+$.

Стадия 4: Получение *N*-(5-(циклогексенилметил)пиридин-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида

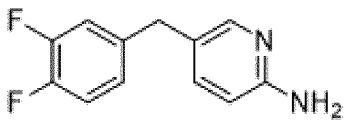


К раствору 1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоновой кислоты (100 мг, 0,641 ммоль) и диизопропилэтиламина (249 мг, 1,923 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) при 20°C прибавляли 1-[*бис*(диметиламино)метилен]-*1H*-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиния 3-оксида гексафторфосфата (366 мг, 0,962 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 20 минут до того, как прибавляли раствор 5-(циклогексенилметил)пиридин-2-аммония хлорида (144 мг, 0,641 ммоль) в тетрагидрофуране (1,0 мл). Реакционный раствор нагревали до 90°C и перемешивали в течение 1 ч. Летучие фракции удаляли при пониженном давлении, и данный остаток прибавляли к смеси дихлорметана (50 мл) и воды (50 мл). Органический слой собирали, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный образец растворяли в минимальном количестве *N, N*-диметилформамида и очищали препаративной ВЭЖХ (колонка Boston C18 21*250 мм 10 мкм. Подвижная фаза представляла собой ацетонитрил/10 мМ раствор ацетата аммония) с получением *N*-(5-(циклогексенилметил)пиридин-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида(13,6 мг, 0,042 ммоль, 6%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, Диметилсульфоксид-d_6) δ 9,70 (с, 1H), 8,16 (д, *J*=4,0 Гц, 1H), 8,03 (д, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,64 (к, *J*=4,0 Гц, 1H), 5,44 (с, 1H), 3,36 (с, 3H), 3,21 (с, 2H), 2,86 (т, *J*=10,0 Гц, 2H), 2,53-2,55 (м, 2H), 1,97 (с, 2H), 1,82 (с, 2H), 1,48-1,54 (м, 4H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 327,1 $[M+H]^+$.

Пример 35. Получение *N*-(5-(3,4-дифторбензил)пиридин-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоксамида (35)

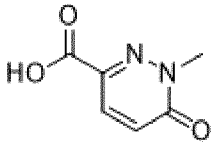


Стадия 1: Получение 5-(3,4-дифторбензил)пиридин-2-амина



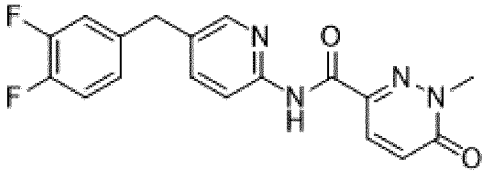
К раствору 4-(бромметил)-1,2-дифторбензола (2,0 г, 9,71 ммоль), 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-амина (2,14 г, 9,71 ммоль) и карбоната калия (2,7 г, 19,42 ммоль) в тетрагидрофуране (20 мл) и воде (5 мл) прибавляли тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (1,12 г, 0,971 ммоль) в атмосфере азота. Реакционную смесь нагревали до 90°C и перемешивали в течение 2 ч. Летучие фракции удаляли при пониженном давлении, pH водного слоя доводили до 1 с помощью ~ 1 *N* соляной кислоты. Водный слой экстрагировали этилацетатом (50 мл) до того, как добавляли водный раствор гидрокарбоната натрия для доведения pH до 8 ~ 10. Водный слой экстрагировали дихлорметаном (50 мл x 2). Объединенные дихлорметановые слои собирали, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный образец очищали колоночной хроматографией (силикагель, дихлорметан/метанол=20/1) с получением 5-(3,4-дифторбензил)пиридин-2-амина в виде желтого масла (800 мг, 3,64 ммоль, 37%); ЖХМС (ИЭР) m/z: 221,1 $[M+H]^+$.

Стадия 2: Получение 1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоновой кислоты



К раствору метил-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоксилата (0,150 г, 0,892 ммоль) в воде (3 мл) прибавляли гидроксид натрия (71 мг, 1,785 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 60°C и перемешивали в течение 1 ч. Реакционный раствор обрабатывали 1 *N* соляной кислоты, чтобы довести значение pH до 3 ~ 5 до того, как все летучие фракции будут удалены с выходом 1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоновой кислоты в виде белого твердого вещества (110 мг, неочищенный); ЖХМС (ИЭР) m/z: 155,1 $[M+H]^+$.

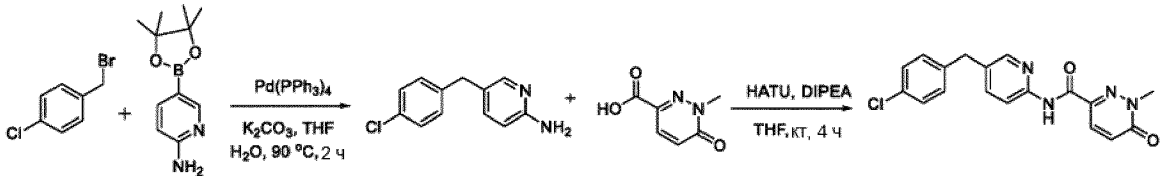
Стадия 3: Получение *N*-(5-(3,4-дифторбензил)пиридин-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоксамида



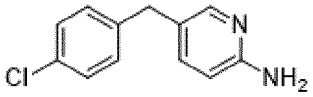
К раствору 1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоновой кислоты (100 мг, 0,649 ммоль) и диизопропилэтиламина (252 мг, 1,947 ммоль) в тетрагидрофуране (4 мл) при 20°C прибавляли 1-[*бис*(диметиламино)метилен]-*1H*-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиния 3-оксида гексафторфосфат (370 мг, 0,974 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 20 минут до того, как прибавляли раствор 5-(3,4-дифторбензил)пиридин-2-амина (143 мг, 0,649 ммоль) в тетрагидрофуране (1,0 мл). Реакционный раствор перемешивали при 20°C в течение 4 ч. Летучие фракции удаляли при пониженном давлении, и данный

остаток прибавляли к смеси дихлорметана (50 мл) и воды (50 мл). Органический слой собирали, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный образец очищали колоночной хроматографией (силикагель, дихлорметан/метанол=20/1) с получением *N*-(5-(3,4-дифторбензил)пиридин-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоксамида (130,3 мг, 0,36 ммоль, 55%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, трифторуксусная кислота-*d*) δ 8,75-8,84 (м, 3H), 8,30 (д, *J*=7,2 Гц, 1H), 7,95 (д, *J*=7,6 Гц, 1H), 7,65-7,67 (м, 1H), 7,47-7,52 (м, 2H), 4,64 (с, 2H), 4,54 (с, 3H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 357,1 $[M+H]^+$.

Пример 36. Получение *N*-(5-(4-хлорбензил)пиридин-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоксамида (36)

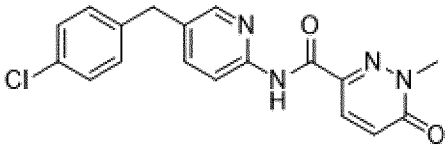


Стадия 1: Получение 5-(4-хлорбензил)пиридин-2-амина



К раствору 1-(бромметил)-4-хлорбензола (1,0 г, 4,90 ммоль), 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-амина (1,08 г, 4,90 ммоль), карбоната калия (1,35 г, 9,80 ммоль) в тетрагидрофуране (12 мл) и воде (3 мл) прибавляли тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (0,566 г, 0,49 ммоль) в атмосфере азота. Реакционную смесь нагревали до 90°C и перемешивали в течение 2 ч. Летучие фракции удаляли при пониженном давлении, и водную фазу подкисляли до pH=1-3 с помощью 1 N соляной кислоты и экстрагировали этилацетатом (50 мл). Затем водный слой доводили до pH=8-10 водным раствором гидрокарбоната натрия и экстрагировали дихлорметаном (50 мл x 2). Объединенные дихлорметановые слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали колоночной хроматографией (силикагель, петролейный эфир/этилацетат=1/1) с получением 5-(4-хлорбензил)пиридин-2-амина (0,55 г, 2,52 ммоль, 51%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: 219,1 $[M+H]^+$.

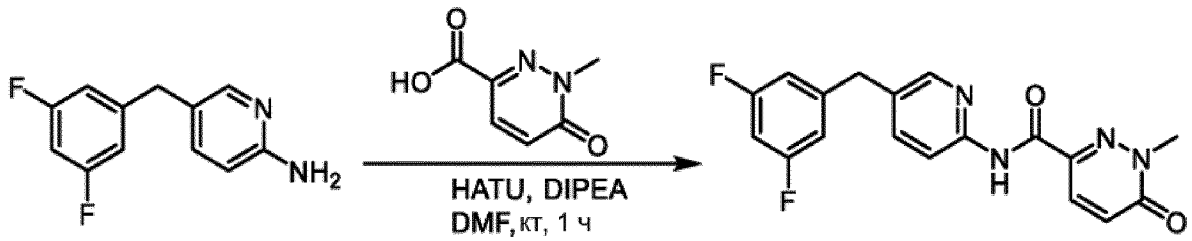
Стадия 2: Получение *N*-(6-(3-хлорбензил)пиридазин-3-ил)-6-оксо-1-пропил-1,6-дигидропиридазин-3-карбоксамида



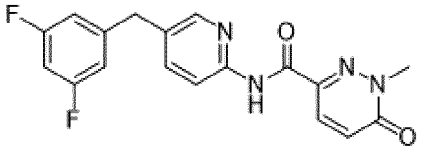
К раствору 1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоновой кислоты (0,100 г, 0,649 ммоль), диизопропилэтиламина (0,168 г, 1,298 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) при 20°C прибавляли 1-[*бис*(диметиламино)метилен]-*1H*-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиния 3-

оксида гексафторфосфат (370 мг, 0,974 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 20 минут до того, как прибавляли раствор 5-(4-хлорбензил)пиридин-2-амина (0,142 г, 0,649 ммоль) в тетрагидрофуране (1,0 мл). Реакционный раствор перемешивали при 20°C в течение 4 ч. Летучие фракции удаляли при пониженном давлении, и неочищенный остаток прибавляли к смеси дихлорметана (50 мл) и воды (50 мл). Органический слой собирали, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный образец растворяли в минимальном количестве *N, N*-диметилформамида и очищали препаративной ВЭЖХ (колонка Boston C18 21*250 мм 10 мкм. Подвижная фаза представляла собой ацетонитрил/10 мМ раствор ацетата аммония) для получения *N*-(5-(4-хлорбензил)пиридин-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоксамида (94,2 мг, 0,27 ммоль, 41%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, Диметилсульфоксид-d_6) δ 10,11 (с, 1H), 8,31 (с, 1H), 8,07-8,09 (д, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,93-7,95 (д, *J*=9,6 Гц, 1H), 7,71-7,73 (д, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,28-7,37 (м, 4H), 7,06-7,08 (д, *J*=9,6 Гц, 1H), 3,96 (с, 2H), 3,78 (с, 3H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 355,1 $[M+H]^+$.

Пример 37. Получение *N*-(5-(3,5-дифторбензил)пиридин-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоксамида (37)

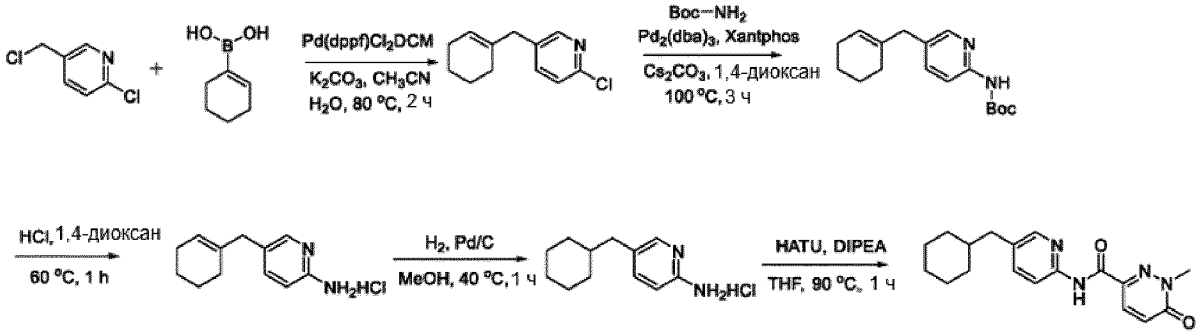


Стадия 1: Получение *N*-(5-(3,5-дифторбензил)пиридин-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоксамида

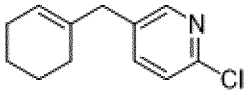


Смесь 5-(3,5-дифторбензил)пиридин-2-амина (200 мг, 0,9 ммоль), 1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоновой кислоты (139 мг, 0,9 ммоль), 2-(7-азабензотриазол-1-ил)-*N, N,N′,N′*-тетраметилурония гексафторфосфата (513 мг, 1,35 ммоль) и *N, N*-диизопропилэтиламина (349 мг, 2,7 ммоль) в *N, N*-диметилформамиде (8 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь выливали в воду. Образовавшийся осадок собирали фильтрацией, и полученное твердое вещество промывали метанолом (20 мл) с получением *N*-(5-(3,5-дифторбензил)пиридин-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоксамида (0,134 г, 0,38 ммоль, 42%) в виде серого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (500 МГц, Диметилсульфоксид-d_6) δ 10,12 (с, 1H), 8,34 (д, *J*=2,0 Гц, 1H), 8,07 (д, *J*=10,5 Гц, 1H), 7,93 (д, *J*=12,5 Гц, 1H), 7,76 (дд, *J*=10,5, 3,0 Гц, 1H), 7,08-7,02 (м, 4H), 3,97 (с, 2H), 3,77 (с, 3H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 357,1 $[M+H]^+$.

Пример 38. Получение *N*-(5-(циклогексилметил)пиридин-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоксамида (38)

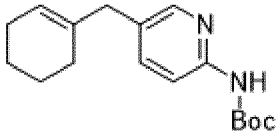


Стадия 1: Получение 2-хлор-5-(циклогексенилметил)пиридина



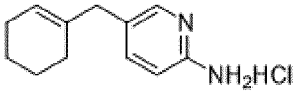
К раствору 2-хлор-5-(хлорметил)пиридина (6,38 г, 39,7 ммоль), циклогексенилбороновой кислоты (5 г, 39,7 ммоль) и карбоната калия (11 г, 79,3 ммоль) в воде (30 мл) и ацетонитрила (120 мл) прибавляли аддукт [1,1'-*бис*(дифенилфосфино)ферроцен]палладия(II) дихлорида и дихлорметана (3,23 г, 3,97 ммоль) в атмосфере азота. Реакционную смесь нагревали до 50°C и перемешивали в течение 1 ч до того, как летучие фракции удаляли при пониженном давлении. Водный слой экстрагировали дихлорметаном (50 мл x 2). Объединенные органические слои собирали, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (силикагель, петролейный эфир/этилацетат=10/1) с получением 2-хлор-5-(циклогексенилметил)пиридина (5,3 г, 25,6 ммоль, 65%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: 208,1 $[M+H]^+$.

Стадия 2: Получение трет-бутил-5-(циклогексенилметил)пиридин-2-илкарбамата



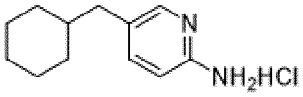
К раствору 2-хлор-5-(циклогексенилметил)пиридина (5,2 г, 25,1 ммоль),трет-бутилкарбамата (2,94 г, 25,1 ммоль), XantPhos (2,2 г, 3,77 ммоль) и карбоната цезия (16,4 г, 50,2 ммоль) в 1,4-диоксане (60 мл) прибавляли трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (2,3 г, 2,51 ммоль) в атмосфере азота. Реакционную смесь нагревали до 100°C и перемешивали в течение 3 ч. Твердое вещество фильтровали, и фильтрат концентрировали и очищали колоночной хроматографией (силикагель, петролейный эфир/этилацетат=10/1) с получением трет-бутил-5-(циклогексенилметил)пиридин-2-илкарбамата (2,4 г, 8,32 ммоль, 33%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: 289,1 $[M+H]^+$.

Стадия 3: Получение 5-(циклогексенилметил)пиридин-2-аммония хлорида



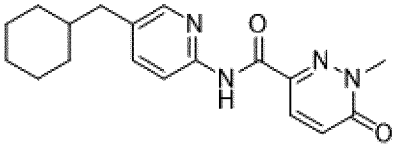
Раствор *трет*-бутил-5-(циклогексенилметил)пиридин-2-илкарбамата (2,4 г, 8,32 ммоль) в растворе хлористого водорода в 1,4-диоксане (20 мл) нагревали до 60°C и перемешивали в течение 1 ч. Летучие фракции удаляли при пониженном давлении с получением 5-(циклогексенилметил)пиридин-2-аммония хлорида (1,5 г, 6,69 ммоль, 80%, неочищенный) в виде белого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХМС (ИЭР) m/z: 189,1 $[M+H]^+$.

Стадия 4: Получение 5-(циклогексилметил)пиридин-2-аммония хлорида



К раствору 5-(циклогексенилметил)пиридин-2-аммония хлорида (1,5 г, 6,69 ммоль) в метаноле (10 мл) прибавляли палладий на угле (450 мг) в атмосфере азота. Реакционную смесь нагревали до 40°C под давлением водорода и перемешивали в течение 12 ч. Твердое вещество отфильтровывали, и фильтрат концентрировали. Неочищенный образец растворяли в минимальном количестве *N, N*-диметилформамида и очищали препаративной ВЭЖХ (колонка Boston C18 21*250 мм 10 мкм. Подвижная фаза представляла собой ацетонитрил/10 мМ раствор ацетата аммония) с получением 5-(циклогексилметил)пиридин-2-амина в виде гидрохлоридной соли (0,400 г, 1,77 ммоль, 26%, неочищенная) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: 191,3 $[M+H]^+$.

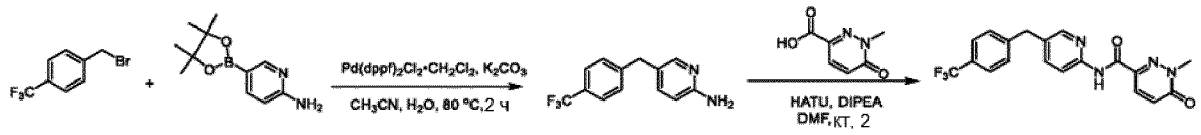
Стадия 5: Получение *N*-(5-(циклогексилметил)пиридин-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоксамида



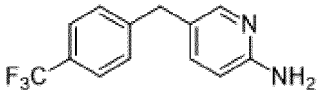
К раствору 1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоновой кислоты (69 мг, 0,446 ммоль) и диизопропилэтиламина (173 мг, 1,34 ммоль) в тетрагидрофуране (4 мл) при 20°C прибавляли 1-[*бис*(диметиламино)метилен]-*1H*-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиния 3-оксида гексафторфосфата (254 мг, 0,669 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 20 минут до того, как прибавляли раствор 5-(циклогексилметил)пиридин-2-аммония хлорида (100 мг, 0,446 ммоль) в тетрагидрофуране (1,0 мл) Реакционный раствор нагревали до 90°C и перемешивали в течение 1 ч. Летучие фракции удаляли при пониженном давлении, и данный остаток прибавляли к смеси дихлорметана (50 мл) и воды (50 мл). Органический слой собирали, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный образец растворяли в минимальном количестве *N, N*-диметилформамида и очищали препаративной ВЭЖХ (колонка Boston C18 21*250 мм 10 мкм. Подвижная фаза представляла собой ацетонитрил/10 мМ раствор ацетата аммония) с получением *N*-(5-(циклогексилметил)пиридин-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоксамида (35,8 мг, 0,11 ммоль, 25%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, Диметилсульфоксид-d_6) δ 10,08 (с, 1H), 8,18 (д, *J*=4,0 Гц, 1H),

8,07 (д, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,96 (д, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,68 (к, *J*=4,0 Гц, 1H), 7,08 (д, *J*=8,0 Гц, 1H), 3,79 (с, 3H), 2,46-2,48 (м, 2H), 1,59-1,67 (м, 5H), 1,48-1,51 (м, 1H), 1,10-1,23 (м, 3H), 0,88-0,97 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 327,1 $[M+H]^+$.

Пример 39. Получение 1-метил-6-оксо-*N*-(5-(4-(трифторметил)бензил)пиридин-2-ил)-1,6-дигидропиридазин-3-карбоксамида (39)

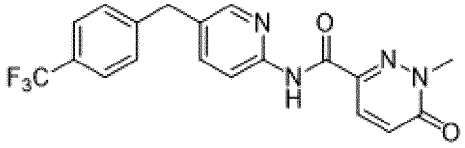


Стадия 1: Получение 5-(4-(трифторметил)бензил)пиридин-2-амина



К раствору 1-(бромметил)-4-(трифторметил)бензола (1,6 г, 6,7 ммоль), 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-амина (1,77 г, 8 ммоль) и карбоната калия (1,85 г, 13,4 ммоль) в ацетонитриле (32 мл) и воде (8 мл) прибавляли комплекс 1,1'-*бис*(дифенилфосфино)ферроцен-палладия (II) дихлорида и дихлорметана (0,147 г, 0,67 ммоль) в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч. Реакционный раствор экстрагировали этилацетатом (50 мл x 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, дихлорметан/метанол=100/1) с получением 5-(4-(трифторметил)бензил)пиридин-2-амина (1,2 г, 4,8 ммоль, 71%) в виде окрашенного масла. ЖХМС (ИЭР) m/z: 253,1 $[M+H]^+$.

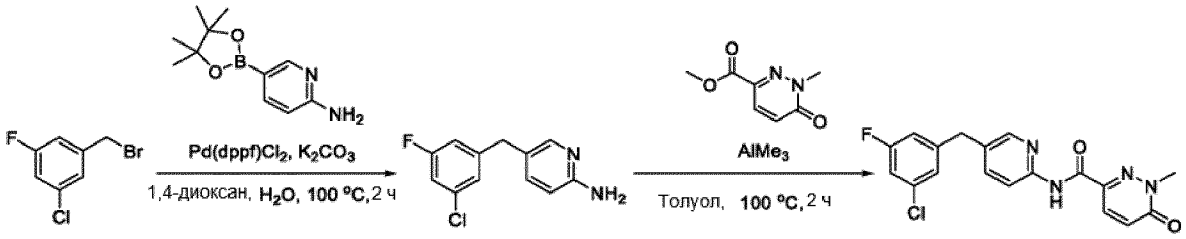
Стадия 2: Получение 1-метил-6-оксо-*N*-(5-(4-(трифторметил)бензил)пиридин-2-ил)-1,6-дигидропиридазин-3-карбоксамида



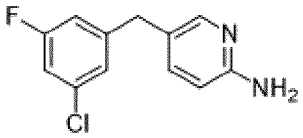
Раствор 5-(4-(трифторметил)бензил)пиридин-2-амина (0,194 г, 0,77 ммоль), 1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоновой кислоты (0,154 г, 0,64 ммоль), 2-(7-азабензотриазол-1-ил)-*N, N,N',N'*-тетраметилурония гексафторфосфата (0,365 г, 0,96 ммоль) и этилдиизопропиламина (0,248 г, 1,92 ммоль) в *N, N*-диметилформамиде (3,5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Неочищенный образец растворяли в минимальном количестве *N, N*-диметилформамида и очищали препаративной ВЭЖХ (колонка Boston C18 21*250 мм 10 мкм. Подвижная фаза представляла собой ацетонитрил/0,01% водную трифторуксусную кислоту) для получения 1-метил-6-оксо-*N*-(5-(4-(трифторметил)бензил)пиридин-2-ил)-1,6-дигидропиридазин-3-карбоксамида (0,0912 г, 0,24 ммоль, 37,2%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (500 МГц, Диметилсульфоксид-d_6) δ 10,15 (с, 1H), 8,35 (д, *J*=2,5 Гц, 1H), 8,09 (д, *J*=8,5 Гц, 1H), 7,94 (д,

J=9,1 Гц, 1H), 7,76 (дд, *J*=8,5, 2,0 Гц, 1H), 7,67 (д, *J*=8,5 Гц, 2H), 7,49 (д, *J*=8,0 Гц, 2H), 7,07 (д, *J*=9,5 Гц, 1H), 4,07 (с, 2H), 3,76 (с, 3H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 389,0 $[M+H]^+$.

Пример 40. Получение *N*-(5-(3-хлор-5-фторбензил)пиридин-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоксамида (40)

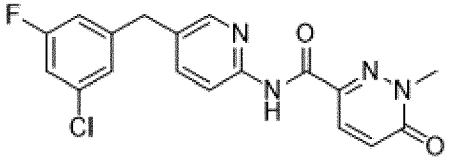


Стадия 1: Получение 5-(3-хлор-5-фторбензил)пиридин-2-амина



К раствору 1-(бромметил)-3-хлор-5-фторбензола (2,23 г, 10 ммоль), 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3-диоксолан-2-ил)пиридин-2-амина (2,67 г, 12 ммоль) и карбоната калия (2,76 г, 20 ммоль) в 1,4-диоксане (45 мл) и воде (15 мл) прибавляли [1,1'-*бис*(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (0,732 г, 1,0 ммоль) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 2 ч. Летучие компоненты концентрировали и прибавляли воду (50 мл). Водный слой экстрагировали этилацетатом (80 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (силикагель, петролейный эфир/этилацетат от 1:1 до 0:1) с получением 5-(3-хлор-5-фторбензил)пиридин-2-амина (1,9 г, 8,1 ммоль, 81%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: 237,1 $[M+H]^+$.

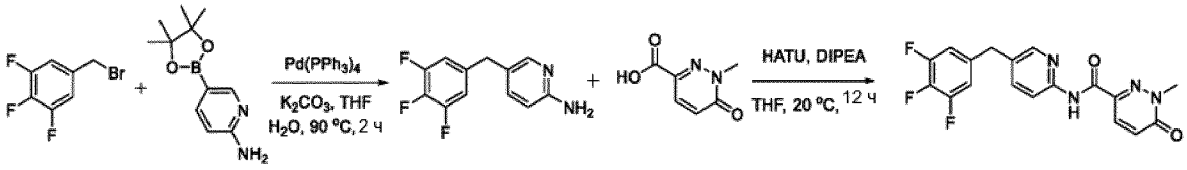
Стадия 2: Получение *N*-(5-(3-хлор-5-фторбензил)пиридин-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоксамида



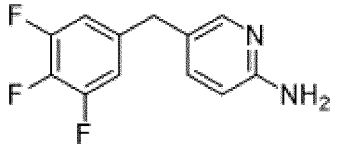
К раствору 5-(3-хлор-5-фторбензил)пиридин-2-амина (0,285 г, 1,2 ммоль) в толуоле (5 мл) при комнатной температуре прибавляли триметилалюминий (0,6 мл, 1,2 ммоль, 2 М в толуоле) медленно в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч до того, как прибавляли метил-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоксилат (0,168 г, 1,0 ммоль) в толуоле (5 мл). Полученный раствор нагревали до 100°C и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь погасили метанолом и водной 2 N соляной кислотой. Летучие фракции удаляли под давлением и прибавляли воду (20 мл). Водный слой экстрагировали дихлорметаном (50 мл x 3).

Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный образец растворяли в минимальном количестве *N, N*-диметилформамида и очищали препаративной ВЭЖХ (колонка Boston C18 21*250 мм 10 мкм. Подвижная фаза представляла собой ацетонитрил/10 мМ раствор ацетата аммония) с получением *N*-(5-(3-хлор-5-фторбензил)пиридин-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоксамида (0,151 г, 0,41 ммоль, 41%) в виде белого твердого вещества. ^{1}Н ЯМР (400 МГц, Диметилсульфоксид-d_6) δ 10,13 (с, 1Н), 8,35 (д, J =2,0 Гц, 1Н), 8,08 (д, J=8,8 Гц, 1Н), 7,94 (д, J=10,0 Гц, 1Н), 7,77 (дд, J_1=2,0 Гц, J_2=8,4 Гц, 1Н), 7,24-7,28 (м, 2Н), 7,15-7,18(м, 1Н), 7,06 (д, J=10,0 Гц, 1Н), 3,98 (с, 2Н), 3,78 (с, 3Н); ЖХМС (ИЭР) m/z: 373,1 $[M+H]^+$.

Пример 41. Получение 1-метил-6-оксо-*N*-(5-(3,4,5-трифторбензил)пиридин-2-ил)-1,6-дигидропиридазин-3-карбоксамида (41)

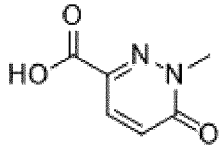


Стадия 1: Получение 5-(3,4,5-трифторбензил)пиридин-2-амина



К раствору 5-(бромметил)-1,2,3-трифторбензола (1,0 г, 4,47 ммоль), 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-амина (0,983 г, 4,47 ммоль), карбоната калия (1,23 г, 8,94 ммоль) в тетрагидрофуране (16 мл) и воде (4 мл) в атмосфере азота прибавляли тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (0,516 г, 0,447 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 90°С и перемешивали в течение 2 ч. Летучие фракции удаляли при пониженном давлении. Водный слой подкисляли до pH=1-3 с помощью 1 N раствора хлористого водорода и экстрагировали этилацетатом (50 мл). Затем водный слой доводили до pH=8-10 водным раствором гидрокарбоната натрия и экстрагировали дихлорметаном (50 мл x 2). Объединенные дихлорметановые слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением 5-(3,4,5-трифторбензил)пиридин-2-амина (0,750 г, неочищенный) в виде желтого масла. ЖХМС (ИЭР) m/z: 239,1 $[M+H]^+$. Его использовали на следующем этапе без дополнительной очистки.

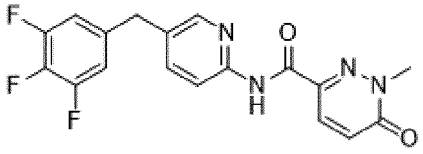
Стадия 2: Получение 1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоновой кислоты



К раствору метил-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоксилата (0,200 г,

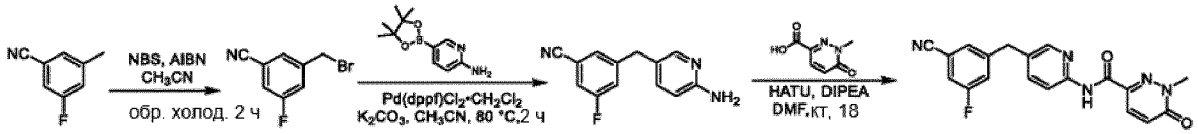
1,19 ммоль) в воде (2 мл) прибавляли гидроксид натрия (0,095 г, 2,38 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 60°C и перемешивали в течение 1 ч. Водный слой доводили до pH 3~5 с помощью 1 *N* водной соляной кислоты. Смесь растворов концентрировали досуха с получением 1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоновой кислоты в виде белого твердого вещества (0,130 г, неочищенное); ЖХМС (ИЭР) m/z: 155,1 $[M+H]^+$.

Стадия 3: Получение 1-метил-6-оксо-*N*-(5-(3,4,5-трифторбензил)пиридин-2-ил)-1,6-дигидропиридазин-3-карбоксамида

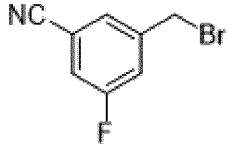


К раствору 1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоновой кислоты (0,100 г, 0,649 ммоль), *N, N*-диизопропилэтиламина (0,252 г, 1,95 ммоль) в тетрагидрофуране (4 мл) при 20°C прибавляли 1-[*бис*(диметиламино)метилен]-*1H*-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиния 3-оксида гексафторфосфат (0,370 г, 0,974 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 20 минут до того, как прибавляли раствор 5-(3,4,5-трифторбензил)пиридин-2-амина (0,154 г, 0,649 ммоль) в тетрагидрофуране (1,0 мл). Раствор перемешивали при 20°C 16 ч, и летучие фракции удаляли при пониженном давлении. Неочищенный остаток прибавляли к смеси дихлорметана (50 мл) и воды (50 мл). Органический слой собирали, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный образец растворяли в минимальном количестве *N, N*-диметилформамида и очищали препаративной ВЭЖХ (колонка Boston C18 21*250 мм 10 мкм; ацетонитрил/0,01% водная трифторуксусная кислота) с получением 1-метил-6-оксо-*N*-(5-(3,4,5-трифторбензил)пиридин-2-ил)-1,6-дигидропиридазин-3-карбоксамида в виде белого твердого вещества (0,064 г, 0,169 ммоль, 26%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, Диметилсульфоксид-d_6) δ 10,13 (с, 1H), 8,35 (с, 1H), 8,08 (д, *J*=6 Гц, 1H), 7,95 (д, *J*=7,5 Гц, 1H), 7,76-7,79 (м, 1H), 7,27-7,31 (м, 2H), 7,06-7,09 (д, *J*=12 Гц, 1H), 3,96 (с, 2H), 3,79 (с, 3H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 375,1 $[M+H]^+$.

Пример 42. Получение *N*-(5-(3-циано-5-фторбензил)пиридин-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамида (42)



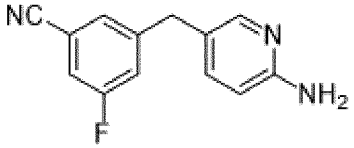
Стадия 1: Получение 3-(бромметил)-5-фторбензонитрила



Синтез 3-(бромметил)-5-фторбензонитрила проводили, следуя методикам, аналогичным для **Примера 25**. Соединение 3-(бромметил)-5-фторбензонитрила (17,0 г, 79,4

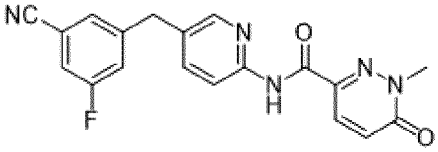
ммоль, 107%) получали в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-*d*) δ 7,51 (с, 1H), 7,38 (дт, *J*=2,5, 11,0 Гц, 1H), 7,32 (дт, *J*=1,5, 10,0 Гц, 1H), 4,45 (с, 2H).

Стадия 2: Получение 3-((6-аминопиридин-3-ил)метил)-5-фторбензонитрила



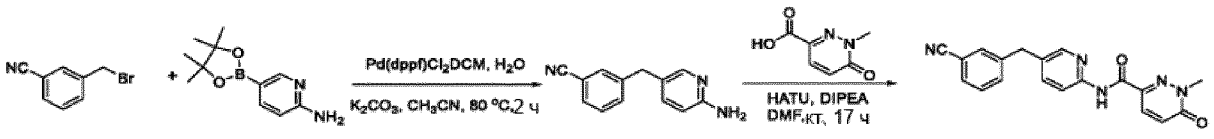
Синтез 3-((6-аминопиридин-3-ил)метил)-5-фторбензонитрила проводили, используя методики, аналогичные указанным для **Примера 23**. Соединение 3-((6-аминопиридин-3-ил)метил)-5-фторбензонитрила (0,800 г, 3,50 ммоль, 50%) получали в виде светло-желтого масла. ЖХМС (ИЭР) для m/z: 228,1 $[M+H]^+$.

Стадия 3: Получение *N*-(5-(3-циано-5-фторбензил)пиридин-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамида

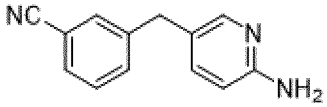


Смесь 1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоновой кислоты (0,203 г, 1,32 ммоль), 3-((6-аминопиридин-3-ил)метил)-5-фторбензонитрила (0,300 г, 1,32 ммоль), 1-[*бис*(диметиламино)метилен]-*1H*-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиния 3-оксида гексафторфосфата (0,752 г, 1,98 ммоль), *N, N*-диизопропилэтиламина (0,511 г, 3,96 ммоль) в *N, N*-диметилформамиде (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь выливали в воду. Образовавшийся осадок собирали фильтрацией и промывали метанолом (25 мл) с получением *N*-(5-(3-циано-5-фторбензил)пиридин-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоксамида (0,198 г, 0,545 ммоль, 41%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком. ^{1}H ЯМР (500 МГц, трифторуксусная кислота-*d*) δ. 8,91-8,88 (м, 2H), 8,78 (д, *J*=9,5 Гц, 1H), 8,39 (д, *J*=4,0 Гц, 1H), 7,99-7,94 (м, 3H), 7,86 (д, *J*=8,5 Гц, 1H), 4,80 (с, 2H), 4,57 (с, 3H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 364,0 $[M+H]^+$.

Пример 43. Получение *N*-(5-(3-цианобензил)пиридин-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоксамида (43)



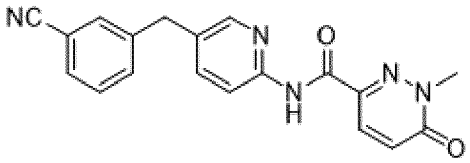
Стадия 1: Получение 3-((6-аминопиридин-3-ил)метил)бензонитрила



К раствору 3-(бромметил)бензонитрила (0,980 г, 5 ммоль), 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-амина (1,21 г, 5,5 ммоль), карбоната калия (1,38 г, 10 ммоль) в ацетонитриле (24 мл) и воде (6 мл) прибавляли [1,1′-

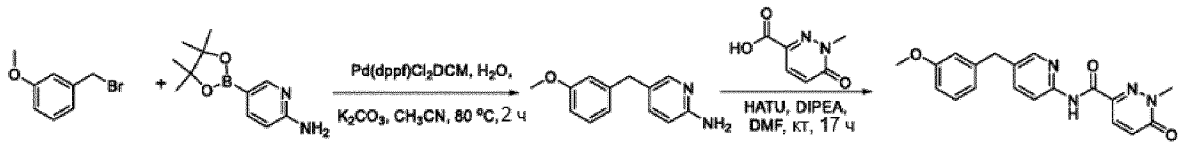
бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II)дихлорметан (0,408 г, 0,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (50 мл x 2), промывали солевым раствором (50 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, (дихлорметан: метанол=13/1) с получением 3-((6-аминопиридин-3-ил)метил)бензонитрила (0,900 г, 4,31 ммоль, 86,1%) в виде коричневой жидкости. ЖХМС (ИЭР) m/z: 210,1 $[M+H]^+$.

Стадия 2: Получение *N*-(5-(3-цианобензил)пиридин-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоксамида

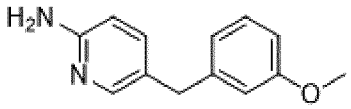


Раствор 1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоновой кислоты (0,100 г, 0,65 ммоль), 3-((6-аминопиридин-3-ил)метил)бензонитрила (0,163 г, 0,78 ммоль), 1-[*бис*(диметиламино)метилен]-*1H*-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиния 3-оксида гексафторфосфат (0,371 г, 0,975 моль) и *N, N*-диизопропилэтиламина (0,252 г, 1,95 ммоль) в *N, N*-диметилформамиде (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 17 ч. Неочищенный образец растворяли в минимальном количестве *N, N*-диметилформамида и очищали препаративной ВЭЖХ (колонка Boston C18 21*250 мм 10 мкм; ацетонитрил/0,01% водная трифторуксусная кислота) с получением *N*-(5-(3-цианобензил)пиридин-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоксамида (0,0738 г, 0,174 ммоль, 26,7%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, Диметилсульфоксид-d_6) δ 10,10 (с, 1H), 8,36 (д, *J*=2,0 Гц, 1H), 8,09 (д, *J*=8,5 Гц, 1H), 7,95 (д, *J*=9,7 Гц, 1H), 7,78 - 7,73 (м, 2H), 7,70 (д, *J*=7,6 Гц, 1H), 7,63 (д, *J*=7,9 Гц, 1H), 7,53 (т, *J*=7,7 Гц, 1H), 7,08 (д, *J*=9,7 Гц, 1H), 4,03 (с, 2H), 3,78 (с, 3H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 346,1 $[M+H]^+$.

Пример 44. Получение *N*-(5-(3-метоксибензил)пиридин-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоксамида (44)



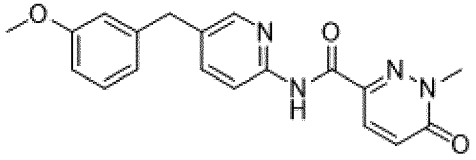
Стадия 1: Получение 5-(3-метоксибензил)пиридин-2-амина



К раствору 1-(бромметил)-3-метоксибензола (1,00 г, 5,00 ммоль), 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-амина (1,21 г, 5,50 ммоль), карбоната калия (1,38 г, 10,0 ммоль) в ацетонитриле (24 мл) и воде (6 мл) при комнатной температуре прибавляли [1,1′-*бис*(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II)дихлорметан (0,408 г,

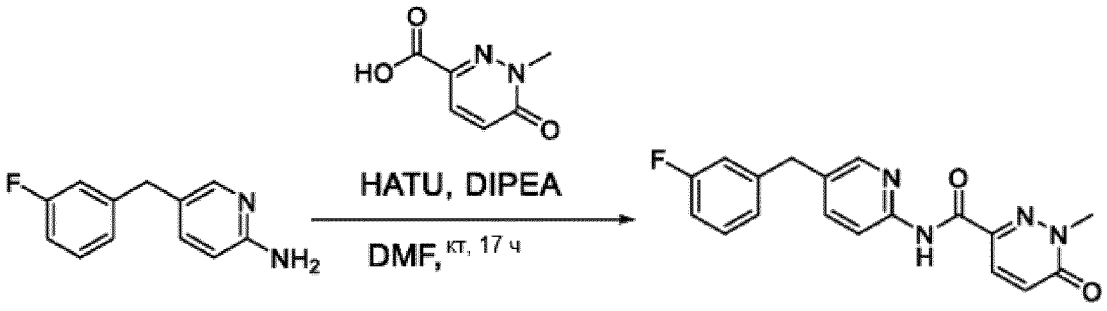
0,500 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (50 мл x 2), промывали солевым раствором (50 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, (дихлорметан/метанол=13/ 1) с выходом 5-(3-метоксибензил)пиридин-2-амина в виде коричневого масла (0,740 г, 3,46 ммоль, 69,2%). ЖХМС (ИЭР) m/z: 215,1 $[M+H]^+$.

Стадия 2: Получение *N*-(5-(3-метоксибензил)пиридин-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоксамида

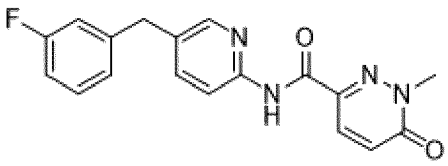


Раствор 1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоновой кислоты (0,100 г, 0,65 ммоль), 5-(3-метоксибензил)пиридин-2-амина (0,167 г, 0,78 ммоль), 1-[*бис*(диметиламино)метилен]-*1H*-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиния 3-оксида гексафторфосфат (0,371 г, 0,975 ммоль) и *N, N*-диизопропилэтиламина (0,252 г, 1,95 ммоль) в *N, N*-диметилформамиде (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Неочищенный образец растворяли в минимальном количестве *N, N*-диметилформамида и очищали препаративной ВЭЖХ (колонка Boston C18 21*250 мм 10 мкм; ацетонитрил/0,01% водная трифторуксусная кислота) с получением *N*-(5-(3-метоксибензил)пиридин-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоксамида (0,0787 г, 0,221 ммоль, 34%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (500 МГц, Диметилсульфоксид-d_6) δ 8,31 (с, 1H), 8,07 (д, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,94 (д, *J*=9,7 Гц, 1H), 7,73 (д, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,22 (т, *J*=7,8 Гц, 1H), 7,07 (д, *J*=9,7 Гц, 1H), 6,84 - 6,77 (м, 3H), 3,93 (с, 2H), 3,78 (с, 3H), 3,72 (с, 3H); ЖХМС (ИЭР) для m/z: 351,1 $[M+H]^+$.

Пример 45. Получение *N*-(5-(3-фторбензил)пиридин-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоксамида (45)

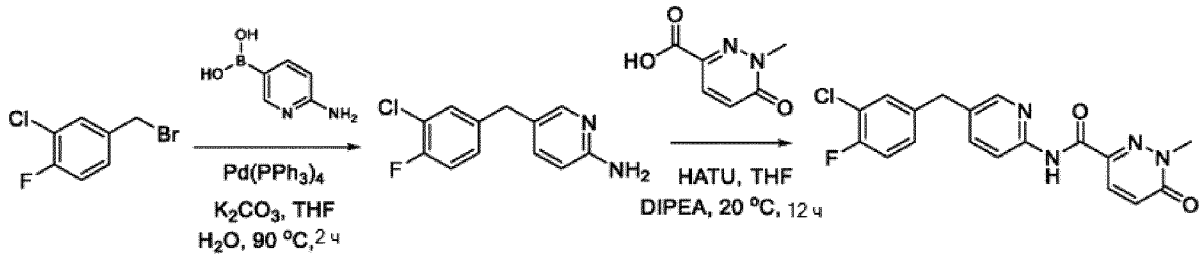


Стадия 1: Получение *N*-(5-(3-фторбензил)пиридин-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоксамида

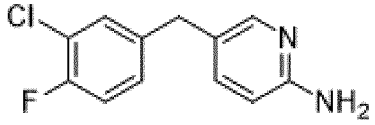


Синтез *N*-(5-(3-фторбензил)пиридин-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3- карбоксамида проводили, следуя синтетической методике, приведенной для **Примера 43**. Неочищенный образец растворяли в минимальном количестве *N, N*-диметилформамида и очищали препаративной ВЭЖХ (колонка Boston C18 21*250 мм 10 мкм; ацетонитрил/0,01% водная трифторуксусная кислота) с получением *N*-(5-(3-фторбензил)пиридин-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоксамида (0,0206 г, 0,06 ммоль, 14,3%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (500 МГц, Диметилсульфоксид-d_6) δ 10,21 (с, 1H), 8,34 (д, *J*=2,0 Гц, 1H), 8,08 (д, *J*=8,5 Гц, 1H), 7,95 (д, *J*=9,0 Гц, 1H), 7,78 (дд, *J*=8,5 Гц 2,0 Гц, 1H), 7,38-7,33 (м, 1H), 7,14-7,02 (м, 3H), 3,99 (с, 2H), 3,79 (с, 3H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 339,1 $[M+H]^+$.

Пример 46. Получение *N*-(5-(3-хлор-4-фторбензил)пиридин-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоксамида (46)

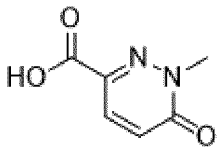


Стадия 1: Получение 5-(3-хлор-4-фторбензил)пиридин-2-амина



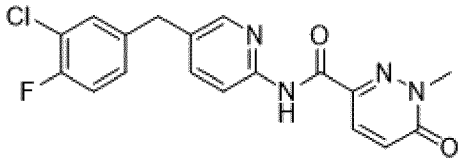
К раствору 4-(бромметил)-1-хлор-2-фторбензола (0,500 г, 2,25 ммоль), 6-аминопиридин-3-илбороновой кислоты (0,311 г, 2,25 ммоль), карбоната калия (0,621 г, 4,51 ммоль) в тетрагидрофуране (8 мл) и воде (2 мл) прибавляли тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (0,260 г, 0,225 ммоль) в атмосфере азота. Смесь нагревали до 90°C и перемешивали в течение 2 ч. Летучие фракции удаляли при пониженном давлении. Водный слой подкисляли до pH=1-3 с помощью 1 N раствора хлористого водорода и экстрагировали этилацетатом (50 мл). Затем водный слой доводили до pH=8-10 водным раствором гидрокарбоната натрия и экстрагировали дихлорметаном (50 мл x 2). Объединенные дихлорметановые слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением 5-(3-хлор-4-фторбензил)пиридин-2-амина в виде желтого масла (0,300 г, неочищенное); ЖХМС (ИЭР) m/z: 237,1 $[M+H]^+$. Использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 2: Получение 1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоновой кислоты



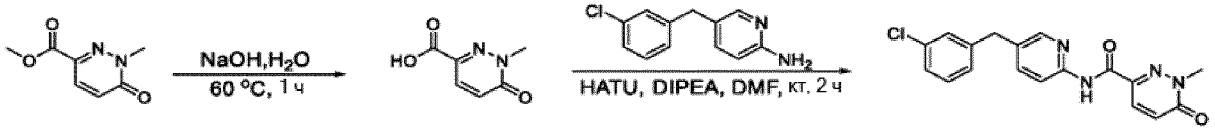
К раствору метил-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоксилата (0,200 г, 1,19 ммоль) в воде (1,5 мл) прибавляли гидроксид натрия (0,095 г, 2,38 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 60°C и перемешивали в течение 1 ч. Затем pH водного слоя доводили до pH=8-10 водным раствором гидрокарбоната натрия, и все летучие фракции удаляли, чтобы получить 1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоновую кислоту (0,130 г, неочищенная) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: 155,1 $[M+H]^+$. Его использовали на следующем этапе без дополнительной очистки.

Стадия 3: Получение *N*-(5-(3-хлор-4-фторбензил)пиридин-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоксамида

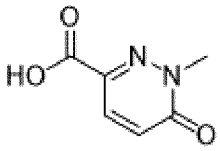


К раствору 1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоновой кислоты (0,130 г, 0,844 ммоль), *N, N*-диизопропилэтиламина (0,327 г, 2,53 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) при 20°C прибавляли 1-[*бис*(диметиламино)метилен]-*1H*-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиния 3-оксида гексафторфосфат (0,481 г, 1,23 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 20 минут до того, как прибавляли раствор 5-(3-хлор-4-фторбензил)пиридин-2-амина (0,199 г, 0,844 ммоль) в тетрагидрофуране (1,0 мл). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 16 ч. Летучие фракции удаляли при пониженном давлении, и данный остаток прибавляли к смеси дихлорметана (50 мл) и воды (50 мл). Органический слой отделяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали. Очистка препаративной ВЭЖХ дает *N*-(5-(3-хлор-4-фторбензил)пиридин-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоксамид в виде белого твердого вещества (0,0262 г, 0,070 ммоль, 8,3%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, Диметилсульфоксид-d_6) δ 10,14 (с, 1H), 8,34 (д, *J*=1,6 Гц, 1H), 8,08 (д, *J*=6,8 Гц, 1H), 7,95(д, *J*=7,6 Гц, 1H), 7,75-7,77 (м, 1H), 7,52-7,54 (м, 1H), 7,33-7,35 (м, 2H), 7,08 (д, *J*=8,0 Гц, 1H), 3,97 (с, 2H), 3,79 (с, 3H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 373,0 $[M+H]^+$.

Пример 47. Получение *N*-(5-(3-хлорбензил)пиридин-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоксамида (47)

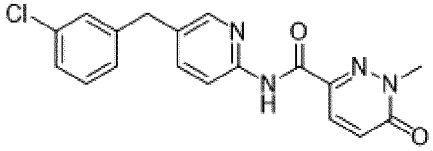


Стадия 1: Получение 1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоновой кислоты



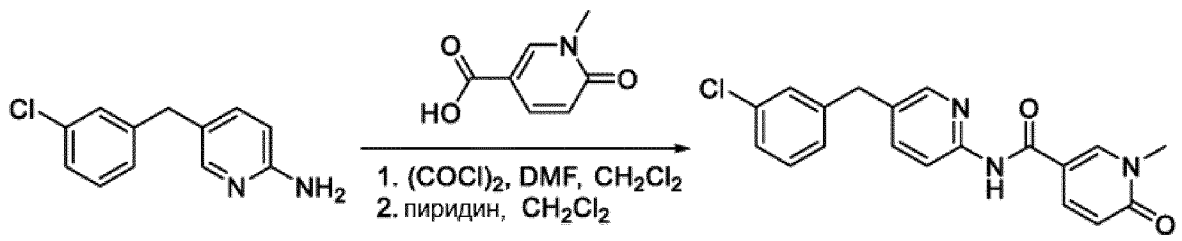
К раствору метил-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоксилата (0,100 г, 0,60 ммоль) в воде (1,2 мл) прибавляли гидроксид натрия (0,048 г, 1,20 ммоль). Смесь перемешивали при 60°C в течение 1 ч. После охлаждения до комнатной температуры, прибавляли соляную кислоту (1*N*, 1,2 мл), и водную фазу экстрагировали этилацетатом (20 мл x 5). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), сушили сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением 1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоновой кислоты (0,045 г, 0,29 ммоль, 48,7%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: 155,1 $[M+H]^+$. Использовали на следующей стадии непосредственно без дополнительной очистки.

Стадия 2: Получение *N*-(5-(3-хлорбензил)пиридин-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоксамида

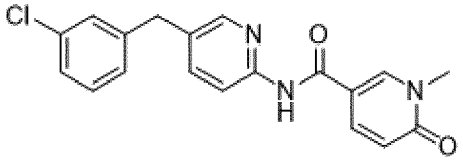


К перемешиваемому раствору 5-(3-хлорбензил)пиридин-2-амина (0,076 г, 0,35 ммоль), 1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоновой кислоты (0,045 г, 0,29 ммоль) и 1-[*бис*(диметиламино)метилен]-*1H*-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиния 3-оксида гексафторфосфат (0,133 г, 0,35 ммоль) в *N, N*-диметилформамиде (2,00 мл) прибавляли *N, N*-диизопропилэтиламин (0,112 г, 0,87 ммоль). После прибавления реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Неочищенный образец растворяли в минимальном количестве *N, N*-диметилформамида и очищали препаративной ВЭЖХ (Sunfire prep C18 10 мкм OBD 19*250 мм; подвижная фаза: [вода (0,05% трифторуксусная кислота)-ацетонитрил]; B%: 60%-88%, 15 минут) с получением *N*-(5-(3-хлорбензил)пиридин-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоксамида (0,010 г, 0,028 ммоль, 9,74%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (500 МГц, Диметилсульфоксид-d_6) δ 10,15 (с, 1H), 8,34 (д, *J*=1,7 Гц, 1H), 8,09 (д, *J*=8,5 Гц, 1H), 7,95 (д, *J*=9,7 Гц, 1H), 7,76 (дд, *J*=8,5, 2,1 Гц, 1H), 7,44 - 7,31 (м, 2H), 7,26 (дд, *J*=16,1, 7,9 Гц, 2H), 7,08 (д, *J*=9,7 Гц, 1H), 3,98 (с, 2H), 3,79 (с, 3H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 355,0 $[M+H]^+$.

Пример 48. Получение *N*-(5-(3-хлорбензил)пиридин-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамида (48)

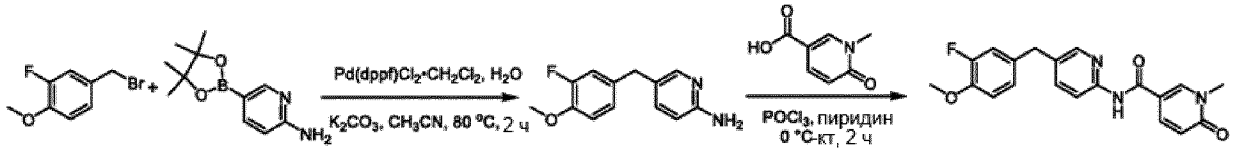


Стадия 1: Получение *N*-(5-(3-хлорбензил)пиридин-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамида

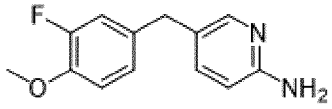


К раствору 1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (0,153 г, 1 ммоль) в дихлорметане (30 мл) при 0°C по каплям прибавляли *N, N*-диметилформамид (2 капли) и оксалилхлорид (0,635 г, 5 ммоль). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры более 2 ч до того, как ее концентрировали. Неочищенное твердое вещество растворяли в дихлорметане (5 мл) и прибавляли к раствору 5-(3-хлорбензил)пиридин-2-амина (0,262 г, 1,2 ммоль) в пиридине (6 мл) при 0 °C. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры более 2 ч. Реакционную смесь выливали в ледяную воду и экстрагировали этилацетатом (50 мл x 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (60 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный образец растворяли в минимальном количестве *N, N*-диметилформамиде и очищали препаративной ВЭЖХ (Sunfire prep C18 10 мкм OBD 19*250 мм; подвижная фаза: [вода (0,05% трифторуксусная кислота)-ацетонитрил]; B%: 60%-88%, 15 минут) с выходом *N*-(5-(3-хлорбензил)пиридин-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамида в виде белого твердого вещества (0,046 г, 0,13 ммоль, 13%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, Диметилсульфоксид-d_6) δ 10,59 (с, 1H), 8,67 (д, *J*=2,6 Гц, 1H), 8,31 (д, *J*=2,1 Гц, 1H), 8,04 (д, *J*=8,8 Гц, 1H), 7,98 (дд, *J*=4,8 Гц, 4,8 Гц, 1H), 7,72 (дд, *J*=8,6, 2,3 Гц, 1H), 7,35 (т, *J*=6,0 Гц, 2H), 7,28-7,23 (м, 2H), 6,43 (д, *J*=9,5 Гц, 1H), 3,97 (с, 2H), 3,50 (с, 3H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 354,1 $[M+H]^+$.

Пример 49. Получение *N*-(5-(3-фтор-4-метоксибензил)пиридин-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамида (49)



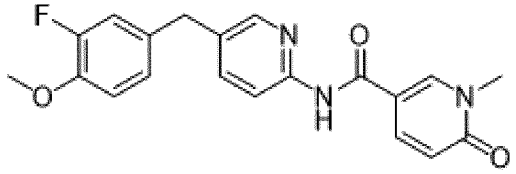
Стадия 1: Получение 5-(3-фтор-4-метоксибензил)пиридин-2-амина



К раствору 4-(бромметил)-2-фтор-1-метоксибензола (0,767 г, 3,50 ммоль), 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-амина (0,847 г, 3,68 ммоль), карбоната калия (0,966 г, 7,00 ммоль) в ацетонитриле (17 мл) и воде (4,2 мл) прибавляли [1,1′-*бис*(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II)дихлорметан (0,286 г, 0,35 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 3 ч до того, как ее фильтровали и

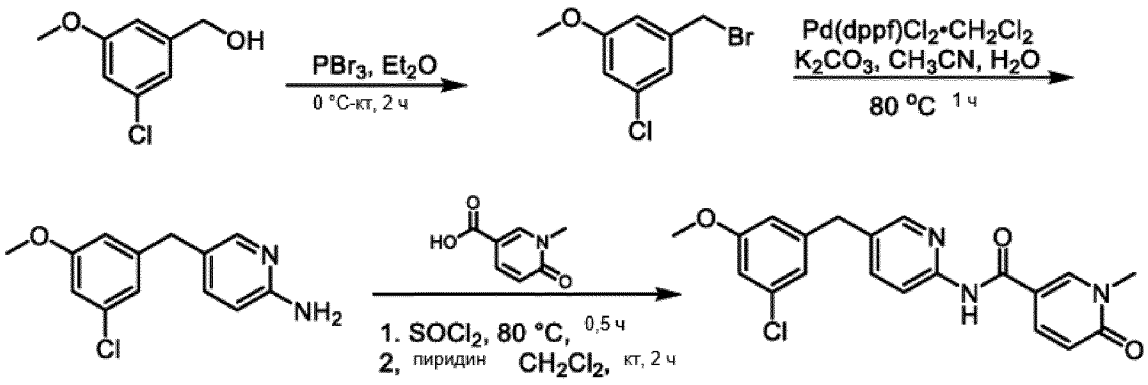
экстрагировали этилацетатом (80 мл x 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (80 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, петролейный эфир/этилацетат=2/3) с получением 5-(3-фтор-4-метоксибензил)пиридин-2-амина в виде коричневого масла (0,380 г, 1,27 ммоль, 36,4%); ЖХМС (ИЭР) m/z: 233,2 $[M+H]^+$.

Стадия 2: Получение *N*-(5-(3-фтор-4-метоксибензил)пиридин-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамида

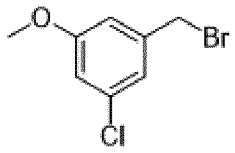


К раствору 1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (0,086 г, 0,56 ммоль) и 5-(3-фтор-4-метоксибензил)пиридин-2-амина (0,130 г, 0,56 ммоль) в пиридине (4,3 мл) при 0°C прибавляли оксихлорид фосфора (V) (0,257 г, 1,68 ммоль). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры более 2 ч. Реакционную смесь выливали в ледяную воду и экстрагировали этилацетатом (30 мл x 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (30 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный образец растворяли в минимальном количестве *N, N*-диметилформамида и очищали препаративной ВЭЖХ (колонка Boston C18 21*250 мм 10 мкм; ацетонитрил/0,01% водная трифторуксусная кислота) с получением *N*-(5-(3-фтор-4-метоксибензил)пиридин-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамида (0,0058 г, 0,0123 ммоль, 2,2%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, Диметилсульфоксид-d_6) δ 10,52 (с, 1H), 8,66 (д, *J*=2,6 Гц, 1H), 8,27 (д, *J*=2,1 Гц, 1H), 8,04 (д, *J*=8,5 Гц, 1H), 7,98 (дд, *J*=9,5, 2,6 Гц, 1H), 7,66 (дд, *J*=8,6, 2,3 Гц, 1H), 7,14 - 7,07 (м, 2H), 7,02 (д, *J*=8,5 Гц, 1H), 6,43 (д, *J*=9,5 Гц, 1H), 3,88 (с, 2H), 3,79 (с, 3H), 3,50 (с, 3H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 368,2 $[M+H]^+$.

Пример 50. Получение *N*-(5-(3-хлор-5-метоксибензил)пиридин-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамида (50)

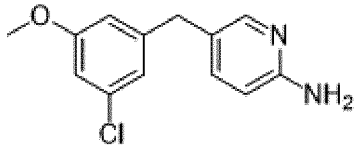


Стадия 1: Получение 1-(бромметил)-3-хлор-5-метоксибензола



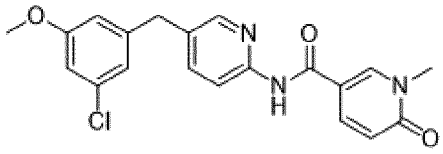
К раствору (3-хлор-5-метоксифенил)метанола (2,0 г, 11,6 ммоль) в диэтиловом эфире (20 мл) при 0°C прибавляли трибромид фосфора (0,5 мл). Смесь перемешивали в течение 2 ч при 0 °C. Реакционную смесь выливали в насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия (150 мл) и экстрагировали этилацетатом (200 мл x 2). Объединенные органические фазы сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением 1-(бромметил)-3-хлор-5-метоксибензола (2,15 г, 9,16 ммоль, 79%) в виде светло-желтого твердого вещества. Использовали на следующей стадии непосредственно без дополнительной очистки.

Стадия 2: Получение 5-(3-хлор-5-метоксибензил)пиридин-2-амина



Синтез 5-(3-хлор-5-метоксибензил)пиридин-2-амина следуя методике, аналогичной для **Примера 23** с выходом 5-(3-хлор-5-метоксибензил)пиридин-2-амина (1,1 г, 4,40 ммоль, 79%) в виде оранжевого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: 249,1 $[M+H]^+$.

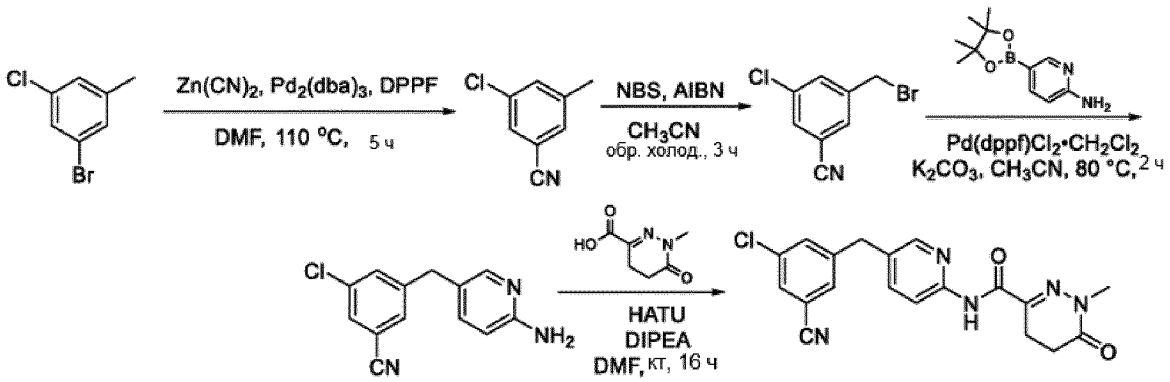
Стадия 3: Получение *N*-(5-(3-хлор-5-метоксибензил)пиридин-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамида



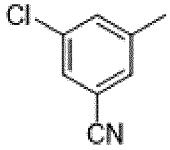
Раствор 1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (0,200 г, 1,3 ммоль) в тионилхлориде (15 мл) перемешивали при 80°C в течение 1 ч. Когда суспензия стала прозрачной, летучие фракции удаляли при пониженном давлении. Неочищенный остаток растворяли в дихлорметане (5 мл) и медленно прибавляли к раствору 5-(3-хлор-5-метоксибензил)пиридин-2-амина (0,248 г, 1,0 ммоль) и пиридина (0,240 г, 3,0 ммоль) в дихлорметане (5 мл) при 0 °C. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение дополнительных 2 ч. Смесь выливали в воду и экстрагировали дихлорметаном (50 мл x 2). Объединенные органические фазы концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, 10% метанол в этилацетате) с получением 250 мг коричневого масла. Неочищенный образец растворяли в минимальном количестве *N, N*-диметилформамида и очищали препаративной ВЭЖХ (колонка Boston C18 21*250 мм 10 мкм. Подвижная фаза представляла собой ацетонитрил/10 мМ раствор ацетата аммония) с получением *N*-(5-(3-хлор-5-метоксибензил)пиридин-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамида (0,148 г, 0,386 ммоль, 38,6%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (500 МГц, Диметилсульфоксид-d_6) δ. 10,59 (с, 1H), 8,67 (д, *J*=2,5

Гц, 1H), 8,32 (д, *J*=2,0 Гц, 1H), 8,04 (д, *J*=8,5 Гц, 1H), 7,98 (дд, *J*=3,0, 9,5 Гц, 1H), 7,73 (дд, *J*=2,5, 8,5 Гц, 1H), 6,90-6,84 (м, 3H), 6,43 (д, *J*=9,5 Гц, 1H), 3,92 (с, 2H), 3,75 (с, 3H), 3,50 (с, 3H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 384,1 $[M+H]^+$.

Пример 51. Получение *N*-(5-(3-хлор-5-цианобензил)пиридин-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамид (51)

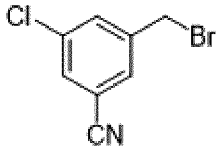


Стадия 1: Получение 3-хлор-5-метилбензонитрила



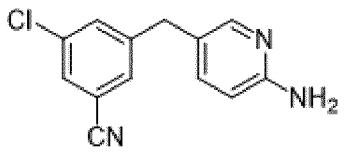
Смесь 1-бром-3-хлор-5-метилбензола (2,0 г, 10,0 ммоль), цианида цинка (0,700 г, 6,0 ммоль), 1,1′-ферроцендиил-*бис*(дифенилфосфина) (1,1 г, 2,0 ммоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладия(0) (0,900 г, 1,0 ммоль) в *N, N*-диметилформамиде (15 мл) перемешивали при 110°C в атмосфере азота в течение 5 ч. Реакционную смесь выливали в воду, и водный слой экстрагировали этилацетатом (200 мл x 2). Объединенные органические фазы концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, петролейный эфир/этилацетат=60/1) с получением 3-хлор-5-метилбензонитрила (1,4 г, 9,2 ммоль, 92%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-*d*) δ. 7,46 (с, 1H), 7,42 (с, 1H), 7,37 (м, 1H), 2,40 (с, 3H).

Стадия 2: Получение 3-(бромметил)-5-хлорбензонитрила



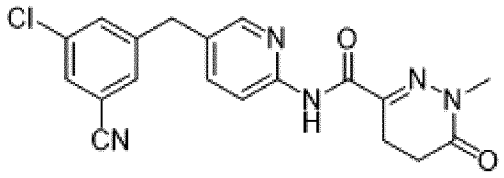
Синтез 3-(бромметил)-5-хлорбензонитрила проводили, следуя методике, аналогичной указанной для **Примера 25**. Продукт 3-(бромметил)-5-хлорбензонитрила (0,800 г, 3,47 ммоль, 48%) получали в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-*d*) δ. 7,64 (м, 1H), 7,59 (м, 2H), 4,44 (с, 2H).

Стадия 3: Получение 3-((6-аминопиридин-3-ил)метил)-5-хлорбензонитрила



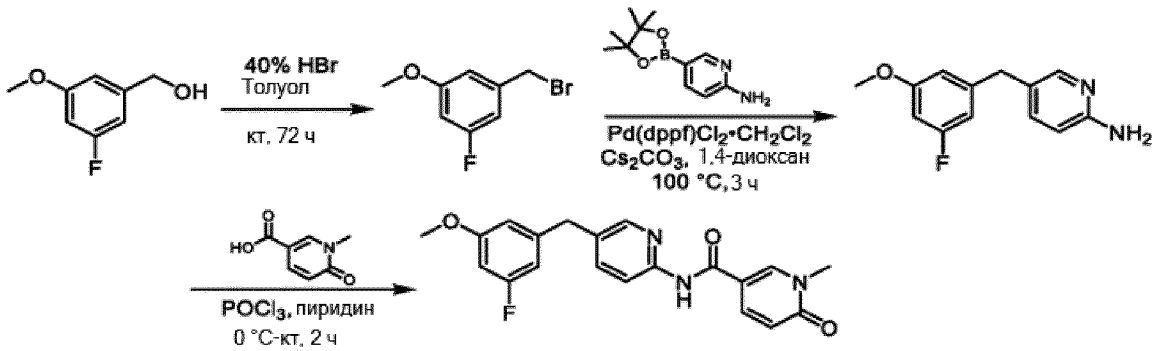
Синтез 3-((6-аминопиридин-3-ил)метил)-5-хлорбензонитрила проводили, следуя методике, аналогичной **Примеру 23**. Продукт 3-((6-аминопиридин-3-ил)метил)-5-хлорбензонитрила (0,190 г, чистота 56%; 260 мг, чистота 79%) получали в виде желтого масла. ЖХМС (ИЭР) m/z: 244,1 $[M+H]^+$.

Стадия 4: Получение *N*-(5-(3-хлор-5-цианобензил)пиридин-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида

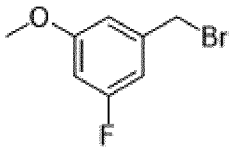


Раствор 3-((6-аминопиридин-3-ил)метил)-5-хлорбензонитрила (0,190 г (чистота 56%), 0,43 ммоль), 1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоновой кислоты (0,122 г, 0,78 ммоль), 1-[*бис*(диметиламино)метилен]-*1H*-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиния 3-оксида гексафторфосфата (0,445 г, 1,17 ммоль), *N, N*-диизопропилэтиламина (0,302 г, 2,34 ммоль) в *N, N*-диметилформамиде (5 мл) перемешивали при комнатной температуре 16 ч. Смесь выливали в воду. Образовавшийся осадок собирали фильтрованием и очищали хиральной препаративной ВЭЖХ с получением соединения *N*-(5-(3-хлор-5-цианобензил)пиридин-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида (0,0794 г, 0,208 ммоль, 45%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (500 МГц, Диметилсульфоксид-d_6) δ. 9,73 (с, 1H), 8,35 (д, *J*=2,0 Гц, 1H), 8,04 (д, *J*=8,5 Гц, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,80-7,76 (м, 3H), 4,02 (с, 2H), 3,36 (с, 3H), 2,85 (т, *J*=8,5 Гц, 2H), 2,52 (т, *J*=8,5 Гц, 2H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 382,0 $[M+H]^+$.

Пример 52. Получение *N*-(5-(3-фтор-5-метоксибензил)пиридин-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамида (52)

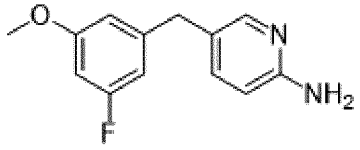


Стадия 1: Получение 1-(бромметил)-3-фтор-5-метоксибензола



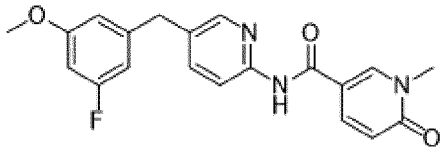
Раствор (3-фтор-5-метоксифенил)метанола (1,5 г, 6,88 ммоль), 40% бромистый водород (6 мл) и толуола (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 3 дней. Реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали этилацетатом (160 мл x 3). Объединенные органические фазы концентрировали. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, петролейный эфир/этилацетат=16/1) с получением 1-(бромметил)-3-фтор-5-метоксибензола (1,7 г, 5,57 ммоль, 81%) в виде светло-желтого масла. ^{1}H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-*d*) δ 6,74-6,71 (м, 2H), 6,58-6,55 (м, 1H), 4,42 (с, 2H), 3,82 (с, 3H).

Стадия 2: Получение 5-(3-фтор-5-метоксибензил)пиридин-2-амина



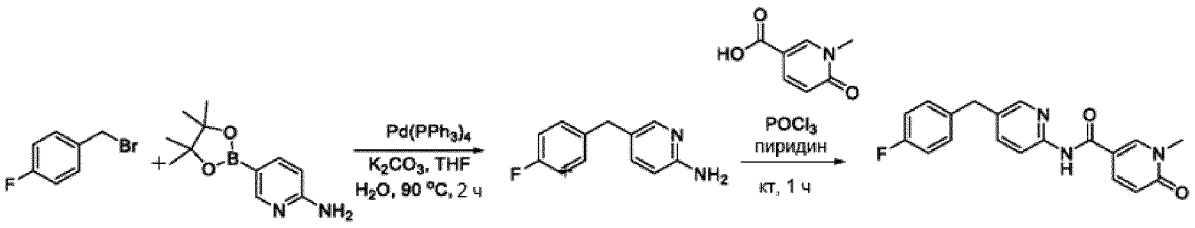
Синтез 5-(3-фтор-5-метоксибензил)пиридин-2-амина проводили, следуя методике, аналогичной указанной для **Примера 25**. Продукт 5-(3-фтор-5-метоксибензил)пиридин-2-амина (0,600 г, 2,57 ммоль, 70%) получали в виде коричневого масла. ЖХМС (ИЭР) m/z: 233,1 $[M+H]^+$.

Стадия 3: Получение *N*-(5-(3-фтор-5-метоксибензил)пиридин-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамида

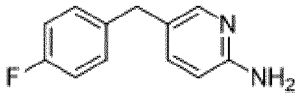


Синтез *N*-(5-(3-фтор-5-метоксибензил)пиридин-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамида проводили, следуя методике, аналогичной указанной для **Примера 25**. Неочищенный образец растворяли в минимальном количестве *N, N*-диметилформамида и очищали препаративной ВЭЖХ (колонка Boston C18 21*250 мм 10 мкм. Подвижная фаза представляла собой ацетонитрил/10 мМ раствор ацетата аммония) с получением *N*-(5-(3-фтор-5-метоксибензил)пиридин-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамида (0,0704 г, 0,191 ммоль, 12,8%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (500 МГц, Диметилсульфоксид-d_6) δ 10,60 (с, 1H), 8,67 (с, 1H), 8,31 (д, *J*=2,5 Гц, 1H), 8,04-7,97 (м, 2H), 7,73 (д, *J*=8,0 Гц, 1H), 6,71-6,68 (м, 3H), 6,43 (д, *J*=9,5 Гц, 1H), 3,92 (с, 2H), 3,74 (с, 3H), 3,50 (с, 3H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 368,2 $[M+H]^+$.

Пример 53. Получение *N*-(5-(4-фторбензил)пиридин-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамида (53)

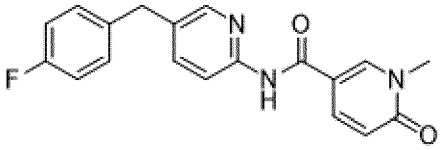


Стадия 1: Получение 5-(4-фторбензил)пиридин-2-амина



К раствору 1-(бромметил)-4-фторбензола (3,0 г, 16,0 ммоль), 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-амина (3,51 г, 16,0 ммоль), карбоната калия (4,4 г, 31,9 ммоль) в тетрагидрофуране (48 мл) и воде (12 мл) прибавляли тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (1,84 г, 1,60 ммоль) в атмосфере азота. Реакционную смесь нагревали до 90°C и перемешивали в течение 2 ч. Летучие фракции удаляли при пониженном давлении. Водный слой подкисляли до pH=1-3 с помощью 1 N раствора хлористого водорода и экстрагировали этилацетатом (50 мл). Затем водный слой доводили до pH=8-10 водным раствором гидрокарбоната натрия и экстрагировали дихлорметаном (50 мл x 2). Объединенные дихлорметановые слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Очистка колоночной хроматографии (силикагель, петролейный эфир/этилацетат=1/1) дает 5-(4-фторбензил)пиридин-2-амин (1,8 г, 8,96 ммоль, 56%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: 203,1 $[M+H]^+$.

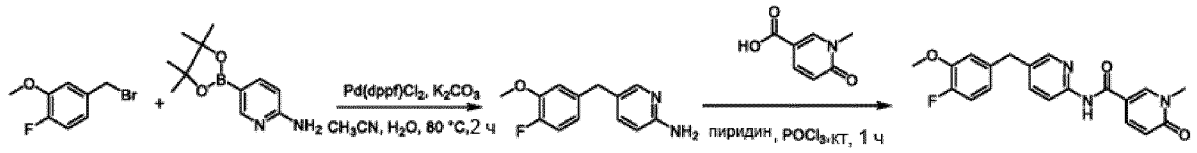
Стадия 2: Получение *N*-(5-(4-фторбензил)пиридин-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамида



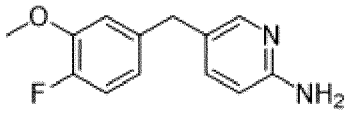
К раствору 1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (0,200 г, 1,31 ммоль), 5-(4-фторбензил)пиридин-2-амина (0,264 г, 1,31 ммоль) в пиридине (8 мл) при 20°C прибавляли оксихлорид фосфора (V) (0,595 г, 3,921 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении и неочищенное твердое вещество растворяли в дихлорметане (10,0 мл) и прибавляли к смеси дихлорметана (50 мл) и воды (50 мл). Органический слой собирали, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный образец растворяли в минимальном количестве *N, N*-диметилформамида и очищали препаративной ВЭЖХ (колонка Boston C18 21*250 мм 10 мкм; ацетонитрил/0,01% водная трифторуксусная кислота) с получением *N*-(5-(4-фторбензил)пиридин-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамида в виде светло-желтого твердого вещества (0,170 г, 0,503 ммоль, 38,4%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, Диметилсульфоксид-d_6) δ 10,62 (с, 1H), 8,67 (с, 1H), 8,29 (с, 1H), 8,02 (д, *J*=8 Гц, 1H), 7,98 (д, *J*=9,5 Гц, 1H), 7,71 (д, *J*=8,5 Гц, 1H), 7,30 (т,

J=6 Гц, 2H), 7,12 (т, *J*=8,3 Гц, 2H), 6,44 (т, *J*=9,5 Гц, 2H), 3,95 (с, 2H), 3,50 (с, 3H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 338,1 $[M+H]^+$.

Пример 54. Получение *N*-(5-(4-фтор-3-метоксибензил)пиридин-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамида (54)

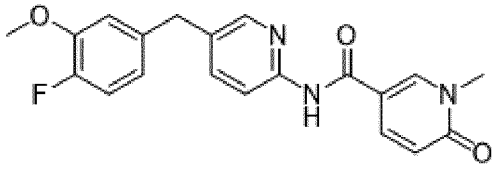


Стадия 1: Получение 5-(4-фтор-3-метоксибензил)пиридин-2-амина



Смесь 4-(бромметил)-1-фтор-2-метоксибензола (0,5 г, 2,29 ммоль), 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-амина (0,56 г, 2,52 ммоль), карбоната калия (0,63 г, 4,59 ммоль) и [1,1′-*бис*(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) (0,19 г, 0,23 ммоль) в ацетонитриле (20,0 мл) и воде (5,00 мл) перемешивали при 80°C в атмосфере азота в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, и данный остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, петролейный эфир/этилацетат=1/1) с получением 5-(4-фтор-3-метоксибензил)пиридин-2-амина (0,30 г, 1,29 ммоль, 56,3%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: 233,1 $[M+H]^+$.

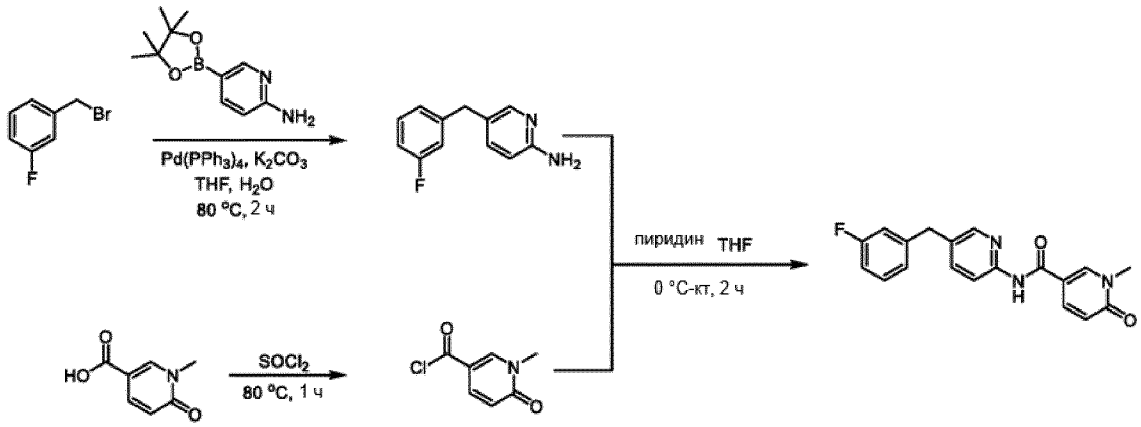
Стадия 2: Получение *N*-(5-(4-фтор-3-метоксибензил)пиридин-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамида



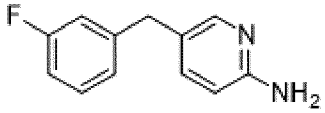
К раствору 5-(4-фтор-3-метоксибензил)пиридин-2-амина (0,20 г, 0,86 ммоль), 1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (0,15 г, 0,95 ммоль) в пиридине (4,0 мл) по каплям прибавляли оксихлорид фосфора (V) (0,0681 г, 0,86 ммоль) при 0 °C. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь погасили водой (20 мл), и водный слой экстрагировали этилацетатом (20 мл). Объединенные органические слои промывали водой (10 мл x 2) и солевым раствором (10 мл x 2), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный образец растворяли в минимальном количестве *N, N*-диметилформамида и очищали препаративной ВЭЖХ (колонка Boston C18 21*250 мм 10 мкм; ацетонитрил/0,01% водная трифторуксусная кислота) с получением *N*-(5-(4-фтор-3-метоксибензил)пиридин-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамида (0,0324 г, 0,09 ммоль, 10,5%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (500 МГц,

Диметилсульфоксид-d_6) δ 10,55 (с, 1H), 8,66 (д, *J*=2,6 Гц, 1H), 8,30 (д, *J*=2,6 Гц, 1H), 8,07 - 7,92 (м, 2H), 7,70 (дд, *J*=8,6, 2,3 Гц, 1H), 7,17 - 7,02 (м, 2H), 6,83 - 6,71 (м, 1H), 6,43 (д, *J*=9,5 Гц, 1H), 3,92 (с, 2H), 3,82 (с, 3H), 3,50 (с, 3H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 368,2 $[M+H]^+$.

Пример 55. Получение *N*-(5-(3-фторбензил)пиридин-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамида (55)

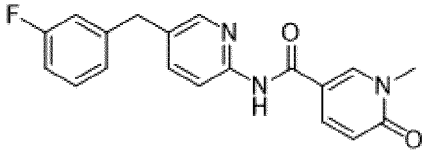


Стадия 1: Получение 5-(3-фторбензил)пиридин-2-амина



К раствору 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-амина (5,0 г, 22,72 ммоль) в тетрагидрофуране (75 мл) и воде (19 мл) при комнатной температуре прибавляли 1-(бромметил)-3-фторбензол (4,30 г, 22,7 ммоль), тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (2,63 г, 2,27 ммоль) и карбонат калия (6,27 г, 45,4 ммоль) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч, затем охлаждали до комнатной температуры и разбавляли водой (100 мл). Летучие фракции удаляли при пониженном давлении. Водный слой подкисляли до pH=2-3 с помощью 4 N соляной кислоты и экстрагировали этилацетатом (80 мл x 2). Затем водный слой доводили до pH=9-10 водным раствором карбоната натрия и экстрагировали дихлорметаном (80 мл x 2). Объединенные дихлорметановые слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением 5-(3-фторбензил)пиридин-2-амина (4,4 г, 21,8 ммоль, 95,7%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: 203,2 $[M+H]^+$.

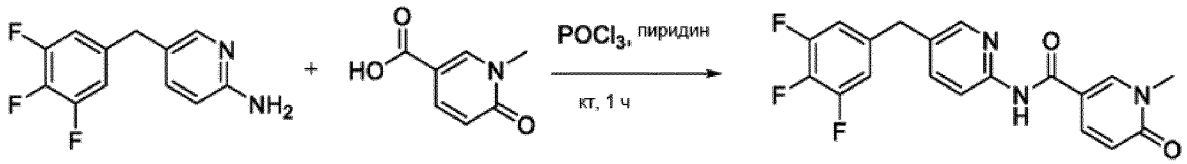
Стадия 2: Получение *N*-(5-(3-фторбензил)пиридин-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамида



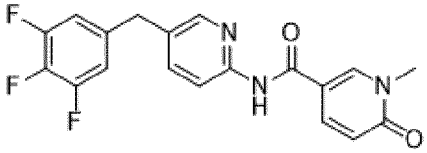
Суспензию 1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (6,00 г, 39,2 ммоль) в тионилхлориде (30 мл) нагревали до 80°C в течение 1 ч. После концентрирования и сушки в вакууме остаток растворяли в сухом тетрагидрофуране (60 мл). Данный раствор

по каплям прибавляли к смеси 5-(3-фторбензил)пиридин-2-амина (6,00 г, 30,2 ммоль) и пиридина (7,20 мл, 90,5 ммоль) в сухом тетрагидрофуране (60 мл) при 0°C более 15 минут. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. Белый твердый осадок собирали фильтрованием, и осадок на фильтре промывали этанолом (60 мл) и *трет*-бутилметиловым эфиром (60 мл). Фильтрат концентрировали, и полученное твердое вещество промывали этанолом (60 мл) и *трет*-бутилметиловым эфиром (60 мл). Объединяли твердые вещества сушили в вакууме с получением неочищенного *N*-(5-(3-фторбензил)пиридин-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамида (7,3 г). Неочищенный материал (7,3 г) растворяли в этаноле (1,10 л) при 80 °C. После фильтрации фильтрат концентрировали до около 300 мл и охлаждали до комнатной температуры. Твердое вещество собирали фильтрацией, и осадок на фильтре промывали этанолом (50 мл) и *трет*-бутилметиловым эфиром (50 мл). Белое твердое вещество сушили в вакууме с получением *N*-(5-(3-фторбензил)пиридин-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамида (5,05 г, 15,0 ммоль, 49,7%). ^{1}H ЯМР (500 МГц, Диметилсульфоксид-d_6) δ 11,47 (с, 1H), 8,91 (д, *J*=2,4 Гц, 1H), 8,36 (д, *J*=1,8 Гц, 1H), 8,12 (д, *J*=8,7 Гц, 1H), 8,06 - 7,94 (м, 2H), 7,42 - 7,28 (м, 1H), 7,14 (т, *J*=8,6 Гц, 2H), 7,05 (дд, *J*=9,0, 2,0 Гц, 1H), 6,47 (д, *J*=9,6 Гц, 1H), 4,04 (с, 2H), 3,52 (с, 3H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 338,0 $[M+H]^+$.

Пример 56. Получение 1-метил-6-оксо-*N*-(5-(3,4,5-трифторбензил)пиридин-2-ил)-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамида (56)



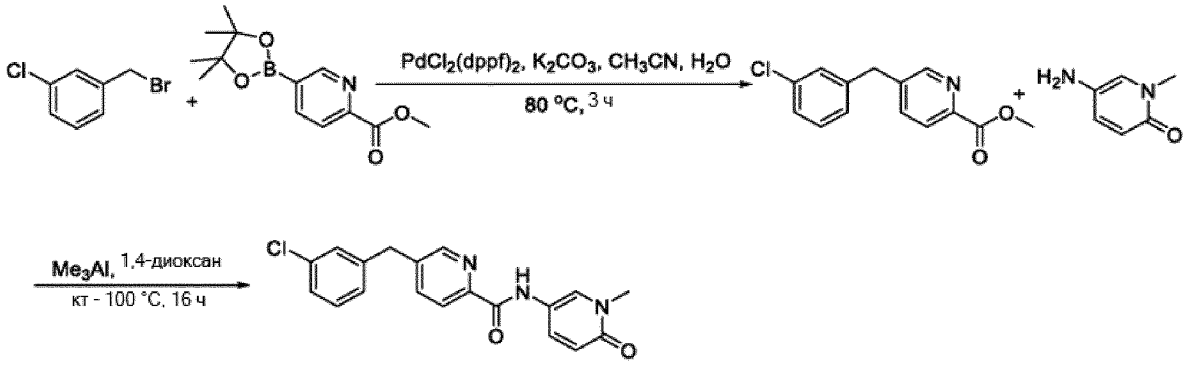
Стадия 1: Получение 1-метил-6-оксо-*N*-(5-(3,4,5-трифторбензил)пиридин-2-ил)-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамида



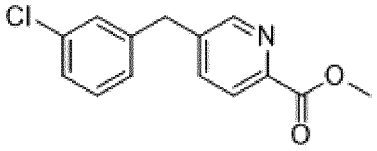
К раствору 1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (0,100 г, 0,653 ммоль), 5-(3,4,5-трифторбензил)пиридин-2-амина (0,155 г, 0,653 ммоль) в пиридине (4 мл) при 20°C прибавляли оксихлорид фосфора (V) (0,297 г, 1,96 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении, и твердое вещество растворяли в дихлорметане (10,0 мл). Полученный раствор прибавляли к смеси дихлорметана (50 мл) и воды (50 мл). Органический слой собирали, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный образец растворяли в минимальном количестве *N, N*-диметилформамида и очищали препаративной ВЭЖХ (колонка Boston C18 21*250 мм 10 мкм; ацетонитрил/0,01% водная трифторуксусная кислота) с получением 1-метил-6-оксо-

N-(5-(3,4,5-трифторбензил)пиридин-2-ил)-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамида в виде светло-желтого твердого вещества (0,0286 г, ммоль, 0,078 ммоль, 12%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, Диметилсульфоксид-d_6) δ 10,56 (с, 1H), 8,67 (д, *J*=2,5 Гц, 1H), 8,32 (д, *J*=2 Гц, 1H), 7,97-8,06 (м, 2H), 7,71-7,73 (м, 1H), 7,27-7,30 (м, 2H), 6,42-6,44 (д, *J*=10 Гц, 1H), 3,95 (с, 2H), 3,50 (с, 3H). ЖХМС (ИЭР) m/z: 374,0 $[M+H]^+$.

Пример 57. Получение 5-(3-хлорбензил)-*N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)пиколинамида (57)

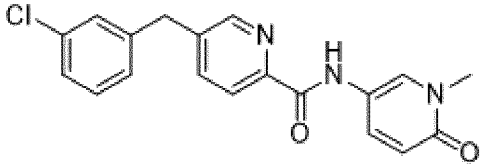


Стадия 1: Получение метил-5-(3-хлорбензил)пиколината



К раствору 1-(бромметил)-3-хлорбензола (1,56 г, 7,60 ммоль) в ацетонитриле (80,0 мл) и воде (20 мл) при комнатной температуре прибавляли карбонат калия (2,10 г, 15,2 ммоль), [1,1′-*бис*(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (0,434 г, 0,532 ммоль) и метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиколинат (2,0 г, 7,60 ммоль) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 3 ч, охлаждали до комнатной температуры и разбавляли водой (200 мл). Водный слой экстрагировали этилацетатом (80 мл × 3). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, этилацетат/петролейный эфир =1/3) с получением метил-5-(3-хлорбензил)пиколината (1,3 г, 4,97 ммоль, 65,4%) в виде коричневого масла. ЖХМС (ИЭР) m/z: 262,1 $[M+H]^+$.

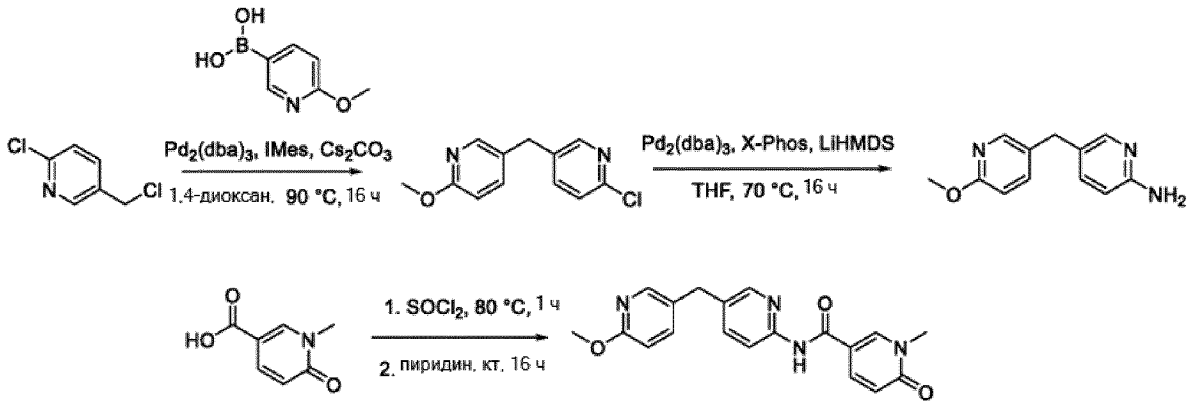
Стадия 2: Получение (5-(3-хлорбензил)-*N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)пиколинамида



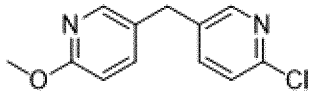
К раствору 5-амино-1-метилпиридин-2(1H)-она (0,200 г, 1,66 ммоль) в безводном 1,4-диоксане (8 мл) прибавляли триметилалюминий (0,81 мл, 1,62 ммоль, 2 *M* в толуоле) в

атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч до того, как прибавляли метил-5-(3-хлорбензил)пиколинат (0,106 г, 0,404 ммоль) в 1,4-диоксане (3,0 мл) и перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и погасили водой (100 мл). Водный слой экстрагировали этилацетатом (50 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный образец растворяли в минимальном количестве *N, N*-диметилформамиде и очищали препаративной ВЭЖХ (Sunfire prep C18 10 мкм OBD 19*250 мм; подвижная фаза: [вода (0,05% трифторуксусная кислота)-ацетонитрил]; B%: 60%-88%, 15 минут) с получением (5-(3-хлорбензил)-*N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)пиколинамида (0,101 г, 0,285 ммоль, 70,5%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (500 МГц, Диметилсульфоксид-d_6) δ 10,47 (с, 1H), 8,67 (с, 1H), 8,34 (д, *J*=2,5 Гц, 1H), 8,04 (д, *J*=8,5 Гц, 1H), 7,90 (дд, *J*=8,0, 2,0 Гц, 1H), 7,77 (дд, *J*=9,5, 3,0 Гц, 1H), 7,40 (с, 1H), 7,35 (т, *J*=7,5 Гц, 1H), 7,30-7,27 (м, 2H), 6,42 (д, *J*=9,0 Гц, 1H), 4,12 (с, 2H), 3,44 (с, 3H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 354,1 $[M+H]^+$.

Пример 58. Получение *N*-(5-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамида (58)

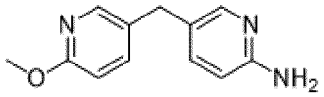


Стадия 1: Получение 2-хлор-5-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)пиридина



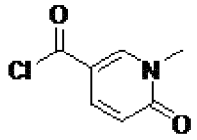
Из смеси 2-хлор-5-(хлорметил)пиридина (1 г, 6,21 ммоль), 6-метоксипиридин-3-илбороновой кислоты (1,12 г, 7,45 ммоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладия(0) (0,28 г, 0,31 ммоль), 1,3-*бис*(2,4,6-триметилфенил)имидазолия хлорида (0,21 г, 0,62 ммоль) и карбоната цезия (4 г, 12,42 ммоль) в 1,4-диоксане (50 мл) откачали воздух, и наполнили аргоном (3 х) и перемешивали при 90°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали, разбавляли этилацетатом (30 мл), фильтровали через слой силикагеля и концентрировали. Остаток очищали Combi-Flash (Biotage, 40 г силикагель, элюировали этилацетатом в петролейном эфире от 20% до 30%) с получением 2-хлор-5-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)пиридина (0,85 г, 3,63 ммоль, 58,6%) в виде желтого масла. ЖХМС (ИЭР) m/z: 235,1 $[M+H]^+$.

Стадия 2: Получение 5-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)пиридин-2-амина



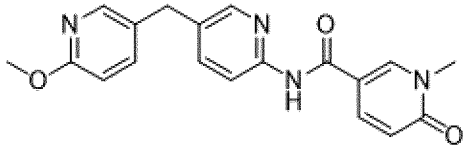
Из раствора 2-хлор-5-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)пиридина (0,5 г, 2,13 ммоль) в сухом -тетрагидрофуране (20 мл) откачали воздух и наполнили азотом (2 х), и загружали в него трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (0,19 г, 0,21 ммоль), X-Phos (0,2 г, 0,42 ммоль) и 1 *М* раствор *бис*(триметилсилил)амида лития в тетрагидрофуране (6,4 мл, 6,4 ммоль). Из смеси снова откачивали воздух и снова наполняли азотом (2 раза) и перемешивали при 70°С в течение 16 ч. Летучие фракции концентрировали, а неочищенный остаток очищали Combi-Flash (Biotage, 40 г силикагеля, элюирование метанолом/дихлорметаном=1/10, содержащим 0,5% 7 N аммиак в метаноле, от 30% до 40%) с получением 5-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)пиридин-2-амина (0,22 г, 1,02 ммоль, 48%) в виде желтого масла. ЖХМС (ИЭР) m/z: 216,2 $[M+H]^+$.

Стадия 3: Получение 1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбонилхлорида



Смесь 1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (0,6 г, 3,92 ммоль) и тионилхлорида (5 мл) перемешивали при 80°С в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали с получением 1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбонилхлорида (0,6 г, неочищенный) в виде белого твердого вещества. Непосредственно использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки.

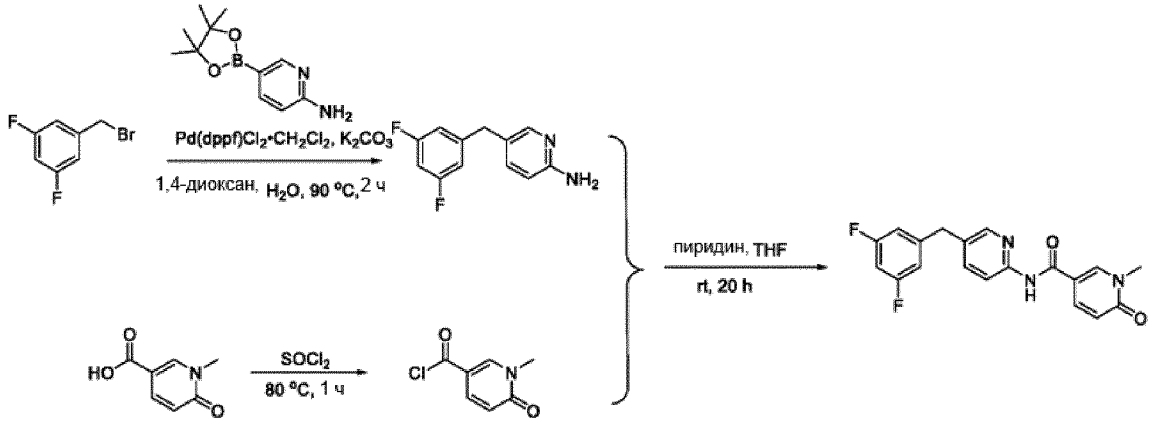
Стадия 4: Получение *N*-(5-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамида



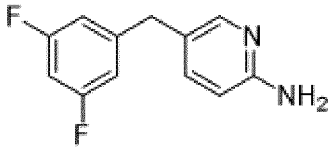
К раствору 5-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)пиридин-2-амина (0,17 г, 0,79 ммоль) в тетрагидрофуране (20 мл) при 0°С прибавляли пиридин (0,2 мл, 2,37 мл) с последующим прибавлением 1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбонилхлорида (0,2 г, 1,19 ммоль) маленькими порциями. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Прибавляли дополнительные порции 1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбонилхлорида (0,1 г, 0,79 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 30°С в течение 5 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (30 мл х 3). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный образец растворяли в минимальном количестве *N, N*-диметилформамида и очищали препаративной ВЭЖХ (колонка Boston C18 21*250 мм 10 мкм. Подвижная фаза представляла собой ацетонитрил/10 мМ раствор ацетата аммония) с получением *N*-(5-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-

дигидропиридин-3-карбоксамида (0,088 г, 0,25 ммоль, 32%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, Диметилсульфоксид-d_6) δ 10,50 (с, 1H), 8,65 (д, 1H, *J*=2,8 Гц), 8,27 (д, 1H, *J*=2 Гц), 8,10 (д, 1H, *J*=2 Гц), 8,04 (д, 1H, *J*=8,8 Гц), 7,97 (дд, 1H, J=2,8 Гц, 9,6 Гц), 7,65 (дд, 1H, *J*=2,4 Гц, 8,4 Гц), 7,56 (дд, 1H, *J*=2,4 Гц, 8,4 Гц), 6,75 (д, 1H, *J*=8,4 Гц, 6,42 (д, 1H, *J*=9,6 Гц), 3,88 (с, 2H), 3,00 (с, 3H), 3,48 (с, 3H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 351,1 $[M+H]^+$.

Пример 59. Получение *N*-(5-(3,5-дифторбензил)пиридин-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамида (59)

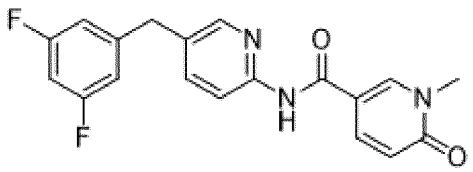


Стадия 1: Получение 5-(3,5-дифторбензил)пиридин-2-амина



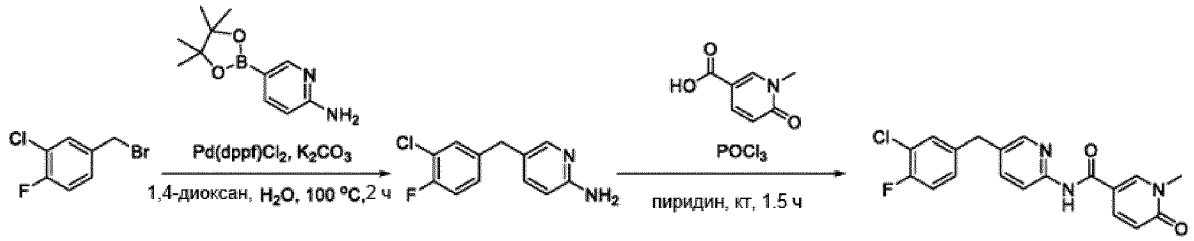
К раствору 1-(бромметил)-3,5-дифторбензола (10,4 г, 50,2 ммоль) и 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-амина (12,2 г, 55,26 ммоль) в 1,4-диоксане (240 мл) прибавляли раствор карбоната калия (13,9 г, 100 ммоль) в воде (80 мл). Реакционную смесь дегазировали азотом в течение 1 минуты до того, как прибавили комплекс 1,1'-*бис*(дифенилфосфино)ферроцен-палладия(II) дихлорида с дихлорметаном (2,04 г, 2,50 ммоль), и смесь дегазировали азотом в течение 1 минуты. Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 2 ч, концентрировали и разбавляли водой (250 мл). Водный слой экстрагировали этилацетатом (300 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, этилацетат, затем дихлорметан: этилацетат=2:1) с получением соединения 5-(3,5-дифторбензил)пиридин-2-амина (8,02 г, 36,4 ммоль, 72%) в виде бледно-желтого твердого вещества. Бледно-желтое твердое вещество (4,6 г) повторно очищали колоночной хроматографией (силикагель, дихлорметан: аммиак в метаноле (7 *N*)=20/1) с получением 5-(3,5-дифторбензил)пиридин-2-амина (4,4 г, 20 ммоль, 95%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: 221,1 $[M+H]^+$.

Стадия 2: Получение *N*-(5-(3,5-дифторбензил)пиридин-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамида

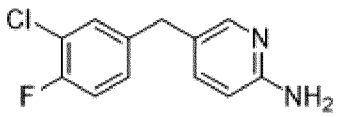


Суспензию 1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (4,0 г, 26 ммоль) в тионилхлориде(40 мл) нагревали до 80°С в течение 1 ч. После концентрирования и сушки в вакууме остаток растворяли в сухом тетрагидрофуране (100 мл) и прибавляли к смеси 5-(3,5-дифторбензил)пиридин-2-амина (4,4 г, 20 ммоль) и пиридина (8,0 г, 100 ммоль) в сухом тетрагидрофуране (50 мл) при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч. Желтое твердое вещество выпадало в осадок из реакционной смеси, его собирали фильтрацией. Фильтр-прессную лепешку промывали этанолом (50 мл) и трет-бутилметиловым эфиром (50 мл). Фильтрат концентрировали, и данный остаток промывали этанолом (20 мл) и *трет*-бутилметиловым эфиром (20 мл). Объединяли оба твердых вещества и сушили в вакууме с получением *N*-(5-(3,5-дифторбензил)пиридин-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамида (4,1 г), который растворяли в этаноле (500 мл) при 110 °С. После фильтрования фильтрат охлаждали до комнатной температуры. Твердое вещество собирали фильтрацией, и фильтр-прессную лепешку промывали этанолом (50 мл) и *трет*-бутилметиловым эфиром (50 мл). Белое твердое вещество с металлическим оттенком суспендировали в воде в течение 3 ч, затем фильтровали и сушили в вакууме, чтобы получить *N*-(5-(3,5-дифторбензил)пиридин-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамид (2,9 г, 8,17 ммоль, 41%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком. ^{1}H ЯМР (400 МГц, Диметилсульфоксид-d_6) δ 10,55 (с, 1H), 8,66 (д, *J* =2,4 Гц, 1H), 8,31 (д, *J*=1,6 Гц, 1H), 8,05 (д, *J*=8,8 Гц, 1H), 7,97 (дд, J_1=2,4 Гц, J_2=9,6 Гц, 1H), 7,71 (дд, J_1=2,4 Гц, J_2=8,8 Гц, 1H), 7,02-7,08 (м, 3H), 6,42 (д, *J*=9,6 Гц, 1H), 3,96 (с, 2H), 3,49 (с, 3H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 356,0 $[M+H]^+$.

Пример 60. Получение *N*-(5-(3-хлор-4-фторбензил)пиридин-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамида (60)



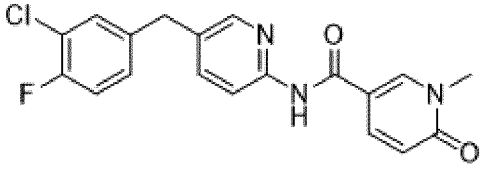
Стадия 1: Получение 5-(3-хлор-4-фторбензил)пиридин-2-амина



К раствору 4-(бромметил)-2-хлор-1-фторбензола (1,12 г, 5 ммоль), 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3-диоксолан-2-ил)пиридин-2-амина (1,34 г, 6 ммоль) и карбоната калия (1,38 г, 10 ммоль) в 1,4-диоксане (30 мл) и воде (10 мл) прибавляли [1,1'-

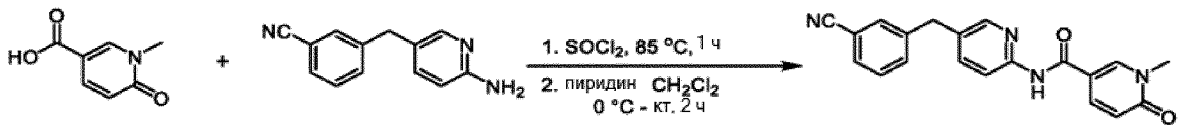
бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (0,366 г, 0,5 ммоль) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали и прибавляли воду (50 мл). Водную фазу экстрагировали этилацетатом (80 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (силикагель, петролейный эфир/этилацетат от 1/1 - 0/1) с получением 5-(3-хлор-4-фторбензил)пиридин-2-амина (870 мг, 74%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: 237,1 $[M+H]^+$.

Стадия 2: Получение *N*-(5-(3-хлор-4-фторбензил)пиридин-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамида

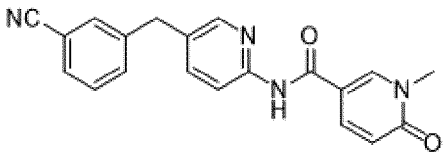


К раствору 5-(3-хлор-4-фторбензил)пиридин-2-амина (0,142 г, 0,6 ммоль) и 1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (0,092 г, 0,6 ммоль) в пиридине (4 мл) при комнатной температуре медленно прибавляли оксихлорид фосфора (0,276 г, 1,8 ммоль) в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Реакционную смесь концентрировали и прибавляли воду (30 мл). Водный слой экстрагировали дихлорметаном (30 мл x 2). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный образец растворяли в минимальном количестве *N, N*-диметилформамида и очищали препаративной ВЭЖХ (колонка BostonC18 21*250 мм 10 мкм. Подвижная фаза представляла собой ацетонитрил/10 мМ раствор ацетата аммония) с получением *N*-(5-(3-хлор-4-фторбензил)пиридин-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамида (14,3 мг, 0,04 ммоль, 6,5%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, Диметилсульфоксид-d_6) δ 10,53 (с, 1H), 8,65 (д, *J* =2,8 Гц, 1H), 8,30 (д, *J*=2,0 Гц, 1H), 8,05 (д, *J*=8,8 Гц, 1H), 7,96 (дд, J_1=2,8 Гц, J_2=9,6 Гц, 1H), 7,68 (дд, J_1=2,4 Гц, J_2=8,4 Гц, 1H), 7,51 (дд, J_1=2,0 Гц, J_2=6,8 Гц, 1H), 7,32 - 7,36 (м, 1H), 7,25 - 7,29 (м, 1H), 6,42 (д, *J*=9,2 Гц, 1H), 3,94 (с, 2H), 3,48 (с, 3H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 372,0 $[M+H]^+$.

Пример 61. Получение *N*-(5-(3-цианобензил)пиридин-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамида (61)

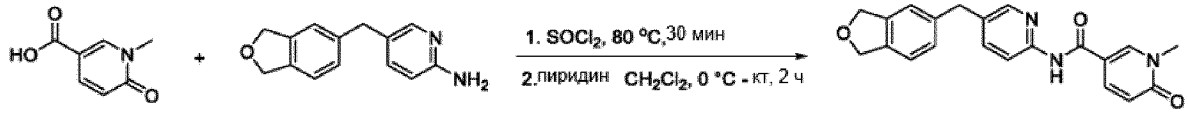


Стадия 1: Получение *N*-(5-(3-цианобензил)пиридин-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамида

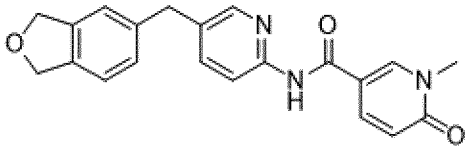


Суспензию 1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (0,184 г, 1,2 ммоль) в тионилхлориде (4 мл) перемешивали при 85°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали, растворяли в дихлорметане (6 мл) и прибавляли к раствору 3-((6-аминопиридин-3-ил)метил)бензонитрила (0,209 г, 1 ммоль) в пиридине (6 мл) при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали при 0 °C ~ комнатной температуре в течение 2 ч и выливали в ледяную воду. Водный слой экстрагировали дихлорметаном (20 мл x 2). Объединенные органические слои, промытые солевым раствором (20 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный образец растворяли в минимальном количестве *N, N*-диметилформамида и очищали препаративной ВЭЖХ (колонка Boston C18 21*250 мм 10 мкм. Подвижная фаза представляла собой ацетонитрил/0,01% водную трифторуксусную кислоту) для получения *N*-(5-(3-цианобензил)пиридин-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамида (0,159 г, 0,46 ммоль, 46%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (500 МГц, Диметилсульфоксид-d_6) δ 10,61 (с, 1H), 8,67 (д, *J*=3,0 Гц, 1H), 8,33 (д, *J*=2,0 Гц, 1H), 8,04 (д, *J*=8,5 Гц, 1H), 7,98 (дд, *J*=9,5, 2,5 Гц, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,74 (дд, *J*=8,5, 2,5 Гц, 1H), 7,69 (д, *J*=7,5 Гц, 1H), 7,63 (д, *J*=8,5 Гц, 1H), 7,52 (т, *J*=7,5 Гц, 1H), 6,43 (д, *J*=9,5 Гц, 1H), 4,02 (с, 2H), 3,50 (с, 3H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 345,1 $[M+H]^+$.

Пример 62. Получение *N*-(5-((1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамида (62)



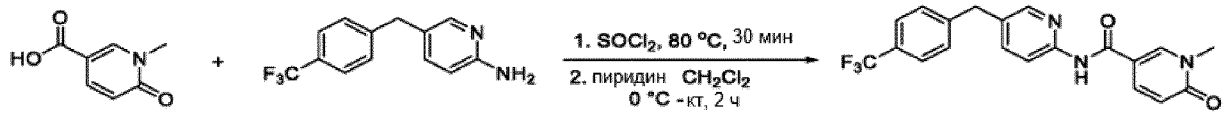
Стадия 1: Получение *N*-(5-((1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамида



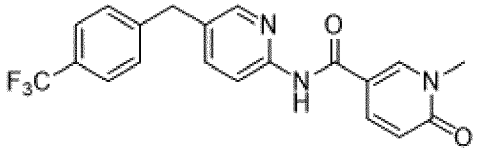
Суспензию 1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (0,081 г, 0,531 ммоль) в тионилхлориде (3 мл) перемешивали при 80°C в течение 0,5 ч в атмосфере азота. Реакционную смесь концентрировали, растворяли в дихлорметане (3 мл) и прибавляли к раствору 5-((1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)метил)пиридин-2-амина (0,100 г, 0,442 ммоль) в пиридине (3 мл) при 0 °C. Реакционную смесь затем перемешивали при 0 °C ~ комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционный раствор выливали в ледяную воду и экстрагировали дихлорметаном (20 мл x 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и

концентрировали. Неочищенный образец растворяли в минимальном количестве *N, N*-диметилформамида и очищали препаративной ВЭЖХ (колонка Boston C18 21*250 мм 10 мкм. Подвижная фаза представляла собой ацетонитрил/10 мМ раствор ацетата аммония) с получением *N*-(5-((1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамида (0,0885 г, 0,245 ммоль, 55,3%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, Диметилсульфоксид-d_6) δ 10,61 (с, 1H), 8,66 (д, *J*=2,8 Гц, 1H), 8,29 (д, *J*=1,6 Гц, 1H), 8,01 (д, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,97 (дд, *J*=9,6, 2,8 Гц, 1H), 7,70 (дд, *J*=8,8, 2,4 Гц, 1H), 7,23 (д, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,17 (д, *J*=6,8 Гц, 2H), 6,43 (д, *J*=9,6 Гц, 1H), 4,95 (с, 4H), 3,97 (с, 2H), 3,50 (с, 3H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 362,1 $[M+H]^+$.

Пример 63. Получение 1-метил-6-оксо-*N*-(5-(4-(трифторметил)бензил)пиридин-2-ил)-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамида (63)

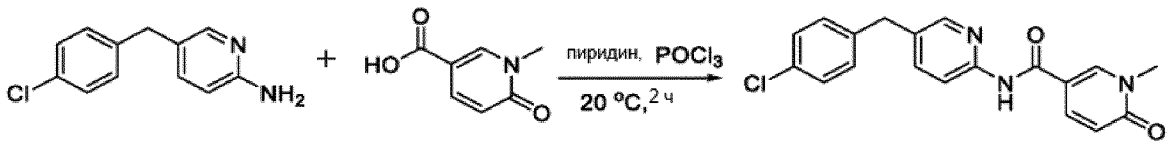


Стадия 1: Получение 1-метил-6-оксо-*N*-(5-(4-(трифторметил)бензил)пиридин-2-ил)-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамида

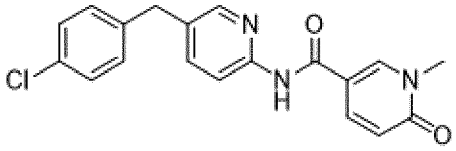


Суспензию 1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (0,184 г, 1,2 ммоль) в тионилхлориде (4 мл) перемешивали при 80°C в течение 0,5 ч в атмосфере азота. Реакционную смесь концентрировали, растворяли в дихлорметане (6 мл) и прибавляли к раствору 5-(4-(трифторметил)бензил)пиридин-2-амина (0,252 г, 1 ммоль) в пиридине (6 мл) при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и выливали в ледяную воду. Водный слой экстрагировали дихлорметаном (20 мл x 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный образец растворяли в минимальном количестве *N, N*-диметилформамида и очищали препаративной ВЭЖХ (колонка Boston C18 21*250 мм 10 мкм. Подвижная фаза представляла собой ацетонитрил/0,01% водную трифторуксусную кислоту) для получения 1-метил-6-оксо-*N*-(5-(4-(трифторметил)бензил)пиридин-2-ил)-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамида (0,1955 г, 0,51 ммоль, 50,5%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, Диметилсульфоксид-d_6) δ 10,60 (с, 1H), 8,67 (д, *J*=2,4 Гц, 1H), 8,32 (д, *J*=2,0 Гц, 1H), 8,04 (д, *J*=8,8 Гц, 1H), 7,97 (дд, *J*=9,6, 2,8 Гц, 1H), 7,72 (дд, *J*=8,8, 2,8 Гц, 1H), 7,67 (д, *J*=8,4 Гц, 2H), 7,49 (д, *J*=8,0 Гц, 2H), 6,43 (д, *J*=9,6 Гц, 1H), 4,07 (с, 2H), 3,50 (с, 3H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 388,1 $[M+H]^+$.

Пример 64. Получение *N*-(5-(4-хлорбензил)пиридин-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамида (64)

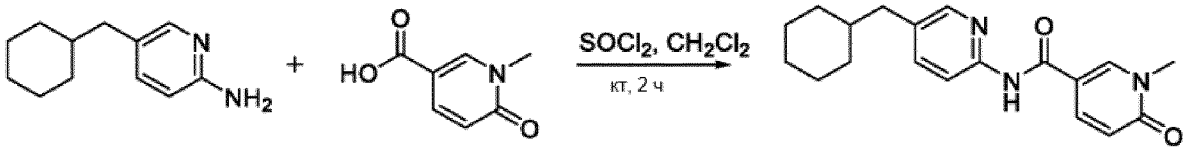


Стадия 1: Получение *N*-(5-(4-хлорбензил)пиридин-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамида

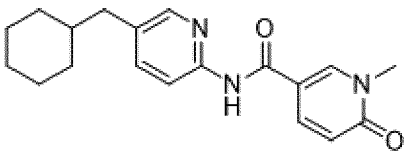


К раствору 1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (0,100 г, 0,653 ммоль), 5-(4-хлорбензил)пиридин-2-амина (0,142 г, 0,653 ммоль) в пиридине (4 мл) при 20°C прибавляли оксихлорид фосфора (0,297 г, 1,96 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 2 ч. Летучие фракции удаляли при пониженном давлении. Неочищенное твердое вещество растворяли в дихлорметане (10,0 мл) и прибавляли к смеси дихлорметана (50 мл) и воды (50 мл). Органический слой собирали, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный образец растворяли в минимальном количестве *N, N*-диметилформамида и очищали препаративной ВЭЖХ (колонка Boston C18 21*250 мм 10 мкм. Подвижная фаза представляла собой ацетонитрил/0,01% водную трифторуксусную кислоту) для получения *N*-(5-(4-хлорбензил)пиридин-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамида (29,6 мг, 0,084 ммоль, 13%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, Диметилсульфоксид-d_6) δ 10,55 (с, 1H), 8,66-8,67 (д, *J*=2,4 Гц, 1H), 8,28 (с, 1H), 7,96-8,05 (м, 2H), 7,66-7,69 (к, *J*=3,6 Гц, 1H), 7,27-7,38 (м, 4H), 6,42-6,44 (д, *J*=9,6 Гц, 1H), 3,95 (с, 2H), 3,50 (с, 3H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 354,1 $[M+H]^+$.

Пример 65. Получение *N*-(5-(циклогексилметил)пиридин-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамида (65)



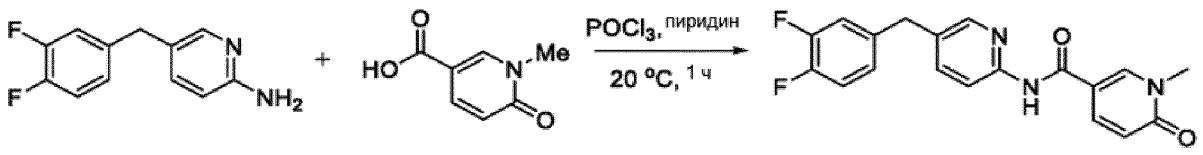
Стадия 1: Получение *N*-(5-(циклогексилметил)пиридин-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамида



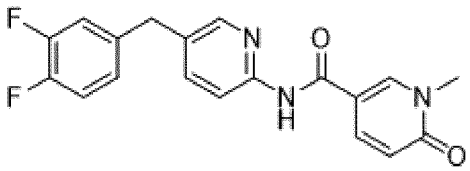
К раствору 1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (80 мг, 0,526 ммоль) в дихлорметане (5 мл) при 20°C прибавляли тионилхлорид (5 мл). Реакционную

смесь нагревали до 90°C кипятили с обратным холодильником в течение 0,5 ч. Летучие фракции удаляли при пониженном давлении, и твердое вещество растворяли в дихлорметане (2 мл) и прибавляли к раствору 5-(циклогексилметил)пиридин-2-амина (50 мг, 0,263 ммоль) и пиридина (62 мг, 0,789 ммоль) в дихлорметане (5 мл). Реакционный раствор перемешивали при 20°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разделяли между дихлорметаном (50 мл) и водой (50 мл). Органический слой собирали, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный образец растворяли в минимальном количестве *N, N*-диметилформамида и очищали препаративной ВЭЖХ (колонка Boston C18 21*250 мм 10 мкм. Подвижная фаза представляла собой ацетонитрил/10 мМ раствор ацетата аммония) с получением *N*-(5-(циклогексилметил)пиридин-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамида (25,6 мг, 0,079 ммоль, 30%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, Диметилсульфоксид-d_6) δ 10,56 (с, 1H), 8,68 (д, *J*=4,0 Гц, 1H), 8,16 (с, 2H), 8,02 (т, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,64-7,67 (м, 1H), 6,44 (д, *J*=8,0 Гц, 1H), 3,50 (с, 3H), 2,46 (д, *J*=8,0 Гц, 2H), 1,59-1,67 (м, 5H), 1,49-1,51 (м, 1H), 1,10-1,29 (м, 3H), 0,88-0,96 (м, 2H) ; ЖХМС (ИЭР) m/z: 326,2 $[M+H]^+$.

Пример 66. Получение *N*-(5-(3,4-дифторбензил)пиридин-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамида (66)



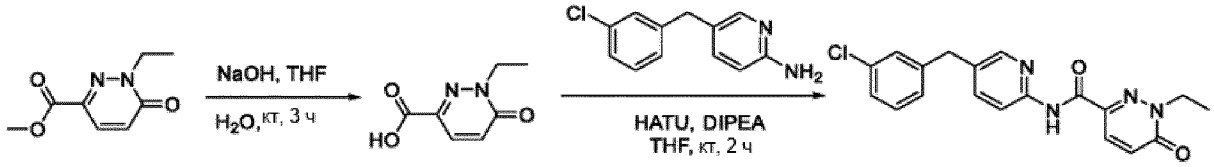
Стадия 1: Получение *N*-(5-(3,4-дифторбензил)пиридин-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамида



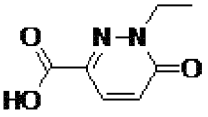
К раствору 1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (100 мг, 0,653 ммоль) и 5-(3,4-дифторбензил)пиридин-2-амина (144 мг, 0,653 ммоль) в пиридине (4 мл) при 20 °C, прибавляли оксихлорид фосфора (297 мг, 1,96 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 4 ч. Летучие фракции удаляли при пониженном давлении, и полученное неочищенное твердое вещество растворяли в дихлорметане (10,0 мл) и прибавляли к смеси дихлорметана (50 мл) и воды (50 мл). Органический слой собирали, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный образец растворяли в минимальном количестве *N, N*-диметилформамида и очищали препаративной ВЭЖХ (колонка Boston C18 21*250 мм 10 мкм; ацетонитрил/0,01% водная трифторуксусная кислота) с получением *N*-(5-(3,4-дифторбензил)пиридин-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамида (39,8 мг, 0,11 ммоль, 17%) в виде светло-желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, Диметилсульфоксид-d_6) δ 10,56 (с, 1H), 8,67 (д, *J*=2,0

Гц, 1H), 8,30 (с, 1H), 8,05 (д, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,99 (д, *J*=2,8 Гц, 1H), 7,69-7,72 (м, 1H), 7,33-7,40 (м, 2H), 7,10-7,13 (м, 1H), 6,43 (д, *J*=9,6 Гц, 1H), 3,95 (с, 2H), 3,50 (с, 3H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 356,0 $[M+H]^+$.

Пример 67. Получение *N*-(5-(3-хлорбензил)пиридин-2-ил)-1-этил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоксамида (67)

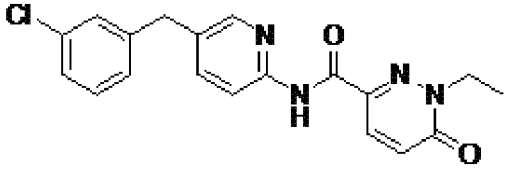


Стадия 1: Получение 1-этил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоновой кислоты



К раствору метил-1-этил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоксилата (0,637 г, 3,5 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) и воде (1,5 мл) прибавляли гидроксид натрия (0,280 г, 7 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч до того, как ее нейтрализовали до pH=6 с помощью 1 *N* водного раствора хлористого водорода. Смесь концентрировали с получением 1-этил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоновой кислоты в виде белого твердого вещества (0,900 г, неочищенное); ЖХМС (ИЭР) m/z: 169,1 $[M+H]^+$. Использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

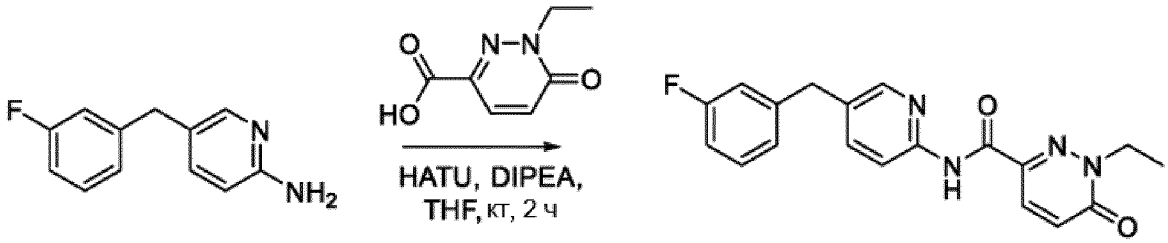
Стадия 2: Получение *N*-(5-(3-хлорбензил)пиридин-2-ил)-1-этил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоксамида



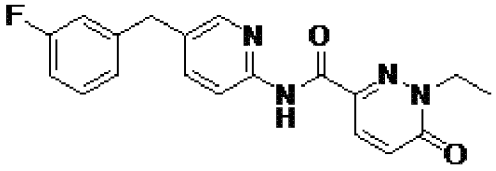
Раствор 1-этил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоновой кислоты (0,100 г, 0,6 ммоль), 5-(3-хлорбензил)пиридин-2-амина (0,157 г, 0,75 ммоль), 1-[*бис*(диметиламино)метилен]-*1H*-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиния 3-оксида гексафторфосфата (0,342 г, 0,9 ммоль) и *N, N*-диизопропилэтиламина (0,232 мг, 1,8 ммоль) в тетрагидрофуране (4 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Летучие фракции удаляли при пониженном давлении. Неочищенный образец растворяли в минимальном количестве *N, N*-диметилформамиде и очищали препаративной ВЭЖХ (Sunfire prep C18 10 мкм OBD 19*250 мм; подвижная фаза: [вода (0,05% трифторуксусная кислота)-ацетонитрил]; B%: 60%-88%, 15 минут) с выходом *N*-(5-(3-хлорбензил)пиридин-2-ил)-1-этил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоксамида в виде белого твердого вещества (0,050 г, 0,136 ммоль, 22,6%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, Диметилсульфоксид-d_6) δ 10,23 (с, 1H), 8,35 (д, *J*=2,0 Гц, 1H), 8,08 (д, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,93 (д, *J*=4,8 Гц, 1H), 7,78 (дд, *J*=4,2, 4,0 Гц, 1H), 7,36-7,32 (м, 2H), 7,28-7,23 (м, 2H), 7,07 (д, *J*=9,2 Гц, 1H), 4,24-4,18 (м, 2H), 3,99

(с, 2H), 1,35 (т, *J*=7,2 Гц, 3H); ЖХМС (ИЭР) 369,1 $[M+H]^+$.

Пример 68. Получение 1-этил-*N*-(5-(3-фторбензил)пиридин-2-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоксамида (68)

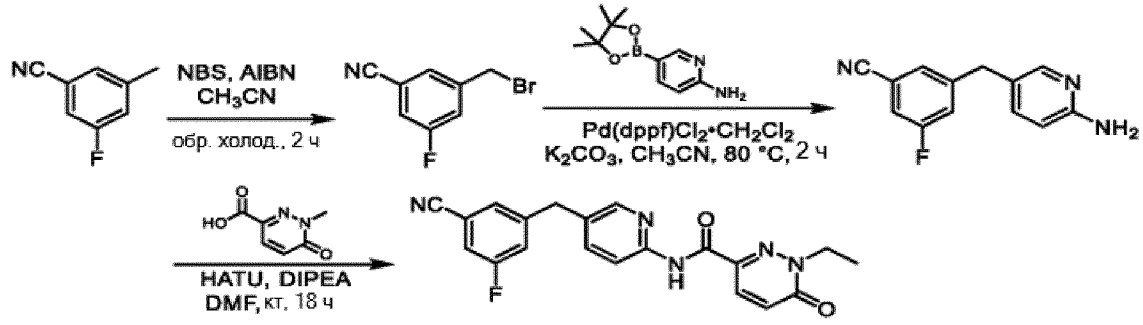


Стадия 1: Получение 1-этил-*N*-(5-(3-фторбензил)пиридин-2-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоксамида

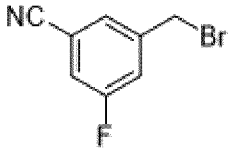


Раствор 1-этил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоновой кислоты (120 мг, 0,71 ммоль), 5-(3-фторбензил)пиридин-2-амина (162 мг, 0,86 ммоль), 1-[*бис*(диметиламино)метилен]-*1H*-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиния 3-оксида гексафторфосфата (405 мг, 1,065 моль) и *N*-*N*, *N*-диизопропилэтиламина (275 мг, 2,13 ммоль) в тетрагидрофуране (4 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Летучие фракции удаляли при пониженном давлении. Неочищенный образец растворяли в минимальном количестве *N*, *N*-диметилформамиде и очищали препаративной ВЭЖХ (Sunfire prep C18 10 мкм OBD 19*250 мм; подвижная фаза: [вода (0,05% трифторуксусная кислота)-ацетонитрил]; B%: 60%-88%, 15 минут) с выходом 1-этил-*N*-(5-(3-фторбензил)пиридин-2-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоксамида в виде белого твердого вещества (0,0973 г, 0,275 ммоль, 38,8%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, Диметилсульфоксид-d_6) δ 10,21 (с, 1H), 8,34 (д, *J*=2,0 Гц, 1H), 8,08 (д, *J*=8,8 Гц, 1H), 7,93 (д, *J*=10,0 Гц, 1H), 7,77 (дд, *J*=4,2, 4,2 Гц, 1H), 7,37-7,32 (м, 1H), 7,13-7,01 (м, 4H), 4,23-4,18 (м, 2H), 3,99 (с, 2H), 1,34 (т, *J*=7,2 Гц, 3H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 353,1 $[M+H]^+$.

Пример 69. Получение *N*-(5-(3-циано-5-фторбензил)пиридин-2-ил)-1-этил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоксамида (69)

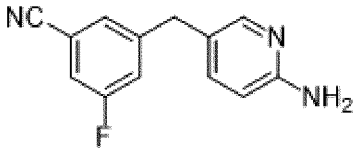


Стадия 1: Получение 3-(бромметил)-5-фторбензонитрила



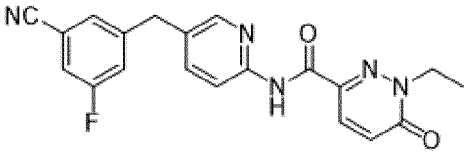
Синтез 3-(бромметил)-5-фторбензонитрил проводили, следуя методике, аналогичной указанной для **Примера 25**. Продукт 3-(бромметил)-5-фторбензонитрила (17,0 г, 79,4 ммоль, 107%) получали в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-*d*) δ 7,51 (с, 1H), 7,38 (дт, *J*=2,5, 11,0 Гц, 1H), 7,32 (дт, *J*=1,5, 10,0 Гц, 1H), 4,45 (с, 2H).

Стадия 2: Получение 3-((6-аминопиридин-3-ил)метил)-5-фторбензонитрила



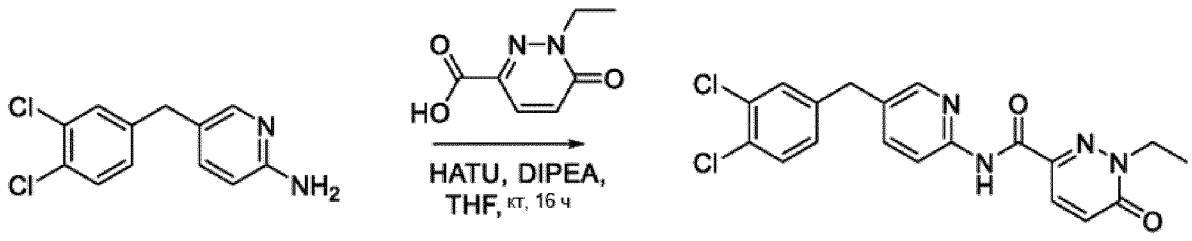
Синтез 3-((6-аминопиридин-3-ил)метил)-5-фторбензонитрила проводили, используя методики, аналогичные указанным для **Примера 23**. Продукт 3-((6-аминопиридин-3-ил)метил)-5-фторбензонитрила (800 мг, 3,5 ммоль, 50%) получали в виде светло-желтого масла. ЖХМС (ИЭР) m/z: 228,1 $[M+H]^+$.

Стадия 3: Получение *N*-(5-(3-циано-5-фторбензил)пиридин-2-ил)-1-этил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоксамида

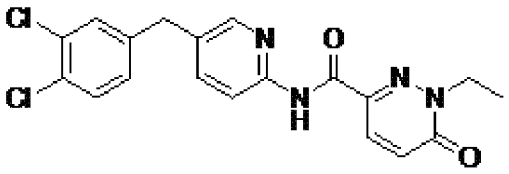


Синтез *N*-(5-(3-циано-5-фторбензил)пиридин-2-ил)-1-этил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоксамида проводили, следуя методикам, аналогичным указанным для **Примера 42**. Соединение *N*-(5-(3-циано-5-фторбензил)пиридин-2-ил)-1-этил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоксамида (0,180 г, 0,478 ммоль, 43,4%) получали в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком. ^{1}H ЯМР (500 МГц, Диметилсульфоксид-d_6) δ 10,19 (с, 1H), 8,38 (д, *J*=2,0 Гц, 1H), 8,09 (д, *J*=9,0 Гц, 1H), 7,94 (д, *J*=9,5 Гц, 1H), 7,80 (дд, *J*=2,5, 9,0 Гц, 1H), 7,72-7,69 (м, 2H), 7,58 (д, *J*=10,0 Гц, 1H), 7,07 (д, *J*=9,5 Гц, 1H), 4,20 (к, *J*=7,0 Гц, 2H), 4,05 (с, 2H), 1,35 (т, *J*=7,0 Гц, 3H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 378,1 $[M+H]^+$.

Пример 70. Получение *N*-(5-(3,4-дихлорбензил)пиридин-2-ил)-1-этил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоксамида (70)

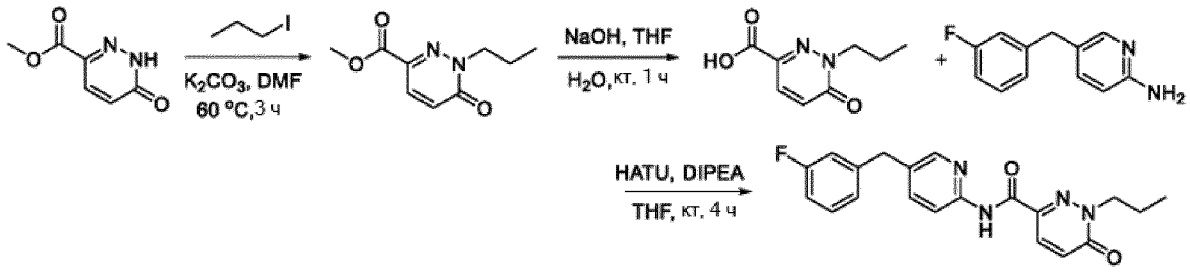


Стадия 1: Получение *N*-(5-(3,4-дихлорбензил)пиридин-2-ил)-1-этил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоксамида

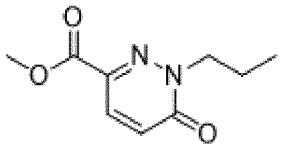


Раствор 1-этил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоновой кислоты (0,127 г, 0,75 ммоль), 5-(3,4-дихлорбензил)пиридин-2-амина (0,230 г, 0,90 ммоль), 1-[*бис*(диметиламино)метилен]-*1H*-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиния 3-оксида гексафторфосфата (0,427 г, 1,125 ммоль) и *N, N*-диизопропилэтиламина (0,290 г, 2,25 ммоль) в тетрагидрофуране (4 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Затем реакционную смесь концентрировали, и неочищенный образец растворяли в минимальном количестве *N, N*-диметилформамида и очищали препаративной ВЭЖХ (колонка Boston C18 21*250 мм 10 мкм; ацетонитрил/0,01% водная трифторуксусная кислота) с получением *N*-(5-(3,4-дихлорбензил)пиридин-2-ил)-1-этил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоксамида в виде белого твердого вещества (0,0679 г, 0,141 18,8%). ^{1}H ЯМР (500 МГц, Диметилсульфоксид-d_6) δ 10,20 (с, 1H), 8,35 (д, *J*=2,0 Гц, 1H), 8,09 (д, *J*=8,5 Гц, 1H), 7,94 (д, *J*=9,7 Гц, 1H), 7,76 (дд, *J*=8,5, 2,3 Гц, 1H), 7,57 (т, *J*=5,4 Гц, 2H), 7,27 (дд, *J*=8,3, 2,0 Гц, 1H), 7,07 (д, *J*=9,7 Гц, 1H), 4,21 (т, *J*=7,2 Гц, 2H), 3,99 (с, 2H), 1,34 (т, *J*=7,2 Гц, 3H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 403,0 $[M+H]^+$.

Пример 71. Получение *N*-(5-(3-фторбензил)пиридин-2-ил)-6-оксо-1-пропил-1,6-дигидропиридазин-3-карбоксамида (71)

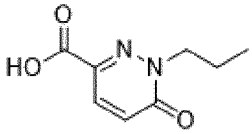


Стадия 1: Получение метил-6-оксо-1-пропил-1,6-дигидропиридазин-3-карбоксилата



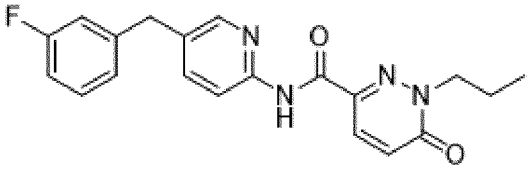
К раствору метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоксилата (1,0 г, 6,49 ммоль), карбоната калия (2,68 г, 19,5 ммоль) в *N, N*-диметилформамиде (15,0 мл) прибавляли 1-иодпропан (1,65 г, 9,74 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 60°C и перемешивали в течение 3 ч. Реакционный раствор растворяли в этилацетате (50 мл) и промывали водой (50 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали колоночной хроматографией (силикагель, петролейный эфир/этилацетат=1/1) с получением метил-6-оксо-1-пропил-1,6-дигидропиридазин-3-карбоксилата (0,700 г, 3,57 ммоль, 55%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: 197,2 $[M+H]^+$.

Стадия 2: Получение 6-оксо-1-пропил-1,6-дигидропиридазин-3-карбоновой кислоты



Гидроксид натрия (81,6 мг, 2,04 ммоль) прибавляли к смеси метил-6-оксо-1-пропил-1,6-дигидропиридазин-3-карбоксилата (200 мг, 1,02 ммоль), тетрагидрофурана (4 мл) и воды (2 мл) до того, как реакционную смесь нагревали до 60°C и перемешивали в течение 1 ч. Прибавляли 1 *N* соляную кислоту для доведения значения pH до 3~5 до того, как весь растворитель удалили с получением неочищенной 6-оксо-1-пропил-1,6-дигидропиридазин-3-карбоновой кислоты (200 мг, неочищенная).

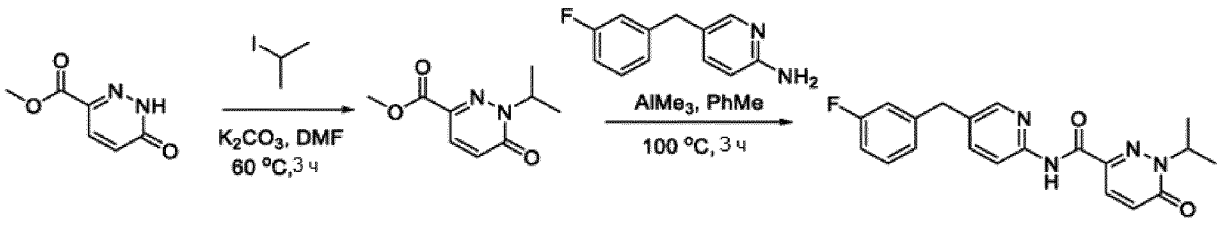
Стадия 3: Получение *N*-(5-(3-фторбензил)пиридин-2-ил)-6-оксо-1-пропил-1,6-дигидропиридазин-3-карбоксамида



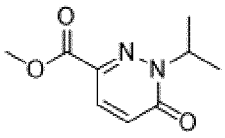
К смеси 6-оксо-1-пропил-1,6-дигидропиридазин-3-карбоновой кислоты (0,120 г, 0,659 ммоль), диизопропилэтиламина (0,255 г, 1,977 ммоль) и тетрагидрофуране (5 мл) при 20°C прибавляли 1-[*бис*(диметиламино)метилен]-*1H*-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиния 3-оксида гексафторфосфат (0,376 г, 0,659 ммоль). Реакционный раствор перемешивали в течение 20 минут до того, как прибавляли раствор 6-(3-хлорбензил)пиридазин-3-амина (0,144 г, 0,659 ммоль) в тетрагидрофуране (1,0 мл). Реакционный раствор перемешивали при 20°C в течение 16 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении, и данный остаток прибавляли к смеси дихлорметана (50 мл) и воды (50 мл). Органический слой собирали, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный образец растворяли в минимальном количестве *N, N*-диметилформамида и очищали препаративной ВЭЖХ (колонка Boston C18 21*250 мм 10 мкм. Подвижная фаза представляла собой ацетонитрил/0,01% водную трифторуксусную кислоту) для получения *N*-(5-(3-фторбензил)пиридин-2-ил)-6-оксо-1-пропил-1,6-дигидропиридазин-3-карбоксамида (178,0 мг, 0,49 ммоль, 74%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, Диметилсульфоксид-d_6) δ 10,16 (с, 1H), 8,34 (с, 1H), 8,08-8,10 (д, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,92-

7,95 (д, *J*=9,6 Гц, 1H), 7,75-7,78 (м, 1H), 7,32-7,36 (м, 1H), 7,04-7,14 (м, 4H), 4,12-4,16 (т, *J*=7,2 Гц, 2H), 3,99 (с, 2H), 1,78-1,84 (к, *J*=7,4 Гц, 2H), 0,90-0,94 (т, *J*=7,4 Гц, 3H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 367,1 $[M+H]^+$.

Пример 72. Получение *N*-(5-(3-фторбензил)пиридин-2-ил)-1-изопропил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоксамида (72)

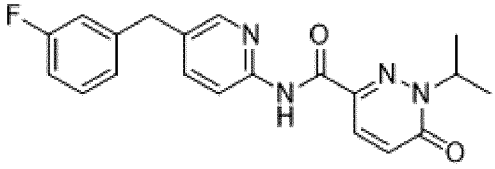


Стадия 1: Получение метил-1-изопропил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоксилата



К раствору метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоксилата (1,0 г, 6,49 ммоль) и карбоната калия (2,68 г, 19,47 ммоль) в *N, N*-диметилформамиде (15,0 мл) при комнатной температуре прибавляли 2-иодпропан (1,65 г, 9,74 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 60°C и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь растворяли в этилацетате (50 мл) и промывали водой (50 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (силикагель, петролейный эфир/этилацетат=1/1) с получением метил-1-изопропил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоксилата в виде белого твердого вещества (0,500 г, 2,55 ммоль, 39%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: 197,1 $[M+H]^+$.

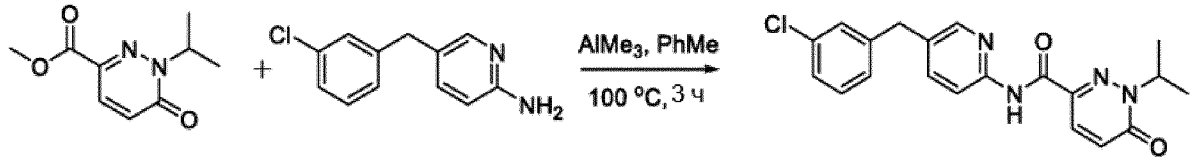
Стадия 2: Получение *N*-(5-(3-фторбензил)пиридин-2-ил)-1-изопропил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоксамида



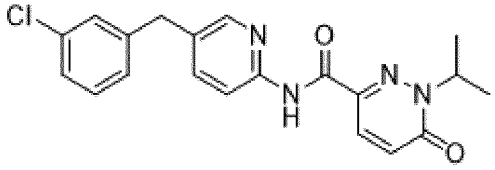
К раствору 5-(3-фторбензил)пиридин-2-амина (0,206 г, 1,02 ммоль) в толуоле (10 мл) при 20°C прибавляли триметилалюминий (0,5 мл, 1,02 ммоль, 2 М в толуоле) в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч до того, как прибавляли раствор метил-1-изопропил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоксилата (0,100 г, 0,51 ммоль) в толуоле (5 мл). Реакционный раствор перемешивали при 100°C в течение 2 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении, и данный остаток обрабатывали смесью 1 *N* соляной кислоты (5 мл) и метанола (20 мл). Летучие фракции удаляли при пониженном давлении, и неочищенный продукт растворяли в дихлорметане (50 мл) и воде (50 мл).

Органический слой отделяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали. Неочищенный образец растворяли в минимальном количестве *N, N*-диметилформамида и очищали препаративной ВЭЖХ (колонка Boston C18 21*250 мм 10 мкм. Подвижная фаза представляла собой ацетонитрил/0,01% водную трифторуксусную кислоту) для получения *N*-(5-(3-фторбензил)пиридин-2-ил)-1-изопропил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоксамида (0,0832 г, 0,23 ммоль, 45%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, Диметилсульфоксид-d_6) δ 10,12 (с, 1H), 8,35 (с, 1H), 8,07-8,09 (д, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,91-7,94 (д, *J*=9,6 Гц, 1H), 7,74-7,77 (м, 1H), 7,32-7,38 (м, 1H), 7,01-7,13 (м, 4H), 5,15-5,19 (т, *J*=6,6 Гц, 1H), 3,99 (с, 2H), 1,38-1,40 (д, *J*=6,4 Гц, 6H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 367,1 $[M+H]^+$.

Пример 73. Получение *N*-(5-(3-хлорбензил)пиридин-2-ил)-1-изопропил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоксамида (73)



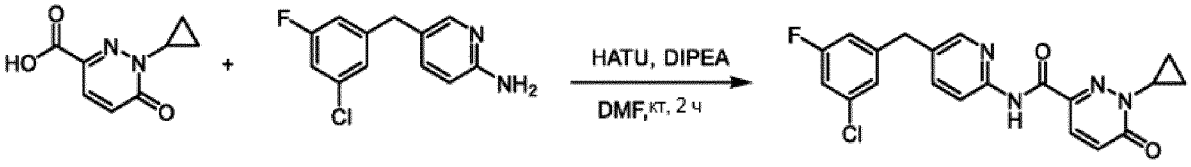
Стадия 1: Получение *N*-(5-(3-хлорбензил)пиридин-2-ил)-1-изопропил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоксамида



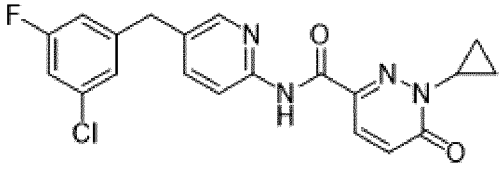
К раствору 5-(3-хлорбензил)пиридин-2-амина (0,222 г, 1,02 ммоль) в толуоле (15 мл) при 20°C прибавляли триметилалюминий (0,5 мл, 1,02 ммоль, 2 М в толуоле) в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч до того, как прибавляли раствор метил-1-изопропил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоксилата (0,100 г, 0,51 ммоль) в толуоле (15 мл). Реакционный раствор перемешивали при 100°C в течение 2 ч. Летучие фракции удаляли при пониженном давлении, и данный остаток погасили водой (50 мл) и экстрагировали дихлорметаном (50 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный образец растворяли в минимальном количестве *N, N*-диметилформамида и очищали препаративной ВЭЖХ (колонка Boston C18 21*250 мм 10 мкм. Подвижная фаза представляла собой ацетонитрил/0,01% водную трифторуксусную кислоту) для получения *N*-(5-(3-хлорбензил)пиридин-2-ил)-1-изопропил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоксамида (107,8 мг, 0,28 ммоль, 55%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, Диметилсульфоксид-d_6) δ 10,11 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,07-8,09 (д, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,92-7,94 (д, *J*=9,6 Гц, 1H), 7,75-7,77 (д, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,23-7,35 (м, 4H), 7,05-7,07 (д, *J*=9,6 Гц, 1H), 5,16-5,19 (т, *J*=6,6 Гц, 1H), 3,99 (с, 2H), 1,39-1,40 (д, *J*=6,8 Гц, 6H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 383,1 $[M+H]^+$.

Пример 74. Получение *N*-(5-(3-хлор-5-фторбензил)пиридин-2-ил)-1-

циклопропил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоксамида (74)

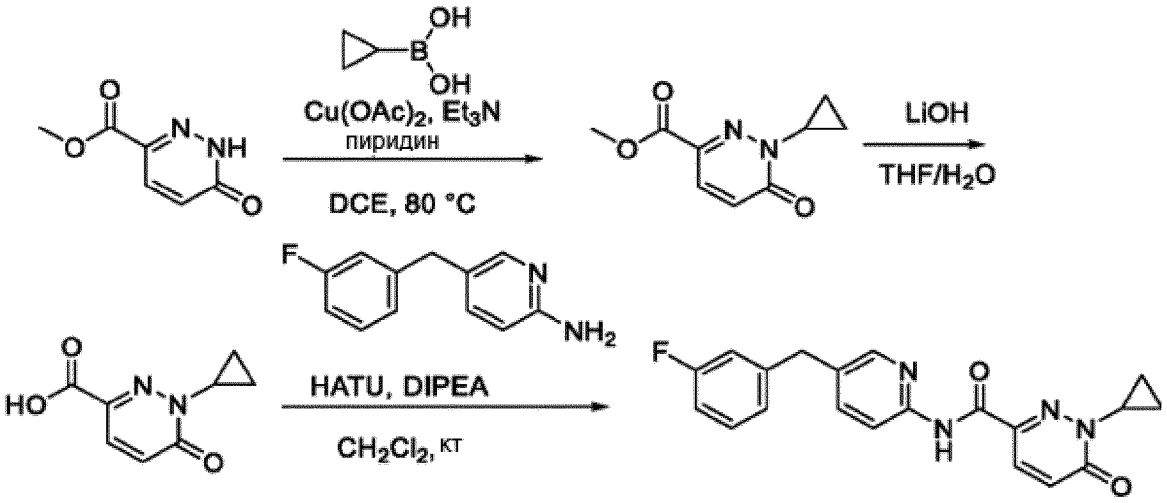


Стадия 1: Получение *N*-(5-(3-хлор-5-фторбензил)пиридин-2-ил)-1-циклопропил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоксамида

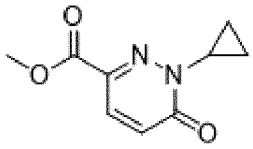


Раствор 1-циклопропил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоновой кислоты (0,126 г, 0,7 ммоль), 5-(3-хлор-5-фторбензил)пиридин-2-амина (0,198 г, 0,84 ммоль), 1-[*бис*(диметиламино)метилен]-*1H*-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиния 3-оксида гексафторфосфата (0,400 г, 1,05 ммоль) и *N, N*-диизопропилэтиламина (0,271 г, 2,1 ммоль) в *N, N*-диметилформамиде (3,5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Неочищенный образец растворяли в минимальном количестве *N, N*-диметилформамида и очищали препаративной ВЭЖХ (колонка Boston C18 21*250 мм 10 мкм; ацетонитрил/0,01% водная трифторуксусная кислота) с получением *N*-(5-(3-хлор-5-фторбензил)пиридин-2-ил)-1-циклопропил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоксамида (0,104 г, 0,262 ммоль, 37,4%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (500 МГц, Диметилсульфоксид-d_6) δ 10,12 (с, 1H), 8,37 (д, *J*=2,0 Гц, 1H), 8,06 (д, *J*=8,5 Гц, 1H), 7,91 (д, *J*=9,7 Гц, 1H), 7,78 (дд, *J*=8,5, 2,3 Гц, 1H), 7,30 - 7,22 (м, 2H), 7,17 (д, *J*=9,5 Гц, 1H), 7,06 (д, *J*=9,7 Гц, 1H), 4,10 - 4,06 (м, 1H), 4,00 (с, 2H), 1,28 - 1,24 (м, 2H), 1,04 - 1,00 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 399,1 $[M+H]^+$.

Пример 75. Получение 1-циклопропил-*N*-(5-(3-фторбензил)пиридин-2-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоксамида (75)

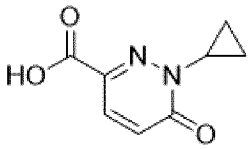


Стадия 1: Получение метил-1-циклопропил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоксилата



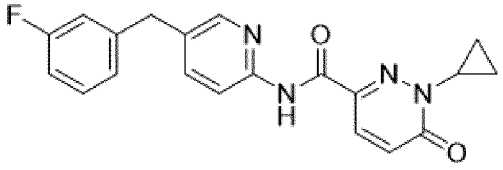
Объединяли метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоксилат (0,400 г, 2,59 ммоль) с циклопропилбороновой кислотой (0,444 г, 5,18 ммоль) и ацетатом меди (II) (0,940 г, 5,18 ммоль) и суспендировали в 1,2-дихлорэтане (8,63 мл). Прибавляли триэтиламин (1,43 мл, 10,3 ммоль) и пиридин (1,04 мл, 12,9 ммоль). Реакционную смесь дегазировали с помощью вакуума и газообразного азота в течение 3 циклов. Перемешивали в течение 16 ч при 80 °C. Охлаждали до комнатной температуры и погасили насыщенным водным раствором хлорида аммония (15 мл). Экстрагировали дихлорметаном (10 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Реакционную смесь очищали колоночной хроматографией (элюирование 0-100% этилацетата/смеси гексанов через 40 г силикагеля) с получением метил-1-циклопропил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоксилата в виде желтого твердого вещества (155 мг, 0,798 ммоль, 31%). ^{1}H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-*d*) δ 7,99 (д, *J*=9,7 Гц, 1H), 7,10 (д, *J*=9,7 Гц, 1H), 4,43 - 4,26 (м, 1H), 4,11 (с, 3H), 1,49 - 1,19 (м, 4H).

Стадия 2: Получение 1-циклопропил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоновой кислоты



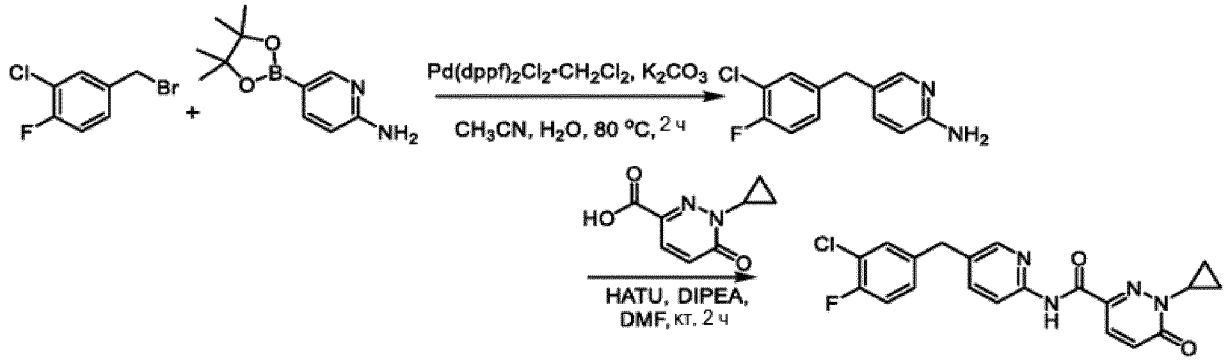
Растворяли метил-1-циклопропил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоксилат (0,135 г, 0,6951 ммоль) в тетрагидрофуране (2,0 мл) и добавляли гидрат гидроксида лития (0,087 г, 2,08 ммоль) и воду (0,5 мл). Перемешивали при комнатной температуре 16 ч. За ходом реакции наблюдали с помощью ЖХ/МС. По завершении гасили 10% водным раствором соляной кислоты (7 мл) до получения кислой среды (pH ~3). Экстрагировали этилацетатом (15 мл). Промывали солевым раствором (10 мл), затем сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением 1-циклопропил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоновой кислоты в виде белого твердого вещества (80 мг, 0,444 ммоль, 64%). ^{1}H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-*d*) δ 7,90 (д, *J*=9,7 Гц, 1H), 7,03 (д, *J*=9,7 Гц, 1H), 4,24 - 4,08 (м, 1H), 1,26 - 1,09 (м, 4H).

Стадия 3: Получение 1-циклопропил-*N*-{5-[(3-фторфенил)метил]пиридин-2-ил}-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоксамида

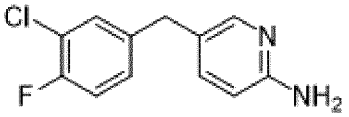


Объединяли 5-[(3-фторфенил)метил]пиридин-2-амин (0,076 г, 0,3758 ммоль) с 1-циклопропил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоновой кислотой (0,068 г, 0,3758 ммоль) и 1-[бис(диметиламино)метилен]-*1H*-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиния 3-оксида гексафторфосфатом (0,121 г, 0,3758 ммоль) в 25 мл круглодонной колбе. Суспендировали в дихлорметане (4 мл) и прибавляли этил*бис*(пропан-2-ил)амин (98,1 мкл, 0,5637 ммоль). Перемешивали 16 ч при комнатной температуре. Концентрировали реакционную смесь для удаления растворителя. Реакционную смесь очищали колоночной хроматографией (элюирование 0-100% этилацетата/ смесью гексанов через колонку 24 г) с получением 1-циклопропил-*N*-{5-[(3-фторфенил)метил]пиридин-2-ил}-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоксамида (48 мг, 0,132 ммоль, 35%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-*d*) δ 9,27 (с, 1H), 8,30 - 8,20 (м, 2H), 8,03 (д, *J*=9,7 Гц, 1H), 7,57 (дд, *J*=8,6, 2,5 Гц, 1H), 7,30 (д, *J*=2,0 Гц, 1H), 7,14 - 6,85 (м, 4H), 4,20 - 4,04 (м, 1H), 3,99 (с, 2H), 1,27 - 1,10 (м, 4H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 365,5 $[M+H]^+$.

Пример 76. Получение *N*-(5-(3-хлор-4-фторбензил)пиридин-2-ил)-1-циклопропил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоксамида (76)



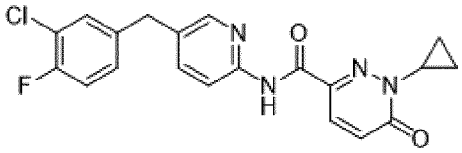
Стадия 1: Получение 5-(3-хлор-4-фторбензил)пиридин-2-амина



К раствору 4-(бромметил)-2-хлор-1-фторбензола (1,12 г, 5 ммоль), 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-амина (1,32 г, 6 ммоль) и карбоната калия (1,38 г, 10 ммоль) в ацетонитриле (24 мл) и воде (6 мл) при комнатной температуре прибавляли 1,1'-*бис*(дифенилфосфино)ферроцен-палладия (II) дихлорида дихлорметановый комплекс (0,408 г, 0,5 ммоль) в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (50 мл x 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, петролейный эфир/этилацетат=2/3) с получением 5-(3-хлор-4-фторбензил)пиридин-2-амина (0,8 г, 3,4 ммоль, 67,8%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: 237,1 $[M+H]^+$.

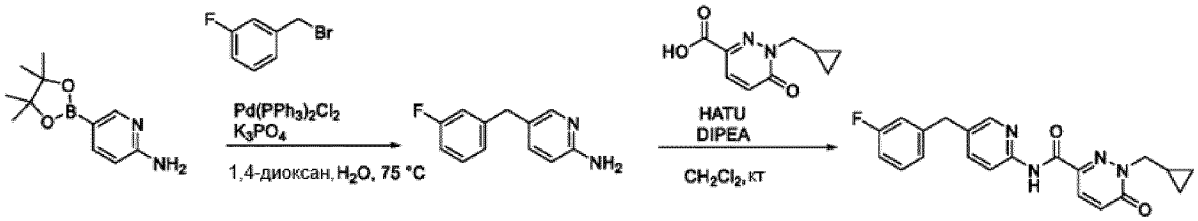
Стадия 2: Получение *N*-(5-(3-хлор-4-фторбензил)пиридин-2-ил)-1-циклопропил-6-

оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоксамида

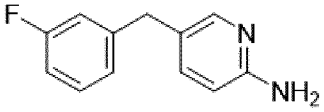


Раствор 5-(3-хлор-4-фторбензил)пиридин-2-амина (0,198 г, 0,84 ммоль), 1-циклопропил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоновой кислоты (0,126 г, 0,7 ммоль), 2-(7-азабензотриазол-1-ил)-*N, N,N',N'*-тетраметилурония гексафторфосфата (400 мг, 1,05 ммоль) и этилдиизопропиламина (271 мг, 2,1 ммоль) в *N, N*-диметилформамиде (3,5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Неочищенный образец растворяли в минимальном количестве *N, N*-диметилформамида и очищали препаративной ВЭЖХ (колонка Boston C18 21*250 мм 10 мкм. Подвижная фаза представляла собой ацетонитрил/0,01% водную трифторуксусную кислоту) для получения *N*-(5-(3-хлор-4-фторбензил)пиридин-2-ил)-1-циклопропил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоксамида (71,4 мг, 0,18 ммоль, 25,7%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (500 МГц, Диметилсульфоксид-d_6) δ 10,11 (с, 1H), 8,35 (д, *J*=2,0 Гц, 1H), 8,05 (д, *J*=8,5 Гц, 1H), 7,90 (д, *J*=10,0 Гц, 1H), 7,74 (дд, *J*=8,5, 2,5 Гц, 1H), 7,51 (дд, *J*=7,5, 2,0 Гц, 1H), 7,35 (т, *J*=8,8 Гц, 1H), 7,29 - 7,26 (м, 1H), 7,06 (д, *J*=10,0 Гц, 1H), 4,10 - 4,07 (м, 1H), 3,97 (с, 2H), 1,28 - 1,23 (м, 2H), 1,04 - 1,00 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 399,0 $[M+H]^+$.

Пример 77. Получение 1-(циклопропилметил)-*N*-(5-(3-фторбензил)пиридин-2-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоксамида (77)



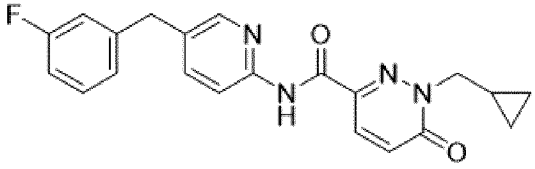
Стадия 1: Получение 5-[(3-фторфенил)метил]пиридин-2-амина



В 40 мл реакционном сосуде смешивали 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-амин (0,500 г, 2,27 ммоль), трифосфат калия (0,721 г, 3,40 ммоль) и бис(трифенилфосфин)палладия(II) дихлорид (0,080 г, 0,1135 ммоль). Прибавляли тетрагидрофуран (3,0 мл) и воду (1,0 мл), и прибавляли 1-(бромметил)-3-фторбензол (278 мкл, 2,27 ммоль). Реакционную смесь дегазировали с помощью вакуума и газообразного азота в течение 3 циклов. Реакцию нагревали при 75°C в течение 16 ч. Охлаждали реакционную смесь до комнатной температуры и разбавляли этилацетатом (15 мл). Органический слой промывали водой (10 мл), затем солевым раствором (10 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и

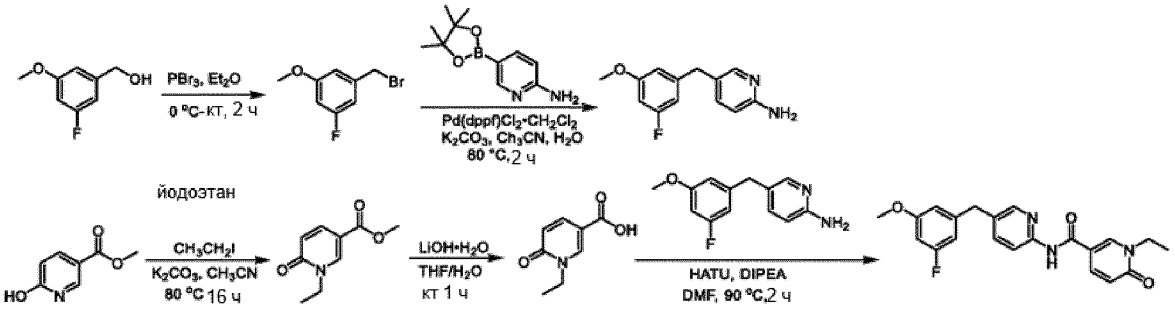
концентрировали. Реакционную смесь очищали колоночной хроматографией (элюирование 0-100% этилацетата/ смесью гексанов через колонку 24 г) с получением 5-[(3-фторфенил)метил]пиридин-2-амина (33 мг, 0,163 ммоль, 7%) в виде желтого масла. ^{1}Н ЯМР (300 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,31 - 8,17 (м, 2Н), 8,04 (д, *J*=9,7 Гц, 1Н), 7,04 (д, *J*=9,7 Гц, 1Н), 7,02 - 6,87 (м, 2Н), 3,99 (с, 2Н).

Стадия 2: Получение 1-(циклопропилметил)-*N*-{5-[(3-фторфенил)метил]пиридин-2-ил}-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоксамида

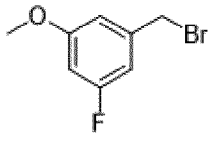


Растворяли 5-[(3-фторфенил)метил]пиридин-2-амин (0,033 г, 0,1631 ммоль) в метиленхлориде (2,0 мл) и прибавляли 1-(циклопропилметил)-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоновую кислоту (0,032 г, 0,1631 ммоль), [*бис*(диметиламино)метилиден]({3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-3-ил})оксидания; тетрафторборанид (0,053 мг, 0,1631 ммоль) и этил*бис*(пропан-2-ил)амин (42,5 мкл, 0,2446 ммоль). Перемешивали при комнатной температуре 16 ч. Непосредственно очищали реакционную смесь с помощью колоночной хроматографии (элюирование 0-100% этилацетата/смеси гексанов через 12 г силикагеля) с получением 1-(циклопропилметил)-*N*-{5-[(3-фторфенил)метил]пиридин-2-ил}-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоксамида (29 мг, 0,077 ммоль, 47%) в виде белого твердого вещества. ^{1}Н ЯМР (300 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,38 - 8,21 (м, 2Н), 8,06 (д, *J*=9,7 Гц, 1Н), 7,63 - 7,50 (м, 1Н), 7,28 (с, 2Н), 7,05 (д, *J*=9,7 Гц, 1Н), 6,97 (т, *J*=8,1 Гц, 3Н), 4,13 (д, *J*=7,3 Гц, 2Н), 3,99 (с, 2Н), 1,43 (т, *J*=8,0 Гц, 1Н), 0,61 (д, *J*=7,7 Гц, 2Н), 0,50 (д, *J*=5,1 Гц, 2Н); ЖХМС (ИЭР) m/z: 379,3 $[M+H]^+$.

Пример 78. Получение 1-этил-*N*-(5-(3-фтор-5-метоксибензил)пиридин-2-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамида (78)



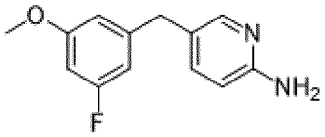
Стадия 1: Получение 1-(бромметил)-3-фтор-5-метоксибензола



К раствору (3-фтор-5-метоксифенил)метанола (2,0 г, 12,8 ммоль) в этиловом эфире (30 мл) при 0°С медленно прибавляли трибромид фосфора (1,0 мл). Реакционную смесь

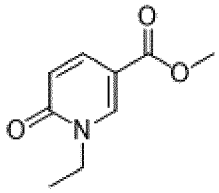
перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь погасили насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия (150 мл). Водный слой экстрагировали этилацетатом (200 мл x 2). Объединенные органические фазы сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением 1-(бромметил)-3-фтор-5-метоксибензола (1,5 г, 6,88 ммоль, 53%, неочищенный) в виде светло-желтого масла. Использовали на следующей стадии непосредственно без дополнительной очистки.

Стадия 2: Получение 5-(3-фтор-5-метоксибензил)пиридин-2-амина



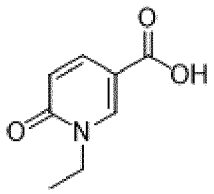
К перемешиваемому раствору 1-(бромметил)-3-фтор-5-метоксибензола (1,5 г, 6,88 ммоль), 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-амина (1,51 г, 6,88 ммоль) в ацетонитриле (60 мл) прибавляли раствор карбоната калия (1,9 г, 13,76 ммоль) в воде (20 мл) с последующим прибавлением комплекса 1,1'-*бис*(дифенилфосфино)ферроцен-палладия(II) дихлорида и дихлорметана (280 мг, 0,34 ммоль) в атмосфере азота. Смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч. Реакционный раствор выливали в воду и экстрагировали этилацетатом (150 мл x 2). Объединенные органические фазы концентрировали, а неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, петролейный эфир/этилацетат=1/2) с получением 5-(3-фтор-5-метоксибензил)пиридин-2-амина (0,9 г, 3,88 ммоль, 56%) в виде красного масла. ЖХМС (ИЭР) m/z: 233,2 $[M+H]^+$.

Стадия 3: Получение метил-1-этил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилата



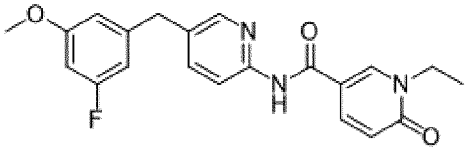
Смесь метил-6-гидроксиникотината (10,0 г, 65,3 ммоль), иодэтана (10,1 г, 65,3 ммоль), карбоната калия (18,0 г, 130,6 ммоль) в ацетонитриле (400 мл) перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Осадок отфильтровывали, и фильтрат концентрировали. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, петролейный эфир/этилацетат=от 4/1 до 1/1) с получением метил-1-этил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилата (8,7 г, 48,1 ммоль, 73%) в виде светло-желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,19 (д, *J*=2,5 Гц, 1H), 7,82 (дд, *J*=9,5, 2,0 Гц, 1H), 6,52 (д, *J*=9,0 Гц, 1H), 4,03 (к, *J*=7,0 Гц, 2H), 3,86 (с, 3H), 1,39 (т, *J*=7,0 Гц, 3H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 182,1 $[M+H]^+$.

Стадия 4: Получение 1-этил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты



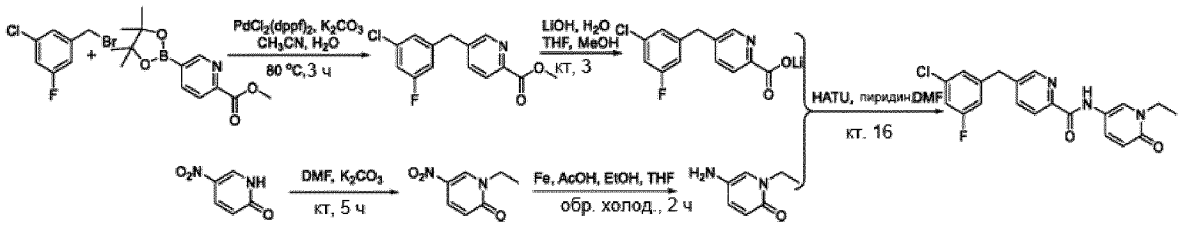
Смесь метил-1-этил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилата (5,4 г, 29,8 ммоль), гидрата гидроксида лития (6,26 г, 149,1 ммоль) в тетрагидрофуране (100 мл) и воде (30 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь подкисляли до pH 1-2 с разбавленной соляной кислотой и экстрагировали этилацетатом/тетрагидрофураном (200 мл/50 мл x 3). Объединенные органические фазы сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением 1-этил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (4,7 г, 28,14 ммоль, 94%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком. ЖХМС (ИЭР) m/z: 168,1 $[M+H]^+$. Использовали на следующей стадии непосредственно без дополнительной очистки.

Стадия 5: Получение 1-этил-*N*-(5-(3-фтор-5-метоксибензил)пиридин-2-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамида

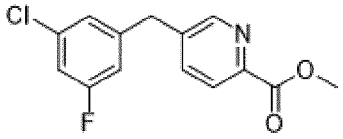


Смесь 5-(3-фтор-5-метоксибензил)пиридин-2-амина (232 мг, 1,0 ммоль), 1-этил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (167 мг, 1,0 ммоль), 2-(7-азабензотриазол-1-ил)-*N*, *N*,*N*′,*N*′-тетраметилурония гексафторфосфата (570 мг, 1,5 ммоль), *N*, *N*-диизопропилэтиламина (390 мг, 3,0 ммоль) в *N*, *N*-диметилформамиде (8 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч и при 90°C в течение 2 ч. Смесь выливали в воду и экстрагировали этилацетатом (200 мл x 3). Объединенные органические фазы концентрировали. Неочищенный остаток очищали сначала колоночной хроматографией (силикагель, петролейный эфир/этилацетат=1/1), а затем препаративной ВЭЖХ (колонка Boston C18 21*250 мм 10 мкм. Подвижная фаза представляла собой ацетонитрил/10 мМ раствор ацетата аммония) с получением 1-этил-*N*-(5-(3-фтор-5-метоксибензил)пиридин-2-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамида (0,0594 г, 0,16 ммоль, 16%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (500 МГц, Диметилсульфоксид-d_6) δ 10,61 (с, 1H), 8,64(д, *J*=2,5 Гц, 1H), 8,31(д, *J*=2,0 Гц, 1H), 8,06 (д, *J*=8,5 Гц, 1H), 7,94 (дд, *J*=9,0, 2,5 Гц, 1H), 7,70 (дд, *J*=9,0, 2,5 Гц, 1H), 6,71-6,65 (м, 3H), 6,43 (д, *J*=9,5 Гц, 1H), 3,97 (к, *J*=7,0 Гц, 2H), 3,91 (с, 2H), 3,74 (с, 3H), 1,28 (т, *J*=7,0 Гц, 3H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 382,1 $[M+H]^+$.

Пример 79. Получение 5-(3-хлор-5-фторбензил)-*N*-(1-этил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)пиколинамида (79)

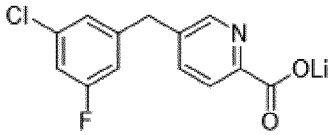


Стадия 1: Получение метил-5-(3-хлор-5-фторбензил)пиколината



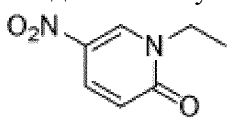
К раствору метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиколината (1,0 г, 3,8 ммоль) в ацетонитриле (20 мл) и воде (5 мл) при комнатной температуре прибавляли карбонат калия (1,05 г, 7,6 ммоль), 1,1'-*бис*(дифенилфосфино)ферроценпалладия (II) дихлорид (0,310 г, 0,38 ммоль) и 1-(бромметил)-3-хлор-5-фторбензол (0,850 г, 3,8 ммоль) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 3 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и разбавляли водой (200 мл). Водный слой экстрагировали этилацетатом (100 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (силикагель, петролейный эфир/этилацетат=3/1) с получением метил- 5-(3-хлор-5-фторбензил)пиколината (0,550 г, 1,97 ммоль, 52%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: 280,0 $[M+H]^+$.

Стадия 2: Получение 5-(3-хлор-5-фторбензил)пиколината лития



К раствору метил-5-(3-хлор-5-фторбензил)пиколината (0,550 г, 1,97 ммоль) в смеси тетрагидрофурана (2,0 мл), метанола (2,0 мл) и воды (1,0 мл) при комнатной температуре прибавляли гидроксид лития (0,083 г, 1,97 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч до того, как ее концентрировали с получением 5-(3-хлор-5-фторбензил)пиколината лития (0,610 г, 1,97 ммоль, неочищенный) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: 266,1 $[M+H]^+$. Использовали на следующей стадии непосредственно без дополнительной очистки.

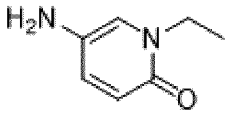
Стадия 3: Получение 1-этил-5-нитропиридин-2(1H)-она



К раствору 5-нитропиридин-2(1H)-она (3,0 г, 21,41 ммоль) в *N*, *N*-диметилформамиде (60 мл) при комнатной температуре прибавляли карбонат калия (5,91 г,

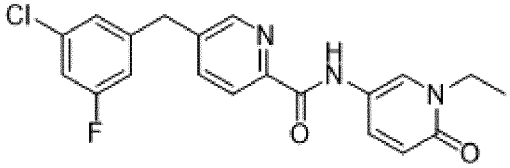
42,8 ммоль) и иодэтан (4,35 г, 27,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч до того, как ее разбавляли водой (200 мл). Водную фазу экстрагировали этилацетатом (100 х 3 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный образец очищали колоночной хроматографией (петролейный эфир/этилацетат=2/1) с получением 1-этил-5-нитропиридин-2(1H)-она (2,3 г, 13,7 ммоль, 64%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: 169,1 $[M+H]^+$.

Стадия 4: Получение 5-амино-1-этилпиридин-2(1H)-она



К раствору 1-этил-5-нитропиридин-2(1H)-она (1,0 г, 5,95 ммоль) в этаноле (15 мл) и тетрагидрофуране (15 мл) при комнатной температуре прибавляли уксусную кислоту (5,0 мл) и железо (1,67 г, 29,8 ммоль). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 2 ч до того, как ее охлаждали до комнатной температуры и концентрировали с получением остатка. Остаток обрабатывали насыщенным водным раствором карбоната натрия (10 мл) и экстрагировали этанолом (80 мл × 3). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный образец растворяли в минимальном количестве *N, N*-диметилформамида и очищали препаративной ВЭЖХ (колонка Boston C18 21*250 мм 10 мкм; ацетонитрил/0,01% водная трифторуксусная кислота) с получением 5-амино-1-этилпиридин-2(1H)-она (0,320 г, 2,31 ммоль, 39%) в виде бесцветного масла. ЖХМС (ИЭР) m/z: 139,1 $[M+H]^+$.

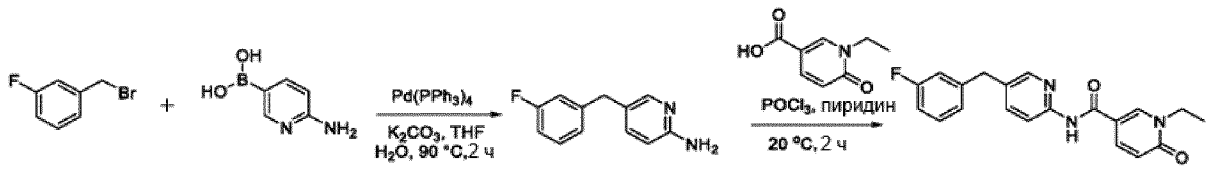
Стадия 5: Получение 5-(3-хлор-5-фторбензил)-*N*-(1-этил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)пиколинамида



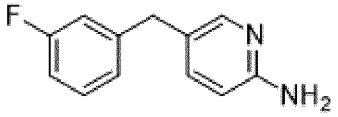
К раствору 5-(3-хлор-5-фторбензил)пиколината лития (0,200 г, 0,74 ммоль) в *N, N*-диметилформамиде (6 мл) при комнатной температуре прибавляли 5-амино-1-этилпиридин-2(1H)-он (0,129 г, 0,74 ммоль), 2-(7-аза-*1H*-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония гексафторфосфат (0,364 г, 0,96 ммоль) и пиридин (0,291 г, 3,68 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Неочищенный образец растворяли в минимальном количестве *N, N*-диметилформамида и очищали препаративной ВЭЖХ (колонка Boston C18 21*250 мм 10 мкм. Подвижная фаза представляла собой ацетонитрил/10 мМ раствор ацетата аммония) для получения 5-(3-хлор-5-фторбензил)-*N*-(1-этил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)пиколинамида (0,065 г, 0,17 ммоль, 23%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, Диметилсульфоксид-d_6) δ 10,49 (с, 1H), 8,70 (с, 1H), 8,33 (д, *J* =2,4 Гц, 1H), 8,04 (д, *J* =8,0 Гц, 1H), 7,92 (дд, J_1 =1,6

Гц, J_2 =8,0 Гц, 1H), 7,77 (дд, J_1 =2,8 Гц, J_2 =10,0 Гц, 1H), 7,30 (д, J =4,8 Гц, 2H), 7,22 (д, J =9,2 Гц, 1H), 6,41(д, J =9,6 Гц, 1H), 4,13 (с, 2H) 3,92 (к, J =7,2 Гц, 2H), 1,22 (т, J =7,2 Гц, 4H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 386,1 $[M+H]^+$.

Пример 80. Получение 1-этил-*N*-(5-(3-фторбензил)пиридин-2-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамида (80)

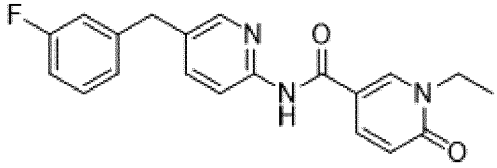


Стадия 1: Получение 5-(3-фторбензил)пиридин-2-амина



К раствору 1-(бромметил)-3-фторбензола (1,0 г, 5,32 ммоль), 6-аминопиридин-3-илбороновой кислоты (0,734 г, 5,32 ммоль), карбоната калия (1,47 г, 10,6 ммоль) в тетрагидрофуране (12 мл) и воде (3 мл) в атмосфере азота прибавляли тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (0,614 г, 0,532 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 90°C и перемешивали в течение 2 ч. Летучие фракции удаляли при пониженном давлении. Водный слой подкисляли до pH=1-3 с помощью 1 N раствора хлористого водорода и экстрагировали этилацетатом (50 мл). Затем водный слой доводили до pH=8-10 водным раствором гидрокарбоната натрия и экстрагировали дихлорметаном (50 мл x 2). Объединенные слои дихлорметана сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением 5-(3-фторбензил)пиридин-2-амина в виде желтого масла (0,55 г); ЖХМС (ИЭР) m/z: 203,1 $[M+H]^+$.

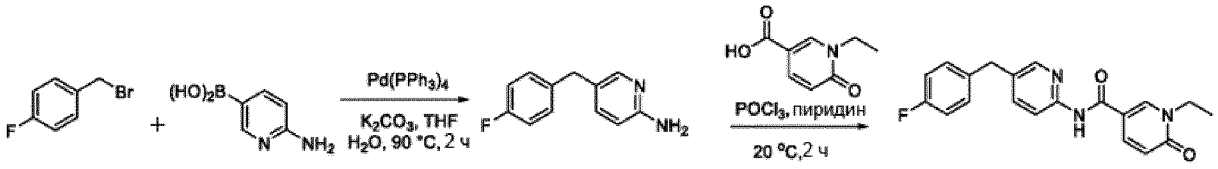
Стадия 2: Получение 1-этил-*N*-(5-(3-фторбензил)пиридин-2-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамида



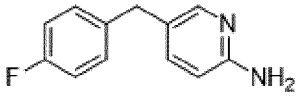
К раствору 1-этил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (0,150 г, 0,899 ммоль), 5-(3-фторбензил)пиридин-2-амина (0,181 г, 0,899 ммоль) в пиридине (4 мл) при 20°C прибавляли оксихлорид фосфора (V) (0,410 г, 2,70 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Растворитель удалили при пониженном давлении. Полученное твердое вещество растворяли в дихлорметане (10,0 мл) и прибавляли к смеси дихлорметана (50 мл) и воды (50 мл). Органический слой собирали, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный образец растворяли в минимальном количестве *N, N*-диметилформамида и очищали препаративной ВЭЖХ (колонка Boston C18 21*250 мм 10 мкм; ацетонитрил/0,01% водная трифторуксусная

кислота) с получением 1-этил-*N*-(5-(3-фторбензил)пиридин-2-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамида (0,0750 г, 0,216 ммоль, 24%) в виде светло-желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, Диметилсульфоксид-d_6) δ 10,65 (с, 1H), 8,64 (д, *J*=2,5 Гц, 1H), 8,31 (д, *J*=2,5 Гц, 1H), 8,05 (д, *J*=8,5 Гц, *1*H), 7,93-7,95 (м, 1H), 7,70-7,73 (м, 1H), 7,35 (д, *J*=6,5 Гц, 1H), 7,04-7,13 (м, 3H), 6,43 (д, *J*=9,5 Гц, 1H), 3,95-3,99 (м, 4H), 1,27 (т, *J*=7,2Гц, 3H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 352,1 $[M+H]^+$.

Пример 81. Получение 1-этил-*N*-(5-(4-фторбензил)пиридин-2-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамида (81)

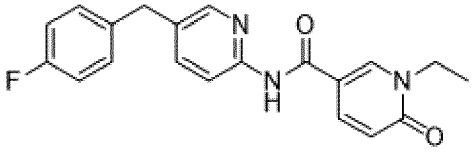


Стадия 1: Получение 5-(4-фторбензил)пиридин-2-амина



К раствору 1-(бромметил)-4-фторбензола (1,0 г, 5,32 ммоль), 6-аминопиридин-3-илбороновой кислоты (0,735 г, 5,32 ммоль), карбоната калия (1,47 г, 10,6 ммоль) в тетрагидрофуране (12 мл) и воде (3 мл) в атмосфере азота прибавляли тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (0,614 г, 0,532 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 90°C и перемешивали в течение 2 ч. Летучие фракции удаляли при пониженном давлении. Водный слой подкисляли до pH=1-3 с помощью 1 N раствора хлористого водорода и экстрагировали этилацетатом (50 мл). Затем водный слой доводили до pH=8-10 водным раствором гидрокарбоната натрия и экстрагировали дихлорметаном (50 мл x 2). Объединенные дихлорметановые слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением 5-(4-фторбензил)пиридин-2-амина (0,35 г, неочищенный) в виде желтого масла. ЖХМС (ИЭР) m/z: 203,1 $[M+H]^+$. Его использовали на следующем этапе без дополнительной очистки.

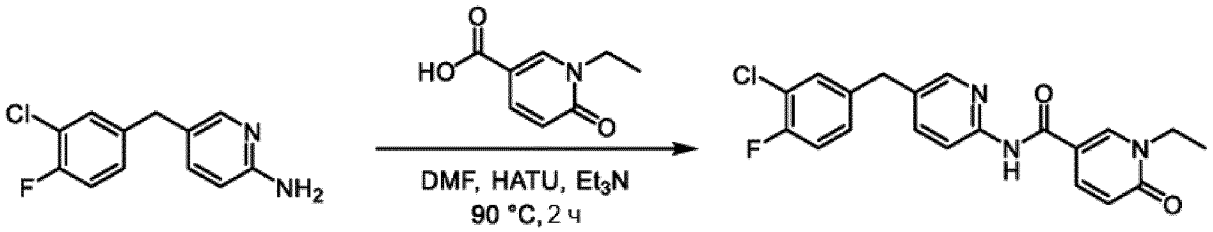
Стадия 2: Получение 1-этил-*N*-(5-(4-фторбензил)пиридин-2-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамида



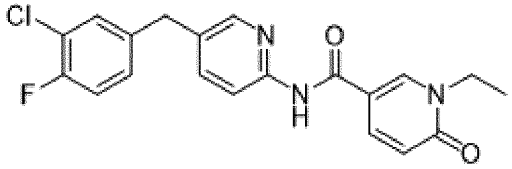
К раствору 1-этил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (0,150 г, 0,899 ммоль), 5-(3-фторбензил)пиридин-2-амина (0,181 г, 0,899 ммоль) в пиридине (4 мл) при 20°C прибавляли оксихлорид фосфора (V) (410 мг, 2,697 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Летучие фракции удаляли при пониженном давлении, и твердое вещество растворяли в дихлорметане (10,0 мл) и прибавляли к смеси дихлорметана (50 мл) и воды (50 мл). Органический слой собирали,

сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный образец растворяли в минимальном количестве *N, N*-диметилформамида и очищали препаративной ВЭЖХ (колонка Boston C18 21*250 мм 10 мкм; ацетонитрил/0,01% водная трифторуксусная кислота) с получением 1-этил-*N*-(5-(4-фторбензил)пиридин-2-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамида в виде светло -желтого твердого вещества (0,0340 г, 0,099 ммоль, 11%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, Диметилсульфоксид-d_6) δ 10,59 (с, 1H), 8,64 (д, *J*=2,5 Гц, 1H), 8,28 (д, *J*=2 Гц, 1H), 8,05 (д, *J*=8,5 Гц, 1H), 7,93-7,95 (м, 1H), 7,65-7,67 (м, 1H), 7,28-7,31 (м, 2H), 7,11-7,15 (м, 2H), 6,42 (д, *J*=9,5 Гц, 1H), 3,94-3,99 (м, 4H), 1,27 (т, *J*=7,0 Гц, 3H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 352,1 $[M+H]^+$.

Пример 82. Получение *N*-(5-(3-хлор-4-фторбензил)пиридин-2-ил)-1-этил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамида (82)

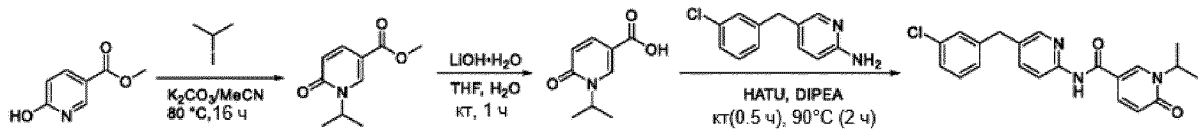


Стадия 1: Получение *N*-(5-(3-хлор-4-фторбензил)пиридин-2-ил)-1-этил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамида

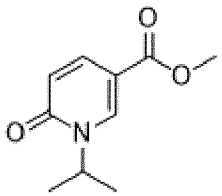


К раствору 5-(3-хлор-4-фторбензил)пиридин-2-амина (0,2 г, 0,85 ммоль), 1-этил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (0,17 г, 1,02 ммоль) и 1-[*бис*(диметиламино)метилен]-*1H*-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиния 3-оксида гексафторфосфата (0,39 г, 1,02 ммоль) в *N, N*-диметилформамиде (3 мл) прибавляли триэтиламин (0,26 г, 2,53 ммоль). Смесь перемешивали при 90°C в течение 2 ч, а затем охлаждали до комнатной температуры. Неочищенный образец растворяли в минимальном количестве *N, N*-диметилформамида и очищали препаративной ВЭЖХ (колонка Boston C18 21*250 мм 10 мкм; ацетонитрил/0,01% водная трифторуксусная кислота) с получением *N*-(5-(3-хлор-4-фторбензил)пиридин-2-ил)-1-этил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамида (0,0733 г, 0,19 ммоль, 22,4%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (500 МГц, Диметилсульфоксид-d_6) δ 10,68 (с, 1H), 8,64 (д, *J*=2,6 Гц, 1H), 8,32 (д, *J*=2,6 Гц, 1H), 8,04 (д, *J*=8,5 Гц, 1H), 7,94 (дд, *J*=8,5, 2,6 Гц, 1H), 7,73 (дд, *J*=8,5, 2,6 Гц, 1H), 7,52 (дд, *J*=7,2, 2,1 Гц, 1H), 7,40 - 7,23 (м, 2H), 6,43 (д, *J*=9,5 Гц, 1H), 4,03 - 3,90 (м, 4H), 1,28 (т, *J*=7,1 Гц, 3H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 386,0 $[M+H]^+$.

Пример 83. Получение *N*-(5-(3-хлорбензил)пиридин-2-ил)-1-изопропил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамида (83)

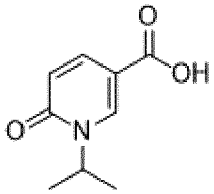


Стадия 1: Получение метил-1-изопропил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилата



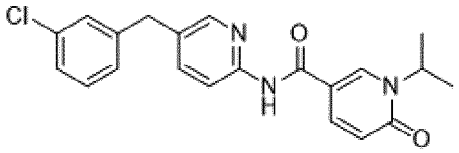
Смесь метил 6-гидроксиникотината (10,0 г, 65,3 ммоль), 2-иодпропана (11,1 г, 65,3 ммоль), карбоната калия (18,0 г, 130,6 ммоль) в ацетонитриле (450 мл) перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Осадок отфильтровали, и фильтрат концентрировали. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, петролейный эфир/этилацетат=от 4/1 до 1/1) с получением метил-1-изопропил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилата (6,5 г, 33,3 ммоль, 51%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,23 (д, *J*=3,0 Гц, 1H), 7,82 (дд, *J*=9,0, 3,0 Гц, 1H), 6,54 (д, *J*=9,0 Гц, 1H), 5,28-5,23 (м, 1H), 3,88 (с, 3H), 1,41 (д, *J*=6,5 Гц, 6H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 196,2 $[M+H]^+$.

Стадия 2: Получение 1-изопропил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты



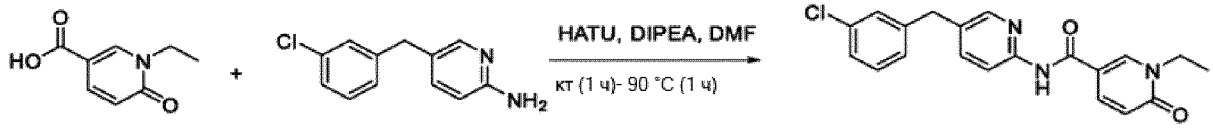
Смесь метил-1-изопропил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилата (4,0 г, 20,5 ммоль), гидрата гидроксида лития (4,3 г, 102,5 ммоль) в тетрагидрофуране (100 мл) и воде (25 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционный раствор подкисляли до pH 1-2 разбавленной соляной кислотой, и водным слоем экстрагировали этилацетатом/тетрагидрофураном (200 мл/50 мл x 3). Объединенные органические фазы сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением 1-изопропил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (3,5 г, 19,3 ммоль, 94,3%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: 182,2 $[M+H]^+$. Использовали на следующей стадии непосредственно без дополнительной очистки.

Стадия 3: Получение *N*-(5-(3-хлорбензил)пиридин-2-ил)-1-изопропил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамида

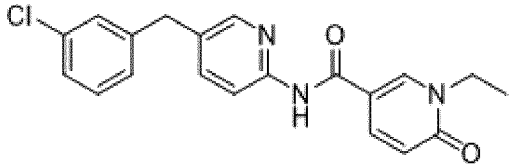


Смесь 5-(3-хлорбензил)пиридин-2-амина (218 мг, 1,0 ммоль), 1-изопропил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (181 мг, 1,0 ммоль), 2-(7-азабензотриазол-1-ил)-*N, N,N',N'*-тетраметилурония гексафторфосфата (570 мг, 1,5 ммоль), *N-N, N-диизопропилэтиламин*а (390 мг, 3,0 ммоль) в *N, N*-диметилформамиде (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч и при 90°C в течение 2 ч. Смесь выливали в воду, и водный слой экстрагировали этилацетатом (150 мл x 2). Объединенные органические фазы концентрировали. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, петролейный эфир/этилацетат=1/1) и препаративной ВЭЖХ (неочищенный образец растворяли в минимальном количестве *N-N, N*-диметилформамиде и загружали на колонку Boston C18 21*250 мм 10 мкм. Подвижная фаза представляла собой ацетонитрил/10 мМ раствор ацетата аммония) для получения *N*-(5-(3-хлорбензил)пиридин-2-ил)-1-изопропил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамида (0,056 г, 0,15 ммоль, 14,6%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (500 МГц, Диметилсульфоксид-d_6) δ 10,83 (с, 1H), 8,58 (д, *J*=2,5 Гц, 1H), 8,32 (д, *J*=2,0 Гц, 1H), 8,07 (д, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,92 (дд, *J*=9,0, 2,5 Гц, 1H), 7,69 (дд, *J*=9,0, 2,5 Гц, 1H), 7,36-7,33 (м, 2H), 7,28-7,23 (м, 2H), 6,44 (д, *J*=9,5 Гц, 1H), 5,09-5,03 (м, 1H), 3,97 (с, 2H), 1,37 (д, *J*=7,0 Гц, 6H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 382,1 $[M+H]^+$.

Пример 84. Получение *N*-(5-(3-хлорбензил)пиридин-2-ил)-1-этил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамида (84)



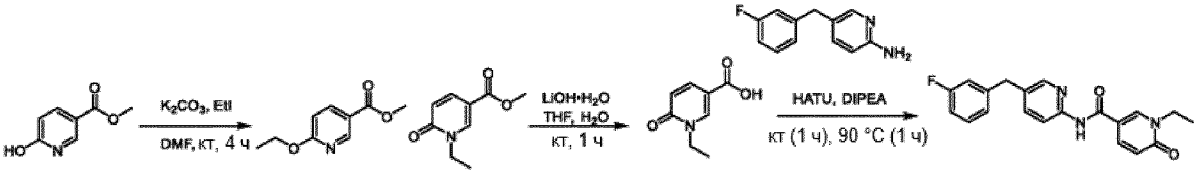
Стадия 1: Получение *N*-(5-(3-хлорбензил)пиридин-2-ил)-1-этил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамида



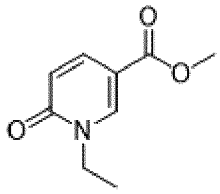
Раствор 1-этил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (0,100 г, 0,60 ммоль), 5-(3-хлорбензил)пиридин-2-амина (0,157 г, 0,72 ммоль), 1-[*бис*(диметиламино)метилен]-*1H*-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиния 3-оксида гексафторфосфата (0,342 г, 0,9 ммоль) и *N, N*-диизопропилэтиламина (0,232 г, 1,8 ммоль) в *N, N*-диметилформамиде (3 мл) перемешивали при 90°C в течение 1 ч. Неочищенный образец растворяли в минимальном количестве *N, N*-диметилформамида и очищали препаративной ВЭЖХ (колонка Boston C18 21*250 мм 10 мкм; ацетонитрил/0,01% водная трифторуксусная кислота) с получением *N*-(5-(3-хлорбензил)пиридин-2-ил)-1-этил-6-оксо-

1,6-дигидропиридин-3-карбоксамида в виде белого твердого вещества (0,056 г, 0,153 ммоль, 25,5%). ^{1}H ЯМР (500 МГц, Диметилсульфоксид-d_6) δ 10,70 (с, 1H), 8,65 (д, *J*=2,5 Гц, 1H), 8,32 (д, *J*=1,8 Гц, 1H), 8,05 (д, *J*=8,5 Гц, 1H), 7,95 (дд, *J*=9,5, 2,5 Гц, 1H), 7,73 (дд, *J*=8,6, 2,1 Гц, 1H), 7,34-7,32 (м, 2H), 7,28-7,23 (м, 2H), 6,44 (д, *J*=9,5 Гц, 1H), 3,99 - 3,95 (м, 4H), 1,28 (т, *J*=7,1 Гц, 3H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 368,0 $[M+H]^+$.

Пример 85. Получение 1-этил-*N*-(5-(3-фторбензил)пиридин-2-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамида (85)

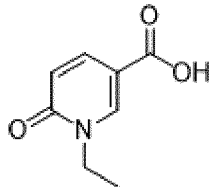


Стадия 1: Получение метил-1-этил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилата



Смесь метил-6-гидроксиникотината (15,3 г, 100 ммоль), карбоната калия (27,6 г, 200 ммоль) в *N, N*-диметилформамиде (150 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут до того, как прибавляли иодэтан (17,2 г, 110 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение дополнительных 4 ч и погасили водой (500 мл) и экстрагировали этилацетатом (400 мл x 3). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, петролейный эфир/этилацетат=от 9/1 до 1/1) с получением метил-1-этил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилата (6,0 г, содержал остаточный *N, N*-диметилформамид) в виде оранжевого масла. ^{1}H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,22 (д, *J*=3,0 Гц, 1H), 7,83 (дд, *J*=12,0, 3,5 Гц, 1H), 6,52 (д, *J*=12,0 Гц, 1H), 4,04 (к, *J*=9,0 Гц, 2H), 3,86(с, 3H), 1,38 (т, *J*=9,0 Гц, 3H); ЖХМС (ИЭР) 182,1 $[M+H]^+$.

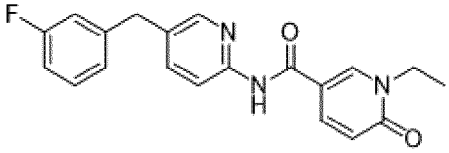
Стадия 2: Получение 1-этил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты



Смесь метил-1-этил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилата (5,8 г, 32,0 ммоль), гидроксида лития (6,72 г, 160,0 ммоль) в тетрагидрофуране (60 мл) и воде (15 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Органические фазы удаляли при пониженном давлении. Водную фазу подкисляли до pH=1-2 разбавленным водным раствором хлористого водорода и экстрагировали 2-метилфураном (200 мл x 3). Объединенные органические фазы сушили над сульфатом натрия, фильтровали и

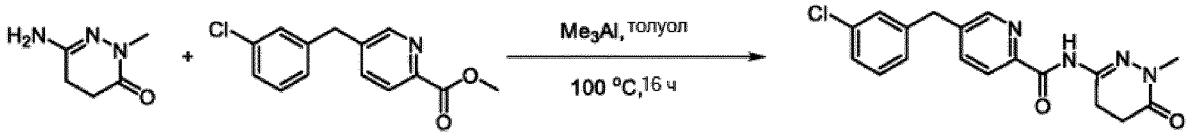
концентрировали с получением 1-этил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (2,8 г, 52,3%) в виде светло-желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (500 МГц, Диметилсульфоксид-d_6) δ 12,80 (шир. с, 1H), 8,47 (д, *J*=2,5 Гц, 1H), 7,77 (дд, *J*=9,5, 2,5 Гц, 1H), 6,40 (д, *J*=9,5 Гц, 1H), 3,99 (к, *J*=7,0 Гц, 2H), 1,23 (д, *J*=7,0 Гц, 3H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 168,1 $[M+H]^+$.

Стадия 3: Получение 1-этил-*N*-(5-(3-фторбензил)пиридин-2-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамида

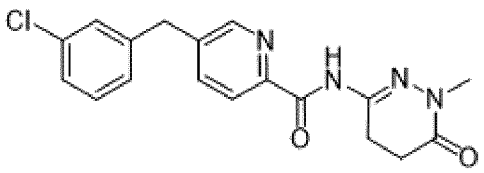


Смесь 1-этил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (0,098 г, 0,59 ммоль), 5-(3-фторбензил)пиридин-2-амина (0,120 г, 0,59 ммоль), 1-[*бис*(диметиламино)метилен]-*1H*-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиния 3-оксида гексафторфосфата (0,342 г, 0,900 ммоль) и *N, N*-диизопропилэтиламина (0,155 г, 1,2 ммоль) в *N, N*-диметилформамиде (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, а затем при 90°C в течение 1 ч. Смесь выливали в воду и экстрагировали этилацетатом (50 мл x 3). Объединенные органические фазы концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, петролейный эфир/этилацетат=1/4), а затем дважды препаративной ВЭЖХ (вначале: образец растворяли в минимальном количестве *N, N*-диметилформамида и очищали препаративной ВЭЖХ (колонка Boston C18 21*250 мм 10 мкм; ацетонитрил/0,01% водная трифторуксусная кислота). Затем: образец растворяли в минимальном количестве *N, N*-диметилформамида и очищали препаративной ВЭЖХ (колонка Boston C18 21*250 мм 10 мкм. Подвижная фаза представляла собой ацетонитрил/10 мМ раствор ацетата аммония) для получения соединения 1-этил-*N*-(5-(3-фторбензил)пиридин-2-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамида (0,0179 г, 0,0507 ммоль, 8,6%) в виде серого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (500 МГц, Диметилсульфоксид-d_6) δ 10,65 (с, 1H), 8,65 (д, *J*=2,5 Гц, 1H), 8,31 (д, *J*=2,5 Гц, 1H), 8,05 (д, *J*=8,5 Гц, 1H), 7,94 (дд, *J*=9,5, 3,0 Гц, 1H), 7,71 (дд, *J*=8,5, 2,0 Гц, 1H), 7,35 (дд, *J*=14,0, 8,5 Гц, 1H), 7,13-7,10 (м, 2H), 7,04 (тд, *J*=8,5, 2,0 Гц, 1H), 6,43 (д, *J*=9,5 Гц, 1H), 3,99-3,95 (м, 4H), 1,28 (т, *J*=7,5 Гц, 3H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 352,2 $[M+H]^+$.

Пример 86. Получение 5-(3-хлорбензил)-*N*-(1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-ил)пиколинамида (86)

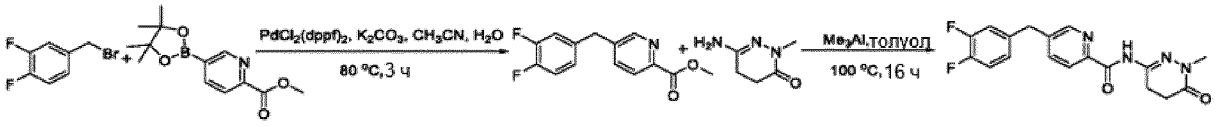


Стадия 1: Получение 5-(3-хлорбензил)-*N*-(1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-ил)пиколинамида

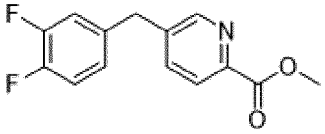


К раствору 6-амино-2-метил-4,5-дигидропиридазин-3(2H)-она (0,127 г, 1,0 ммоль) в безводном толуоле (8 мл) при комнатной температуре прибавляли триметилалюминий (0,50 мл, 1,0 ммоль, 2 *M* в толуоле) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч до того, как прибавляли метил-5-(3-хлорбензил)пиколинат (0,130 г, 0,50 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и погасили водой (100 мл). Водный слой экстрагировали этилацетатом (50 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный образец растворяли в минимальном количестве *N, N*-диметилформамида и очищали препаративной ВЭЖХ (колонка Boston C18 21*250 мм 10 мкм. Подвижная фаза представляла собой ацетонитрил/10 мМ раствор ацетата аммония) с получением 5-(3-хлорбензил)-*N*-(1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-ил)пиколинамида (35,0 мг, 0,1 ммоль, 20%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (500 МГц, Диметилсульфоксид-d_6) δ 10,15 (с, 1H), 8,66 (д, J =1,5 Гц, 1H), 8,05 (д, J =8,0 Гц, 1H), 7,92 (дд, J_1 =2,0 Гц, J_2 =8,0 Гц, 1H), 7,40 (с, 1H), 7,37-7,33 (м, 1H), 7,30-7,26 (м, 2H), 4,12 (с, 2H), 3,21 (т, J =8,0 Гц, 2H), 3,17 (с, 3H), 2,48 (т, J =8,0 Гц, 2H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 357,1 $[M+H]^+$.

Пример 87. Получение 5-(3,4-дифторбензил)-*N*-(1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-ил)пиколинамида (87)



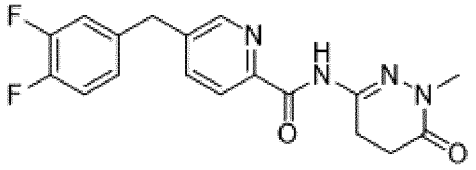
Стадия 1: Получение метил-5-(3,4-дифторбензил)пиколината



К раствору метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиколината (1,0 г, 3,8 ммоль) в ацетонитриле (20 мл) и воде (5 мл) при комнатной температуре прибавляли карбонат калия (1,04 г, 7,6 ммоль), 1,1'-*бис*(дифенилфосфино)ферроцен палладия (II) дихлорид (0,310 г, 0,38 ммоль) и 4-(бромметил)-1,2-дифторбензол (0,787 г, 3,8 ммоль) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 3 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и разбавляли водой (200 мл). Водный слой экстрагировали этилацетатом (80 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный образец очищали колоночной хроматографией

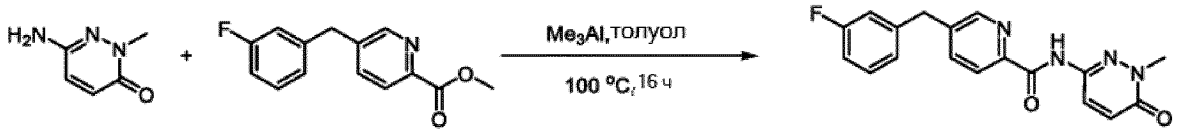
(силикагель, петролейный эфир/этилацетат=3/1) с получением метил- 5-(3,4-дифторбензил)пиколината (0,610 г, 2,31 ммоль, 61%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: 264,1 $[M+H]^+$.

Стадия 2: Получение 5-(3,4-дифторбензил)-*N*-(1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-ил)пиколинамида

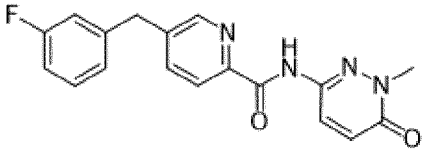


К раствору 6-амино-2-метил-4,5-дигидропиридазин-3(2H)-она (0,204 г, 1,6 ммоль) в безводном толуоле (12 мл) при комнатной температуре прибавляли триметилалюминий (0,8 мл, 1,6 ммоль, 2 *M* в толуоле) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч до того, как прибавляли метил-5-(3-фторбензил)пиколинат (0,210 г, 0,80 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и разбавляли водой (200 мл). Водный слой экстрагировали этилацетатом (50 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный образец растворяли в минимальном количестве *N, N*-диметилформамида и очищали препаративной, колонка ВЭЖХ Boston C18 21*250 мм 10 мкм. Подвижная фаза представляла собой ацетонитрил/10 мМ раствор ацетата аммония) с получением 5-(3,4-дифторбензил)-*N*-(1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-ил)пиколинамида (32 мг, 0,09 ммоль, 11%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (500 МГц, Диметилсульфоксид-d_6) δ 10,17 (с, 1H), 8,65 (д, J=1,5 Гц, 1H), 8,04 (д, J =8,0 Гц, 1H), 7,92 (дд, J_1 =2,0 Гц, J_2 =8,5 Гц, 1H), 7,44-7,35 (м, 2H), 7,16-7,14 (м, 1H), 4,10 (с, 2H) 3,21 (т, J =7,5 Гц, 2H), 3,17 (с, 3H), 2,48 (т, J =8,0 Гц, 2H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 359,1 $[M+H]^+$.

Пример 88. Получение 5-(3-фторбензил)-*N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)пиколинамида (88)



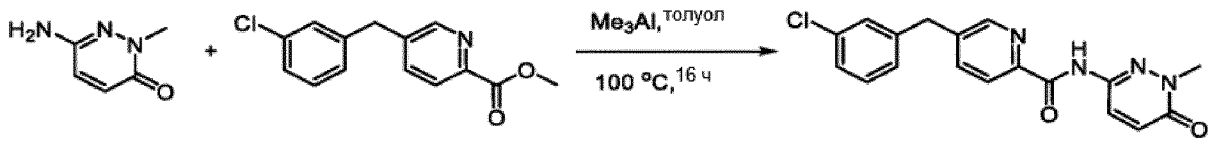
Стадия 1: Получение 5-(3-фторбензил)-*N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)пиколинамида



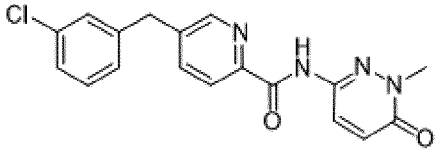
К раствору 6-амино-2-метилпиридазин-3(2H)-она (0,133 г, 1,06 ммоль) в безводном толуоле (8 мл) при комнатной температуре прибавляли триметилалюминий (0,53 мл, 1,0

ммоль, 2 *M* в толуоле) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч до того, как прибавляли метил-5-(3-фторбензил)пиколинат (0,130 г, 0,53 ммоль) и перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и погасили водой (100 мл). Водный слой экстрагировали этилацетатом (50 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный образец растворяли в минимальном количестве *N, N*-диметилформамида и очищали препаративной ВЭЖХ (колонка Boston C18 21*250 мм 10 мкм. Подвижная фаза представляла собой ацетонитрил/10 мМ раствор ацетата аммония) с получением 5-(3-фторбензил)-*N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)пиколинамида (0,087 г, 0,26 ммоль, 49%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (500 МГц, Диметилсульфоксид-d_6) δ 10,37 (с, 1H), 8,68 (д, J =1,0 Гц, 1H), 8,09-8,06 (м, 2H), 7,93 (дд, J_1 =2,0 Гц, J_2 =8,0 Гц, 1H), 7,39-7,34 (м, 1H), 7,19-7,08 (м, 2H), 7,07-7,04 (м, 2H), 4,13 (с, 2H), 3,61 (с, 3H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 339,1 $[M+H]^+$.

Пример 89. Получение 5-(3-хлорбензил)-*N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)пиколинамида (89)



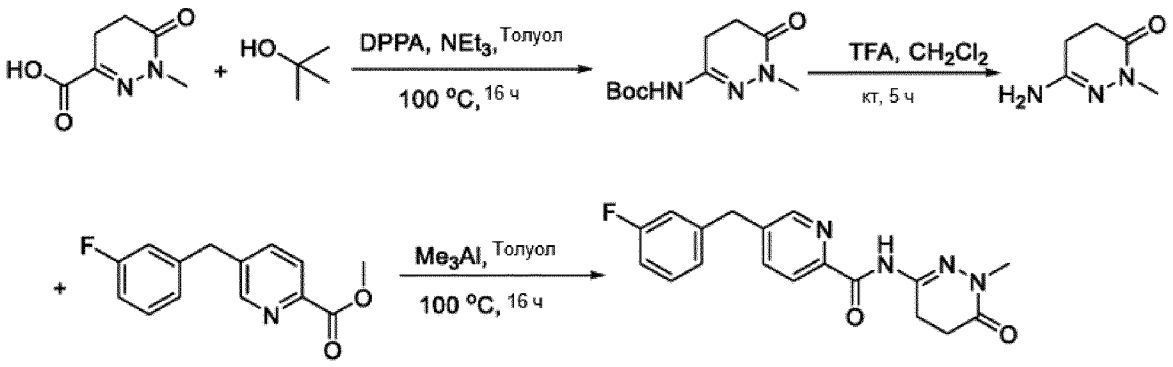
Стадия 1: Получение 5-(3-хлорбензил)-*N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)пиколинамида



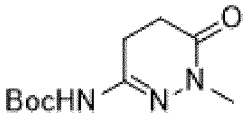
К раствору 6-амино-2-метилпиридазин-3(2H)-она (0,125 г, 1,0 ммоль) в безводном толуоле (8 мл) при комнатной температуре прибавляли триметилалюминий (0,5 мл, 1,0 ммоль, 2 *M* в толуоле) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч до того, как прибавляли метил-5-(3-фторбензил)пиколинат (0,130 г, 0,50 ммоль) и перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и погасили водой (100 мл). Водный слой экстрагировали этилацетатом (50 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный образец растворяли в минимальном количестве *N, N*-диметилформамида и очищали препаративной ВЭЖХ (колонка Boston C18 21*250 мм 10 мкм. Подвижная фаза представляла собой ацетонитрил/10 мМ раствор ацетата аммония) с получением 5-(3-хлорбензил)-*N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)пиколинамида (0,050 г, 0,14 ммоль, 28%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (500 МГц, Диметилсульфоксид-d_6) δ 10,03 (с, 1H), 8,69 (д, J =1,5 Гц, 1H), 8,09-8,06 (м, 2H), 7,93 (дд, J_1 =2,0 Гц, J_2 =8,0 Гц, 1H),

7,41 (с, 1H), 7,35 (т, *J* =8,0 Гц , 1H), 7,30-7,27 (м, 2H), 7,05 (д, *J* =10,0 Гц , 1H), 4,13 (с, 2H), 3,61 (с, 3H).ЖХМС (ИЭР) m/z: 355,0 $[M+H]^+$.

Пример 90. Получение 5-(3-фторбензил)-*N*-(1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-ил)пиколинамида (90)

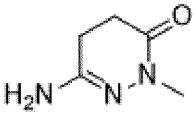


Стадия 1: Получение *трет*-бутил-(1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-ил)карбамата



К раствору 1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоновой кислоты (6,0 г, 38,4 ммоль) в толуоле (150 мл) при комнатной температуре последовательно прибавляли 2-метилпропан-2-ол (28,5 г, 384 ммоль), дифенилфосфорилазид (12,7 г, 46,1 ммоль) и триэтиламин (4,3 г, 42,3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 100 °C в течение 16 ч, охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Очистка с помощью колоночной хроматографии (силикагель, петролейный эфир/этилацетат=3/1) дает *трет*-бутил-(1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-ил)карбамата (6,1 г, 26,8 ммоль, 69,9%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: 228,1 $[M+H]^+$.

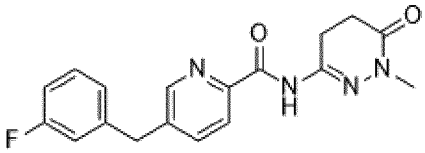
Стадия 2: Получение 6-амино-2-метил-4,5-дигидропиридазин-3(2H)-она



К раствору *трет*-бутил-(1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-ил)карбамата (0,500 г, 2,20 ммоль) в дихлорметане (10 мл) при комнатной температуре прибавляли трифторуксусную кислоту (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Смесь концентрировали, и данный остаток разбавляли водой (200 мл) и экстрагировали дихлорметаном (50 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением 6-амино-2-метил-4,5-дигидропиридазин-3(2H)-она (0,200 г, 1,57 ммоль, 71,4%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: 128,1 $[M+H]^+$.

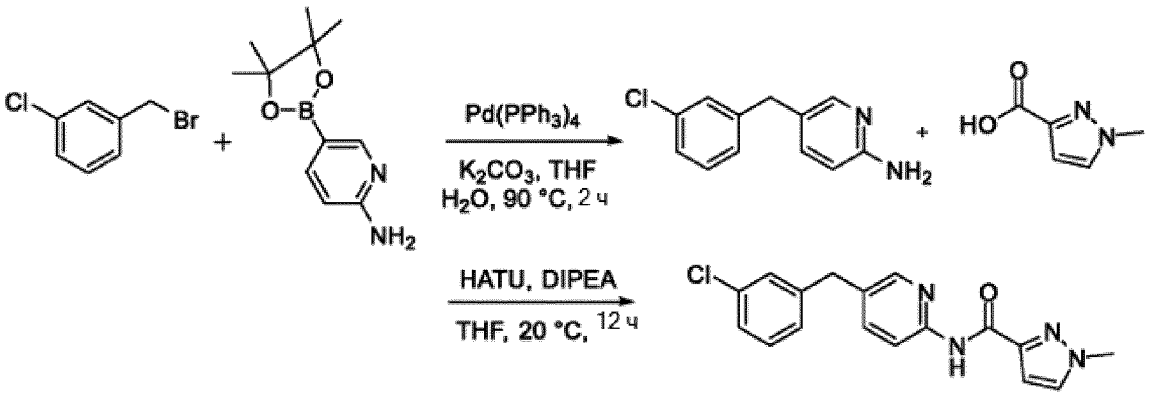
Стадия 3: Получение 5-(3-фторбензил)-*N*-(1-метил-6-оксо-1,4,5,6-

тетрагидропиридазин-3-ил)пиколинамида

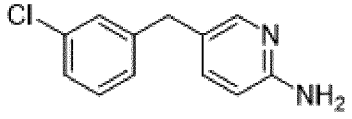


К раствору 6-амино-2-метил-4,5-дигидропиридазин-3(2H)-она (0,166 г, 1,3 ммоль) в безводном толуоле (15 мл) при 0°C прибавляли триметилалюминий (0,65 мл, 2 М в толуоле) в атмосфере азота. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч до того, как прибавляли метил-5-(3-фторбензил)пиколинат (0,245 г, 1,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Реакционную смесь погасили ледяной водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл × 3). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный образец растворяли в минимальном количестве *N, N*-диметилформамида и очищали препаративной ВЭЖХ (колонка Boston C18 21*250 мм 10 мкм; ацетонитрил/0,01% водная трифторуксусная кислота) с получением 5-(3-фторбензил)-*N*-(1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-ил)пиколинамида (0,170 г, 0,50 ммоль, 50,0%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (500 МГц, Диметилсульфоксид-d_6) δ 10,17 (с, 1H), 8,66 (с, 1H), 8,05 (д, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,93 (дд, *J*=8,0, 1,8 Гц, 1H), 7,38-7,34 (м, 1H), 7,18-7,13 (м, 2H), 7,07-7,04 (м, 1H), 4,13 (с, 2H), 3,21 (т, *J*=8,2 Гц, 2H), 3,17 (с, 3H), 2,48 (д, *J*=8,2 Гц, 2H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 341,1 $[M+H]^+$.

Пример 91. Получение *N*-(5-(3-хлорбензил)пиридин-2-ил)-1-метил-*1H*-пиразол-3-карбоксамида (91)



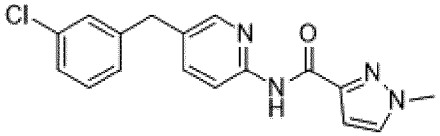
Стадия 1: Получение 5-(3-хлорбензил)пиридин-2-амина



К раствору 1-(бромметил)-3-хлорбензола (10,0 г, 49,0 ммоль), 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-амина (10,8 г, 49,0 ммоль), карбоната калия (13,5 г, 98,1 ммоль) в тетрагидрофуране (40 мл) и воде (10 мл) прибавляли тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (5,65 г, 4,9 ммоль) в атмосфере азота. Реакционную смесь нагревали до 90°C и перемешивали в течение 2 ч. Летучие фракции удаляли при

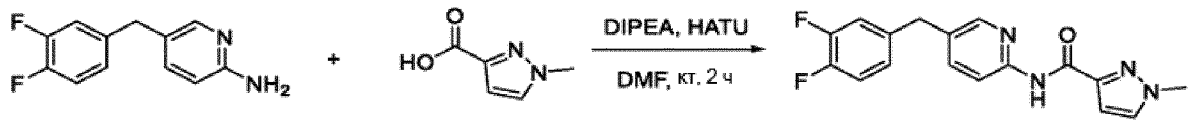
пониженном давлении. Водный слой подкисляли до pH=1-3 с помощью 1 N раствора хлористого водорода и экстрагировали этилацетатом (50 мл). Затем водный слой доводили до pH=8-10 водным раствором гидрокарбоната натрия и экстрагировали дихлорметаном (50 мл x 2). Объединенные дихлорметановые слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением 5-(3-хлорбензил)пиридин-2-амина в виде желтого масла (8,0 г, неочищенное); ЖХМС (ИЭР) m/z: 219,1 $[M+H]^+$.

Стадия 2: Получение *N*-(5-(3-хлорбензил)пиридин-2-ил)-1-метил-*1H*-пиразол-3-карбоксамида

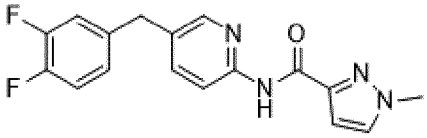


К раствору 1-метил-*1H*-пиразол-3-карбоновой кислоты (0,100 г, 0,793 ммоль), *N, N*-диизопропилэтиламина (0,307 г, 2,38 ммоль) в тетрагидрофуране (4 мл) при 20°C прибавляли 1-[*бис*(диметиламино)метилен]-*1H*-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиния 3-оксида гексафторфосфата (0,452 г, 1,19 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 20 минут до того, как прибавляли раствор 5-(3-хлорбензил)пиридин-2-амина (0,173 г, 0,793 ммоль) в тетрагидрофуране (1,0 мл). Раствор перемешивали при 20°C в течение 16 ч. Летучие фракции удаляли при пониженном давлении, и остаток прибавляли к смеси дихлорметана (50 мл) и воды (50 мл). Органический слой собирали, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный образец растворяли в минимальном количестве *N, N*-диметилформамида и очищали препаративной ВЭЖХ (колонка Boston C18 21*250 мм 10 мкм; ацетонитрил/0,01% водная трифторуксусная кислота) с получением *N*-(5-(3-хлорбензил)пиридин-2-ил)-1-метил-*1H*-пиразол-3-карбоксамида (0,0927 г, 0,285 ммоль, 36%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, Диметилсульфоксид-d_6) δ 9,51 (с, 1H), 8,29 (с, 1H), 8,10 (д, *J*=10,5 Гц, 1H), 7,88 (д, *J*=2,5 Гц, 1H), 7,71-7,74 (м, 1H), 7,23-7,35 (м, 4H), 6,84 (д, *J*=2,5 Гц, 1H), 3,96 (с, 5H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 327,1 $[M+H]^+$.

Пример 92. Получение *N*-(5-(3,4-дифторбензил)пиридин-2-ил)-1-метил-*1H*-пиразол-3-карбоксамида (92)



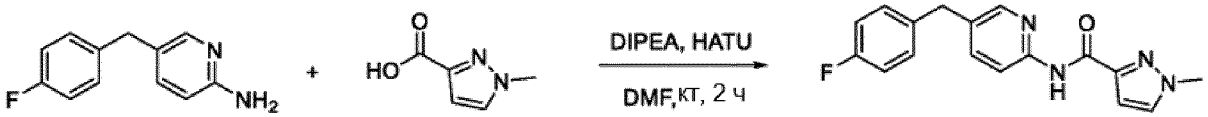
Стадия 1: Получение *N*-(5-(3,4-дифторбензил)пиридин-2-ил)-1-метил-*1H*-пиразол-3-карбоксамида



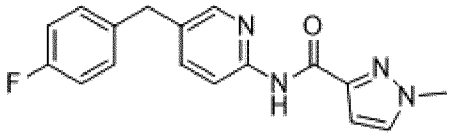
Смесь 5-(3,4-дифторбензил)пиридин-2-амина (0,100 г, 0,45 ммоль), 1-метил-*1H*-

пиразол-3-карбоновой кислоты (0,048 г, 0,38 ммоль), 1-[*бис*(диметиламино)метилен]-*1H*-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиния 3-оксида гексафторфосфата (0,173 г, 0,45 ммоль) и *N, N*-диизопропилэтиламина (0,147 г, 1,14 ммоль) в безводном *N, N*-диметилформамиде (4,00 мл) перемешивали при 20 ° С в течение 2 ч. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (20 мл x 2). Объединенные органические слои промывали водой (50 мл), солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный образец растворяли в минимальном количестве *N, N*-диметилформамида и очищали препаративной ВЭЖХ (колонка Boston C18 21*250 мм 10 мкм; ацетонитрил/0,01% водная трифторуксусная кислота) с получением *N*-(5-(3,4-дифторбензил)пиридин-2-ил)-1-метил-*1H*-пиразол-3-карбоксамида (0,0258 г, 0,08 ммоль, 21%) в виде белого твердого вещества. $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, Диметилсульфоксид-d_6) δ 10,03 (с, 1H), 8,32 (д, *J*=1,5 Гц, 1H), 8,09 (д, *J*=8,6 Гц, 1H), 7,88 (дд, *J*=24,1, 5,4 Гц, 1H), 7,56 - 7,23 (м, 2H), 7,23 - 7,01 (м, 1H), 6,87 (д, *J*=2,3 Гц, 1H), 4,14 - 3,77 (м, 5H) ; ЖХМС (ИЭР) m/z: 329,1

Пример 93. Получение *N*-(5-(4-фторбензил)пиридин-2-ил)-1-метил-*1H*-пиразол-3-карбоксамида (93)

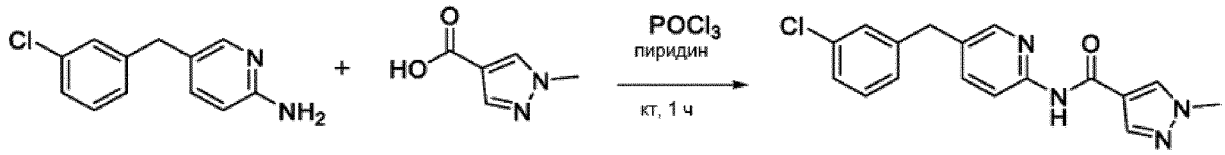


Стадия 1: Получение *N*-(5-(4-фторбензил)пиридин-2-ил)-1-метил-*1H*-пиразол-3-карбоксамида

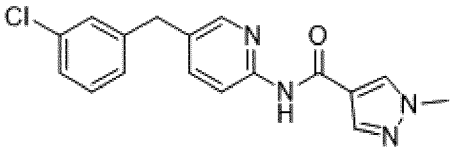


Смесь 5-(4-фторбензил)пиридин-2-амина (0,100 г, 0,50 ммоль), 1-метил-*1H*-пиразол-3-карбоновой кислоты (0,069 г, 0,55 ммоль), 1-[*бис*(диметиламино)метилен]-*1H*-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиния 3-оксида гексафторфосфата (0,232 г, 0,61 ммоль) и *N, N*-диизопропилэтиламина (213 мг, 1,65 ммоль) в безводном *N, N*-диметилформамида (4,00 мл) перемешивали при 20°С в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом (20 мл x 2). Объединенные органические слои промывали водой (50 мл) и солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный образец растворяли в минимальном количестве *N, N*-диметилформамида и очищали препаративной ВЭЖХ (колонка Boston C18 21*250 мм 10 мкм. Подвижная фаза представляла собой ацетонитрил/10 мМ раствор ацетата аммония) с получением *N*-(5-(4-фторбензил)пиридин-2-ил)-1-метил-*1H*-пиразол-3-карбоксамида (0,0437 г, 0,14 ммоль, 28%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, Диметилсульфоксид-d_6) δ 9,50 (с, 1H), 8,26 (д, *J*=2,1 Гц, 1H), 8,09 (д, *J*=8,5 Гц, 1H), 7,88 (д, *J*=2,3 Гц, 1H), 7,69 (дд, *J*=8,5, 2,3 Гц, 1H), 7,30 (дд, *J*=8,5, 5,6 Гц, 2H), 7,22 - 7,04 (м, 2H), 6,84 (д, *J*=2,3 Гц, 1H), 4,10 - 3,73 (м, 5H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 311,1 $[M+H]^+$.

Пример 94. Получение *N*-(5-(3-хлорбензил)пиридин-2-ил)-1-метил-*1H*-пиразол-4-карбоксамида (94)

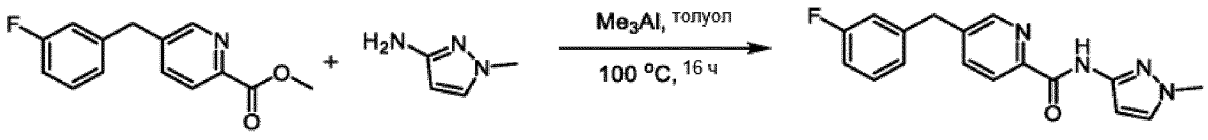


Стадия 1: Получение *N*-(5-(3-хлорбензил)пиридин-2-ил)-1-метил-*1H*-пиразол-4-карбоксамида

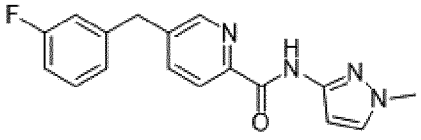


К раствору 1-метил-*1H*-пиразол-4-карбоновой кислоты (0,100 г, 0,793 ммоль), 5-(3-хлорбензил)пиридин-2-амина (0,173 г, 0,793 ммоль) в пиридине (4 мл) при 20°C прибавляли оксихлорид фосфора (0,361 г, 2,38 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Летучие фракции удаляли при пониженном давлении, и твердое вещество растворяли в дихлорметане (10,0 мл). Полученный раствор прибавляли к смеси дихлорметана (50 мл) и воды (50 мл). Органический слой собирали, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный образец растворяли в минимальном количестве *N, N*-диметилформамида и очищали препаративной ВЭЖХ (колонка Boston C18 21*250 мм 10 мкм. Подвижная фаза представляла собой ацетонитрил/0,01% водную трифторуксусную кислоту) для получения *N*-(5-(3-хлорбензил)пиридин-2-ил)-1-метил-*1H*-пиразол-4-карбоксамида (0,0504 г, 0,15 ммоль, 19%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, Диметилсульфоксид-d_6) δ 10,53 (с, 1H), 8,42 (с, 1H), 8,29-8,29 (д, *J*=2,5 Гц, 1H), 8,12 (с, 1H), 8,06-8,08 (д, *J*=9,0 Гц, 1H), 7,69-7,72 (к, *J*=3,6 Гц, 1H), 7,23-7,35 (м, 4H), 3,96 (с, 2H), 3,88 (с, 3H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 327,1 $[M+H]^+$.

Пример 95. Получение 5-(3-фторбензил)-*N*-(1-метил-*1H*-пиразол-3-ил)пиколинамида (95)



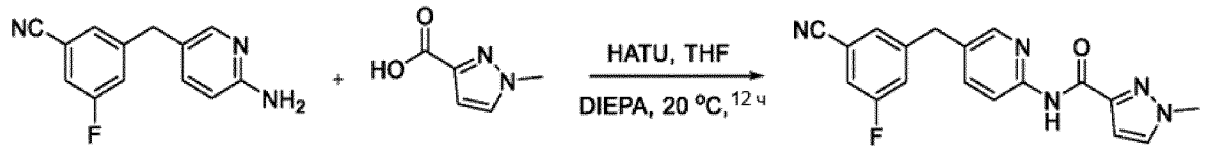
Стадия 1: Получение 5-(3-фторбензил)-*N*-(1-метил-*1H*-пиразол-3-ил)пиколинамида



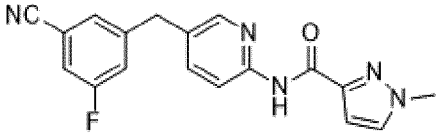
К раствору 1-метил-*1H*-пиразол-3-амина (0,159 г, 1,63 ммоль) в безводном толуоле (12 мл) при комнатной температуре прибавляли триметилалюминий (0,82 мл, 1,63 ммоль, 2

M в толуоле) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч до того, как прибавляли метил-5-(3-фторбензил)пиколинат (0,200 г, 0,82 ммоль) и перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (200 мл). Водную фазу экстрагировали этилацетатом (50 x 3 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный образец растворяли в минимальном количестве *N, N*-диметилформамида и очищали препаративной ВЭЖХ (колонка Boston C18 21*250 мм 10 мкм. Подвижная фаза представляла собой ацетонитрил/10 мМ раствор ацетата аммония) с получением 5-(3-фторбензил)-*N*-(1-метил-*1H*-пиразол-3-ил)пиколинамида (95,0 мг, 0,31 ммоль, 37%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (500 МГц, Диметилсульфоксид-d_6) δ 10,33 (с, 1H), 8,65 (д, J =2,0 Гц, 1H), 8,06 (д, J =8,0 Гц, 1H), 7,91 (дд, J_1 =2,5 Гц, J_2 =8,5 Гц, 1H), 7,64 (д, J =2,0 Гц, 1H), 7,38-7,34 (м, 1H), 7,19-7,14 (м, 2H), 7,07-7,02 (м, 1H), 6,60 (д, J =2,0 Гц, 1H), 4,11 (с, 2H), 3,77 (с, 3H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 311,1 $[M+H]^+$.

Пример 96. Получение *N*-(5-(3-циано-5-фторбензил)пиридин-2-ил)-1-метил-*1H*-пиразол-3-карбоксамида (96)



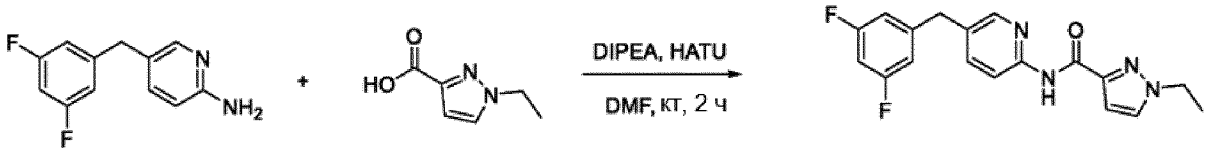
Стадия 1: Получение *N*-(5-(3-циано-5-фторбензил)пиридин-2-ил)-1-метил-*1H*-пиразол-3-карбоксамида



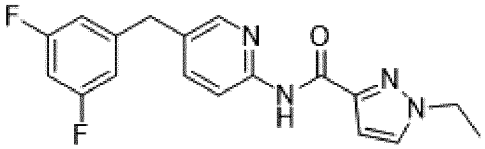
К раствору 1-метил-*1H*-пиразол-3-карбоновой кислоты (50 мг, 0,397 ммоль) и диизопропилэтиламина (154 мг, 1,19 ммоль) в тетрагидрофуране (4,0 мл) при 20 °C прибавляли 1-[*бис*(диметиламино)метилен]-*1H*-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиния 3-оксида гексафторфосфат (226 мг, 0,595 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 20 минут до того, как прибавляли раствор 3-((6-аминопиридин-3-ил)метил)-5-фторбензонитрила (90 мг, 0,397 ммоль) в тетрагидрофуране (1,0 мл). Реакционный раствор перемешивали при 20°C в течение 16 ч. Летучие фракции удаляли при пониженном давлении, и неочищенный остаток прибавляли к смеси дихлорметана (50 мл) и воды (50 мл). Объединенные органические слои собирали, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный образец растворяли в минимальном количестве *N, N*-диметилформамида и очищали препаративной ВЭЖХ (колонка Boston C18 21*250 мм 10 мкм; ацетонитрил/0,01% водная трифторуксусная кислота) с получением *N*-(5-(3-циано-5-фторбензил)пиридин-2-ил)-1-метил-*1H*-пиразол-3-карбоксамида в виде белого твердого вещества (29,3 мг, 0,087 ммоль, 22%). ^{1}H ЯМР (400 МГц,

Диметилсульфоксид-d_6) δ 10,48 (с, 1H), 8,41 (с, 1H), 8,32 (д, *J*=1,8 Гц, 1H), 8,10 (д, *J*=8,9 Гц, 2H), 7,77 - 7,66 (м, 2H), 7,57 (д, *J*=9,4 Гц, 1H), 4,02 (с, 2H), 3,87 (с, 2H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 336,1 $[M+H]^+$.

Пример 97. Получение *N*-(5-(3,5-дифторбензил)пиридин-2-ил)-1-этил-*1H*-пиразол-3-карбоксамида (97)

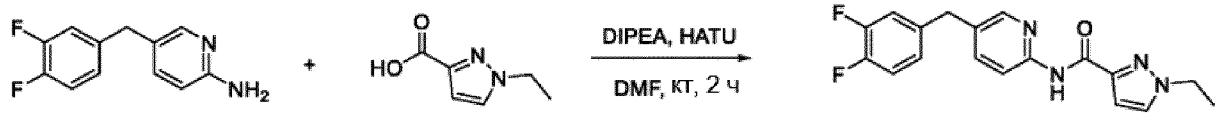


Стадия 1: Получение *N*-(5-(3,5-дифторбензил)пиридин-2-ил)-1-этил-*1H*-пиразол-3-карбоксамида

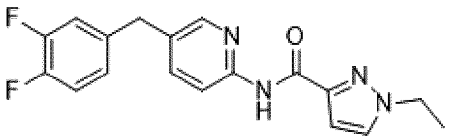


Смесь 5-(3,5-дифторбензил)пиридин-2-амина (0,100 г, 0,45 ммоль), 1-этил-*1H*-пиразол-3-карбоновой кислоты (0,053 г, 0,38 ммоль), 1-[*бис*(диметиламино)метилен]-*1H*-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиния 3-оксида гексафторфосфата (0,173 г, 0,45 ммоль) и *N, N*-диизопропилэтиламина (0,147 г, 1,14 ммоль) в безводном *N, N*-диметилформамида (4,00 мл) перемешивали при 20°C в течение 2 ч. Реакционный раствор экстрагировали этилацетатом (20 мл x 20). Объединенные органические слои промывали водой (50 мл) и солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный образец растворяли в минимальном количестве *N, N*-диметилформамида и очищали препаративной ВЭЖХ (колонка Boston C18 21*250 мм 10 мкм; ацетонитрил/0,01% водная трифторуксусная кислота) с получением *N*-(5-(3,5-дифторбензил)пиридин-2-ил)-1-этил-*1H*-пиразол-3-карбоксамида (0,0304 г, 0,09 ммоль, 23%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, Диметилсульфоксид-d_6) δ 9,68 (с, 1H), 8,32 (д, *J*=1,8 Гц, 1H), 8,10 (д, *J*=8,5 Гц, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,79 (дд, *J*=8,5, 2,2 Гц, 1H), 7,13 - 6,95 (м, 3H), 6,85 (д, *J*=2,3 Гц, 1H), 4,26 (к, *J*=7,3 Гц, 2H), 3,98 (с, 2H), 1,44 (т, *J*=7,3 Гц, 3H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 343,1 $[M+H]^+$.

Пример 98. Получение *N*-(5-(3,4-дифторбензил)пиридин-2-ил)-1-этил-*1H*-пиразол-3-карбоксамида (98)

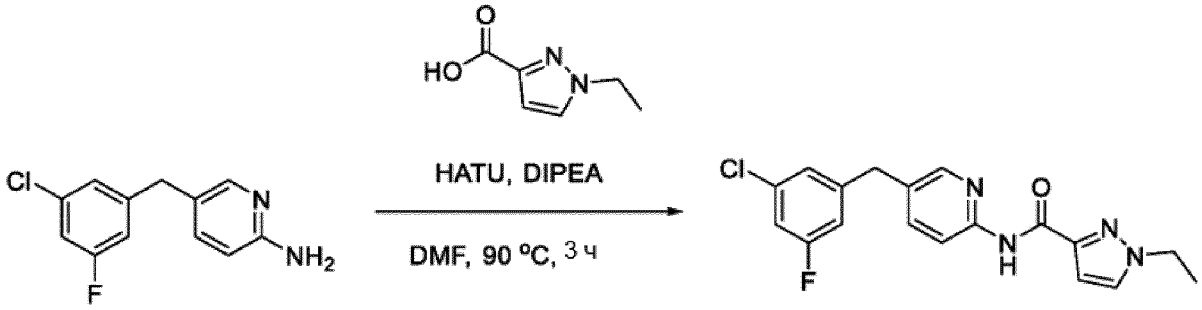


Стадия 1: Получение *N*-(5-(3,4-дифторбензил)пиридин-2-ил)-1-этил-*1H*-пиразол-3-карбоксамида

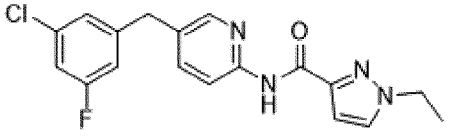


Смесь 5-(3,4-дифторбензил)пиридин-2-амина (0,100 г, 0,45 ммоль), 1-этил-*1H*-пиразол-3-карбоновой кислоты (0,053 г, 0,38 ммоль), 1-[*бис*(диметиламино)метилен]-*1H*-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиния 3-оксида гексафторфосфата (0,173 г, 0,45 ммоль) и *N, N*-диизопропилэтиламина (0,147 г, 1,14 ммоль) в безводном *N, N*-диметилформамиде (4,00 мл) перемешивали при 20°C в течение 2 ч. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (20 мл x 2). Объединенные органические слои промывали водой (50 мл) и солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный образец растворяли в минимальном количестве *N, N*-диметилформамида и очищали препаративной ВЭЖХ (колонка Boston C18 21*250 мм 10 мкм; ацетонитрил/0,01% водная трифторуксусная кислота) с получением *N*-(5-(3,4-дифторбензил)пиридин-2-ил)-1-этил-*1H*-пиразол-3-карбоксамида (28,7 мг, 0,08 ммоль, 22%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, Диметилсульфоксид-d_6) δ 10,00 (с, 1H), 8,32 (д, *J*=1,7 Гц, 1H), 8,09 (д, *J*=8,6 Гц, 1H), 7,96 (д, *J*=2,3 Гц, 1H), 7,85 (дд, *J*=8,6, 1,9 Гц, 1H), 7,38 (ддд, *J*=17,0, 9,3, 5,4 Гц, 2H), 7,21 - 7,06 (м, 1H), 6,87 (д, *J*=2,3 Гц, 1H), 4,27 (к, *J*=7,3 Гц, 2H), 3,98 (с, 2H), 1,62 - 1,23 (м, 3H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 343,2 $[M+H]^+$.

Пример 99. Получение *N*-(5-(3-хлор-5-фторбензил)пиридин-2-ил)-1-этил-*1H*-пиразол-3-карбоксамида (99)



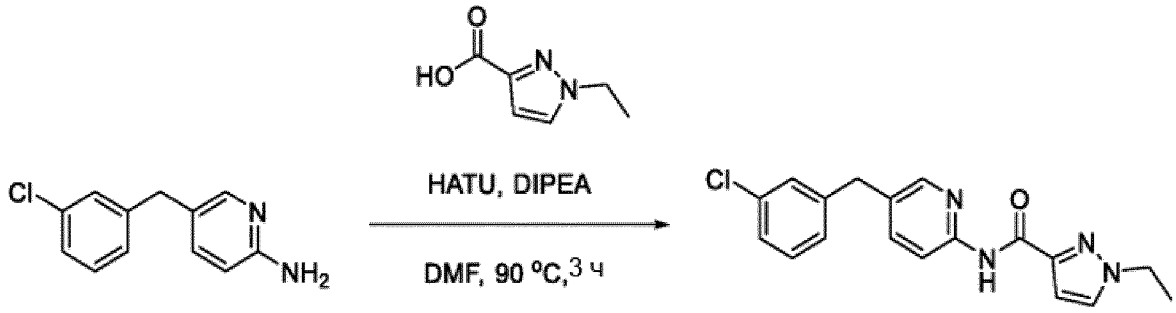
Стадия 1: Получение *N*-(5-(3-хлор-5-фторбензил)пиридин-2-ил)-1-этил-*1H*-пиразол-3-карбоксамида



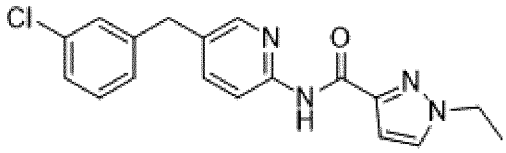
К раствору 5-(3-хлор-5-фторбензил)пиридин-2-амина (0,189 г, 0,8 ммоль), 1-этил-*1H*-пиразол-3-карбоновой кислоты (0,168 г, 1,2 ммоль) и *N, N*-диизопропилэтиламина (0,310 г, 2,4 ммоль) в *N, N*-диметилформамиде (5 мл) при комнатной температуре прибавляли 1-[*бис*(диметиламино)метилен]-*1H*-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиния 3-оксида гексафторфосфат (0,456 г, 1,2 ммоль в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (80 мл) и промывали солевым раствором (30 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над сульфатом

натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный образец растворяли в минимальном количестве *N, N*-диметилформамида и очищали препаративной ВЭЖХ (колонка Boston C18 21*250 мм 10 мкм. Подвижная фаза представляла собой ацетонитрил/10 мМ раствор ацетата аммония) с получением *N*-(5-(3-хлор-5-фторбензил)пиридин-2-ил)-1-этил-*1H*-пиразол-3-карбоксамида (44,7 мг, 0,13 ммоль, 26%) в виде бледно-белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (500 МГц, Диметилсульфоксид-d_6) δ 9,55 (с, 1H), 8,32 (с, 1H), 8,11 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,94 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,76 (дд, J_1=1,5 Гц, J_2=8,0 Гц, 1H), 7,25-7,28 (м, 2H), 7,17 (д, J=9,5 Гц, 1H), 6,85 (д, J=2,0 Гц, 1H), 4,25 (дд, J_1=7,0 Гц, J_2=14,5 Гц, 2H), 3,97 (с, 2H), 1,43 (т, J=7,0 Гц,3H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 359,1 $[M+H]^+$.

Пример 100. Получение *N*-(5-(3-хлорбензил)пиридин-2-ил)-1-этил-*1H*-пиразол-3-карбоксамида (100)



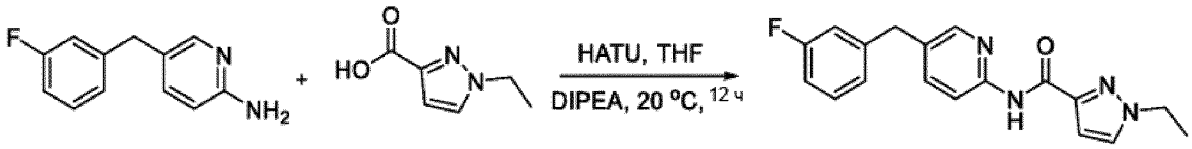
Стадия 1: Получение *N*-(5-(3-хлорбензил)пиридин-2-ил)-1-этил-*1H*-пиразол-3-карбоксамида



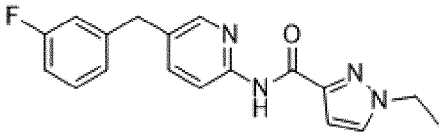
К раствору 5-(3-хлорбензил)пиридин-2-амина (0,110 г, 0,5 ммоль), 1-этил-*1H*-пиразол-3-карбоновой кислоты (0,105 г, 0,75 ммоль) и *N, N*-диизопропилэтиламина (0,194 г, 1,5 ммоль) в *N, N*-диметилформамиде (3 мл) при комнатной температуре прибавляли 1-[*бис*(диметиламино)метилен]-*1H*-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиния 3-оксида гексафторфосфат (0,285 г, 0,75 ммоль) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 3 ч до этого, как ее разбавляли этилацетатом (80 мл) и промывали солевым раствором (30 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный образец растворяли в минимальном количестве *N, N*-диметилформамида и очищали препаративной ВЭЖХ (колонка BostonC18 21*250 мм 10 мкм. Подвижная фаза представляла собой ацетонитрил/10 мМ раствор ацетата аммония) с получением *N*-(5-(3-хлорбензил)пиридин-2-ил)-1-этил-*1H*-пиразол-3-карбоксамида (44,7 мг, 0,13 ммоль, 26%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (500 МГц, Диметилсульфоксид-d_6) δ 9,54 (с, 1H), 8,30 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,10 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,94 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,73 (дд, J_1=3,0 Гц, J_2=8,5 Гц, 1H), 7,33-7,36 (м, 2H), 7,24-7,29 (м, 2H), 6,85 (д, J=2,5 Гц, 1H), 4,25 (дд, J_1=7,5 Гц, J_2=14,5 Гц, 2H), 3,97 (с,

2H), 1,44 (т, *J*=7,0 Гц,3H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 341,1 $[M+H]^+$.

Пример 101. Получение 1-этил-*N*-(5-(3-фторбензил)пиридин-2-ил)-*1H*-пиразол-3-карбоксамида (101)

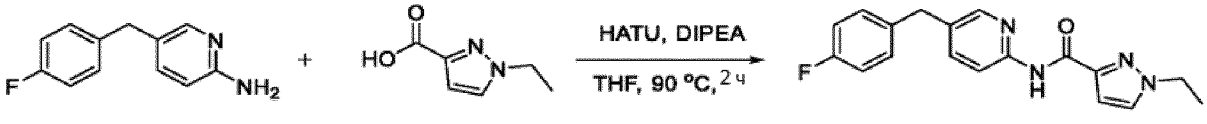


Стадия 1: Получение 1-этил-*N*-(5-(3-фторбензил)пиридин-2-ил)-*1H*-пиразол-3-карбоксамида

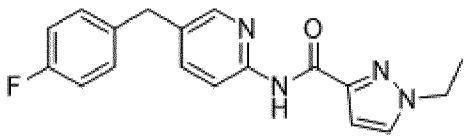


К раствору 1-этил-*1H*-пиразол-3-карбоновой кислоты (111 мг, 0,793 ммоль) и диизопропилэтиламина (307 мг, 2,379 ммоль) в тетрагидрофуране (4,0 мл) при 20°C прибавляли 1-[*бис*(диметиламино)метилен]-*1H*-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиния 3-оксида гексафторфосфат (452 мг, 1,19 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 20 минут до того, как прибавляли раствор 5-(3-фторбензил)пиридин-2-амина (160 мг, 0,793 ммоль) в тетрагидрофуране (1,0 мл). Раствор смеси перемешивали при 20°C в течение 16 ч. Летучие фракции удаляли при пониженном давлении, и данный остаток прибавляли к смеси дихлорметана (50 мл) и воды (50 мл). Объединенные органические слои собирали, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный образец растворяли в минимальном количестве *N, N*-диметилформамида и очищали препаративной ВЭЖХ (колонка Boston C18 21*250 мм 10 мкм; ацетонитрил/0,01% водная трифторуксусная кислота) с получением 1-этил-*N*-(5-(3-фторбензил)пиридин-2-ил)-*1H*-пиразол-3-карбоксамида (43,0 мг, 0,132 ммоль, 16,7%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, Диметилсульфоксид-d_6) δ 9,51 (с, 1H), 8,27 (д, *J*=2,0 Гц, 1H), 8,08 (д, *J*=8,5 Гц, 1H), 7,92 (д, *J*=2,3 Гц, 1H), 7,71 - 7,70 (дд, *J*=8,5, 2,2 Гц, 1H), 7,33 - 7,30 (дд, *J*=14,3, 8,0 Гц, 1H), 7,10 - 7,08 (т, *J*=7,0 Гц, 2H), 7,02 - 7,01 (дд, *J*=11,9, 5,3 Гц, 1H), 6,82 (д, *J*=2,3 Гц, 1H), 4,23 - 4,21 (к, *J*=7,3 Гц, 2H), 3,95 (с, 2H), 1,41 - 1,40 (т, *J*=7,3 Гц, 3H).; ЖХМС (ИЭР) m/z: 325,1 $[M+H]^+$.

Пример 102. Получение *N*-(5-(3-фторбензил)пиридин-2-ил)-5-метилпиримидин-2-карбоксамида (102)

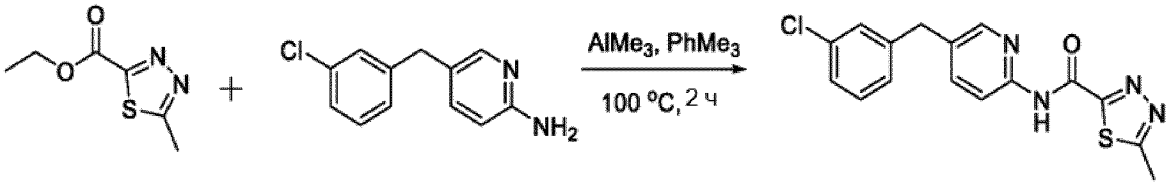


Стадия 1: Получение 1-этил-*N*-(5-(4-фторбензил)пиридин-2-ил)-*1H*-пиразол-3-карбоксамида

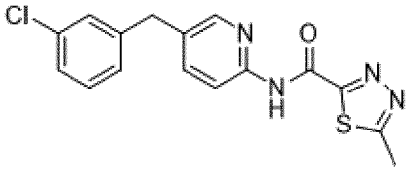


К раствору 1-этил-*1H*-пиразол-3-карбоновой кислоты (104 мг, 0,742 ммоль) и диизопропилэтиламина (288 мг, 2,226 ммоль) в тетрагидрофуране (4 мл) при 20°C прибавляли 1-[*бис*(диметиламино)метилен]-*1H*-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиния 3-оксида гексафторфосфат (423 мг, 1,113 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 20 минут до того, как прибавляли раствор 5-(4-фторбензил)пиридин-2-амина (150 мг, 0,742 ммоль) в тетрагидрофуране (1,0 мл). Реакционный раствор нагревали до 90°C и перемешивали в течение 2 ч. Летучие фракции удаляли при пониженном давлении, и данный остаток прибавляли к смеси дихлорметана (50 мл) и вода (50 мл). Органический слой собирали, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный образец растворяли в минимальном количестве *N, N*-диметилформамида и очищали препаративной ВЭЖХ (колонка Boston C18 21*250 мм 10 мкм. Подвижная фаза представляла собой ацетонитрил/10 мМ раствор ацетата аммония) с получением 1-этил-*N*-(5-(4-фторбензил)пиридин-2-ил)-*1H*-пиразол-3-карбоксамида (89,9 мг, 0,28 ммоль, 37%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, Диметилсульфоксид-d_6) δ 9,51 (с, 1H), 8,27 (д, *J*=4,0 Гц, 1H), 8,09 (д, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,94 (д, *J*=4,0 Гц, 1H), 7,70 (к, *J*=2,6 Гц, 1H), 7,30 (к, *J*=2,6 Гц, 2H), 7,13 (т, *J*=10,0 Гц, 2H), 6,84 (с, 1H), 4,25 (к, *J*=8,0 Гц, 1H), 3,94 (с, 2H), 1,43 (т, *J*=8,0 Гц, 3H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 325,1 $[M+H]^+$.

Пример 103. Получение *N*-(5-(3-хлорбензил)пиридин-2-ил)-5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-карбоксамида (103)



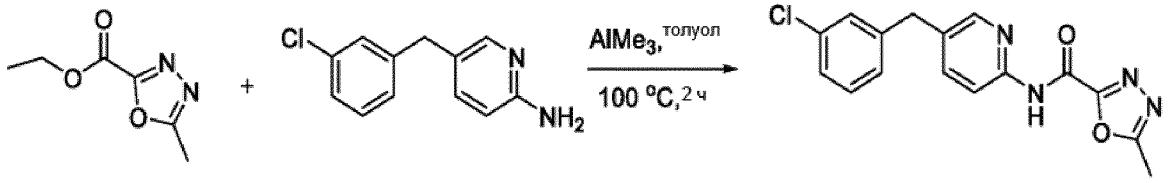
Стадия 1: Получение *N*-(5-(3-хлорбензил)пиридин-2-ил)-5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-карбоксамида



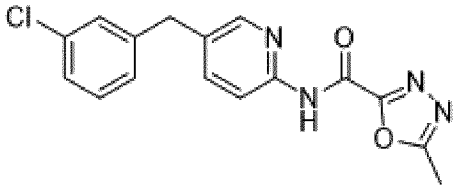
К раствору 5-(3-хлорбензил)пиридин-2-амина (0,253 г, 1,16 ммоль) в толуоле (10 мл) при 20°C прибавляли триметилалюминий (0,58 мл, 1,16 ммоль, 2 М в толуоле) в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч до того, как прибавляли раствор этил-5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-карбоксилата (0,100 г, 0,581 ммоль) в толуоле (15 мл). Реакционный раствор перемешивали при 100°C в течение 2 ч. Летучие фракции удаляли при пониженном давлении, и реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) и дихлорметаном (50 мл). Органический слой собирали, сушили над сульфатом натрия,

фильтровали и концентрировали. Неочищенный образец растворяли в минимальном количестве *N, N*-диметилформамида и очищали препаративной ВЭЖХ (колонка Boston C18 21*250 мм 10 мкм. Подвижная фаза представляла собой ацетонитрил/0,01% водную трифторуксусную кислоту) с получением *N*-(5-(3-хлорбензил)пиридин-2-ил)-5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-карбоксамида (0,0731 г, 0,21 ммоль, 37%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, Диметилсульфоксид-d_6) δ 10,66 (с, 1H), 8,37 (с, 1H), 7,96-7,98 (д, *J*=8,8 Гц, 1H), 7,75-7,78 (м, 1H), 7,24-7,36 (м, 4H), 3,99 (с, 2H), 2,83 (с, 3H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 345,1 $[M+H]^+$.

Пример 104. Получение *N*-(5-(3-хлорбензил)пиридин-2-ил)-1-изопропил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоксамида (104)

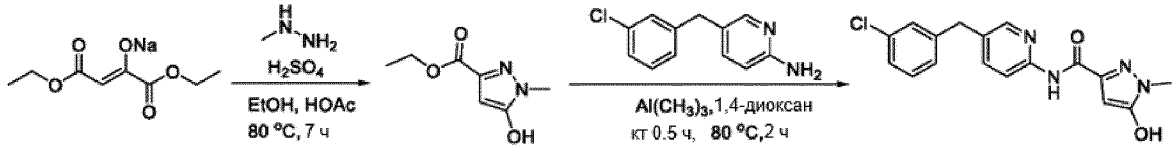


Стадия 1: Получение *N*-(5-(3-хлорбензил)пиридин-2-ил)-5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамида

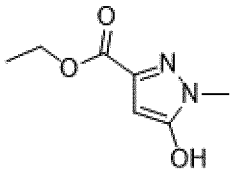


К раствору 5-(3-хлорбензил)пиридин-2-амина (0,279 г, 1,28 ммоль) в толуоле (10 мл) при 20°C прибавляли триметилалюминий (0,64 мл, 1,02 ммоль, 2 М в толуоле) в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч до того, как прибавляли раствор этил-5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксилата (100 мг, 0,641 ммоль) в толуоле (15 мл). Реакционный раствор перемешивали при 100°C в течение 1 ч. Летучие фракции удаляли при пониженном давлении, и данный остаток погасили водой (50 мл) и экстрагировали дихлорметаном (50 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный образец растворяли в минимальном количестве *N, N*-диметилформамида и очищали препаративной ВЭЖХ (колонка Boston C18 21*250 мм 10 мкм. Подвижная фаза представляла собой ацетонитрил/0,01% водную трифторуксусную кислоту) для получения *N*-(5-(3-хлорбензил)пиридин-2-ил)-5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамида (0,109 г, 0,33 ммоль, 51%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, Диметилсульфоксид-d_6) δ 11,05 (с, 1H), 8,37 (с, 1H), 7,93-7,95 (д, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,75-7,78 (м, 1H), 7,23-7,36 (м, 4H), 3,99 (с, 2H), 2,62 (с, 3H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 329,0 $[M+H]^+$.

Пример 105. Получение *N*-(5-(3-хлорбензил)пиридин-2-ил)-1-метил-5-оксо-4,5-дигидро-*1H*-пиразол-3-карбоксамида (105)

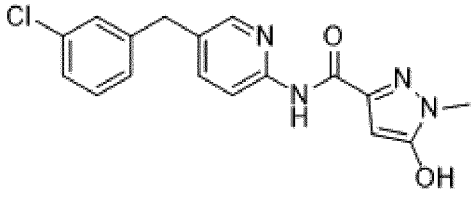


Стадия 1: Получение этил-5-гидрокси-1-метил-*1H*-пиразол-3-карбоксилата



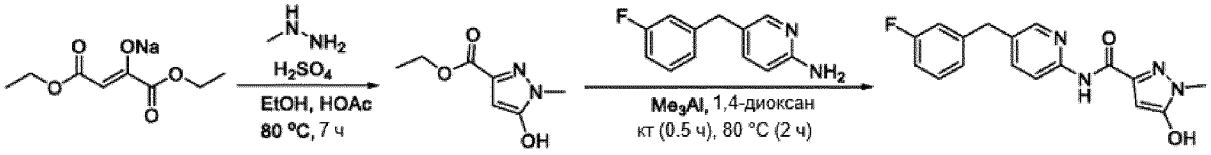
Смесь метилгидразина сульфата (7,2 г, 50,0 ммоль), натриевая соль диэтилоксалоацетата (10,5 г, 50,0 ммоль) в уксусной кислоте (50 мл) и этаноле (100 мл) перемешивали при 80°C в течение 7 ч. Этанол удаляли при пониженном давлении, и данный остаток выливали в воду. Водные слои экстрагировали этилацетатом (200 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали колоночной хроматографией (силикагель, петролейный эфир/этилацетат=1/1) с получением этил-5-гидрокси-1-метил-*1H*-пиразол-3-карбоксилата (5,20 г, 30,6 ммоль, 61%) в виде светло-желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (500 МГц, Диметилсульфоксид-d_6) δ 11,40 (с, 1H), 5,76 (с, 1H), 4,20 (к, *J*=7,0 Гц, 2H), 3,59 (с, 3H), 1,25 (т, *J*=7,0 Гц, 3H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 171,1 $[M+H]^+$.

Стадия 2: Получение *N*-(5-(3-хлорбензил)пиридин-2-ил)-5-гидрокси-1-метил-*1H*-пиразол-3-карбоксамида

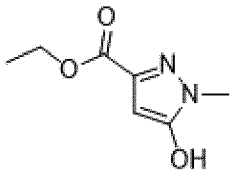


К перемешиваемому раствору 5-(3-хлорбензил)пиридин-2-амина (218 мг, 1,0 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) в атмосфере азота при комнатной температуре прибавляли триметилалюминий (2 М в толуоле, 1,0 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 0,5 ч до того, как прибавляли этил-5-гидрокси-1-метил-*1H*-пиразол-3-карбоксилата (170 мг, 1,0 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл). Реакционный раствор перемешивали при 80°C в течение 2 ч. Смесь погасили водой, и pH доводили до pH 1-2 с помощью разбавленной соляной кислоты Раствор смесь концентрировали, и неочищенный остаток очищали препаративной ВЭЖХ x 2 (колонка Boston C18 21*250 мм 10 мкм. Подвижная фаза представляла собой ацетонитрил/10 мМ раствор ацетата аммония) с получением *N*-(5-(3-хлорбензил)пиридин-2-ил)-5-гидрокси-1-метил-*1H*-пиразол-3-карбоксамида (0,0164 г, 0,05 ммоль, 4,8%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком. ^{1}H ЯМР (500 МГц, Диметилсульфоксид-d_6) δ 9,23 (с, 1H), 8,24(д, *J*=2,0 Гц, 1H), 8,08 (д, *J*=8,5 Гц, 1H), 7,68 (дд, *J*=8,5, 2,0 Гц, 1H), 7,35 (д, *J*=2,0 Гц, 1H), 7,32 (д, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,27-7,22 (м, 2H), 5,45 (с, 1H), 3,94 (с, 2H), 3,50 (с, 3H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 343,1/345,1 $[M+H]^+$.

Пример 106. Получение *N*-(5-(3-фторбензил)пиридин-2-ил)-5-гидрокси-1-метил-*1H*-пиразол-3-карбоксамида (106)

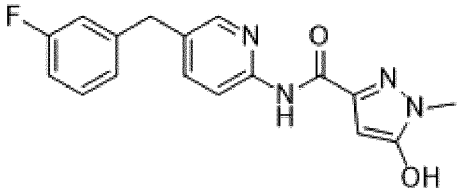


Стадия 1: Получение этил-5-гидрокси-1-метил-*1H*-пиразол-3-карбоксилата



Смесь метилгидразина сульфата (7,2 г, 50,0 ммоль), натриевая соль диэтилоксалоацетата (10,5 г, 50,0 ммоль) в уксусной кислоте (50 мл) и этаноле (100 мл) перемешивали при 80°C в течение 7 ч. Этанол удаляли при пониженном давлении, и данный остаток выливали в воду. Водный слой экстрагировали этилацетатом (200 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, петролейный эфир/этилацетат=1/1) с получением этил-5-гидрокси-1-метил-*1H*-пиразол-3-карбоксилата (5,20 г, 30,6 ммоль, 61%) в виде светло-желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (500 МГц, Диметилсульфоксид-d_6) δ 11,40 (с, 1H), 5,76 (с, 1H), 4,20 (к, *J*=7,0 Гц, 2H), 3,59 (с, 3H), 1,25 (т, *J*=7,0 Гц, 3H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 171,1 $[M+H]^+$.

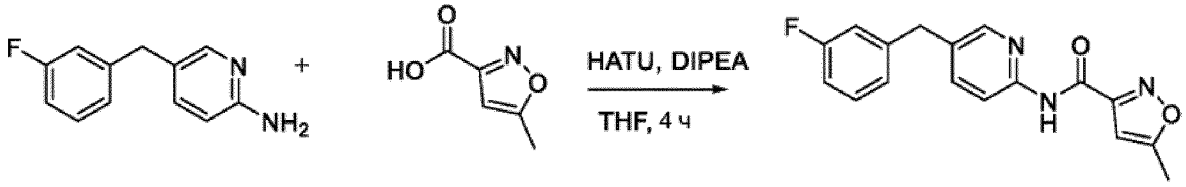
Стадия 2: Получение *N*-(5-(3-фторбензил)пиридин-2-ил)-5-гидрокси-1-метил-*1H*-пиразол-3-карбоксамида



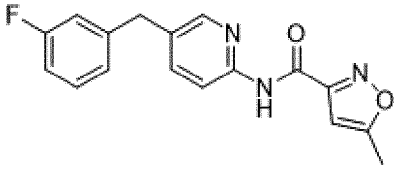
К перемешиваемому раствору 5-(3-фторбензил)пиридин-2-амина (202 мг, 1,0 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота по каплям прибавляли триметилалюминий (1,0 мл, 2 М в толуоле). Реакционную смесь перемешивали в течение 0,5 ч до того, как прибавляли этил-5-гидрокси-1-метил-*1H*-пиразол-3-карбоксилат (170 мг, 1,0 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл). Реакционный раствор перемешивали при 80°C в течение 2 ч. Реакционную смесь погасили водой, и pH доводили до pH 1-2 с помощью разбавленной соляной кислоты и концентрировали досуха. Неочищенный остаток очищали препаративной ВЭЖХ x 2 (неочищенный образец растворяли в минимальном количестве *N, N*-диметилформамида и загружали на колонку Boston C18 21*250 мм 10 мкм. Подвижная фаза представляла собой ацетонитрил/10 мМ раствор ацетата аммония) с получением *N*-(5-(3-хлорбензил)пиридин-2-ил)-5-гидрокси-1-метил-*1H*-пиразол-3-карбоксамида (0,052 г, 0,16 ммоль, 16%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком. ^{1}H ЯМР (500

МГц, Диметилсульфоксид-d_6) δ 9,26 (с, 1H), 8,25 (д, *J*=2,5 Гц, 1H), 8,07 (д, *J*=8,5 Гц, 1H), 7,69 (дд, *J*=8,5, 2,5 Гц, 1H), 7,36-7,31 (м, 1H), 7,12-7,09 (м, 2H), 7,03 (тд, *J*=8,5, 2,0 Гц, 1H), 5,61 (с, 1H), 3,95 (с, 2H), 3,56 (с, 3H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 327,1 $[M+H]^+$.

Пример 107. Получение *N*-(5-(3-фторбензил)пиридин-2-ил)-5-метилизоксазол-3-карбоксамида (107)

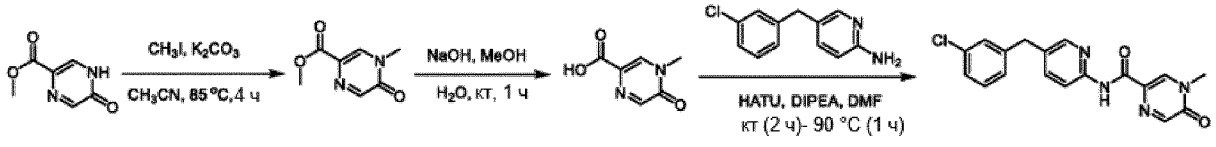


Стадия 1: Получение *N*-(5-(3-фторбензил)пиридин-2-ил)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамида

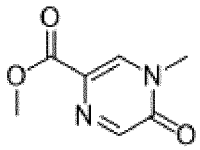


К раствору 5-метилизоксазол-3-карбоновой кислоты (100 мг, 0,787 ммоль) и диизопропилэтиламина (305 мг, 2,36 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) при 20°C прибавляли 1-[*бис*(диметиламино)метилен]-*1H*-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиния 3-оксида гексафторфосфат (449 мг, 1,18 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 20 минут до того, как прибавляли раствор 5-(3-фторбензил)пиридин-2-амина (159 мг, 0,787 ммоль) в тетрагидрофуране (1,0 мл). Реакционный раствор перемешивали при 20°C в течение 4 ч. Летучие фракции удаляли при пониженном давлении, и данный остаток прибавляли к смеси дихлорметана (50 мл) и воды (50 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали ВЭЖХ (неочищенный образец растворяли в минимальном количестве *N, N*-диметилформамида и загружали на колонку Boston C18 21*250 мм 10 мкм. Подвижная фаза представляла собой ацетонитрил/10 мМ раствор ацетата аммония) с получением *N*-(5-(3-фторбензил)пиридин-2-ил)-5-метилизоксазол-3-карбоксамида (42,8 мг, 0,14 ммоль, 17%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, Диметилсульфоксид-d_6) δ 10,57 (с, 1H), 8,34 (с, 1H), 8,02 (д, *J*=12,0 Гц, 1H), 7,75 (к, *J*=5,2 Гц, 1H), 7,35 (к, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,01-7,14 (м, 3H), 6,74 (с, 1H), 3,99 (с, 2H), 3,45 (с, 3H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 312,1 $[M+H]^+$.

Пример 108. Получение *N*-(5-(3-хлорбензил)пиридин-2-ил)-4-метил-5-оксо-4,5-дигидропиразин-2-карбоксамида (108)

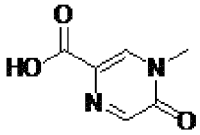


Стадия 1: Получение метил-4-метил-5-оксо-4,5-дигидропиразин-2-карбоксилата



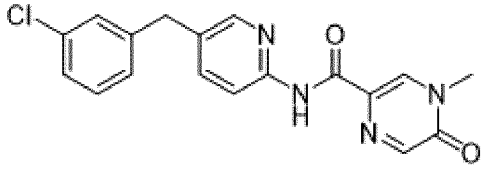
Раствор метил-5-оксо-4,5-дигидропиразин-2-карбоксилата (1,00 г, 6,5 ммоль), иодметан (0,767 г, 5,4 ммоль) и карбоната калия (1,49 г, 10,8 ммоль) в ацетонитриле (27 мл) перемешивали при 85°C в течение 4 ч. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (50 мл x 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Очистка колоночной хроматографии (силикагель, петролейный эфир/этилацетат=1/1) дает метил-4-метил-5-оксо-4,5-дигидропиразин-2-карбоксилат (0,480 г, 2,97 ммоль, 45,7%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: 169,1 $[M+H]^+$.

Стадия 2: Получение 4-метил-5-оксо-4,5-дигидропиразин-2-карбоновой кислоты



К раствору метил-4-метил-5-оксо-4,5-дигидропиразин-2-карбоксилата (0,430 г, 2,56 ммоль) в метаноле (9 мл) и воде (3 мл) прибавляли гидроксид натрия (0,205 г, 5,12 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч до того, как прибавляли 1 N водный раствор хлористого водорода и pH доводили до pH 6. Концентрирование при пониженном давлении дает 4-метил-5-оксо-4,5-дигидропиразин-2-карбоновую кислоту (0,660 г, неочищенная) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: 155,1 $[M+H]^+$.

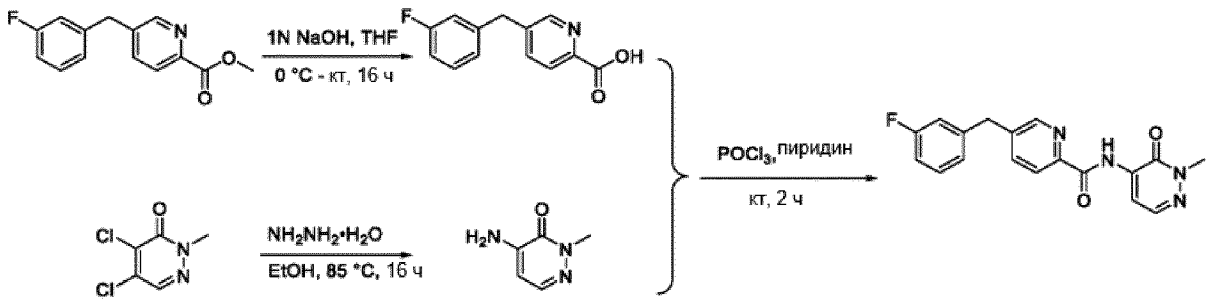
Стадия 3: Получение *N*-(5-(3-хлорбензил)пиридин-2-ил)-4-метил-5-оксо-4,5-дигидропиразин-2-карбоксамида



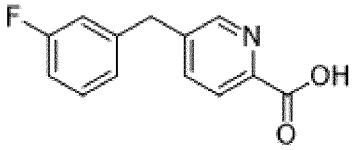
Раствор 4-метил-5-оксо-4,5-дигидропиразин-2-карбоновой кислоты (0,154 г, 1,0 ммоль), 5-(3-хлорбензил)пиридин-2-амина (0,260 г, 1,2 ммоль), 1-[*бис*(диметиламино)метилен]-*1H*-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиния 3-оксида гексафторфосфата (0,570 г, 1,5 ммоль) и *N, N*-диизопропилэтиламина (0,387 г, 3 ммоль) в *N, N*-диметилформамиде (4 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, а затем при 90°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и образовавшийся осадок фильтровали и промывали водой. Лиофильная сушка дает *N*-(5-(3-хлорбензил)пиридин-2-ил)-4-метил-5-оксо-4,5-дигидропиразин-2-карбоксамид (0,0756 г, 0,214 ммоль, 21,4%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (500 МГц, Диметилсульфоксид-d_6) δ 9,78 (с, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,30 (д, *J*=1,5 Гц, 1H), 8,13 (д, *J*=8,5 Гц, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,75 (дд, *J*=8,4, 2,0 Гц, 1H), 7,35 - 7,32 (м, 2H), 7,28-7,23 (м, 2H), 3,97 (с,

2H), 3,55 (с, 3H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 355,1 $[M+H]^+$.

Пример 109. Получение 5-(3-фторбензил)-*N*-(2-метил-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-ил)пиколинамида (109)

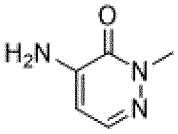


Стадия 1: Получение 5-(3-фторбензил)пиколиновой кислоты



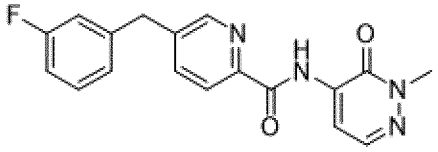
К раствору метил 5-(3-фторбензил)пиколината (0,5 г, 2,04 ммоль) в тетрагидрофуране (6 мл) при 0°C по каплям прибавляли водный раствор гидроксида натрия (10 мл, 10 ммоль, 1 *M*). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч до того, как разбавляли смесью этилацетата/воды (20 мл/ 20 мл) и отделяли. Водный слой подкисляли 1 *M* водным раствором соляной кислоты (pH 2~3) и экстрагировали этилацетатом (20 мл x 2). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (20 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением 5-(3-фторбензил)пиколиновой кислоты (0,41 г, 1,77 ммоль, 87%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: 232,1 $[M+H]^+$.

Стадия 2: Получение 4-амино-2-метилпиридазин-3(2H)-она



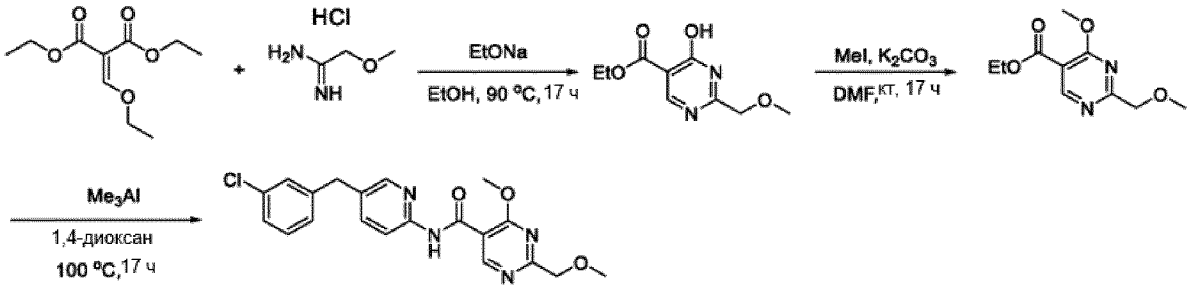
К раствору 4,5-дихлор-2-метилпиридазин-3(2H)-она (1,5 г, 8,38 ммоль) в этаноле (55 мл) при 85°C прибавляли гидразин-гидрат (4,2 г, 83,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч. Летучие фракции удаляли, и неочищенный остаток очищали Combi-Flash (Biotage, 40 г силикагель, элюировали этилацетатом в петролейном эфире от 40% до 60%) с получением 4-амино-2-метилпиридазин-3(2H)-она (0,63 г, 5,04 ммоль, 60,2%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: 126,2 $[M+H]^+$.

Стадия 3: Получение 5-(3-фторбензил)-*N*-(2-метил-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-ил)пиколинамида

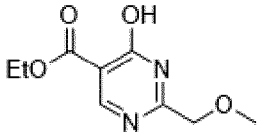


К смеси 5-(3-фторбензил)пиколиновой кислоты (0,2 г, 0,86 ммоль) и 4-амино-2-метилпиридазин-3(2H)-она (0,1 г, 0,86 ммоль) в сухом пиридина (8 мл) по каплям прибавляли оксихлорид фосфора (0,24 мл, 2,60 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Летучие фракции удаляли, и неочищенный остаток разбавляли смесью дихлорметаном/водой (20 мл/20 мл) и дважды экстрагировали дихлорметаном (20 мл x 2). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный образец растворяли в минимальном количестве *N, N*-диметилформамида и очищали препаративной ВЭЖХ (колонка Boston C18 21*250 мм 10 мкм. Подвижная фаза представляла собой ацетонитрил/10 мМ раствор ацетата аммония) с получением 5-(3-фторбензил)-*N*-(2-метил-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-ил)пиколинамида (0,095 г, 0,28 ммоль, 32%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (500 МГц, трифторуксусная кислота-*d*) δ 9,42 (с, 1H), 9,31 (д, 1H, *J* =8,5 Гц), 9,13 (д, 1H, *J*=8 Гц), 9,08 (д, 1H, *J*=5 Гц), 8,80 (д, 1H, *J*=5 Гц), 7,87-7,96 (м, 1H), 7,52-7,61 (м, 2H), 7,46 (д, 1H, *J*=9 Гц), 4,89 (с, 2H), 4,60 (с, 3H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 339,1 $[M+H]^+$.

Пример 110. Получение *N*-(5-(3-хлорбензил)пиридин-2-ил)-4-метокси-2-(метоксиметил)пиримидин-5-карбоксамида (110)

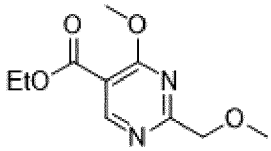


Стадия 1: Получение этил-4-гидрокси-2-(метоксиметил)пиримидин-5-карбоксилата



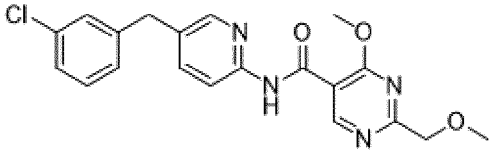
Смесь диэтил-2-(этоксиметилен)малоната (5 г, 23,2 ммоль), 2-метоксиацетимидамида гидрохлорида (2,88 г, 23,2 ммоль) и этоксида натрия (3,15 г, 46,3 ммоль) в безводном этаноле (200 мл) перемешивали при 90°C в течение 17 ч. Реакционную смесь концентрировали с получением этил-4-гидрокси-2-(метоксиметил)пиримидин-5-карбоксилата (4 г, 18,8 ммоль, 81%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: 213,1 $[M+H]^+$.

Стадия 2: Получение этил-4-метокси-2-(метоксиметил)пиримидин-5-карбоксилата



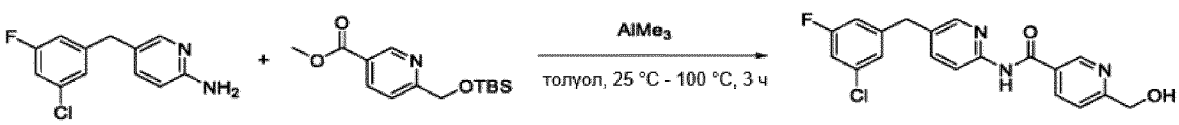
Смесь этил-4-гидрокси-2-(метоксиметил)пиримидин-5-карбоксилата (1,6 г, 7,55 ммоль), иодметана (1,61 г, 11,32 ммоль) и карбоната калия (2,08 г, 15,1 ммоль) в безводном *N, N*-диметилформамида (30 мл) перемешивали при 20°C в течение 17 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом (100 мл x 2). Объединенные органические слои промывали водой (200 мл) и солевым раствором (200 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный образец растворяли в минимальном количестве *N, N*-диметилформамида и очищали препаративной ВЭЖХ (колонка Boston C18 21*250 мм 10 мкм; ацетонитрил/0,01% водная трифторуксусная кислота) с получением этил-4-метокси-2-(метоксиметил)пиримидин-5-карбоксилата (0,380 г, 1,67 ммоль, 22%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: 227,1 $[M+H]^+$.

Стадия 3: Получение *N*-(5-(3-хлорбензил)пиридин-2-ил)-4-метокси-2-(метоксиметил)пиримидин-5-карбоксамида



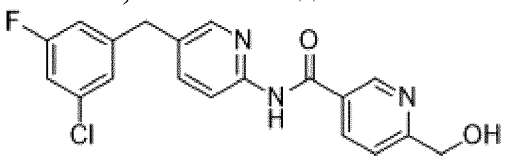
К смеси 5-(3-хлорбензил)пиридин-2-амина (0,194 г, 0,88 ммоль) в сухом 1,4-диоксане (2 мл) прибавляли триметилалюминий (0,44 мл, 0,88 ммоль, 2 М в толуоле). Смесь перемешивали при 20°C в течение 0,5 ч до того, как прибавляли раствора этил-4-метокси-2-(метоксиметил)пиримидин-5-карбоксилата (0,050 г, 0,22 ммоль) в сухом 1,4-диоксане (2 мл). Реакционную смесь и перемешивали при 100 ° C в течение 17 ч. Реакционный раствор экстрагировали этилацетатом (20 мл x 2). Объединенные органические слои промывали водой (50 мл) и солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный образец растворяли в минимальном количестве *N, N*-диметилформамида и очищали препаративной ВЭЖХ (колонка Boston C18 21*250 мм 10 мкм; ацетонитрил/0,01% водная трифторуксусная кислота) с получением *N*-(5-(3-хлорбензил)пиридин-2-ил)-4-метокси-2-(метоксиметил)пиримидин-5-карбоксамида (2,0 мг, 0,005 ммоль, 2,2%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (500 МГц, Диметилсульфоксид-d_6) δ 11,68 (с, 1H), 8,80 (с, 1H), 8,31 (д, *J*=1,8 Гц, 1H), 8,18 (д, *J*=8,5 Гц, 1H), 7,73 (дд, *J*=8,5, 2,2 Гц, 1H), 7,42 - 7,17 (м, 4H), 4,63 (с, 2H), 3,98 (с, 2H), 3,58 (с, 3H), 3,39 (с, 3H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 399,1 $[M+H]^+$.

Пример 111. Получение *N*-(5-(3-хлор-5-фторбензил)пиридин-2-ил)-6-(гидроксиметил)никотинамида (111)



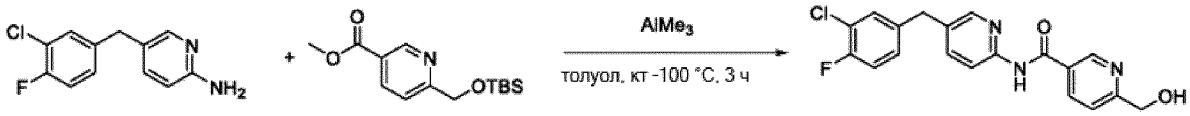
Стадия 1: Получение *N*-(5-(3-хлор-5-фторбензил)пиридин-2-ил)-6

(гидроксиметил)никотинамида

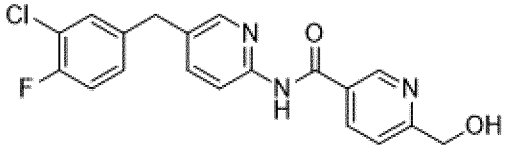


К раствору 5-(3-хлор-5-фторбензил)пиридин-2-амина (0,227 г, 0,96 ммоль) в толуоле (5 мл при комнатной температуре) медленно прибавляли триметилалюминий (0,5 мл, 1,0 ммоль, 2 М в толуоле) в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч до того, как прибавляли метил-6-((*трет*-бутилдиметилсилилокси)метил)никотинат (0,225 г, 0,8 ммоль) в толуоле (5 мл). Полученную смесь нагревали до 100°C и перемешивали в течение 3 ч. Реакционную смесь погасили метанолом и водной 2 N соляной кислотой. Летучие фракции удаляли в вакууме. Прибавили воду (20 мл), и смесь экстрагировали дихлорметаном (50 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный образец растворяли в минимальном количестве *N, N*-диметилформамида и очищали препаративной ВЭЖХ (колонка BostonC18 21*250 мм 10 мкм. Подвижная фаза представляла собой ацетонитрил/0,01% водную трифторуксусную кислоту.) с получением *N*-(5-(3-хлор-5-фторбензил)пиридин-2-ил)-6-(гидроксиметил)никотинамида (0,113 г, 0,30 ммоль, 38%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, Диметилсульфоксид-d_6) δ 11,11 (с, 1H), 9,07 (с, 1H), 8,41 (дд, J_1=2,0 Гц, J_2=8,4 Гц, 1H), 8,36 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,11 (д, J=11,0 Гц, 1H), 7,77 (дд, J_1=2,4 Гц, J_2=8,4 Гц, 1H), 7,63 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,24-7,28 (м, 2H), 7,16 (д, J=9,6 Гц, 1H), 4,66 (с, 2H), 3,99 (с, 2H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 372,1 $[M+H]^+$.

Пример 112. Получение *N*-(5-(3-хлор-4-фторбензил)пиридин-2-ил)-6-(гидроксиметил)никотинамида (112)



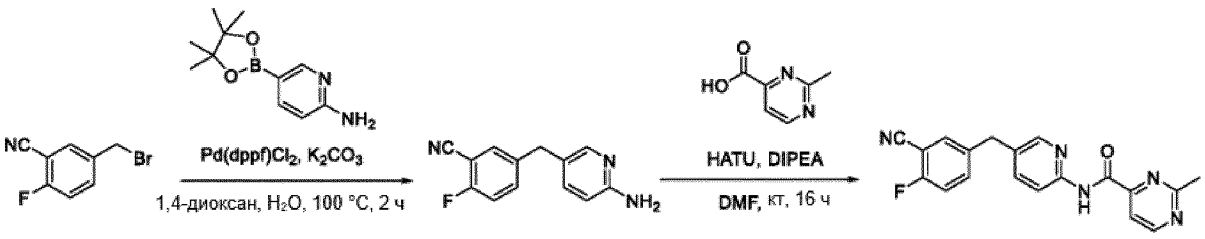
Стадия 1: Получение *N*-(5-(3-хлор-4-фторбензил)пиридин-2-ил)-6 (гидроксиметил)никотинамида



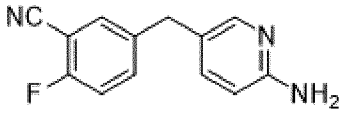
К раствору метил-5-(3-хлор-4-фторбензил)пиридин-2-амина (0,227 г, 0,96 ммоль) в толуоле (5 мл) при комнатной температуре медленно прибавляли триметилалюминий (0,5 мл, 1,0 ммоль, 2 М в толуоле) в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч до того, как прибавляли метил-6-((*трет*-бутилдиметилсилилокси)метил)никотинат (0,225 г, 0,8 ммоль) в толуоле (5 мл). Полученную смесь нагревали до 100°C и перемешивали в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и погасили метанолом и водной 2 N соляной

кислотой. Летучие компоненты концентрировали в вакууме и прибавляли воду (20 мл). Водный слой экстрагировали дихлорметаном (50 мл х 3). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный образец растворяли в минимальном количестве *N, N*-диметилформамида и очищали препаративной ВЭЖХ (колонка BostonC18 21*250 мм 10 мкм. Подвижная фаза представляла собой ацетонитрил/0,01% водную трифторуксусную кислоту) для получения *N*-(5-(3-хлор-4-фторбензил)пиридин-2-ил)-6-(гидроксиметил)никотинамида (0,159 г, 0,42 ммоль, 53%) в виде светло-желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (500 МГц, Диметилсульфоксид-d_6) δ 11,15 (с, 1H), 9,09 (д, J=1,5 Гц, 1H), 8,45 (дд, J_1=2,0 Гц, J_2=8,0 Гц, 1H), 8,36 (д, J=1,5 Гц, 1H), 8,11 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,77 (дд, J_1=2,0 Гц, J_2=8,5 Гц, 1H), 7,67 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,53 (дд, J_1=2,0 Гц, J_2=7,5 Гц, 1H), 7,36 (т, J=9,0 Гц, 1H), 7,28-7,31 (м, 1H), 4,69 (с, 2H), 3,98 (с, 2H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 372,1 $[M+H]^+$.

Пример 113. Получение *N*-(5-(3-циано-4-фторбензил)пиридин-2-ил)-2-метилпиримидин-4-карбоксамида (113)

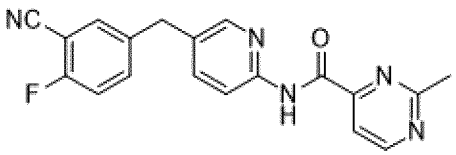


Стадия 1: Получение 5-((6-аминопиридин-3-ил)метил)-2-фторбензонитрила



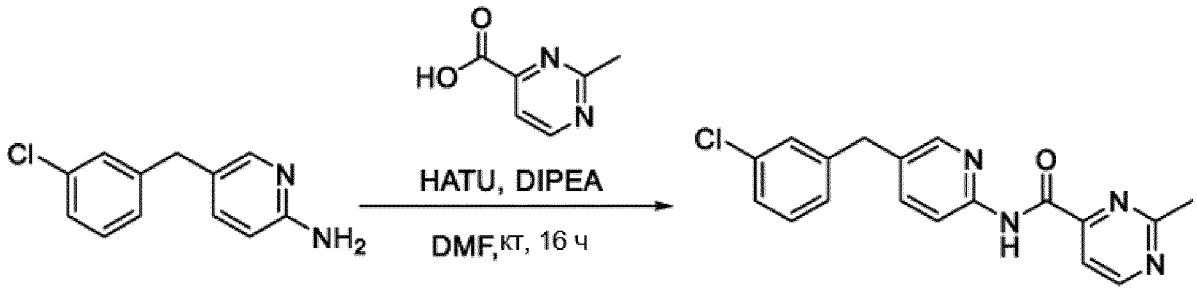
К раствору 5-(бромметил)-2-фторбензонитрила (1,07 г, 5 ммоль) и 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3-диоксолан-2-ил)пиридин-2-амина (1,34 г, 6 ммоль) и карбоната калия (1,38 г, 10 ммоль) в 1,4-диоксане (30 мл) и воде (10 мл) прибавляли [1,1'-*бис*(дифенилфосфино)ферроцен]палладия(II) дихлорид (0,366 г, 0,5 ммоль) в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 2 ч. Летучие компоненты концентрировали и прибавляли воду (50 мл). Водный слой экстрагировали этилацетатом (80 мл х 3). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (силикагель, петролейный эфир/этилацетат от 1/1 до 0/1) с получением 5-((6-аминопиридин-3-ил)метил)-2-фторбензонитрила (1,01 г, 4,4 ммоль, 89%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: 228,1 $[M+H]^+$.

Стадия 2: Получение *N*-(5-(3-циано-4-фторбензил)пиридин-2-ил)-2-метилпиримидин-4-карбоксамида

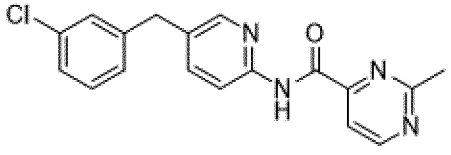


К раствору 5-((6-аминопиридин-3-ил)метил)-2-фторбензонитрила (0,227 мг, 1,0 ммоль), 2-метилпиримидин-4-карбоновой кислоты (276 мг, 2,0 ммоль) и *N, N*-диизопропилэтиламина (388 мг, 3,0 ммоль) в *N, N*-диметилформамиде (10 мл) при комнатной температуре прибавляли 1-[*бис*(диметиламино)метилен]-*1H*-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиния 3-оксида гексафторфосфат (0,570 г, 1,5 ммоль) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (100 мл) и промывали солевым раствором (30 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный образец растворяли в минимальном количестве *N, N*-диметилформамида и очищали препаративной ВЭЖХ (колонка BostonC18 21*250 мм 10 мкм. Подвижная фаза представляла собой ацетонитрил/10 мМ раствор ацетата аммония) с получением *N*-(5-(3-циано-4-фторбензил)пиридин-2-ил)-2-метилпиримидин-4-карбоксамида (0,133 г, 0,38 ммоль, 38%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, Диметилсульфоксид-d_6) δ 10,37 (с, 1H), 9,03 (д, *J* =5,2 Гц, 1H), 8,36 (д, *J*=1,6 Гц, 1H), 8,17 (д, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,94 (д, *J*=4,8 Гц, 1H), 7,88 (дд, J_1=2,0 Гц, J_2=7,6 Гц, 1H), 7,79 (дд, J_1=2,0 Гц, J_2=8,4 Гц, 1H), 7,68 - 7,72 (м, 1H), 7,46 (т, *J*=8,8 Гц, 1H), 4,02 (с, 2H), 2,77 (с, 3H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 348,1 $[M+H]^+$.

Пример 114. Получение *N*-(5-(3-хлорбензил)пиридин-2-ил)-2-метилпиримидин-4-карбоксамида (114)



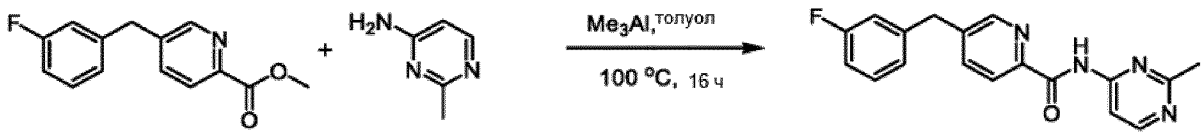
Стадия 1: Получение *N*-(5-(3-хлорбензил)пиридин-2-ил)-2-метилпиримидин-4-карбоксамида



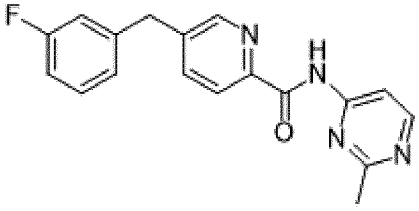
К раствору 5-(3-хлорбензил)пиридин-2-амина (0,132 г, 0,6 ммоль), 2-метилпиримидин-4-карбоновой кислоты (0,166 г, 1,2 ммоль) и *N, N*-диизопропилэтиламина (0,233 г, 1,8 ммоль) в *N, N*-диметилформамида (10 мл) при комнатной температуре прибавляли 1-[*бис*(диметиламино) метилен]-*1H*-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиния 3-оксида гексафторфосфат (0,342 г, 0,9 ммоль) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали

при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (100 мл) и промывали солевым раствором (30 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный образец растворяли в минимальном количестве *N, N*-диметилформамида и очищали препаративной ВЭЖХ (колонка BostonC18 21*250 мм 10 мкм. Подвижная фаза представляла собой ацетонитрил/10 мМ раствор ацетата аммония) с получением *N*-(5-(3-хлорбензил)пиридин-2-ил)-2-метилпиримидин-4-карбоксамида (0,0496 г, 0,15 ммоль, 24%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}Н ЯМР (500 МГц, Диметилсульфоксид-d_6) δ 10,39 (с, 1Н), 9,05 (д, J=5,0 Гц, 1Н), 8,37 (д, J=2,0 Гц, 1Н), 8,19 (д, J=9,0 Гц, 1Н), 7,97 (д, J=5,0 Гц, 1Н), 7,81 (дд, J_1=2,5 Гц, J_2=8,5 Гц, 1Н), 7,33 - 7,37 (м, 2Н), 7,25 - 7,29 (м, 2Н), 4,00 (с, 2Н), 2,79 (с, 3Н); ЖХМС (ИЭР) m/z: 339,1 $[M+H]^+$.

Пример 115. Получение 5-(3-фторбензил)-*N*-(2-метилпиримидин-4-ил)пиколинамида (115)

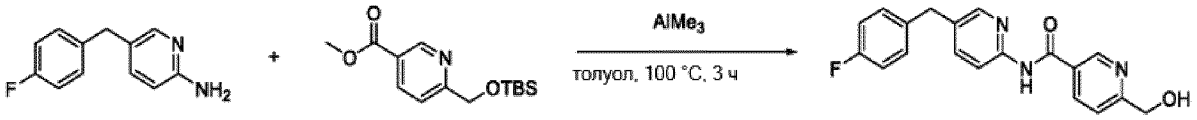


Стадия 1: Получение 5-(3-фторбензил)-*N*-(2-метилпиримидин-4-ил)пиколинамида

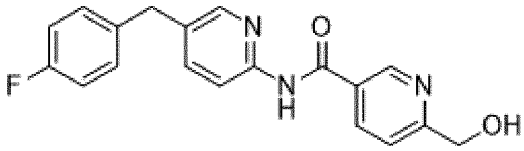


К раствору 2-метилпиримидин-4-амина (0,178 г, 1,63 ммоль) в безводном толуоле (12 мл) при комнатной температуре прибавляли триметилалюминий (0,81 мл, 1,63 ммоль, 2 М в толуоле). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч до того, как прибавляли метил-5-(3-фторбензил)пиколинат (0,200 г, 0,82 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 100°С в течение 16 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и разбавляли водой (200 мл). Водный слой экстрагировали этилацетатом (80 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный образец растворяли в минимальном количестве *N, N*-диметилформамида и очищали препаративной, колонка ВЭЖХ Boston C18 21*250 мм 10 мкм. Подвижная фаза представляла собой ацетонитрил/10 мМ раствор ацетата аммония) с получением 5-(3-фторбензил)-*N*-(2-метилпиримидин-4-ил)пиколинамида (0,099 г, 0,31 ммоль, 37%) в виде белого твердого вещества. ^{1}Н ЯМР (400 МГц, Диметилсульфоксид-d_6) δ 10,43 (с, 1Н), 8,72 (д, J =1,6 Гц, 1Н), 8,66 (д, J =1,6 Гц, 1Н), 8,14 (д, J =8,0 Гц, 1Н), 8,04 (д, J =2,0 Гц, 1Н), 7,97 (дд, J_1 =2,0 Гц, J_2 =8,0 Гц, 1Н), 7,40-7,35 (м, 1Н), 7,20-7,15 (м, 2Н), 7,09-7,04 (м, 1Н), 4,15 (с, 2Н), 2,56 (с, 3Н); ЖХМС (ИЭР) m/z: 323,0 $[M+H]^+$.

Пример 116. Получение *N*-(5-(4-фторбензил)пиридин-2-ил)-6-(гидроксиметил)никотинамида (116)

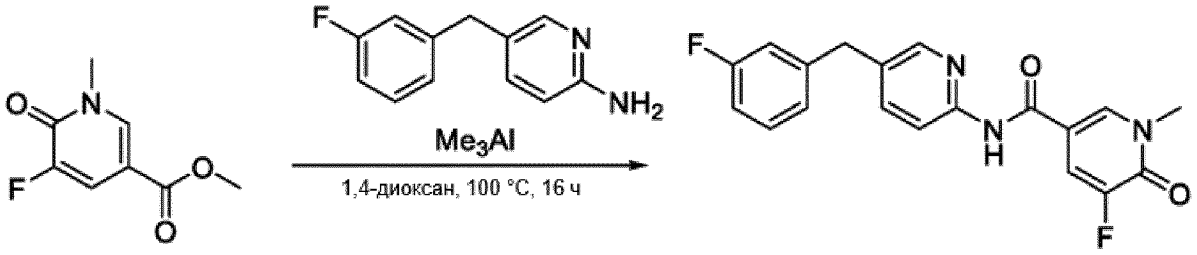


Стадия 1: Получение *N*-(5-(4-фторбензил)пиридин-2-ил)-6-(гидроксиметил)никотинамида

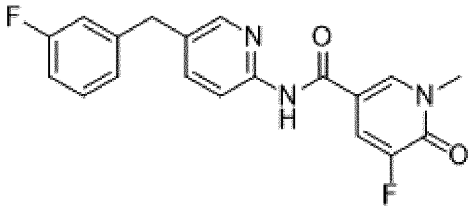


К раствору 5-(4-фторбензил)пиридин-2-амина (0,194 г, 0,96 ммоль) в толуоле (5 мл) при комнатной температуре медленно прибавляли триметилалюминий (0,5 мл, 1,0 ммоль, 2 М в толуоле) в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч до того, как прибавляли метил-6-((*трет*-бутилдиметилсилилокси)метил)никотинат (0,225 г, 0,8 ммоль) в толуоле (5 мл). Полученный раствор нагревали до 100°C и перемешивали в течение 3 ч. Реакционную смесь погасили метанолом и водной 2 N соляной кислотой. Летучие фракции удаляли в вакууме и прибавляли воду (20 мл). Водный слой экстрагировали дихлорметаном (50 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный образец растворяли в минимальном количестве *N, N*-диметилформамида и очищали препаративной ВЭЖХ (колонка BostonC18 21*250 мм 10 мкм. Подвижная фаза представляла собой ацетонитрил/0,01% водную трифторуксусную кислоту) для получения *N*-(5-(4-фторбензил)пиридин-2-ил)-6-(гидроксиметил)никотинамида (176,2 мг, 0,52 ммоль, 65%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, Диметилсульфоксид-d_6) δ 11,12 (с, 1H), 9,07 (с, 1H), 8,44 (дд, J_1=2,0 Гц, J_2=8,0 Гц, 1H), 8,32 (д, J =2,0 Гц, 1H), 8,09 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,72 (дд, J_1=2,0 Гц, J_2=8,4 Гц, 1H), 7,65 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,28-7,31 (м, 2H), 7,10-7,15 (м, 2H), 4,67 (с, 2H), 3,96 (с, 2H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 338,0 $[M+H]^+$.

Пример 117. Получение 5-фтор-*N*-(5-(3-фторбензил)пиридин-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамида (117)

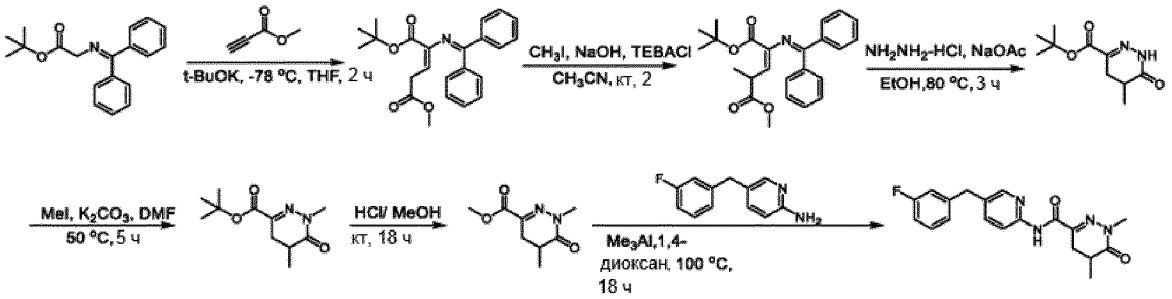


Стадия 1: Получение 5-фтор-*N*-(5-(3-фторбензил)пиридин-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамида

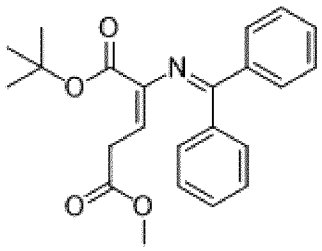


К раствору 5-(3-фторбензил)пиридин-2-амина (300 мг, 1,48 ммоль) в 1,4-диоксане (6 мл) медленно прибавляли триметилалюминий (0,72 мл, 1,44 ммоль, 2 М в толуоле) при комнатной температуре в атмосфере аргона. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут до того, как прибавляли метил-5-фтор-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилат (67 мг, 0,36 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл). Полученную смесь нагревали до 100°C и перемешивали в течение 16 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и погасили соляной кислотой (0,5 *N*, 25 мл) и этилацетатом (50 мл). Органический слой промывали соляной кислотой (0,5 *N*, 25 мл x 2) и солевым раствором (25 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, этилацетат/петролейным эфиром=2/1). Неочищенный образец растворяли в минимальном количестве *N*, *N*-диметилформамиде и очищали препаративной ВЭЖХ (Sunfire prep C18 10 мкм OBD 19*250 мм; подвижная фаза: [вода (0,05% трифторуксусная кислота)-ацетонитрил]; B%: 60%-88%, 15 минут) с получением 5-фтор-*N*-(5-(3-фторбензил)пиридин-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамида (70 мг, 0,20 ммоль, 54,8%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (500 МГц, Диметилсульфоксид-d_6) δ 10,66 (с, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,32 (д, *J*=1,8 Гц, 1H), 8,04 (д, *J*=8,5 Гц, 1H), 7,96 (дд, *J*=11,0, 2,2 Гц, 1H), 7,73 (дд, *J*=8,6, 2,2 Гц, 1H), 7,35 (д, *J*=6,4 Гц, 1H), 7,21 - 7,08 (м, 2H), 7,04 (с, 1H), 3,98 (с, 2H), 3,58 (с, 3H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 356,0 $[M+H]^+$.

Пример 118. Получение *N*-(5-(3-фторбензил)пиридин-2-ил)-1,5-диметил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида (118)

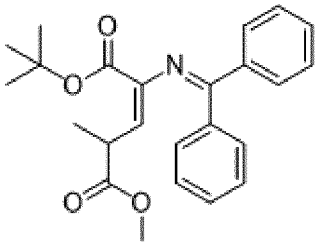


Стадия 1: Получение (*E*)-1-*трет*-бутил-5-метил 2-(дифенилметиленамино)пент-2-ендиоата



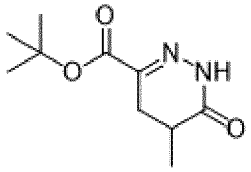
К раствору *трет*-бутил- 2-(дифенилметиленамино)ацетата (5,00 г, 16,9 ммоль) в тетрагидрофуране (100 мл) при -78°C прибавляли *трет*-бутоксид калия (2,10 г, 18,7 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 10 минут до того, как прибавляли метилпропиолат (1,57 г, 18,7 ммоль) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч до того, как ее нагревали до комнатной температуры и разбавляли ледяной водой (100 мл). Водные фазы экстрагировали этилацетатом (200 мл x 3). Объединенные органические слои промывали водой (200 мл x 3) и солевым раствором (200 мл x 3), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, петролейный эфир/этилацетат=20/1) с получением (*E*)-1-*трет*-бутил-5-метил 2-(дифенилметиленамино)пент-2-ендиоата (4,90 г, 12,93 ммоль, 76%) в виде желтого масла. ЖХМС (ИЭР) m/z: 380,2 $[M+H]^+$.

Стадия 2: Получение (*E*)-1-*трет*-бутил-5-метил 2-(дифенилметиленамино)-4-метилпент-2-ендиоата



К раствору (*E*)-1-*трет*-бутил-5-метил 2-(дифенилметиленамино)пент-2-ендиоата (3,00 г, 7,92 ммоль) в ацетонитриле (75 мл) при комнатной температуре последовательно прибавляли гидроксид натрия (0,38 г, 9,50 ммоль), триэтилбензиламмония хлорид (0,22 г, 0,95 ммоль) и иодметан (1,35 г, 9,50 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при данной температуре в течение 2 ч до того, как ее отфильтровали. Фильтрат концентрировали, и данный остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, петролейный эфир/этилацетат=50/1) с получением (*E*)-1-*трет*-бутил-5-метил 2-(дифенилметиленамино)-4-метилпент-2-ендиоата (1,2 г, 3,05 ммоль, 38,5%) в виде желтого масла. ЖХМС (ИЭР) m/z: 394,1 $[M+H]^+$.

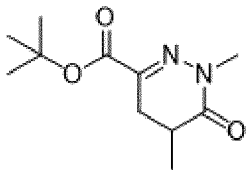
Стадия 3: Получение трет-бутил-5-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксилата



К раствору (*E*)-1-*трет*-бутил-5-метил 2-(дифенилметиленамино)-4-метилпент-2-

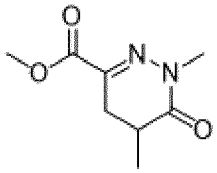
ендиоата (2,64 г, 6,72 ммоль) в этаноле (350 мл) при комнатной температуре прибавляли гидразин моногидрохлорид (1,83 г, 26,87 ммоль) и ацетат натрия (2,20 г, 26,87 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, петролейный эфир/этилацетат=6/1) для получения *трет*-бутил-5-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксилата (1,00 г, 4,72 ммоль, 70,2%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: 213,3 $[M+H]^+$.

Стадия 4: Получение трет-бутил-1,5-диметил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксилата



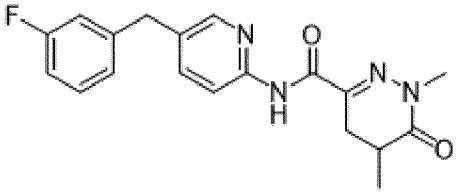
Смесь *трет*-бутил-5-метил-6-оксо 1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксилата (462 мг, 2,18 ммоль), иодметана (618 мг, 4,36 ммоль) и карбоната калия (903 мг, 6,54 ммоль) в *N, N*-диметилформамиде (10 мл) перемешивали при 50°C в течение 5 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли этилацетатом (100 мл). Объединенные органические слои промывали водой (50 мл) и солевым раствором (50 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением *трет*-бутил 1,5-диметил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксилата (478 мг, 2,12 ммоль, неочищенный) в виде бледно-желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: 227,2 $[M+H]^+$.

Стадия 5: Получение метил-1,5-диметил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксилата



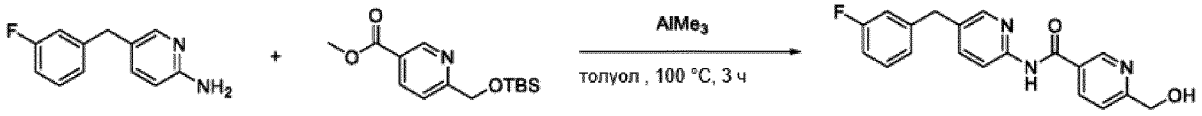
Раствор *трет*-бутил- 1,5-диметил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксилата (478 мг, 2,12 ммоль) в соляной кислоте (3 *M* в метаноле, 20 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрировали, и данный остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, этилацетат/петролейный эфир=1/1) с получением 1,5-диметил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксилата (258 мг, 1,40 ммоль, 64,3%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: 185,2 $[M+H]^+$.

Стадия 6: Получение *N*-(5-(3-фторбензил)пиридин-2-ил)-1,5-диметил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида

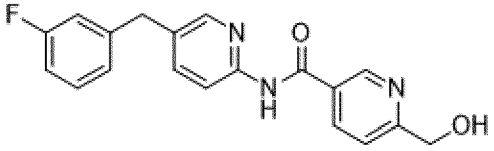


К раствору 5-(3-фторбензил)пиридин-2-амина (152 мг, 0,75 ммоль) в 1,4-диоксане (4 мл) медленно прибавляли триметилалюминий (0,38 мл, 0,75 ммоль, 2 М в толуоле) при комнатной температуре в атмосфере аргона. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут до того, как прибавляли метил-1,5-диметил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксилата (92 мг, 0,5 ммоль) в 1,4-диоксане (1 мл). Полученную смесь нагревали до 100°C и перемешивали в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, смесь гасили водной соляной кислотой (0,5 *N*, 25 мл) и этилацетатом (50 мл). Объединенные органические слои промывали соляной кислотой (0,5 *N*, 25 мл x 2) и солевым раствором (25 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток сначала очищали колоночной хроматографией (силикагель, этилацетат/петролейный эфир=2/1) и препаративной ВЭЖХ (Sunfire prep C18 10 мкм OBD 19*250 мм; подвижная фаза: [вода (0,05% трифторуксусная кислота)-ацетонитрил]; B%: 60%-88%, 15 минут) с получением *N*-(5-(3-фторбензил)пиридин-2-ил)-1,5-диметил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида (11 мг, 0,031 ммоль, 6,21%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (500 МГц, Диметилсульфоксид-d_6) δ 9,76 (с, 1H), 8,30 (д, *J*=2,0 Гц, 1H), 8,03 (д, *J*=8,5 Гц, 1H), 7,74 (дд, *J*=8,5, 2,2 Гц, 1H), 7,42 - 7,26 (м, 1H), 7,12 (дд, *J*=10,5, 4,3 Гц, 2H), 7,04 (д, *J*=2,3 Гц, 1H), 3,97 (с, 2H), 3,37 (с, 3H), 3,08 (дд, *J*=17,3, 6,9 Гц, 1H), 2,59 (д, *J*=6,6 Гц, 1H), 2,49 - 2,39 (м, 1H), 1,13 (д, *J*=6,9 Гц, 3H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 355,1 $[M+H]^+$.

Пример 119. Получение *N*-(5-(3-фторбензил)пиридин-2-ил)-6-(гидроксиметил)никотинамида (119)



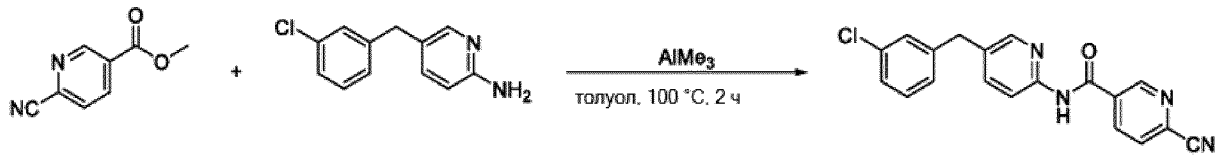
Стадия 1: Получение *N*-(5-(3-фторбензил)пиридин-2-ил)-6-(гидроксиметил)никотинамида



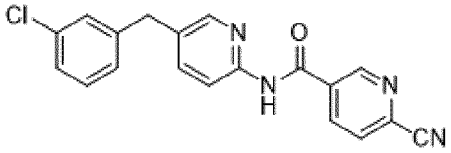
К раствору метил-5-(3-фторбензил)пиридин-2-амина (0,194 г, 0,96 ммоль) в толуоле (5 мл) при комнатной температуре медленно прибавляли триметилалюминий (0,5 мл, 1,0 ммоль, 2 М в толуоле) в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч до того, как прибавляли метил-6-((*трет*-бутилдиметилсилилокси)метил)никотинат (0,225 г, 0,8 ммоль) в толуоле (5 мл). Реакционный раствор нагревали до 100°C и перемешивали в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и погасили метанолом и водной 2 N соляной кислотой, и растворитель удаляли в вакууме. Прибавили воду (20 мл), и смесь экстрагировали дихлорметаном (50 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный образец растворяли в

минимальном количестве *N*-*N*, *N*-диметилформамида и очищали препаративной ВЭЖХ (колонка BostonC18 21*250 мм 10 мкм. Подвижная фаза представляла собой ацетонитрил/0,01% водную трифторуксусную кислоту.) с получением *N*-(5-(3-фторбензил)пиридин-2-ил)-6-(гидроксиметил)никотинамида (76 мг, 0,23 ммоль, 28%) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, Диметилсульфоксид-d_6) δ 11,24 (с, 1H), 9,11(с, 1H), 8,52 (дд, J_1=1,6 Гц, J_2=8,0 Гц, 1H), 8,35 (д, J =2,0 Гц, 1H), 8,09 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,77 (дд, J_1=2,4 Гц, J_2=8,4 Гц, 1H), 7,72 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,34 (дд, J_1=8,0 Гц, J_2=14,4 Гц, 1H), 7,10 - 7,13 (м, 2H), 7,00 - 7,05 (м, 1H), 4,72 (с, 2H), 3,99 (с, 2H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 338,0 $[M+H]^+$.

Пример 120. Получение *N*-(5-(3-хлорбензил)пиридин-2-ил)-6-цианоникотинамида (120)

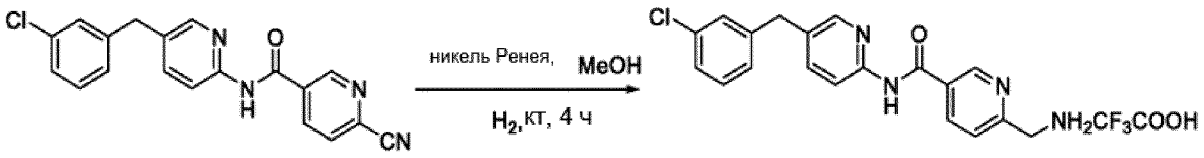


Стадия 1: Получение *N*-(5-(3-хлорбензил)пиридин-2-ил)-6-цианоникотинамида

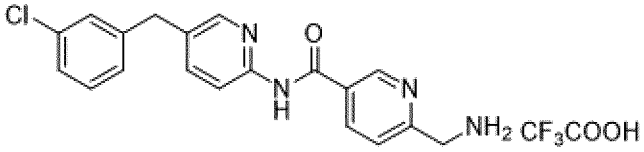


К раствору метил-5-(3-хлорбензил)пиридин-2-амина (0,262 г, 1,2 ммоль) в толуоле (7 мл) прибавляли триметилалюминий (0,6 мл,1,2 ммоль, 2 М в толуоле) при комнатной температуре в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч до того, как прибавляли раствор метил-6-цианоникотината (0,162 г, 1 ммоль) в толуоле (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при 100 ° С в течение 2 ч в атмосфере аргона. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и погасили метанолом (5 мл) и 1 *N* водной соляной кислотой (5 мл). Летучие фракции концентрировали, а водную фазу экстрагировали дихлорметаном (100 мл x 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (100 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный образец растворяли в минимальном количестве *N*, *N*-диметилформамида и очищали препаративной ВЭЖХ (колонка Boston C18 21*250 мм 10 мкм. Подвижная фаза представляла собой ацетонитрил/0,01% водную трифторуксусную кислоту) для получения *N*-(5-(3-хлорбензил)пиридин-2-ил)-6-цианоникотинамида (70 мг, 0,20 ммоль, 20,8%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (500 МГц, Диметилсульфоксид-d_6) δ 11,33 (с, 1H), 9,22 (д, J=1,3 Гц, 1H), 8,53 (дд, J=4,3, 2,5 Гц, 1H), 8,36 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,20 (д, J=8,0 Гц, 1H), 8,12 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,75 (дд, J=4,3, 2,5 Гц, 1H), 7,35 - 7,32 (м, 2H), 7,28-7,23 (м, 2H), 3,99 (с, 2H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 349,0 $[M+H]^+$.

Пример 121. Получение 6-(аминометил)-*N*-(5-(3-хлорбензил)пиридин-2-ил)никотинамид 2,2,2-трифторацетата (121)

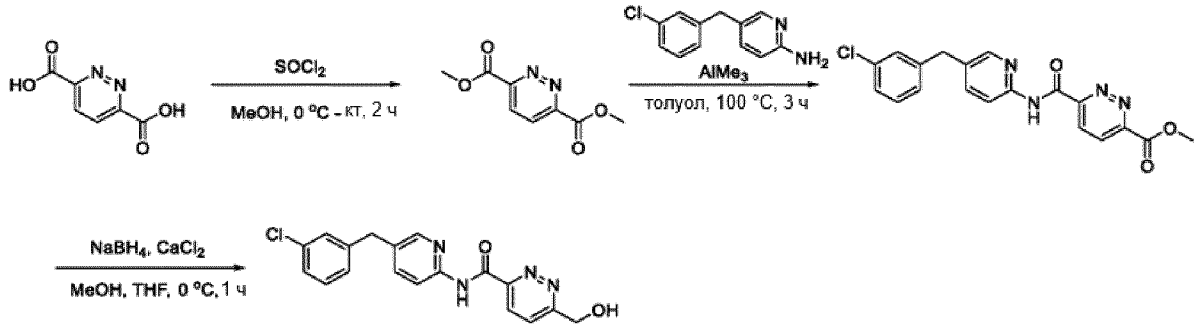


Стадия 1: Получение 6-(аминометил)-*N*-(5-(3-хлорбензил)пиридин-2-ил)никотинамида трифторуксусной кислоты

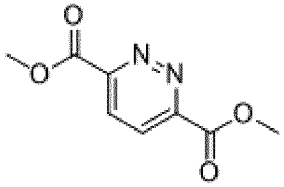


К раствору *N*-(5-(3-хлорбензил)пиридин-2-ил)-6-цианоникотинамида (0,174 г, 0,5 ммоль) в метаноле (20 мл) при комнатной температуре в атмосфере водорода прибавляли никель Ренея (0,200 г). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали. Неочищенный образец растворяли в минимальном количестве *N, N*-диметилформамида и очищали препаративной ВЭЖХ (колонка Boston C18 21*250 мм 10 мкм. Подвижная фаза представляла собой ацетонитрил/0,01% водную трифторуксусную кислоту) для получения 6-(аминометил)-*N*-(5-(3-хлорбензил)пиридин-2-ил)никотинамида трифторуксусной кислоты (36,7 мг, 0,10 ммоль, 20,9%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, Диметилсульфоксид-d_6) δ 11,18 (с, 1H), 9,18 (д, *J*=2,0 Гц, 1H), 8,43 - 8,36 (м, 5H), 8,13 (д, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,75 (дд, *J*=8,8, 2,0 Гц, 1H), 7,61 (д, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,37-7,33 (м, 2H), 7,29-7,24 (м, 2H), 4,33-4,29 (м, 2H), 3,99 (с, 2H) ; ЖХМС (ИЭР) m/z: 353,0 $[M+H]^+$.

Пример 122. Получение *N*-(5-(3-хлорбензил)пиридин-2-ил)-6-(гидроксиметил)пиридазин-3-карбоксамида (122)



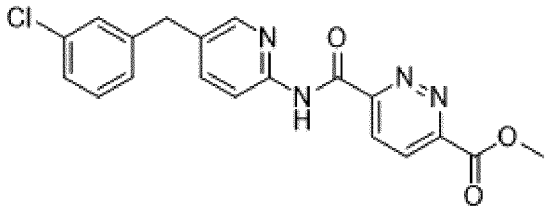
Стадия 1: Получение диметилпиридазин-3,6-дикарбоксилата



К раствору пиридазин-3,6-дикарбоновой кислоты (2,52 г, 15 ммоль) в метаноле (125 мл) по каплям прибавляли тионилхлорид (7,14 г, 6,0 ммоль) при 0°C в атмосфере азота

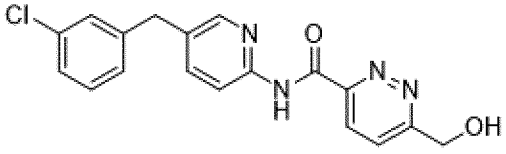
Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. Летучие фракции концентрировали и прибавляли воду (50 мл). Водный слой экстрагировали этилацетатом (80 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (силикагель, дихлорметан/метанол=20/1) с получением диметилпиридазин-3,6-дикарбоксилата (1,12 г, 5,7 ммоль, 38%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: 197,1 $[M+H]^+$.

Стадия 2: Получение метил-6-(5-(3-хлорбензил)пиридин-2-илкарбамоил)пиридазин-3-карбоксилата



К раствору 5-(3-хлорбензил)пиридин-2-амина (0,218 г, 1,0 ммоль) в толуоле (5 мл) при комнатной температуре медленно прибавляли триметилалюминий (0,5 мл, 1,0 ммоль, 2 М в толуоле) в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч до того, как прибавляли диметилпиридазин-3,6-дикарбоксилат (0,196 г, 1,0 ммоль) в толуоле (5 мл), и полученную смесь нагревали до 100°C и перемешивали в течение 3 ч. Реакционный сосуд охлаждали до комнатной температуры, и реакционную смесь погасили метанолом и водной 2 *N* соляной кислотой. Летучие фракции удаляли в вакууме, и к остатку прибавляли воду (20 мл). Водный слой экстрагировали дихлорметаном (50 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали колоночной хроматографией (силикагель, петролейный эфир/этилацетат от 1/1 до 0/1) с получением метил-6-(5-(3-хлорбензил)пиридин-2-илкарбамоил)пиридазин-3-карбоксилата (0,150 г, 0,39 ммоль, 39%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: 383,2 $[M+H]^+$.

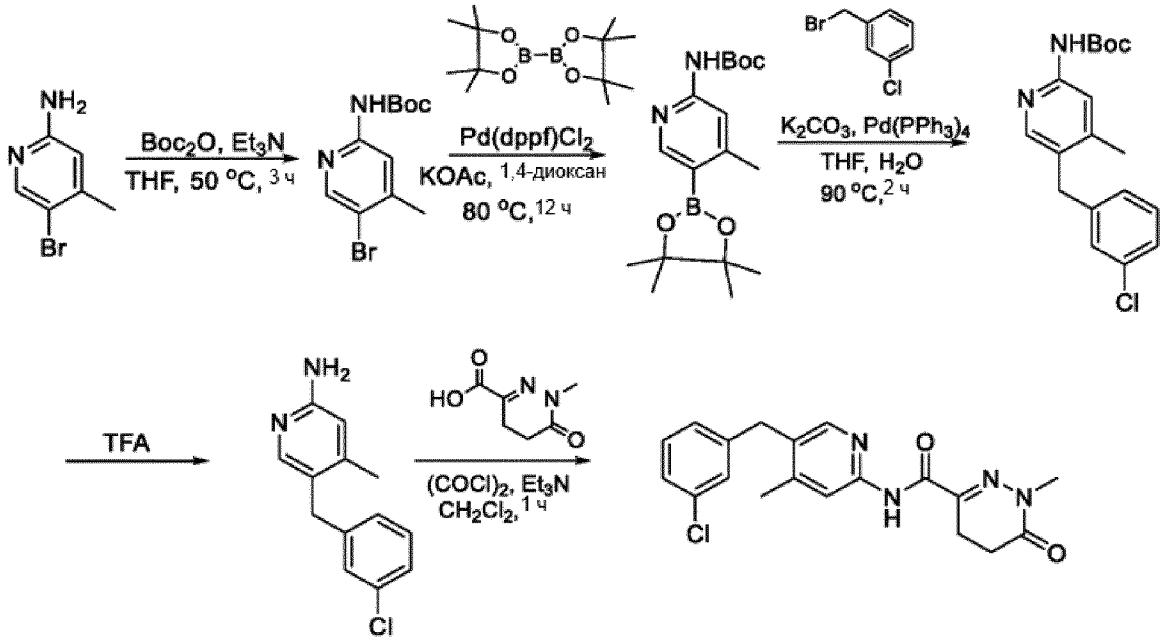
Стадия 3: Получение *N*-(5-(3-хлорбензил)пиридин-2-ил)-6-(гидроксиметил)пиридазин-3-карбоксамида



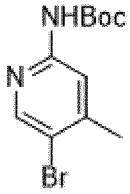
К раствору метил-6-(5-(3-хлорбензил)пиридин-2-илкарбамоил)пиридазин-3-карбоксилата (0,148 г, 0,39 ммоль) и хлорида кальция (0,173 г, 1,56 ммоль) в метаноле (20 мл) и тетрагидрофуране (10 мл) при 0°C медленно прибавляли борогидрид натрия (0,072 г, 1,94 ммоль) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч до того, как ее погасили водой. Водный слой экстрагировали дихлорметаном (50 мл x 2). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный образец растворяли в минимальном количестве *N, N*-диметилформамида и очищали препаративной (колонка ВЭЖХ Boston C18 21*250 мм 10

мкм. Подвижная фаза представляла собой ацетонитрил/0,01% водную трифторуксусную кислоту) с получением *N*-(5-(3-хлорбензил)пиридин-2-ил)-6-(гидроксиметил)пиридазин-3-карбоксамида (0,0628 г, 0,18 ммоль, 46%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (500 МГц, Диметилсульфоксид-d_6) δ 8,37-8,38 (м, 2H), 8,19 (д, *J*=8,5 Гц, 1H), 8,01 (д, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,81 (дд, J_1=2,5 Гц, J_2=8,5 Гц, 1H), 7,33-7,38 (м, 2H), 7,25-7,29 (м, 2H), 5,86 (с, 1H), 4,91 (с, 2H), 4,00 (с, 2H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 355,1 $[M+H]^+$.

Пример 123. Получение *N*-(5-(3-хлорбензил)-4-метилпиридин-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида (123)

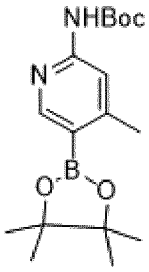


Стадия 1: Получение трет-бутил-5-бром-4-метилпиридин-2-илкарбамата



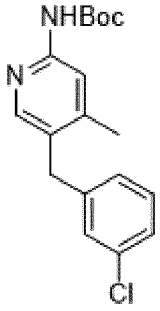
К раствору 5-бром-4-метилпиридин-2-амина (5,0 г, 27,0 ммоль) и триэтиламина (5,44 г, 53,8 ммоль) в тетрагидрофуране (30 мл) медленно прибавляли ди-*трет*-бутилдикарбонат (5,86 г, 27,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 2 ч. Выпавшее в осадок твердое вещество фильтровали и собирали с получением *трет*-бутил-5-бром-4-метилпиридин-2-илкарбамата (4,2 г, 14,6 ммоль, 54%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: 289,0 $[M+H]^+$.

Стадия 2: Получение *трет*-бутил-4-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-илкарбамата



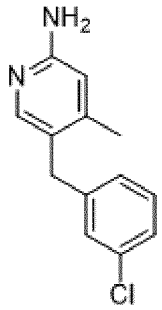
К раствору *трет*-бутил-5-бром-4-метилпиридин-2-илкарбамата (1,5 г, 5,24 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолана) (1,6 г, 6,29 ммоль) и ацетата калия (1,03 г, 10,5 ммоль) в 1,4-диоксане (8,0 мл) прибавляли [1,1′-*бис*(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (0,081 г, 0,10 ммоль) в атмосфере азота. Реакционную смесь нагревали до 80°C и перемешивали в течение 12 ч. Летучие фракции удаляли при пониженном давлении, и данный остаток прибавляли к смеси дихлорметана (100 мл) и воды (100 мл). Органический слой собирали, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и очищали колоночной хроматографией (силикагель, петролейный эфир/этилацетат=4/1) с получением *трет*-бутил-4-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-илкарбамата (0,150 г, 0,472 ммоль, 9%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: 335,2 $[M+H]^+$.

Стадия 3: Получение *трет*-бутил-5-(3-хлорбензил)-4-метилпиридин-2-илкарбамата



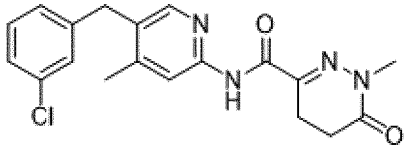
К раствору *трет*-бутил-4-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-илкарбамата (0,140 г, 0,419 ммоль), 1-(бромметил)-3-хлорбензола (0,103 г, 0,503 ммоль), карбоната калия (0,116 г, 0,838 ммоль) в тетрагидрофуране (4 мл) и воде (2 мл) прибавляли тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (0,034 г, 0,04 ммоль) в атмосфере азота. Затем смесь нагревали до 80°C и перемешивали в течение 2 ч. Летучие фракции удаляли при пониженном давлении, и образовавшийся остаток разбавляли этилацетатом (100 мл), промывали водой (100 мл), солевым раствором (100 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Очистка колоночной хроматографии (силикагель, петролейный эфир/этилацетат=10/1) дает *трет*-бутил-5-(3-хлорбензил)-4-метилпиридин-2-илкарбаматы (0,120 г, 0,360 ммоль, 86%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: 333,1 $[M+H]^+$.

Стадия 4: Получение 5-(3-хлорбензил)-4-метилпиридин-2-амина



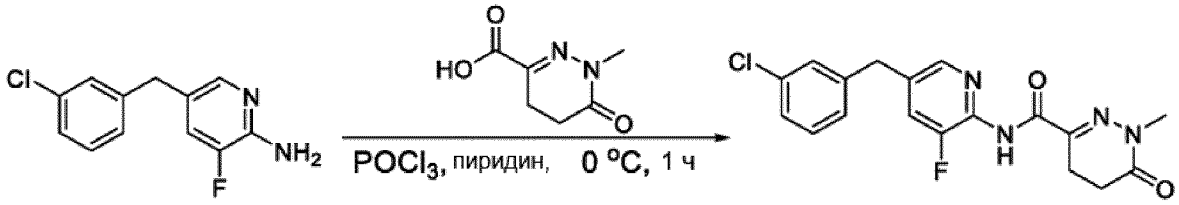
Трифторуксусную кислоту (1,0 мл) медленно прибавляли к *трет*-бутил-5-(3-хлорбензил)-4-метилпиридин-2-илкарбамата (0,070 мг, 0,211 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 0,5 ч до того, как трифторуксусную кислоту удалили при пониженном давлении. Остаток растворяли в дихлорметане (50 мл) и промывали водой (50 мл), водным раствором гидроикарбоната натрия (50 мл) и солевым раствором (50 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с выходом 5-(3-хлорбензил)-4-метилпиридин-2-амина (0,050 г, неочищенный) в виде желтого твердого вещества. Непосредственно использовали на следующей стадии. ЖХМС (ИЭР) m/z: 233,1 $[M+H]^+$.

Стадия 5: Получение *N*-(5-(3-хлорбензил)-4-метилпиридин-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида

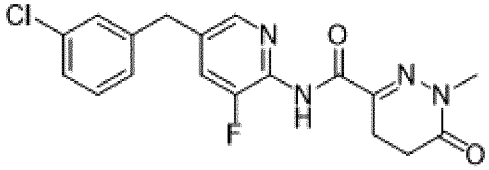


К раствору 1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоновой кислоты (0,034 г, 0,215 ммоль) в дихлорметане (2 мл) при 20°C прибавляли оксалилхлорид (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток растворяли в дихлорметане (2 мл) и по каплям прибавляли к смеси 5-(3-хлорбензил)-4-метилпиридин-2-амина (0,050 г, 0,215 ммоль) и триэтиламина (0,065 г, 0,645 ммоль) в дихлорметане (3,0 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение дополнительных 0,5 ч, и летучие фракции удаляли при пониженном давлении. Остаток прибавляли к смеси дихлорметана (50 мл) и воды (50 мл), и органический слой собирали, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный образец растворяли в минимальном количестве *N, N*-диметилформамида и очищали препаративной ВЭЖХ (колонка Boston C18 21*250 мм 10 мкм; подвижная фаза ацетонитрил/0,01% водная трифторуксусная кислота) с получением *N*-(5-(3-хлорбензил)-4-метилпиридин-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида (0,0515 г, 0,138 ммоль, 64%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, Диметилсульфоксид-d_6) δ 9,88 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,32-7,35 (м, 1H), 7,13-7,29 (м, 3H), 4,02 (с, 2H), 3,37 (с, 3H), 2,84-2,87 (т, *J*=6,8 Гц, 2H), 2,52-2,55 (м, 2H), 2,23 (с, 3H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 371,1 $[M+H]^+$.

Пример 124. Получение *N*-(5-(3-хлорбензил)-3-фторпиридин-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида (124)

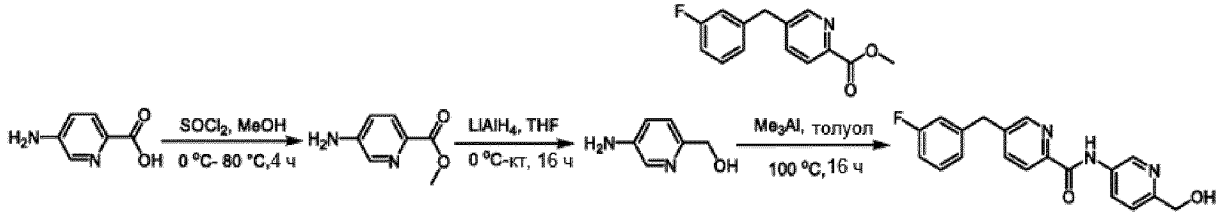


Стадия 1: Получение *N*-(5-(3-хлорбензил)-3-фторпиридин-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида

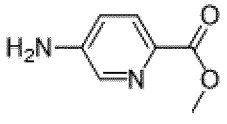


К охлажденному на льду раствору 5-(3-хлорбензил)-3-фторпиридин-2-амина (0,100 г, 0,42 ммоль) и 1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоновой кислоты (0,066 мг, 0,42 ммоль) в сухом пиридине (5,00 мл) по каплям прибавляли оксихлорид фосфора (V) (0,193 г, 1,27 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Смесь разбавляли этилацетатом (50 мл) и промывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия (25 мл) и солевым раствором (25 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный образец растворяли в минимальном количестве *N, N*-диметилформамиде и очищали препаративной ВЭЖХ (Sunfire prep C18 10 мкм OBD 19*250 мм; подвижная фаза: [вода (0,05% трифторуксусная кислота)-ацетонитрил]; B%: 60%-88%, 15 минут) с получением *N*-(5-(3-хлорбензил)-3-фторпиридин-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида (0,060 г, 0,16 ммоль, 38,2) в виде белого твердого вещества. ^{1}Н ЯМР (500 МГц, Диметилсульфоксид-d_6) δ 10,25 (с, 1Н), 8,27 (с, 1Н), 7,75 (дд, *J*=10,6, 1,5 Гц, 1Н), 7,42 (с, 1Н), 7,34 (д, *J*=7,6 Гц, 1Н), 7,29 (д, *J*=8,0 Гц, 2Н), 4,03 (с, 2Н), 3,34 (с, 3Н), 2,81 (т, *J*=8,5 Гц, 2Н), 2,57 - 2,51 (м, 2Н); ЖХМС (ИЭР) m/z: 375,1 $[M+H]^+$.

Пример 125. Получение 5-(3-фторбензил)-*N*-(6-(гидроксиметил)пиридин-3-ил)пиколинамида (125)



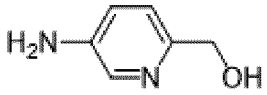
Стадия 1: Получение метил-5-аминопиколината



Тионилхлорид (12,9 г, 109 ммоль) прибавляли к метанолу (60 мл) при 0 °C.

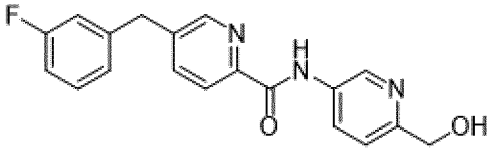
Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч до того, как прибавляли 5-аминопиколиновую кислоту (3,0 г, 21,7 ммоль). Реакционный раствор кипятили с обратным холодильником в течение 4 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Неочищенный остаток растворяли в воде (100 мл) и обрабатывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия (30 мл). Водный слой экстрагировали этилацетатом (100 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением метил-5-аминопиколината (2,6 г, 17,1 ммоль, 78%) в виде желтого масла. ЖХМС (ИЭР) m/z: 153,0 $[M+H]^+$. Использовали на следующей стадии непосредственно без дополнительной очистки.

Стадия 2: Получение (5-аминопиридин-2-ил)метанола



К раствору метил 5-аминопиколината (1,0 г, 6,57 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (20 мл) прибавляли литийалюминийгидрид (499 мг, 13,14 ммоль) при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч до того, как ее погасили водой (150 мл). Водный слой экстрагировали 2-метилтетрагидрофураном (80 мл × 3). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением метил-(5-аминопиридин-2-ил)метанолом (0,750 г, 17,1 ммоль, 92%) в виде желтого масла. ЖХМС (ИЭР) m/z: 125,1 $[M+H]^+$.

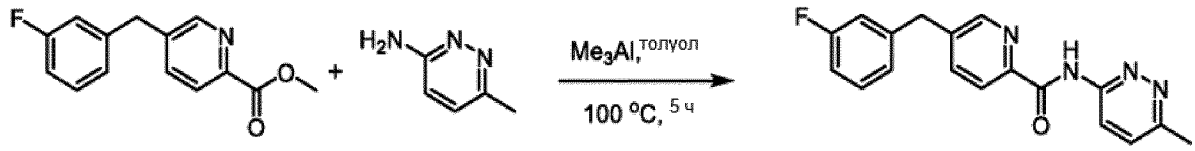
Стадия 3: Получение 5-(3-фторбензил)-*N*-(6-(гидроксиметил)пиридин-3-ил)пиколинамида



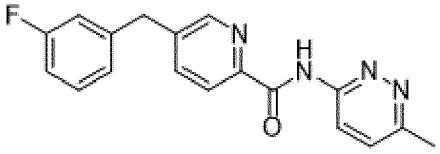
К раствору (5-аминопиридин-2-ил)метанола (0,248 г, 2,0 ммоль) в безводном толуоле (15 мл) при комнатной температуре прибавляли триметилалюминий (1,0 мл, 2,0 ммоль, 2 М в толуоле) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч до того, как прибавляли метил-5-(3-фторбензил)пиколинат (0,245 г, 1,0 ммоль) и перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли водой (200 мл). Водный слой экстрагировали этилацетатом (80 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный образец растворяли в минимальном количестве *N, N*-диметилформамида и очищали препаративной ВЭЖХ (колонка Boston C18 21*250 мм 10 мкм. Подвижная фаза представляла собой ацетонитрил/10 мМ раствор ацетата аммония) с получением 5-(3-фторбензил)-*N*-(6-(гидроксиметил)пиридин-3-ил)пиколинамида (38 мг, 0,11 ммоль, 11%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (500 МГц, Диметилсульфоксид-d_6) δ 11,21 (с, 1H), 9,18 (с, 1H), 8,73 (д, J=1,0 Гц, 1H), 8,61 (дд, J_1=2,0 Гц, J_2=8,5 Гц, 1H), 8,12 (д, J=8,5 Гц, 1H),

7,94 (дд, J_1=2,0 Гц, J_2=8,0 Гц, 1H), 7,74 (д, J =8,5 Гц, 1H), 7,39-7,35 (м, 1H), 7,18-7,14 (м, 2H), 7,08-7,04 (м, 1H), 4,70 (с, 2H), 4,15 (с, 2H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 338,1 $[M+H]^+$.

Пример 126. Получение 5-(3-фторбензил)-*N*-(6-метилпиридазин-3-ил)пиколинамида (126)

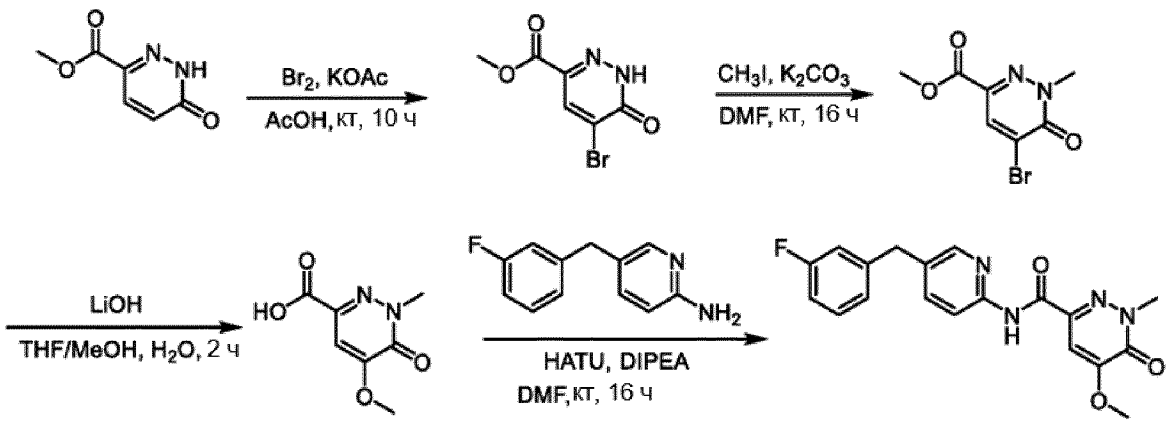


Стадия 1: Получение 5-(3-фторбензил)-*N*-(6-метилпиридазин-3-ил)пиколинамида

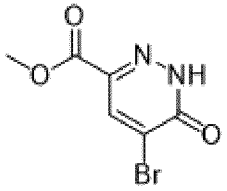


При комнатной температуре к раствору 6-метилпиридазин-3-амина (178,0 мг, 1,63 ммоль) в безводном толуоле (10 мл) прибавляли триметилалюминий (0,82 мл, 1,63 ммоль, 2 М в толуоле) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч до того, как прибавляли метил-5-(3-фторбензил)пиколинат (0,200 г, 0,82 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 5 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, затем разбавляли водой (200 мл) и экстрагировали этилацетатом (80 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный образец растворяли в минимальном количестве *N, N*-диметилформамида и очищали препаративной ВЭЖХ (колонка Boston C18 21*250 мм 10 мкм. Подвижная фаза представляла собой ацетонитрил/10 мМ раствор ацетата аммония) с получением 5-(3-фторбензил)-*N*-(6-метилпиридазин-3-ил)пиколинамида (0,062 г, 0,19 ммоль, 23%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (500 МГц, Диметилсульфоксид-d_6) δ 10,79 (с, 1H), 8,74 (д, J =2,0 Гц, 1H), 8,39 (д, J=9,5 Гц, 1H), 8,14 (д, J =7,5 Гц, 1H), 7,97 (дд, J_1 =2,0 Гц, J_2=8,5 Гц, 1H), 7,68 (д, J =9,0 Гц, 1H), 7,39-7,35 (м, 1H), 7,20-7,15 (м, 2H), 7,08-7,04 (м, 1H), 4,15 (с, 2H), 2,60 (с, 3H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 323,1 $[M+H]^+$.

Пример 127. Получение *N*-(5-(3-хлорбензил)пиридин-2-ил)-6-(гидроксиметил)никотинамида (127)

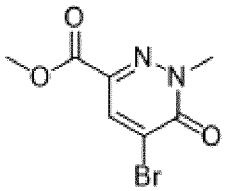


Стадия 1: Получение метил-5-бром-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоксилата



К раствору метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоксилата (9,0 г, 58,4 ммоль) в уксусной кислоте (100 мл) при комнатной температуре прибавляли ацетат калия (17,2 г, 175 ммоль) и бром (18,66 г, 117 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 6 ч при 80 °С. Реакционную смесь погасили водным раствором бисульфата (100 мл, 3 моль/л). Водный слой экстрагировали этилацетатом (100 мл х 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с выходом метил-5-бром-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоксилата (11,1 г, 47,9 ммоль, 82%, неочищенный) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: 233,0 $[M+H]^+$. Использовали на следующей стадии непосредственно без дополнительной очистки.

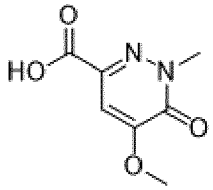
Стадия 2: Получение метил-5-бром-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоксилата



К раствору метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоксилата (2,0 г, 8,58 ммоль), карбоната калия (2,38 г, 17,16 ммоль) в *N, N'*-диметилформамиде (10,0 мл) прибавляли 1-иодметан (0,73 г, 5,15 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Раствор растворяли в этилацетате (50 мл). Объединенные органические слои промывали водой (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный образец очищали колоночной хроматографией (силикагель, петролейный эфир/этилацетат=1/1) с получением метил-5-бром-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоксилата (1,60 г, 6,50 ммоль, 76,2%) в

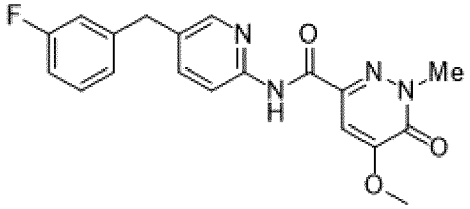
виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: 247,0 $[M+H]^+$.

Стадия 3: Получение 5-метокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоновой кислоты



К раствору метил-5-бром-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоксилата (300 мг, 1,22 ммоль) в смеси метанола (4,0 мл), тетрагидрофурана (4,0 мл) и воды (1,0 мл) прибавляли гидрат гидроксида лития (102 мг, 2,44 ммоль). Реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч до того, как прибавляли 1 *N* водной соляной кислоты для доведения значения pH до 3~5. Летучие фракции удаляли с получением 5-метокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоновой кислоты (200 мг, 1,09 ммоль, 89%, неочищенная) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, Диметилсульфоксид-d_6) δ 13,66 (с, 1H), 8,26 (с, 1H), 3,88 (с, 3H), 3,78 (с, 3H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 185,1 $[M+H]^+$. Использовали на следующей стадии непосредственно без дополнительной очистки.

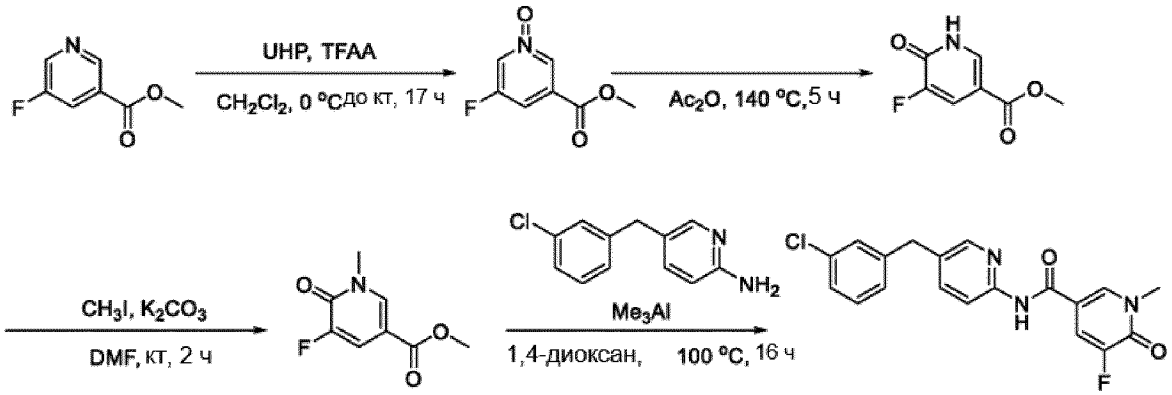
Стадия 4: Получение *N*-(5-(3-фторбензил)пиридин-2-ил)-5-метокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоксамида



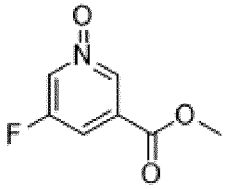
К раствору 5-метокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоновой кислоты (121 мг, 0,659 ммоль) и диизопропилэтиламина (255 мг, 1,98 ммоль) в тетрагидрофуране (5,0 мл) при 20°C прибавляли 1-[*бис*(диметиламино)метилен]-*1H*-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиния 3-оксида гексафторфосфат (376 мг, 0,659 ммоль). Реакционный раствор перемешивали в течение 20 минут до того, как прибавляли раствор 5-(3-фторбензил)пиридин-2-амина (144 мг, 0,659 ммоль) в тетрагидрофуране (1,0 мл). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 16 ч. Летучие фракции удаляли при пониженном давлении, и неочищенный материал прибавляли к смеси дихлорметана (50 мл) и воды (50 мл). Объединенные органические слои собирали, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный образец растворяли в минимальном количестве *N, N*-диметилформамида и очищали препаративной ВЭЖХ (колонка Boston C18 21*250 мм 10 мкм; ацетонитрил/0,01% водная трифторуксусная кислота) с получением *N*-(5-(3-фторбензил)пиридин-2-ил)-6-оксо-1-пропил-1,6-дигидропиридазин-3-карбоксамида (43,0 мг, 0,117 ммоль, 22%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (500 МГц, Диметилсульфоксид-d_6) δ 10,05 (с, 1H), 8,33 (д, *J*=2,0 Гц, 1H), 8,09 (д, *J*=8,5 Гц, 1H), 7,75 (дд, *J*=8,5, 2,3 Гц, 1H), 7,34 (дд, *J*=14,3, 8,0 Гц, 1H), 7,26 (с, 1H), 7,11 (т, *J*=7,7 Гц, 2H), 7,04

(т, *J*=7,4 Гц, 1H), 3,99 (с, 2H), 3,93 (с, 3H), 3,78 (с, 3H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 369,1 $[M+H]^+$.

Пример 128. Получение *N*-(5-(3-хлорбензил)пиридин-2-ил)-5-фтор-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамида (128)

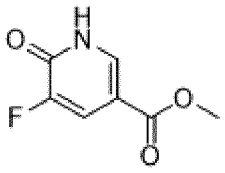


Стадия 1: Получение 3-фтор-5-(метоксикарбонил)пиридин-1-оксида



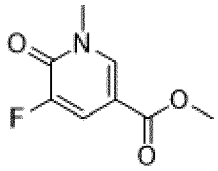
К раствору метил-5-фторникотината (3,54 г, 22,8 ммоль) и гидроперита (4,64 г, 47,88 ммоль) в дихлорметане (50 мл) при 0°C по каплям прибавляли трифторуксусную кислоту (6,4 мл, 118 ммоль) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 17 ч. Реакционный сосуд охлаждали до 0°C и прибавляли насыщенный водный раствор бисульфата натрия. Водный слой экстрагировали дихлорметаном (100 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным бисульфатом натрия (50 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением 3-фтор-5-(метоксикарбонил)пиридин-1-оксида в виде светло-желтого твердого вещества (3,78 г, 22,1 ммоль, 97%); ЖХМС (ИЭР) m/z: 172,1 $[M+H]^+$.

Стадия 2: Получение метил-5-фтор-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилата



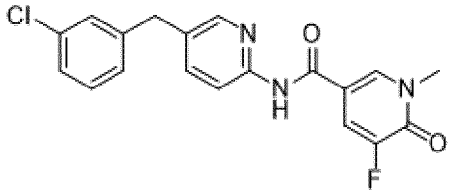
3-Фтор-5-(метоксикарбонил)пиридин-1-оксид (2,5 г, 14,6 ммоль) в уксусном ангидриде (75 мл) перемешивали при 140°C в течение 5 ч в атмосфере азота. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Остаток нагревали до 50°C в течение 15 минут и концентрировали. Неочищенное коричневое твердое вещество суспендировали в дихлорметане и фильтровали, затем продукт сушили в вакууме, получая метил- 5-фтор-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилат в виде желтого твердого вещества (880 мг, 5,15 ммоль, 35%); ЖХМС (ИЭР) m/z: 172,1 $[M+H]^+$.

Стадия 3: Получение метил-5-фтор-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилата



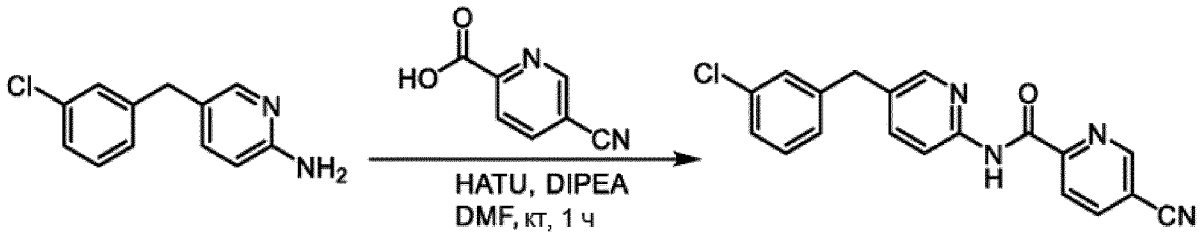
К раствору метил-5-фтор-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилата (838 мг, 4,9 ммоль) и карбоната калия (1,36 г, 9,8 ммоль) в *N, N*-диметилформамиде (20 мл) прибавляли иодметан (1,04 г, 7,35 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Летучие фракции удаляли в вакууме, и неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (силикагель, петролейный эфир/этилацетат=1/1) с получением метил-5-фтор-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилата в виде желтого твердого вещества (830 мг, 4,5 ммоль, 91%); ЖХМС (ИЭР) m/z: 186,1 $[M+H]^+$.

Стадия 4: Получение *N*-(5-(3-хлорбензил)пиридин-2-ил)-5-фтор-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамида

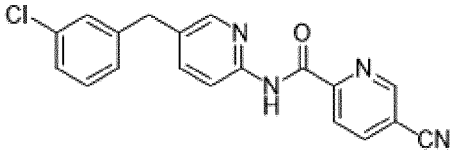


К раствору 5-(3-хлорбензил)пиридин-2-амина (323 мг, 1,48 ммоль) в 1,4-диоксане (6 мл) при комнатной температуре медленно прибавляли триметилалюминий (0,72 мл, 1,44 ммоль, 2 М в толуоле) в атмосфере аргона. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут до того, как прибавляли метил-5-фтор-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилат (67 мг, 0,36 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл). Полученный раствор нагревали до 100°C и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и погасили соляной кислотой (0,5 *N*, 25 мл) и этилацетатом (50 мл). Объединенные органические слои промывали соляной кислотой (0,5 *N*, 25 мл x 2) и солевым раствором (25 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток вначале очищали колоночной хроматографией (силикагель, этилацетат/петролейный эфир=2/1), затем препаративной ВЭЖХ (Sunfire prep C18 10 мкм OBD 19*250 мм; подвижная фаза: [вода (0,05% трифторуксусная кислота)-ацетонитрил]; B%: 60%-88%, 15 минут) с получением *N*-(5-(3-хлорбензил)пиридин-2-ил)-5-фтор-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамида (70 мг, 0,19 ммоль, 52,4%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (500 МГц, Диметилсульфоксид-d_6) δ 10,66 (с, 1H), 8,57 (д, *J*=1,7 Гц, 1H), 8,33 (д, *J*=2,0 Гц, 1H), 8,05 (д, *J*=8,5 Гц, 1H), 7,96 (дд, *J*=11,0, 2,3 Гц, 1H), 7,73 (дд, *J*=8,6, 2,3 Гц, 1H), 7,37 - 7,31 (м, 2H), 7,30 - 7,18 (м, 2H), 3,97 (с, 2H), 3,58 (с, 3H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 372,0 $[M+H]^+$.

Пример 129. Получение *N*-(5-(3-хлорбензил)пиридин-2-ил)-5-цианопиколинамида (129)

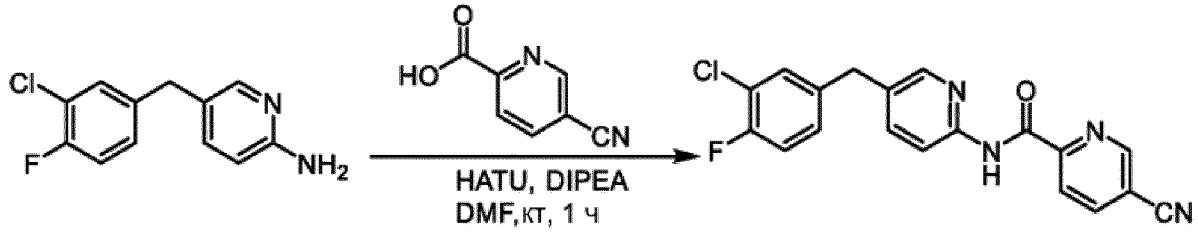


Стадия 1: Получение *N*-(5-(3-хлорбензил)пиридин-2-ил)-5-цианопиколинамида

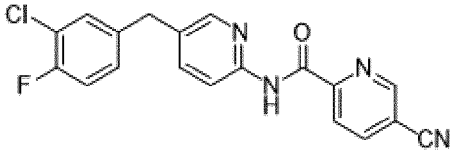


Смесь 5-(3-хлорбензил)пиридин-2-амина (109 мг, 0,5 ммоль), 5-цианопиколиновой кислоты (74 мг, 0,5 ммоль), 2-(7-азабензотриазол-1-ил)-*N*, *N*,*N*′,*N*′-тетраметилурония гексафторфосфата (285 мг, 0,75 ммоль), *N*, *N*-диизопропилэтиламина (194 мг, 1,5 ммоль) в *N*, *N*-диметилформамиде (4 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь выливали в воду и образовавшийся осадок собирали фильтрацией. Полученное твердое вещество промывали метанолом (20 мл) с получением *N*-(5-(3-хлорбензил)пиридин-2-ил)-5-цианопиколинамида (0,144 г, 0,41 ммоль, 82%) в виде серого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (500 МГц, Диметилсульфоксид-d_6) δ 10,39 (с, 1H), 9,21 (д, *J*=1,5 Гц, 1H), 8,61 (дд, *J*=8,0, 1,5 Гц, 1H), 8,36 (д, *J*=1,0 Гц, 1H), 8,32 (д, *J*=8,0 Гц, 1H), 8,18 (д, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,79 (дд, *J*=8,5, 2,0 Гц, 1H), 7,36-7,32 (м, 2H), 7,28-7,24 (м, 2H), 3,99 (с, 2H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 349,1 $[M+H]^+$.

Пример 130. Получение *N*-(5-(3-хлор-4-фторбензил)пиридин-2-ил)-5-цианопиколинамида (130)



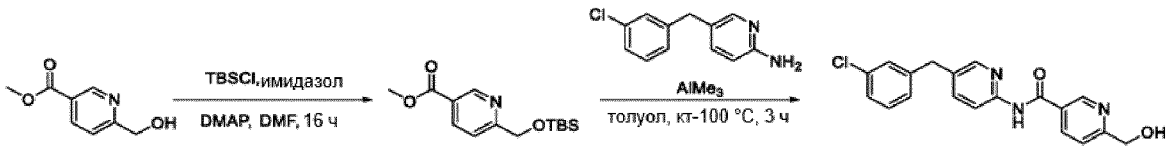
Стадия 1: Получение *N*-(5-(3-хлор-4-фторбензил)пиридин-2-ил)-5-цианопиколинамида



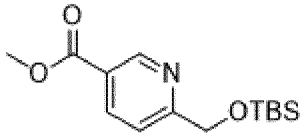
Смесь 5-(3-хлор-4-фторбензил)пиридин-2-амина (118 мг, 0,5 ммоль), 5-цианопиколиновой кислоты (74 мг, 0,5 ммоль), 2-(7-азабензотриазол-1-ил)-*N*, *N*,*N*′,*N*′-тетраметилурония гексафторфосфата (285 мг, 0,75 ммоль) и *N*, *N*-диизопропилэтиламина (194 мг, 1,5 ммоль) в *N*, *N*-диметилформамиде (4 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь непосредственно очищали препаративной ВЭЖХ

(колонка Boston C18 21*250 мм 10 мкм. Подвижная фаза представляла собой ацетонитрил/10 мМ раствор ацетата аммония) для получения *N*-(5-(3-хлор-4-фторбензил)пиридин-2-ил)-5-цианопиколинамида (0,0514 г, 0,14 ммоль, 28%) в виде серого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, Диметилсульфоксид-d_6) δ 10,41 (с, 1H), 9,22 (д, *J*=1,2 Гц, 1H), 8,62 (дд, *J*=8,0, 2,0 Гц, 1H), 8,37 (д, *J*=1,6 Гц, 1H), 8,32 (д, *J*=8,0 Гц, 1H), 8,18 (д, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,80 (дд, *J*=8,4, 2,0 Гц, 1H), 7,54 (дд, *J*=7,6, 2,0 Гц, 1H), 7,38-7,28 (м, 2H), 3,98 (с, 2H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 367,0 $[M+H]^+$.

Пример 131. Получение *N*-(5-(3-хлорбензил)пиридин-2-ил)-6-(гидроксиметил)никотинамида (131)

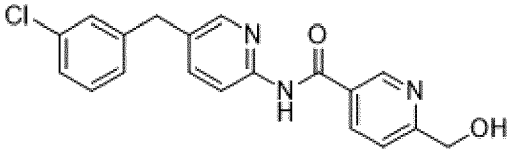


Стадия 1: Получение метил-6-((*трет*-бутилдиметилсилилокси)метил)никотината



К раствору метил 6-(гидроксиметил)никотината (2 г, 12 ммоль), имидазола (2,44 г, 36 ммоль) и 4-диметиламинпиридина (0,020 г, 0,16 ммоль) в сухом *N, N*-диметилформамиде (30 мл) прибавляли диметил-*трет*-бутилхлорсилан (2,17 г, 14,4 ммоль) в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч, а затем разбавили этилацетатом (150 мл). Органический слой промывали солевым раствором (50 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный образец очищали колоночной хроматографией (силикагель, петролейный эфир/этилацетат=10/1) с получением метил-6-((*трет*-бутилдиметилсилилокси)метил)никотината (3,37 г, 1,19 ммоль, 99%) в виде бесцветного масла. ЖХМС (ИЭР) m/z: 282,1 $[M+H]^+$.

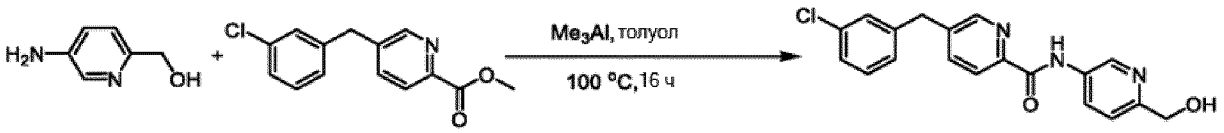
Стадия 2: Получение *N*-(5-(3-хлорбензил)пиридин-2-ил)-6-(гидроксиметил)никотинамида



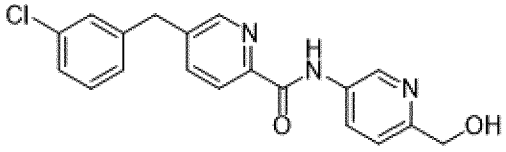
К раствору метил-5-(3-хлорбензил)пиридин-2-амина (0,218 г, 1,0 ммоль) в толуоле (10 мл) при комнатной температуре медленно прибавляли триметилалюминий (0,5 мл, 1,0 ммоль, 2 М в толуоле) в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут до того, как прибавляли метил-6-((*трет*-бутилдиметилсилилокси)метил)никотинат (0,141 г, 0,5 ммоль) в толуоле (2 мл). Реакционный сосуд нагревали до 100°C и перемешивали в течение 3 ч. Реакционную смесь

охлаждали до комнатной температуры и погасили прибавлением метанола и водной 2 *N* соляной кислотой. Летучие фракции удаляли в вакууме и прибавляли воду (20 мл) к смеси суспензии. Водную фазу экстрагировали дихлорметаном (50 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный образец растворяли в минимальном количестве *N, N*-диметилформамида и очищали препаративной ВЭЖХ (колонка Boston C18 21*250 мм 10 мкм. Подвижная фаза представляла собой ацетонитрил/0,01% водную трифторуксусную кислоту) для получения *N*-(5-(3-хлорбензил)пиридин-2-ил)-6-(гидроксиметил)никотинамида (39,3 мг, 0,11 ммоль, 22%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (500 МГц, Диметилсульфоксид-d_6) δ 11,08 (с, 1H), 9,07 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,42 (дд, J_1=2,5 Гц, J_2=8,5 Гц, 1H), 8,35 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,12 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,75 (дд, J_1=2,5 Гц, J_2=8,5 Гц, 1H), 7,64 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,34 - 7,37 (м, 2H), 7,25 - 7,29 (м, 2H), 4,67 (с, 2H), 3,99 (с, 2H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 354,1 $[M+H]^+$.

Пример 132. Получение 5-(3-хлорбензил)-*N*-(6-(гидроксиметил)пиридин-3-ил)пиколинамида (132)

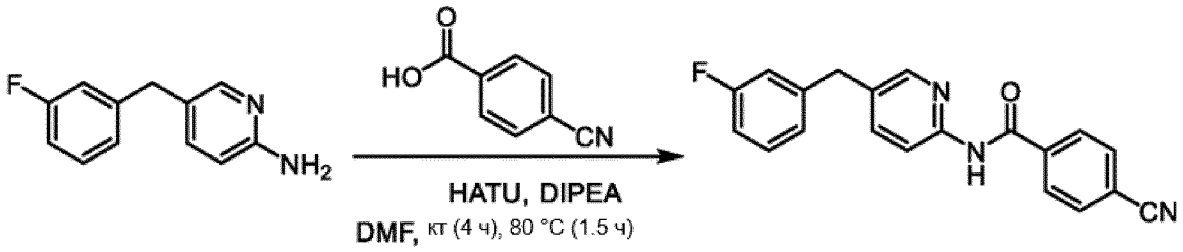


Стадия 1: Получение 5-(3-хлорбензил)-*N*-(6-(гидроксиметил)пиридин-3-ил)пиколинамида

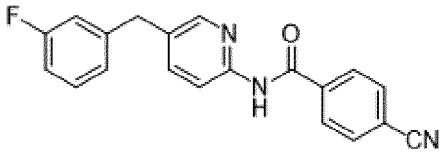


К раствору (5-аминопиридин-2-ил)метанола (0,249 г, 2,0 ммоль) в безводном толуоле (15 мл) при комнатной температуре прибавляли триметилалюминий (1,0 мл, 2,0 ммоль, 2 М в толуоле) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч до того, как прибавляли метил-5-(3-хлорбензил)пиколинат (0,261 г, 1,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и разбавляли водой (200 мл). Водный слой экстрагировали этилацетатом (80 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный образец растворяли в минимальном количестве *N, N*-диметилформамида и очищали препаративной ВЭЖХ (колонка Boston C18 21*250 мм 10 мкм. Подвижная фаза представляла собой ацетонитрил/10 мМ раствор ацетата аммония) с получением 5-(3-хлорбензил)-*N*-(6-(гидроксиметил)пиридин-3-ил)пиколинамида (0,047 г, 0,13 ммоль, 13%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (500 МГц, Диметилсульфоксид-d_6) δ 10,83 (с, 1H), 8,96 (с, 1H), 8,72 (с, 1H), 8,29 (д, J =7,5 Гц, 1H), 8,10 (д, J =7,5 Гц, 1H), 7,92 (д, J =7,5 Гц, 1H), 7,45-7,41 (м, 2H), 7,37-7,27 (м, 3H), 5,38 (т, J=6,0 Гц, 1H), 4,54 (д, J=5,0 Гц, 2H), 4,14 (с, 2H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 354,1 $[M+H]^+$.

Пример 133. Получение 4-циано-*N*-(5-(3-фторбензил)пиридин-2-ил)бензамида (133)

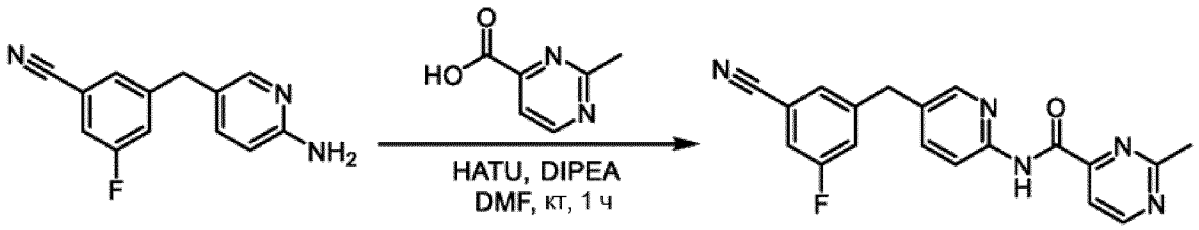


Стадия 1: Получение 4-циано-*N*-(5-(3-фторбензил)пиридин-2-ил)бензамида

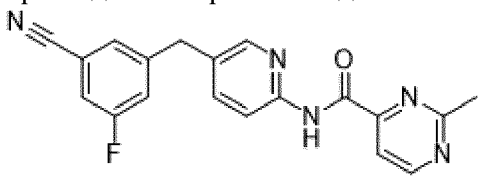


Смесь 5-(3-фторбензил)пиридин-2-амина (80 мг, 0,4 ммоль), 4-цианобензойной кислоты (59 мг, 0,5 ммоль), 2-(7-азабензотриазол-1-ил)-*N, N,N′,N′*-тетраметилурония гексафторфосфата (228 мг, 0,6 ммоль) и диизопропилэтиламина (155 мг, 1,2 ммоль) в *N, N*-диметилформамиде (4 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч и при 80°C в течение 1,5 ч. Смесь непосредственно очищали препаративной ВЭЖХ (колонка Boston C18 21*250 мм 10 мкм. Подвижная фаза представляла собой ацетонитрил/10 мМ раствор ацетата аммония) с получением 4-циано-*N*-(5-(3-фторбензил)пиридин-2-ил)бензамида (0,0565 г, 0,17 ммоль, 42,5%) в виде серого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (500 МГц, Диметилсульфоксид-d_6) δ 11,09 (с, 1H), 9,35 (д, *J*=1,5 Гц, 1H), 8,14-8,10 (м, 3H), 7,99 (д, *J*=8,0 Гц, 2H), 7,74 (дд, *J*=8,5, 2,0 Гц, 1H), 7,35 (дд, *J*=9,0, 2,5 Гц, 1H), 7,14-7,11 (м, 2H), 7,06-7,02 (м, 1H), 3,99 (с, 2H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 332,1 $[M+H]^+$.

Пример 134. Получение *N*-(5-(3-циано-5-фторбензил)пиридин-2-ил)-2-метилпиримидин-4-карбоксамида (134)



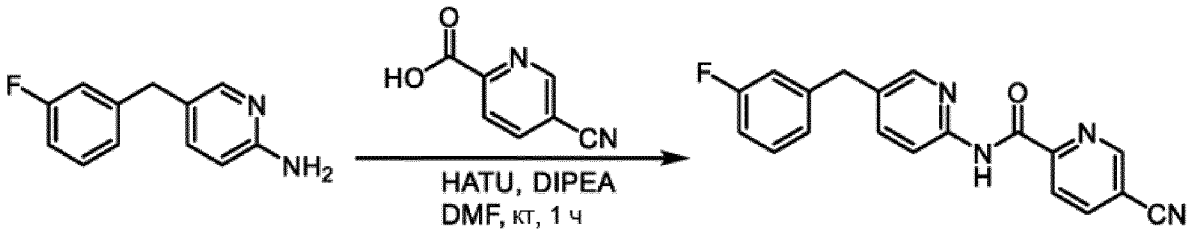
Стадия 1: Получение *N*-(5-(3-циано-5-фторбензил)пиридин-2-ил)-2-метилпиримидин-4-карбоксамида



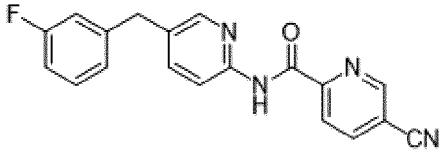
Смесь 3-((6-аминопиридин-3-ил)метил)-5-фторбензонитрила (227 мг, 1,0 ммоль), 2-

метилпиримидин-4-карбоновой кислоты (138 мг, 1,0 ммоль), 2-(7-азабензотриазол-1-ил)-*N*, *N*,*N*′,*N*′-тетраметилурония гексафторфосфата (570 мг, 1,5 ммоль) и диизопропилэтиламина (390 мг, 3,0 ммоль) в *N*, *N*-диметилформамиде (4 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь выливали в воду. Образовавшийся осадок собирали фильтрацией и полученное твердое вещество промывали метанолом (15 мл) с получением *N*-(5-(3-циано-5-фторбензил)пиридин-2-ил)-2-метилпиримидин-4-карбоксамида (0,228 г, 0,66 ммоль, 66%) в виде серого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (500 МГц, Диметилсульфоксид-d_6) δ 10,40 (с, 1H), 9,05 (д, *J*=5,0 Гц, 1H), 8,40 (д, *J*=2,0 Гц, 1H), 8,19 (д, *J*=8,5 Гц, 1H), 7,96 (д, *J*=5,5 Гц, 1H), 7,84 (дд, *J*=8,5, 2,5 Гц, 1H), 7,72-7,70 (м, 2H), 7,60 (д, *J*=5,5 Гц, 1H), 4,06 (с, 2H), 2,78 (с, 3H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 348,1 $[M+H]^+$.

Пример 135. Получение 5-циано-*N*-(5-(3-фторбензил)пиридин-2-ил)пиколинамида (135)

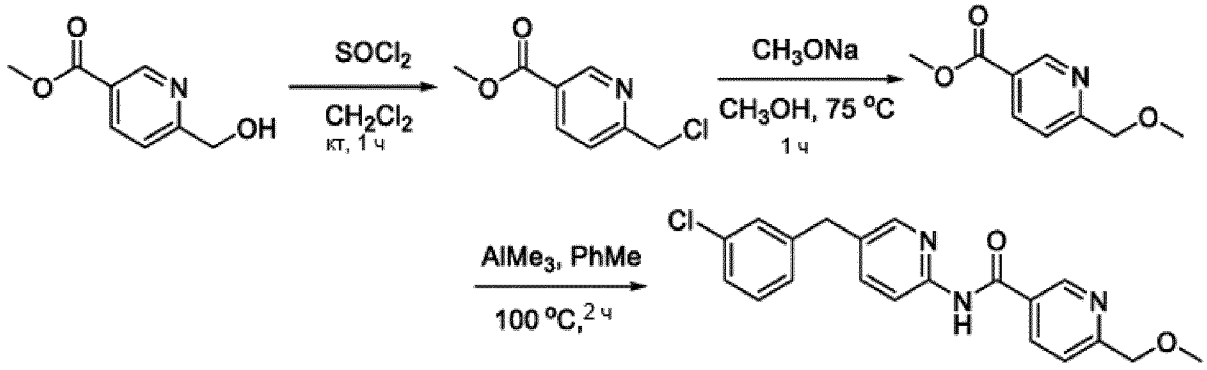


Стадия 1: Получение 5-циано-*N*-(5-(3-фторбензил)пиридин-2-ил)пиколинамида

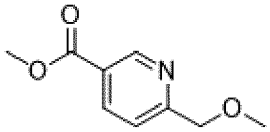


Смесь 5-(3-фторбензил)пиридин-2-амина (80 мг, 0,4 ммоль), 5-цианопиколиновой кислоты (74 мг, 0,5 ммоль), 2-(7-азабензотриазол-1-ил)-*N*, *N*,*N*′,*N*′-тетраметилурония гексафторфосфата (228 мг, 0,6 ммоль) и диизопропилэтиламина (155 мг, 1,2 ммоль) в *N*, *N*-диметилформамиде (4 мл) перемешивали при комнатной температуре 1 ч. Смесь непосредственно очищали препаративной ВЭЖХ (колонка Boston C18 21*250 мм 10 мкм. Подвижная фаза представляла собой ацетонитрил/10 мМ раствор ацетата аммония) с получением 5-циано-*N*-(5-(3-фторбензил)пиридин-2-ил)пиколинамида (0,0317 г, 0,095 ммоль, 23,8%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком. ^{1}H ЯМР (400 МГц, Диметилсульфоксид-d_6) δ 10,34 (шир. с, 1H), 9,22 (д, *J*=1,2 Гц, 1H), 8,62 (дд, *J*=8,4, 2,0 Гц, 1H), 8,36 (д, *J*=1,6 Гц, 1H), 8,32 (д, *J*=8,4 Гц, 1H), 8,18 (д, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,80 (дд, *J*=8,4, 2,4 Гц, 1H), 7,38-7,32 (м, 1H), 7,15-7,11 (м, 2H), 7,04 (тд, дд, *J*=8,8, 2,0 Гц, 1H), 4,00 (с, 2H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 333,1 $[M+H]^+$.

Пример 136. Получение *N*-(5-(3-хлорбензил)пиридин-2-ил)-6-(метоксиметил)никотинамида (136)

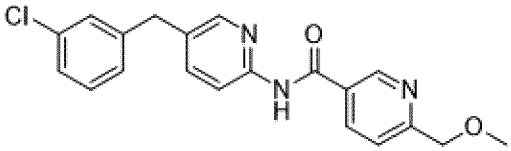


Стадия 1: Получение метил-6-(метоксиметил)никотината



К раствору метил-6-(гидроксиметил)никотината (500 мг, 2,99 ммоль) в дихлорметане (5 мл) при 20°C прибавляли тионилхлорид (529 мг, 4,49 ммоль). Остаток перемешивали в течение 1 ч, после чего растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенный материал растворяли в метаноле (15 мл) и прибавляли метоксид натрия (1 мл). Реакционный раствор перемешивали при 75°C в течение 1 ч. Летучие фракции удаляли при пониженном давлении, и неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (петролейный эфир/этилацетат=4/1) с получением метил-6-(метоксиметил)никотината (250 мг, 1,38 ммоль, 46%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: 182,1 $[M+H]^+$.

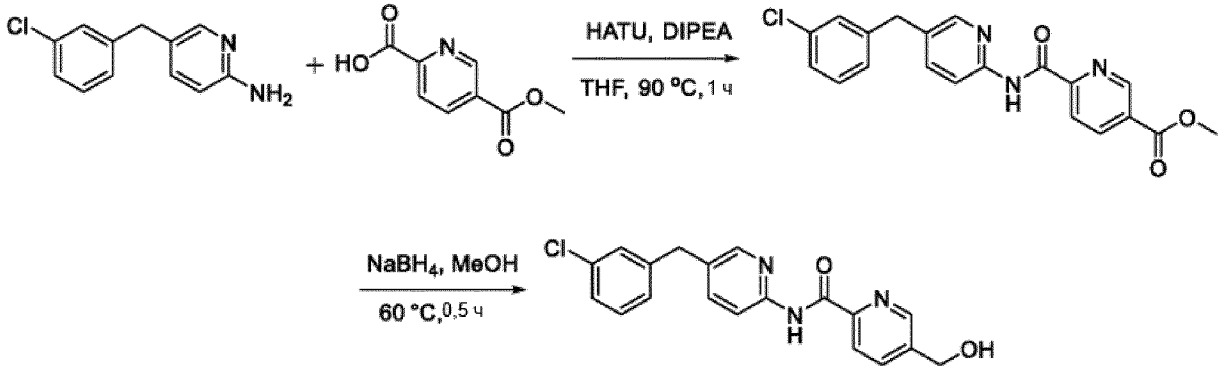
Стадия 2: Получение *N*-(5-(3-хлорбензил)пиридин-2-ил)-6-(метоксиметил)никотинамида



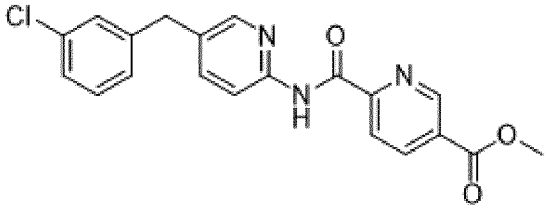
К раствору 5-(3-хлорбензил)пиридин-2-амина (300 мг, 1,376 ммоль) в толуоле (10 мл) при 20°C прибавляли триметилалюминий (0,7 мл, 1,376 ммоль, 2 М в толуоле) в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч до того, как прибавляли раствор метил-6-(метоксиметил)никотината (125 мг, 0,688 ммоль) в толуоле (2 мл). Реакционный раствор перемешивали при 90°C в течение 2 ч. Летучие фракции удаляли при пониженном давлении, и данный остаток погасили водой (50 мл). Водный слой экстрагировали дихлорметаном (50 мл x 2). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный образец очищали препаративной ВЭЖХ (растворяли в минимальном количестве *N, N*-диметилформамида и загружали на колонку Boston C18 21*250 мм 10 мкм; элюировали ацетонитрилом/0,01% водной трифторуксусной кислотой) с получением *N*-(5-(3-хлорбензил)пиридин-2-ил)-6-(метоксиметил)никотинамида (35,5 мг, 0,097 ммоль, 14%) в виде светло-желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, Диметилсульфоксид-d_6) δ 11,05 (с, 1H), 9,08 (с, 1H), 8,35-8,37

(м, 2H), 8,13 (д, *J*=12,0 Гц, 1H), 7,72-7,75 (м, 1H), 7,53 (д, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,24-7,36 (м, 4H), 4,58 (с, 2H), 3,98 (с, 2H), 3,40 (с, 3H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 368,0 $[M+H]^+$.

Пример 137. Получение *N*-(5-(3-хлорбензил)пиридин-2-ил)-5-(гидроксиметил)пиколинамида (137)

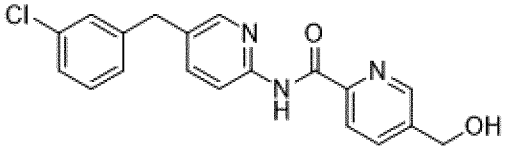


Стадия 1: Получение метил-6-(5-(3-хлорбензил)пиридин-2-илкарбамоил)никотината



К смеси 5-(метоксикарбонил)пиколиновой кислоты (300 мг, 1,657 ммоль) и диизопропилэтиламина (643 мг, 4,971 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) при 20°C прибавляли 1-[*бис*(диметиламино)метилен]-*1H*-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиния 3-оксида гексафторфосфат (945 мг, 2,486 ммоль). Реакционный раствор перемешивали в течение 20 минут до того, как прибавляли раствор 5-(3-хлорбензил)пиридин-2-амина (300 мг, 1,657 ммоль) в тетрагидрофуране (1,0 мл). Реакционный сосуд нагревали до 90°C и перемешивали в течение 2 ч. Летучие фракции удаляли при пониженном давлении, и данный остаток прибавляли к смеси дихлорметана (50 мл) и воды (50 мл). Органический слой отделяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (силикагель, дихлорметан/метанол=20/1)с получением метил-6-(5-(3-хлорбензил)пиридин-2-илкарбамоил)никотината (410 мг, 1,08 ммоль, 65%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: 382,0 $[M+H]^+$.

Стадия 2: Получение *N*-(5-(3-хлорбензил)пиридин-2-ил)-5-(гидроксиметил)пиколинамида

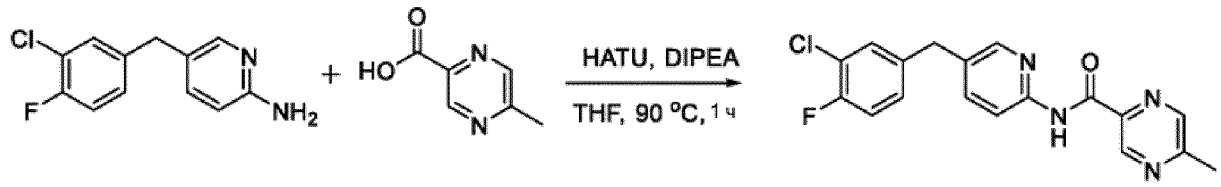


К раствору метил-6-(5-(3-хлорбензил)пиридин-2-илкарбамоил)никотината (200 мг, 0,525 ммоль) в метаноле (15 мл) прибавляли борогидрид натрия (100 мг, 2,624 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 60°C в течение 1 ч. Реакционный раствор погасили

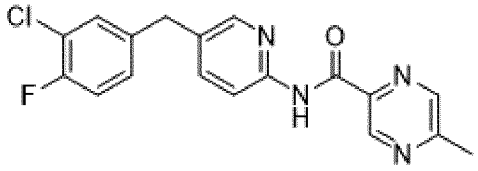
водным раствором гидрокарбоната натрия

(10 мл). Водный слой экстрагировали дихлорметаном (50 мл x 2). Объединенные органические слои собирали, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный образец растворяли в минимальном количестве *N, N*-диметилформамида и очищали препаративной ВЭЖХ (колонка Boston C18 21*250 мм 10 мкм; ацетонитрил/0,01% водная трифторуксусная кислота) с получением *N*-(5-(3-хлорбензил)пиридин-2-ил)-5-(гидроксиметил)пиколинамида (58,1 мг, 0,16 ммоль, 31%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, Диметилсульфоксид-d_6) δ 10,39 (с, 1H), 8,68 (с, 1H), 8,34 (с, 1H), 8,20 (к, *J*=6,6 Гц, 1H), 8,02 (д, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,78 (д, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,32-7,37 (м, 4H), 5,55 (т, *J*=4,0 Гц, 1H), 4,68 (д, *J*=4,0 Гц, 2H), 3,98 (с, 2H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 354,1 $[M+H]^+$.

Пример 138. Получение *N*-(5-(3-хлор-4-фторбензил)пиридин-2-ил)-5-метилпиразин-2-карбоксамида (138)



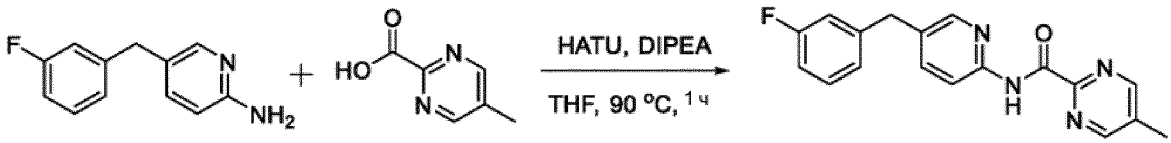
Стадия 1: Получение *N*-(5-(3-хлор-4-фторбензил)пиридин-2-ил)-5-метилпиразин-2-карбоксамида



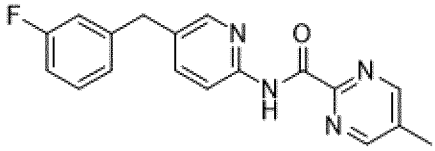
К раствору 5-метилпиразин-2-карбоновой кислоты (100 мг, 0,635 ммоль) и диизопропилэтиламина (246 мг, 1,905 ммоль) в тетрагидрофуране (4 мл) при 20°C прибавляли 1-[*бис*(диметиламино)метилен]-*1H*-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиния 3-оксида гексафторфосфат (362 мг, 0,953 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 20 минут до того, как прибавляли раствор 5-(3-хлор-4-фторбензил)пиридин-2-амина (150 мг, 0,635 ммоль) в тетрагидрофуране (1,0 мл). Реакционный раствор нагревали до 90°C и перемешивали в течение 1 ч. Летучие фракции удаляли при пониженном давлении, и данный остаток прибавляли к смеси дихлорметана (50 мл) и воды (50 мл). Органический слой собирали, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали колоночной хроматографией (силикагель, дихлорметан/метанол=20/1) с получением *N*-(5-(3-хлор-4-фторбензил)пиридин-2-ил)-5-метилпиразин-2-карбоксамида (120,0 мг, 0,34 ммоль, 54%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, Диметилсульфоксид-d_6) δ 10,23 (с, 1H), 9,19 (с, 1H), 8,71 (с, 1H), 8,35 (с, 1H), 8,17 (д, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,79 (к, *J*=2,6 Гц, 1H), 7,53 (к, *J*=2,6 Гц, 1H), 7,29-7,37 (м, 2H), 3,98 (с, 2H), 2,64 (с, 3H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 357,1 $[M+H]^+$.

Пример 139. Получение *N*-(5-(3-фторбензил)пиридин-2-ил)-5-метилпиримидин-

2-карбоксамида (139)

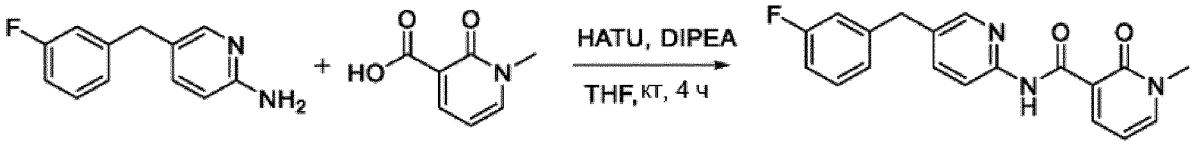


Стадия 1: Получение *N*-(5-(3-фторбензил)пиридин-2-ил)-5-метилпиримидин-2-карбоксамида

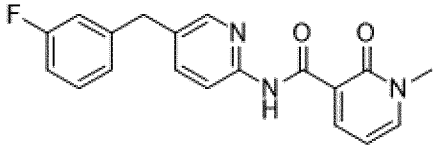


К раствору 5-метилпиримидин-2-карбоновой кислоты (102 мг, 0,742 ммоль) и диизопропилэтиламина (288 мг, 2,226 ммоль) в тетрагидрофуране (4 мл) при 20°C прибавляли 1-[*бис*(диметиламино)метилен]-*1H*-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиния 3-оксида гексафторфосфат (423 мг, 1,113 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 20 минут до того, как прибавляли раствор 5-(3-фторбензил)пиридин-2-амина (150 мг, 0,742 ммоль) в тетрагидрофуране (1,0 мл). Реакционный раствор нагревали до 90°C и перемешивали в течение 1 ч. Летучие фракции удаляли при пониженном давлении, и данный остаток прибавляли к смеси дихлорметана (50 мл) и воды (50 мл). Органический слой собирали, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный образец растворяли в минимальном количестве *N, N*-диметилформамида и очищали препаративной ВЭЖХ (колонка Boston C18 21*250 мм 10 мкм. Подвижная фаза представляла собой ацетонитрил/10 мМ раствор ацетата аммония) с получением *N*-(5-(3-фторбензил)пиридин-2-ил)-5-метилпиримидин-2-карбоксамида (150 мг, 0,47 ммоль, 63%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, Диметилсульфоксид-d_6) δ 10,44 (с, 1H), 8,90 (с, 2H), 8,34 (с, 1H), 8,19 (д, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,79 (к, *J*=2,6 Гц, 1H), 7,34 (к, *J*=2,6 Гц, 1H), 7,01-7,14 (м, 3H), 3,99 (с, 2H), 2,40 (с, 3H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 323,0 $[M+H]^+$.

Пример 140. Получение *N*-(5-(3-фторбензил)пиридин-2-ил)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамида (140)



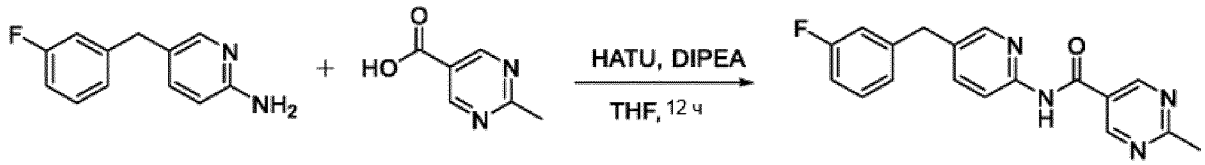
Стадия 1: Получение *N*-(5-(3-фторбензил)пиридин-2-ил)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамида



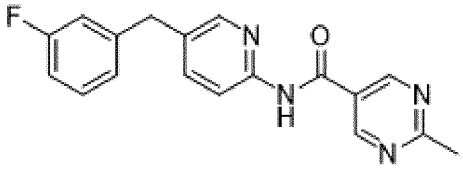
К смеси 1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (100 мг, 0,653 ммоль) и диизопропилэтиламина (253 мг, 1,959 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) при 20°C

прибавляли 1-[*бис*(диметиламино)метилен]-*1H*-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиния 3-оксида гексафторфосфат (372 мг, 0,98 ммоль). Реакционный раствор перемешивали в течение 20 минут до того, как прибавляли раствор 5-(3-фторбензил)пиридин-2-амина (132 мг, 0,653 ммоль) в тетрагидрофуране (1,0 мл). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 4 ч. Летучие фракции удаляли при пониженном давлении, и данный остаток прибавляли к смеси дихлорметана (50 мл) и воды (50 мл). Органический слой собирали, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, дихлорметан/метанол=20/1) с получением *N*-(5-(3-фторбензил)пиридин-2-ил)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамида (89,6 мг, 0,27 ммоль, 41%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, Диметилсульфоксид-d_6) δ 12,48 (с, 1H), 8,45-8,47 (м, 1H), 8,29 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 8,17-8,19 (м, 1H), 7,69-7,72 (м, 1H), 7,35 (к, *J*=6,6 Гц, 1H), 7,10-7,13 (м, 2H), 7,03 (т, *J*=8,0 Гц, 1H), 6,60 (т, *J*=8,0 Гц, 1H), 3,96 (с, 2H), 3,63 (с, 3H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 338,0 $[M+H]^+$.

Пример 141. Получение *N*-(5-(3-фторбензил)пиридин-2-ил)-2-метилпиримидин-5-карбоксамида (141)



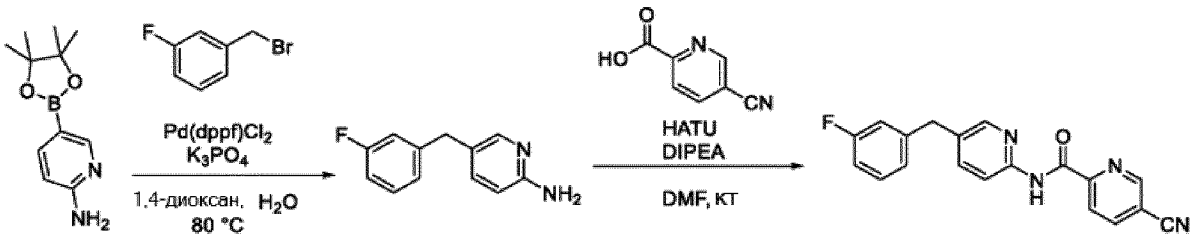
Стадия 1: Получение *N*-(5-(3-фторбензил)пиридин-2-ил)-2-метилпиримидин-5-карбоксамида



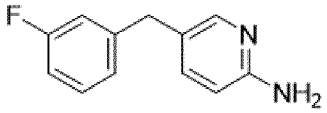
К раствору 2-метилпиримидин-5-карбоновой кислоты (100 мг, 0,724 ммоль) и диизопропилэтиламина (281 мг, 2,17 ммоль) в тетрагидрофуране (4 мл) при 20°C прибавляли 1-[*бис*(диметиламино)метилен]-*1H*-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиния 3-оксида гексафторфосфат (413 мг, 1,09 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 20 минут до того, как прибавляли раствор 5-(3-фторбензил)пиридин-2-амина (146 мг, 0,724 ммоль) в тетрагидрофуране (1,0 мл). Реакционный раствор нагревали до 90°C и перемешивали при 90°C в течение 1 ч. Летучие фракции удаляли при пониженном давлении, и данный остаток прибавляли к смеси дихлорметана (50 мл) и воды (50 мл). Органический слой собирали, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, дихлорметан/метанол=20/1) с получением *N*-(5-(3-фторбензил)пиридин-2-ил)-2-метилпиримидин-5-карбоксамида (93,1 мг, 0,29 ммоль, 40%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, Диметилсульфоксид-d_6) δ 11,19 (с, 1H), 9,18(с, 2H), 8,34 (д, *J*=2,0 Гц, 1H), 8,12 (д, *J*=8,8 Гц, 1H), 7,73-7,76 (м, 1H), 7,33-7,38 (м, 1H), 7,02-7,14 (м, 3H),

3,99 (с, 2H), 2,70 (с, 3H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 323,1 $[M+H]^+$.

Пример 142. Получение 5-циано-*N*-(5-(3-фторбензил)пиридин-2-ил)пиколинамида (142)

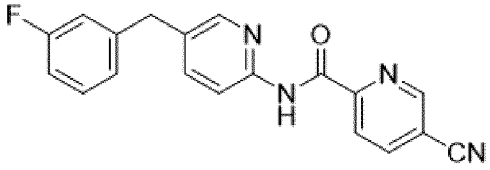


Стадия 1: Получение 5-[(3-фторфенил)метил]пиридин-2-амина



В 40 мл реакционном сосуде смешивали 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-амин (1 г, 4,54 ммоль), трифосфат калия (0,963 г, 4,54 ммоль) и [1,1′-*бис*(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (0,165 г, 0,227 ммоль). Реагенты суспендировали в 1,4-диоксане (6 мл) и воде (2 мл) и прибавляли 1-(бромметил)-3-фторбензол (556 мкл, 4,54 ммоль). Реакционную смесь дегазировали с помощью вакуума и азота в течение 3 циклов. Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. После охлаждения до комнатной температуры, реакционную смесь разбавляли этилацетатом (15 мл) и промывали водой (10 мл) и солевым раствором (10 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Реакционную смесь очищали колоночной хроматографией (элюирование 0-100% этилацетата/смеси гексанов через 12 г силикагеля) с получением 5-[(3-фторфенил)метил]пиридин-2-амина (90 мг, 0,445 ммоль, 10%) в виде коричневого масла. ^{1}H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,01 - 7,94 (м, 1H), 7,31 - 7,19 (м, 2H), 7,07 - 6,83 (м, 3H), 6,47 (дд, *J*=8,4, 0,8 Гц, 1H), 4,36 (с, 2H), 3,84 (с, 2H).

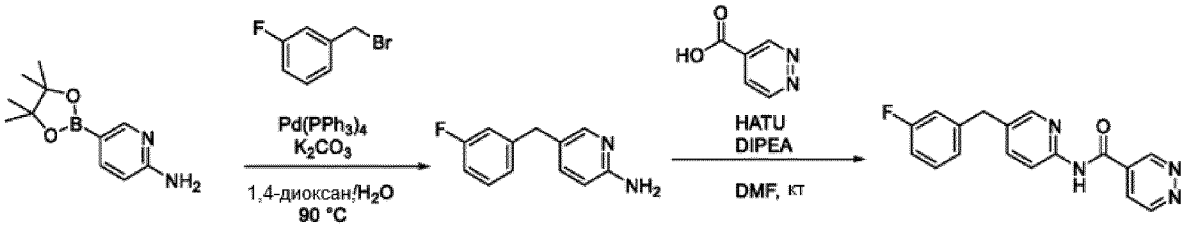
Стадия 2: Получение 5-циано-*N*-{5-[(3-фторфенил)метил]пиридин-2-ил}пиридине-2-карбоксамида



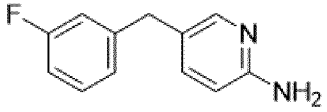
В 25 мл круглодонной колбе объединяли 5-[(3-фторфенил)метил]пиридин-2-амин (90 мг, 0,445 ммоль) с 5-цианопиридин-2-карбоновой кислотой (0,065 г, 0,445 ммоль) и 1-[(диметиламино)(диметилиминийил)метил]-3-оксо-1H,2H,3H-3λ^5-[1,2,3]триазоло[5,4-b]пиридин-3-илий-2-ида; гексафтор-λ^5-фосфанида (0,169 г, 0,445 ммоль). Реагенты суспендировали в *N, N'*-диметилформамиде (2 мл) и прибавляли этил*бис*(пропан-2-ил)амин (116 мкл, 0,6675 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 16

ч. Разбавляли этилацетатом (20 мл) и промывали водой (10 мл x 3) и солевым раствором (15 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Реакционную смесь очищали колоночной хроматографией (элюирование 0-100% этилацетата/ смесью гексанов через колонку 24 г) с получением 5-циано-*N*-{5-[(3-фторфенил)метил]пиридин-2-ил}пиридине-2-карбоксамида (41 мг, 0,123 ммоль, 28%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-*d*) δ 10,36 (с, 1H), 8,94 (дд, *J*=2,0, 0,9 Гц, 1H), 8,44 (дд, *J*=8,1, 0,9 Гц, 1H), 8,39 - 8,31 (м, 1H), 8,29 - 8,15 (м, 2H), 7,60 (дд, *J*=8,4, 2,4 Гц, 1H), 7,38 - 7,24 (м, 1H), 7,12 - 6,84 (м, 3H), 3,99 (с, 2H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 333,4 $[M+H]^+$.

Пример 143. Получение *N*-(5-(3-фторбензил)пиридин-2-ил)пиридазин-4-карбоксамида (143)

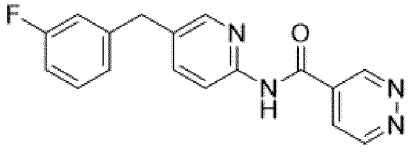


Стадия 1: Получение 5-[(3-фторфенил)метил]пиридин-2-амина



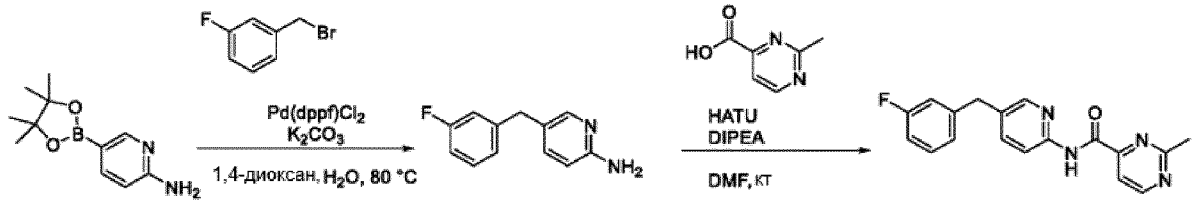
В 40 мл реакционном сосуде смешивали 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-амина (0,5 г, 2,27 ммоль), карбонат дикалия (0,627 г, 4,54 ммоль) и тетракис(трифенилфосфан)палладия (0,131 г, 0,1135 ммоль) и прибавляли магнитную мешалку. Прибавляли 1,4-диоксан (6 мл) и воду (2 мл), и 1-(бромметил)-3-фторбензол (278 мкл, 2,27 ммоль). Реакционную смесь дегазировали с помощью вакуума и азота в течение 3 циклов. Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 16 ч. Разбавляли этилацетатом (15 мл) и промывали водой (10 мл), затем солевым раствором (10 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Реакционную смесь очищали колоночной хроматографией (элюирование 0-100% этилацетата/ смесью гексанов через колонку 24 г) с получением 5-[(3-фторфенил)метил]пиридин-2-амина (203 мг, 1,00 ммоль, 44%) в виде оранжевого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-*d*) δ 7,96 (дд, *J*=2,4, 0,8 Гц, 1H), 7,75 - 7,60 (м, 1H), 7,60 - 7,43 (м, 1H), 7,41 - 7,13 (м, 2H), 7,04 - 6,79 (м, 3H), 6,47 (дд, *J*=8,4, 0,8 Гц, 1H), 4,37 (с, 2H), 3,84 (с, 2H).

Стадия 2: Получение *N*-{5-[(3-фторфенил)метил]пиридин-2-ил}пиридазин-4-карбоксамида

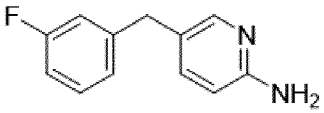


Объединяли пиридазин-4-карбоновую кислоту (0,061 г, 0,4943 ммоль) и 1-[*бис*(диметиламино)метанидил]-3-оксо-1H,2H,3H-3λ⁵-[1,2,3]триазоло[5,4-b]пиридин-1,4-дий-3-илий-2-ида, гексафтор-λ⁵-фосфанид (0,188 г, 0,4943 ммоль) в 40 мл реакционном сосуде, и прибавляли раствор 5-[(3-фторфенил)метил]пиридин-2-амина (0,100 г, 0,4944 ммоль) в 4 мл *N, N*-N, N'-диметилформамида. Прибавляли этил*бис*(пропан-2-ил)амин (129 мкл, 0,7416 ммоль), затем перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Разбавляли этилацетатом (15 мл), затем промывали водой (3 X 10 мл), затем один раз солевым раствором (10 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Реакционную смесь очищали колоночной хроматографией (элюирование 0-100% этилацетата/смеси гексанов через 12 г силикагеля) с получением *N*-{5-[(3-фторфенил)метил]пиридин-2-ил}пиридазин-4-карбоксамида (24 мг, 0,078 ммоль, 16%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-*d*) δ 9,72 (дд, *J*=2,4, 1,2 Гц, 1H), 9,46 (дд, *J*=5,3, 1,2 Гц, 1H), 8,45 - 8,30 (м, 1H), 8,15 (с, 1H), 8,14 - 7,97 (м, 1H), 7,75 - 7,61 (м, 1H), 7,60 - 7,41 (м, 1H), 7,28 (д, *J*=5,5 Гц, 2H), 7,04 - 6,91 (м, 2H), 6,87 (д, *J*=9,7 Гц, 1H), 4,00 (с, 2H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 309,3 $[M+H]^+$.

Пример 144. Получение *N*-(5-(3-фторбензил)пиридин-2-ил)-2-метилпиримидин-4-карбоксамида (144)

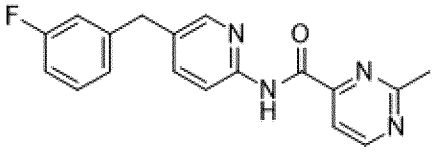


Стадия 1: Получение 5-[(3-фторфенил)метил]пиридин-2-амина



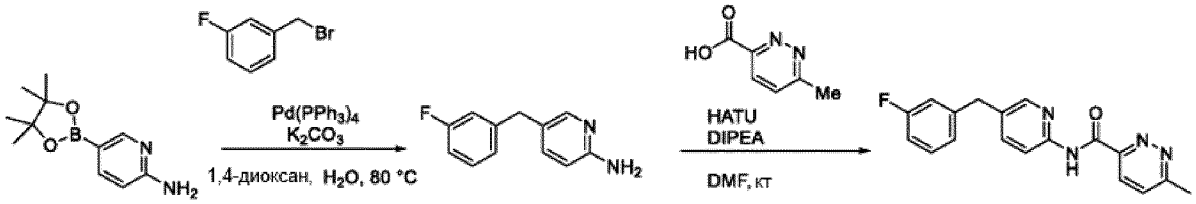
В 40 мл реакционном сосуде смешивали 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-амин (0,500 г, 2,27 ммоль), карбонат дикалия (0,375 г, 2,72 ммоль) и λ²-железо(2+) *бис*((циклопента-2,4-диин-1-ил)дифенил-λ⁴-фосфан)палладия дихлорид (0,082 г, 0,1135 ммоль). Прибавляли 1,4-диоксан (6 мл) и воду (2 мл), и прибавляли 1-(бромметил)-3-фторбензол (278 мкл, 2,27 ммоль). Реакционную смесь дегазировали с помощью вакуума и газообразного азота в течение 3 циклов. Перемешивали реакцию при 80 °C в течение 16 ч. Охладили до комнатной температуры и разбавили этилацетатом (15 мл), затем промыли водой (10 мл), затем солевым раствором (10 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Реакционную смесь очищали колоночной хроматографией (элюирование 0-100% этилацетата/ смесью гексанов через колонку 24 г) с получением 5-[(3-фторфенил)метил]пиридин-2-амина в виде коричневого твердого вещества (131 мг, 0,648 ммоль, 28%). ^{1}H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,02 - 7,94 (м, 1H), 7,33 - 7,18 (м, 2H), 7,06 - 6,80 (м, 3H), 6,47 (дд, *J*=8,4, 0,9 Гц, 1H), 4,36 (с, 2H), 3,84 (с, 2H).

Стадия 2: Получение *N*-{5-[(3-фторфенил)метил]пиридин-2-ил}-2-метилпиримидин-4-карбоксамида

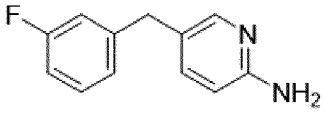


В 40 мл реакционном сосуде смешивали 5-[(3-фторфенил)метил]пиридин-2-амин (0,131 г, 0,6477 ммоль) с 2-метилпиримидин-4-карбоновой кислотой (0,089 г, 0,6477 ммоль) и [*бис*(диметиламино)метилиден]({3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-3-ил})оксидания; тетрафторборанидом (0,208 г, 0,6477 ммоль). Растворяли в *N, N'*-диметилформамиде (3 мл) и прибавляли этил*бис*(пропан-2-ил)амин (168 мкл, 0,9715 ммоль). Перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. Разбавляли этилацетатом (15 мл) и промывали 3 раза водой (10 мл), затем один раз солевым раствором (10 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Реакционную смесь очищали колоночной хроматографией (элюирование 0-100% этилацетата/ смесью гексанов через колонку 24 г) с получением *N*-{5-[(3-фторфенил)метил]пиридин-2-ил}-2-метилпиримидин-4-карбоксамида в виде белого твердого вещества (88 мг, 0,273 ммоль, 42%). ^{1}H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,95 (д, *J*=5,0 Гц, 1H), 8,41 - 8,32 (м, 1H), 8,27 (дд, *J*=2,4, 0,8 Гц, 1H), 8,01 (м, 1H), 7,66 - 7,52 (м, 1H), 7,28 (с, 2H), 7,05 - 6,84 (м, 2H), 4,00 (с, 2H), 2,85 (с, 3H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 323,4 $[M+H]^+$.

Пример 145. Получение *N*-(5-(3-фторбензил)пиридин-2-ил)-6-метилпиридазин-3-карбоксамида (145)



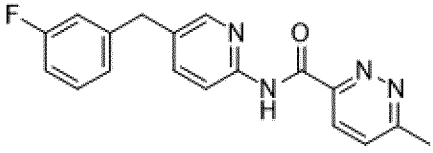
Стадия 1: Получение 5-[(3-фторфенил)метил]пиридин-2-амина



В 40 мл реакционном сосуде смешивали 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-амин (0,500 г, 2,27 ммоль), карбонат дикалия (0,375 мг, 2,72 ммоль) и тетракис(трифенилфосфан)палладий (0,052 г, 0,0454 ммоль). Прибавляли 1,4-диоксан (6,0 мл) и воду (2,0 мл), и прибавляли 1-(бромметил)-3-фторбензол (278 мкл, 2,27 ммоль). Реакционную смесь дегазировали с помощью вакуума и газообразного азота в течение 3 циклов. Перемешивали при 80 °C в течение 16 ч. Разбавляли этилацетатом (15 мл) и промывали водой (10 мл), затем солевым раствором (10 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Реакционную смесь очищали колоночной хроматографией (элюирование 0-100% этилацетата/ смесью гексанов

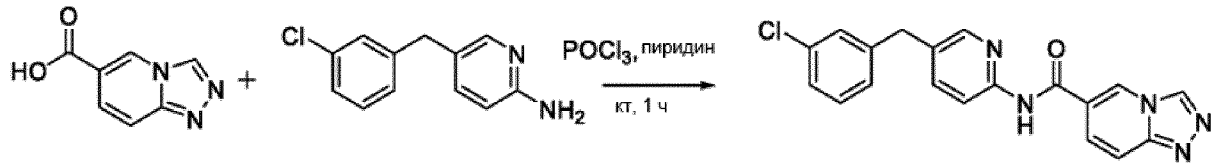
через колонку 24 г) с получением 5-[(3-фторфенил)метил]пиридин-2-амина в виде коричневого твердого вещества (102 мг, 0,504 ммоль, 22%). ^{1}H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-*d*) δ 7,81 (с, 1H), 7,34 (д, *J*=16,4 Гц, 2H), 7,11 - 6,78 (м, 3H), 6,64 (с, 1H), 3,85 (с, 2H).

Стадия 2: Получение *N*-{5-[(3-фторфенил)метил]пиридин-2-ил}-6-метилпиридазин-3-карбоксамида

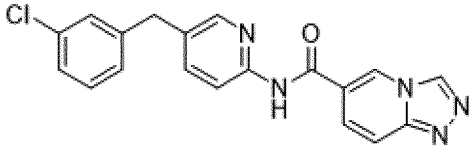


В 25 мл круглодонной колбе объединяли 5-[(3-фторфенил)метил]пиридин-2-амин (0,102 г, 0,504 ммоль) с 6-метилпиридазин-3-карбоновой кислотой (0,070 г, 0,504 ммоль) и 1-[бис(диметиламино)метилен]-*1H*-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиния 3-оксида гексафторфосфатом (0,162 г, 0,504 ммоль). Растворяли в 3,0 мл *N, N'*-диметилформамида, и прибавляли *N, N*-диизопропилэтиламин (131 мкл, 0,756 ммоль). Перемешивали при комнатной температуре 16 ч. Разбавляли этилацетатом (15 мл) и промывали 3 раза водой (10 мл), затем один раз солевым раствором (15 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Реакционную смесь очищали колоночной хроматографией (элюирование 0-100% этилацетата/ смесью гексанов через колонку 24 г) с получением *N*-{5-[(3-фторфенил)метил]пиридин-2-ил}-6-метилпиридазин-3-карбоксамида в виде белого твердого вещества (71 мг, 0,220 ммоль, 44%). ^{1}H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-*d*) δ 10,54 (с, 1H), 8,39 - 8,20 (м, 3H), 7,63 - 7,51 (м, 2H), 7,30 (с, 1H), 6,96 (дд, *J*=18,6, 7,2 Гц, 3H), 3,99 (с, 2H), 2,86 (с, 3H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 323,4 $[M+H]^+$.

Пример 146. Получение *N*-(5-(3-хлорбензил)пиридин-2-ил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-6-карбоксамида (146)



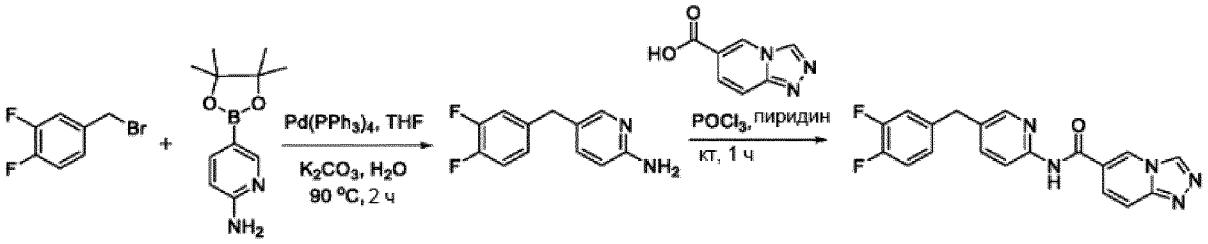
Стадия 1: Получение *N*-(5-(3-хлорбензил)пиридин-2-ил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-6-карбоксамида



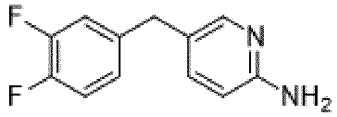
К раствору [1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-6-карбоновой кислоты (100 мг, 0,613 ммоль) и 5-(3-хлорбензил)пиридин-2-амина (134 мг, 0,613 ммоль) в пиридине (4 мл) при 20°C прибавляли оксихлорид фосфора (279 мг, 1,839 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч до того, как растворитель удалили

при пониженном давлении. Полученное твердое вещество растворяли в дихлорметане (10,0 мл) и прибавляли к смеси дихлорметана (50 мл) и воды (50 мл). Объединенные органические слои собирали, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный образец растворяли в минимальном количестве *N, N*-диметилформамида и очищали препаративной ВЭЖХ (колонка Boston C18 21*250 мм 10 мкм; ацетонитрил/0,01% водная трифторуксусная кислота) с получением *N*-(5-(3-хлорбензил)пиридин-2-ил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-6-карбоксамида (34,0 мг, 0,09 ммоль, 15%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, Диметилсульфоксид-d_6) δ 11,03 (с, 1H), 9,38 (с, 1H), 9,30 (с, 1H), 8,33 (д, *J*=2,0 Гц, 1H), 8,09 (д, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,83 (с, 2H), 7,72-7,74 (м, 1H), 7,22-7,35 (м, 4H), 3,97 (с, 2H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 364,0 $[M+H]^+$.

Пример 147. Получение *N*-(5-(3,4-дифторбензил)пиридин-2-ил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-6-карбоксамида (147)

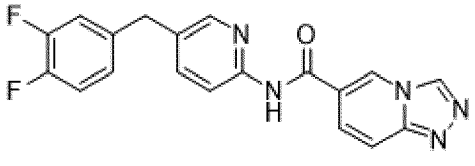


Стадия 1: Получение 5-(3,4-дифторбензил)пиридин-2-амина



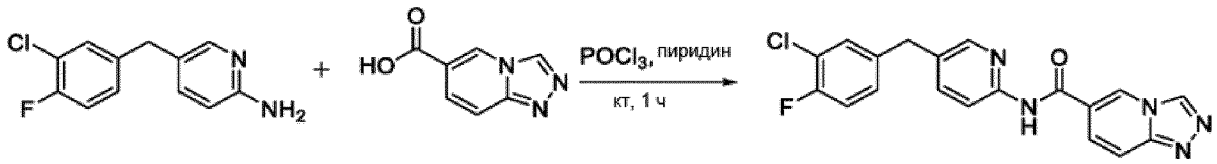
К раствору 4-(бромметил)-1,2-дифторбензола (2,0 г, 9,71 ммоль), 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-амина (2,14 г, 9,71 ммоль) и карбоната калия (2,7 г, 19,42 ммоль) в тетрагидрофуране (20 мл) и воде (5 мл) прибавляли тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (1,12 г, 0,971 ммоль) в атмосфере азота. Реакционную смесь нагревали до 90°C и перемешивали в течение 2 ч. Летучие фракции удаляли при пониженном давлении. Водный слой обрабатывали 1 N соляной кислотой, чтобы довести значение pH до 1~3. Водный слой экстрагировали этилацетатом (50 мл) до того, как добавляли водный раствор гидрокарбоната натрия для доведения pH до значения 8~10. Водный слой экстрагировали дихлорметаном (50 мл x 2). Объединенные органические слои собирали, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали колоночной хроматографией (силикагель, дихлорметан/метанол=20/1) с получением 5-(3,4-дифторбензил)пиридин-2-амина в виде желтого масла (800 мг, 3,64 ммоль, 37%); ЖХМС (ИЭР) m/z: 221,1 $[M+H]^+$.

Стадия 2: Получение *N*-(5-(3,4-дифторбензил)пиридин-2-ил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-6-карбоксамида

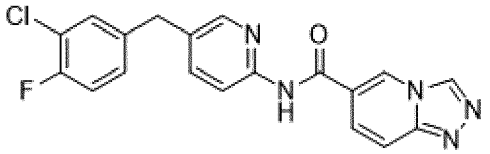


К раствору [1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-6-карбоновой кислоты(100 мг, 0,613 ммоль) и 5-(3,4-дифторбензил)пиридин-2-амина (135 мг, 0,613 ммоль) в пиридине (4 мл) при 20°C прибавляли оксихлорид фосфора (279 мг, 1,839 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Летучие фракции удаляли при пониженном давлении, и твердое вещество растворяли в дихлорметане (10,0 мл) и прибавляли к смеси дихлорметана (50 мл) и воды (50 мл). Органический слой собирали, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный образец растворяли в минимальном количестве *N, N*-диметилформамида и очищали препаративной ВЭЖХ (колонка Boston C18 21*250 мм 10 мкм; ацетонитрил/0,01% водная трифторуксусная кислота) с получением *N*-(5-(3,4-дифторбензил)пиридин-2-ил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-6-карбоксамида (23,7 мг, 0,06 ммоль, 10%) в виде светло-желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, Диметилсульфоксид-d_6) δ 11,12 (с, 1H), 9,46 (с, 1H), 9,38 (с, 1H), 8,41 (д, *J*=2,4 Гц, 1H), 8,17 (д, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,91 (с, 2H), 7,80-7,82 (м, 1H), 7,40-7,48 (м, 2H), 7,18-7,22 (м, 1H), 4,03 (с, 2H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 366,1 $[M+H]^+$.

Пример 148. Получение *N*-(5-(3-хлор-4-фторбензил)пиридин-2-ил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-6-карбоксамида (148)

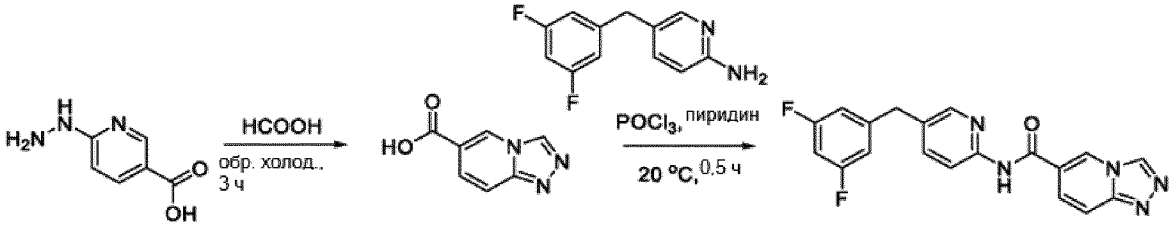


Стадия 1: Получение *N*-(5-(3-хлор-4-фторбензил)пиридин-2-ил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-6-карбоксамида

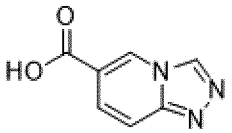


К раствору [1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-6-карбоновой кислоты (100 мг, 0,613 ммоль) и 5-(3-хлор-4-фторбензил)пиридин-2-амина (135 мг, 0,613 ммоль) в пиридине (4 мл) при 20°C прибавляли оксихлорид фосфора (279 мг, 1,84 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Летучие фракции удаляли при пониженном давлении, и твердое вещество растворяли в дихлорметане (10,0 мл) и прибавляли к смеси дихлорметана (50 мл) и воды (50 мл). Органический слой собирали, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный образец растворяли в минимальном количестве *N, N*-диметилформамида и очищали препаративной ВЭЖХ (колонка Boston C18 21*250 мм 10 мкм; ацетонитрил/0,01% водная трифторуксусная кислота) с получением *N*-(5-(3-хлор-4-фторбензил)пиридин-2-ил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-6-карбоксамида (21,8 мг, 0,06 ммоль, 9%) в виде светло-желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, Диметилсульфоксид-d_6) δ 11,03 (с, 1H), 9,38 (с, 1H), 9,30 (с, 1H), 8,33 (д, *J*=2,0 Гц, 1H), 8,09 (д, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,83 (с, 2H), 7,72-7,74 (м, 1H), 7,50-7,54 (м, 1H), 7,26-7,36 (м, 2H), 3,96 (с, 2H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 382,0 $[M+H]^+$.

Пример 149. Получение *N*-(5-(3,5-дифторбензил)пиридин-2-ил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-6-карбоксамида (149)

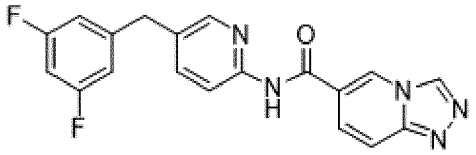


Стадия 1: Получение [1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-6-карбоновой кислоты



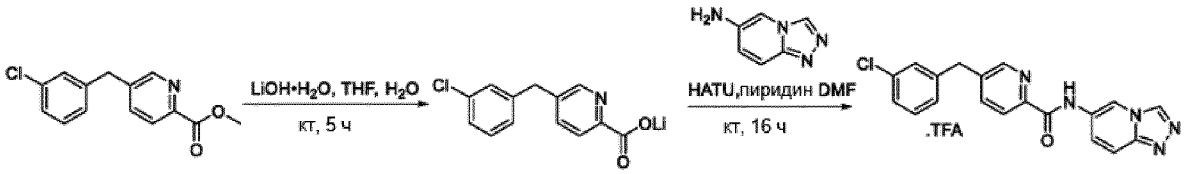
Раствор 6-гидразинилникотиновой кислоты (1,0 г, 6,53 ммоль) в муравьиной кислоте (10 мл) нагревали до 100°C и кипятили с обратным холодильником в течение 3 ч. Летучие фракции удаляли с получением [1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-6-карбоновой кислоты (1,0 г, 6,13 ммоль, 94%, неочищенная) в виде белого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХМС (ИЭР) m/z: 164,1 $[M+H]^+$.

Стадия 2: Получение *N*-(5-(3,5-дифторбензил)пиридин-2-ил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-6-карбоксамида

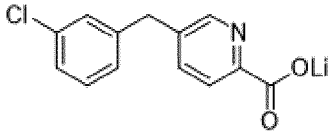


К раствору 1-метил-*1H*-пиразол-4-карбоновой кислоты (100 мг, 0,613 ммоль), 5-(3,5-дифторбензил)пиридин-2-амина (135 мг, 0,613 ммоль) в пиридине (5 мл) при 20°C прибавляли оксихлорид фосфора (279 мг, 1,839 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч. Летучие фракции удаляли при пониженном давлении, и твердое вещество растворяли в дихлорметане (10,0 мл) и прибавляли к смеси дихлорметана (50 мл) и воды (50 мл). Органический слой собирали, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный образец растворяли в минимальном количестве *N, N*-диметилформамида и очищали препаративной ВЭЖХ (колонка Boston C18 21*250 мм 10 мкм; ацетонитрил/0,01% водная трифторуксусная кислота) с получением *N*-(5-(3,5-дифторбензил)пиридин-2-ил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-6-карбоксамида (23,6 мг, 0,064 ммоль, 10%) в виде светло-желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, Диметилсульфоксид-d_6) δ 11,07 (с, 1H), 9,40 (с, 1H), 9,32 (с, 1H), 8,37 (с, 1H), 8,11 (д, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,85 (с, 2H), 7,78 (к, *J*=4,0 Гц, 1H), 7,04-7,10 (м, 3H), 4,00 (с, 2H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 366,1 $[M+H]^+$.

Пример 150. Получение *N*-([1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-6-ил)-5-(3-хлорбензил)пиколинамида трифторуксусной кислоты (150 ТФУ)

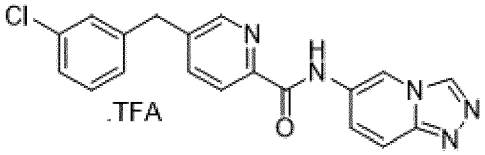


Стадия 1: Получение 5-(3-хлорбензил)пиколината лития



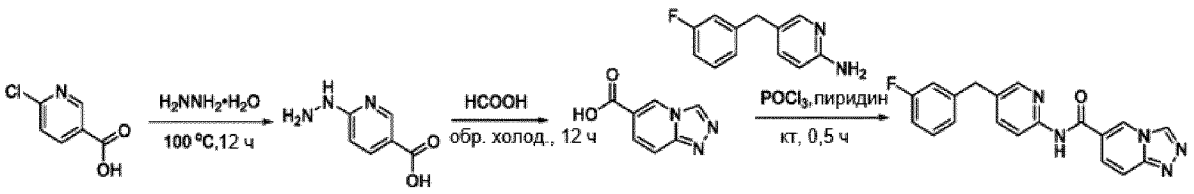
К раствору метил-5-(3-хлорбензил)пиколината (0,300 г, 1,15 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) и воде (1,0 мл) при комнатной температуре прибавляли моногидрат гидроксида лития (51,0 мг, 1,21 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Летучие фракции удаляли для выделения 5-(3-хлорбензил)пиколината лития (0,365 г, 1,15 ммоль, неочищенный) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: 248,1 $[M+H]^+$.

Стадия 2: Получение 5-(3-хлорбензил)-*N*-(6-(гидроксиметил)пиридин-3-ил)пиколинамида трифторацетата

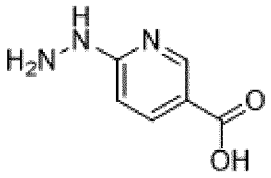


К раствору 5-(3-хлорбензил)пиколината лития (0,300 г, 1,18 ммоль) в *N, N*-диметилформамиде (6 мл) при комнатной температуре прибавляли [1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-6-амин (0,174 г, 1,30 ммоль), 2-(7-аза-*1H*-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония гексафторфосфат (0,673 г, 1,77 ммоль) и *N, N*-диизопропилэтиламин (0,762 г, 5,9 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Неочищенный образец растворяли в минимальном количестве *N, N*-диметилформамида и очищали препаративной ВЭЖХ (колонка Boston C18 21*250 мм 10 мкм. Подвижная фаза представляла собой ацетонитрил/0,01% водную трифторуксусную кислоту) для получения 5-(3-хлорбензил)-*N*-(6-(гидроксиметил)пиридин-3-ил)пиколинамида трифторацетата (0,102 г, 0,21 ммоль, 18%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, Диметилсульфоксид-d_6) δ 11,09 (с, 1H), 9,62 (с, 1H), 9,48 (с, 1H), 8,75 (с, 1H), 8,12 (д, *J* =8,0 Гц, 1H), 8,02-7,92 (м, 3H), 7,42 (с, 1H), 7,38-7,27 (м, 3H), 4,15 (с, 2H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 364,0 $[M+H]^+$.

Пример 151. Получение *N*-(5-(3-фторбензил)пиридин-2-ил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-6-карбоксамида (151)

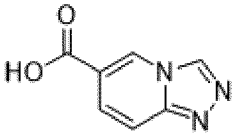


Стадия 1: Получение 6-гидразинилникотиновой кислоты



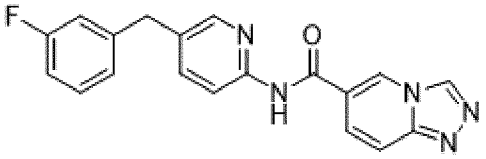
Прибавляли гидразин-гидрат (8 мл) к 6-хлорникотиновой кислоте (3,0 г, 19,1 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 100°C и перемешивали 16 ч. Летучие фракции удаляли при пониженном давлении и прибавляли этанол (50 мл). Полученный осадок фильтровали и собирали с получением 6-гидразинилникотиновой кислоты (2,8 г, неочищенная) в виде белого твердого вещества. Непосредственно использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХМС (ИЭР) m/z: 154,1 $[M+H]^+$.

Стадия 2: Получение [1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-6-карбоновой кислоты



Раствор 6-гидразинилникотиновой кислоты (1,0 г, 6,53 ммоль) в муравьиной кислоте (13 мл) нагревали до 105°C и перемешивали 16 ч. Раствор охлаждали до комнатной температуры, и летучие фракции удаляли для получения [1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-6-карбоновой кислоты (1,1 г, неочищенная) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: 164,1. $[M+H]^+$. Его использовали на следующем этапе без дополнительной очистки.

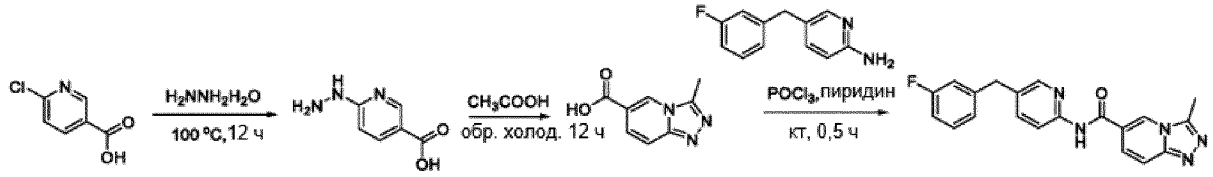
Стадия 3: Получение *N*-(5-(3-фторбензил)пиридин-2-ил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-6-карбоксамида



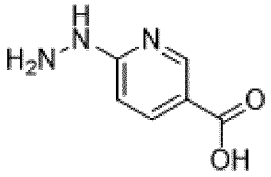
К раствору [1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-6-карбоновой кислоты (0,100 г, 0,613 ммоль), 5-(3-фторбензил)пиридин-2-амина (0,124 г, 0,613 ммоль) и пиридина (5 мл) при 20°C прибавляли оксихлорид фосфора (V) (0,279 г, 1,84 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часов. Растворитель удалили при пониженном давлении. Неочищенное твердое вещество растворяли в дихлорметане (10,0 мл) и прибавляли к смеси дихлорметана (50 мл) и воды (50 мл). Органический слой собирали, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный образец растворяли в минимальном количестве *N, N*-диметилформамида и очищали препаративной ВЭЖХ (колонка Boston C18 21*250 мм 10 мкм; ацетонитрил/0,01% водная

трифторуксусная кислота) с получением *N*-(5-(3-фторбензил)пиридин-2-ил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-6-карбоксамида в виде светло-желтого твердого вещества (0,0281 г, 0,0797 ммоль, 13%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, Диметилсульфоксид-d_6) δ 11,06 (с, 1H), 9,41 (с, 1H), 9,33 (с, 1H), 8,35 (д, *J*=2 Гц, 1H), 8,10 (д, *J*=8,5 Гц, 1H), 7,86 (д, *J*=1,5 Гц, 2H), 7,74-7,76 (м, 1H), 7,34-7,38 (м, 1H), 7,06-7,14 (м, 2H), 7,02-7,05 (м, 1H), 4,0 (с, 2H). ЖХМС (ИЭР) m/z: 348,1 $[M+H]^+$.

Пример 152. Получение *N*-(5-(3-фторбензил)пиридин-2-ил)-3-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-6-карбоксамида (152)

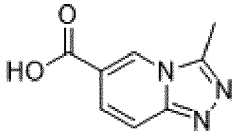


Стадия 1: Получение 6-гидразинилникотиновой кислоты



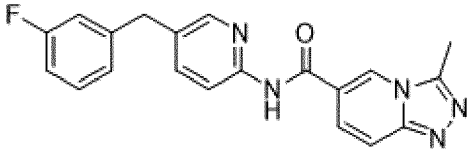
Раствор гидразин-гидрата (8 мл) и 6-хлорникотиновой кислоты (3,0 г, 19,1 ммоль) нагревали до 100°C и перемешивали в течение 16 ч. Летучие фракции удаляли при пониженном давлении. Неочищенный материал обрабатывали этанолом (50 мл) для осаждения твердого вещества. Фильтрация дает неочищенную 6-гидразинилникотиновую кислоту (2,8 г, неочищенная) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: 154,1 $[M+H]^+$. Его использовали на следующем этапе без дополнительной очистки.

Стадия 2: Получение 3-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-6-карбоновой кислоты



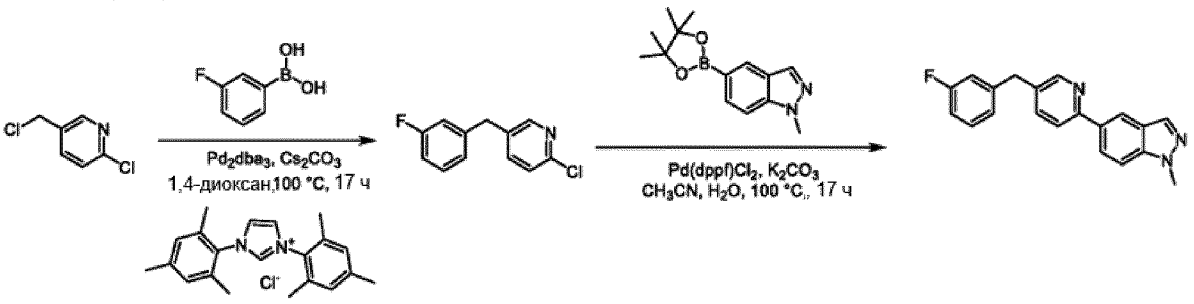
Раствор 6-гидразинилникотиновой кислоты (1,0 г, 6,53 ммоль) в уксусной кислоте (13 мл) нагревали до 120°C и перемешивали в течение 16 ч. Раствор охлаждали до комнатной температуры. Твердое вещество фильтровали и собирали с получением 3-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-6-карбоновой кислоты в виде белого твердого вещества (0,48 г, неочищенная). ЖХМС (ИЭР) m/z: 178,1 $[M+H]^+$. Его использовали на следующем этапе без дополнительной очистки.

Стадия 3: Получение *N*-(5-(3-фторбензил)пиридин-2-ил)-3-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-6-карбоксамида

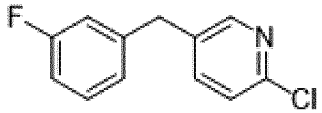


К раствору 3-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-6-карбоновой кислоты (0,100 г, 0,565 ммоль), 5-(3-фторбензил)пиридин-2-амина (0,114 г, 0,565 ммоль) в пиридине (4 мл) при 20°C прибавляли оксихлорид фосфора (V) (0,257 г, 1,70 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, и летучие фракции удаляли при пониженном давлении. Полученный неочищенный материал растворяли в дихлорметане (10,0 мл) и прибавляли к смеси дихлорметана (50 мл) и воды (50 мл). Органический слой собирали, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный образец растворяли в минимальном количестве *N, N*-диметилформамида и очищали препаративной ВЭЖХ (колонка Boston C18 21*250 мм 10 мкм; ацетонитрил/0,01% водная трифторуксусная кислота) с получением *N*-(5-(3-фторбензил)пиридин-2-ил)-3-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-6-карбоксамида в виде светло-красного твердого вещества (0,067 г, 0,186 ммоль, 33%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, Диметилсульфоксид-d_6) δ 11,08 (с, 1H), 9,29 (с, 1H), 8,36 (д, *J*=2,0 Гц, 1H), 8,14 (д, *J*=8,5 Гц, 1H), 7,74-7,88 (м, 3H), 7,34-7,38 (м, 1H), 7,03-7,14 (м, 3H), 4,00 (с, 2H), 2,78 (с, 3H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 362,1 $[M+H]^+$.

Пример 153. Получение 5-(5-(3-фторбензил)пиридин-2-ил)-1-метил-*1H*-индазола (153)

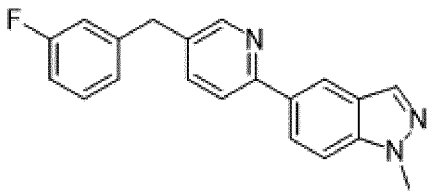


Стадия 1: Получение 2-хлор-5-(3-фторбензил)пиридина



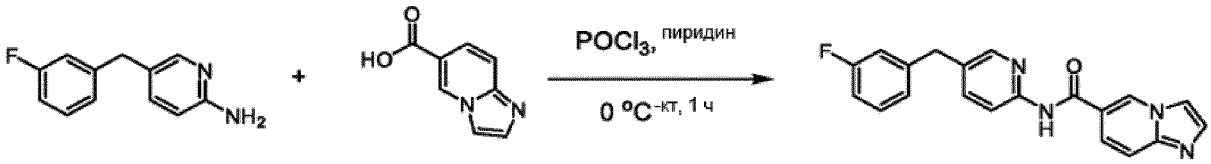
Смесь 2-хлор-5-(хлорметил)пиридина (1,0 г, 6,17 ммоль), 3-фторфенилбороновой кислоты (1,30 г, 9,26 ммоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладия(0) (0,16 г, 0,31 ммоль), 1,3-димезитил-*1H*-имидазол-3-ия хлорида (0,10 г, 0,31 ммоль) и карбоната цезия (4,0 г, 12,3 ммоль) в 1,4-диоксане (30,0 мл) перемешивали в атмосфере азота при 100°C в течение 17 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, и неочищенное твердое вещество очищали колоночной хроматографией (силикагель, петролейный эфир/этилацетат=1/1) с получением 2-хлор-5-(3-фторбензил)пиридина (0,85 г, 3,85 ммоль, 62,0%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: 222,1 $[M+H]^+$.

Стадия 2: Получение 5-(5-(3-фторбензил)пиридин-2-ил)-1-метил-*1H*-индазола

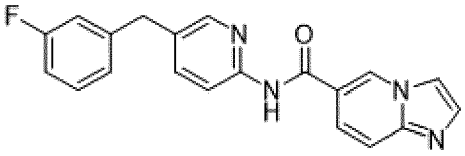


Смесь 2-хлор-5-(3-фторбензил)пиридина (0,2 г, 0,90 ммоль), 1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-*1H*-индазола (0,26 г, 0,99 ммоль), карбоната калия (0,25 г, 1,81 ммоль) и [1,1′-*бис*(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) (0,074 г, 0,09 ммоль) в ацетонитриле (8,0 мл) и воде (2,0 мл) в атмосфере азота перемешивали при 80°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный образец растворяли в минимальном количестве *N*-*N*, *N*-диметилформамида и очищали препаративной ВЭЖХ (колонка Boston C18 21*250 мм 10 мкм; ацетонитрил/0,01% водная трифторуксусная кислота) с получением 5-(5-(3-фторбензил)пиридин-2-ил)-1-метил-*1H*-индазола (0,0655 г, 0,21 ммоль, 23,3%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (500 МГц, Диметилсульфоксид-d_6) δ 8,63 (с, 1H), 8,45 (с, 1H), 8,14 (д, *J*=9,8 Гц, 2H), 7,99 (д, *J*=9,8 Гц, 1H), 7,84 - 7,68 (м, 2H), 7,37 (дд, *J*=14,3, 7,9 Гц, 1H), 7,21 - 7,00 (м, 3H), 4,08 (с, 3H) 4,05 (с, 2H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 318,1 $[M+H]^+$.

Пример 154. Получение *N*-(5-(3-фторбензил)пиридин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида (154)



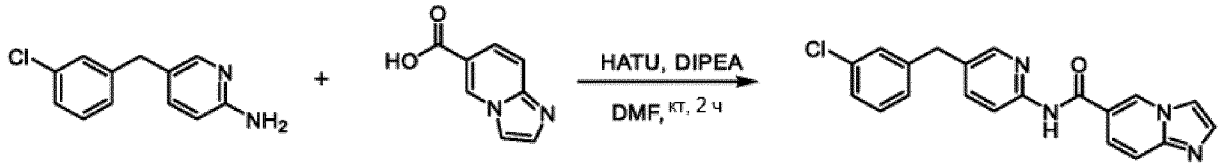
Стадия 1: Получение *N*-(5-(3-фторбензил)пиридин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида



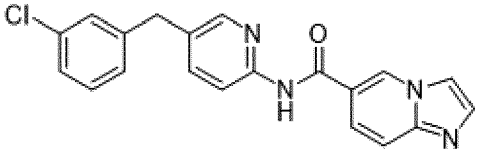
К раствору имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоновой кислоты (0,151 г, 0,75 ммоль) и 5-(3-фторбензил)пиридин-2-амина (0,120 г, 0,75 ммоль) в пиридине (4 мл) при 0°C прибавляли оксихлорид фосфора (V) (1,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь выливали в ледяную воду и экстрагировали этилацетатом (100 мл x 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный образец растворяли в минимальном количестве *N*, *N*-диметилформамида и очищали препаративной ВЭЖХ (колонка Boston C18 21*250 мм 10 мкм; ацетонитрил/0,01% водная трифторуксусная кислота) с получением *N*-(5-(3-фторбензил)пиридин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида (0,0314 г, 0,0908 ммоль,

12,1%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (500 МГц, Диметилсульфоксид-d_6) δ 11,27 (с, 1H), 9,58 (с, 1H), 8,43 (д, *J*=1,7 Гц, 1H), 8,36 (д, *J*=9,7 Гц, 2H), 8,24 (д, *J*=1,7 Гц, 1H), 8,13 (д, *J*=8,5 Гц, 1H), 8,03 (д, *J*=9,4 Гц, 1H), 7,78 (дд, *J*=8,5, 2,2 Гц, 1H), 7,38-7,34 (м, 1H), 7,185- 7,12 (м, 2H), 7,07-7,03 (м, 1H), 4,01 (с, 2H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 347,1 $[M+H]^+$.

Пример 155. Получение *N*-(5-(3-хлорбензил)пиридин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида (155)

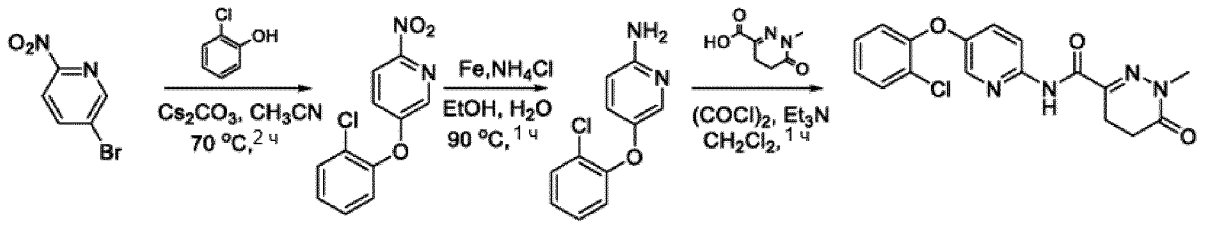


Стадия 1: Получение *N*-(5-(3-хлорбензил)пиридин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида

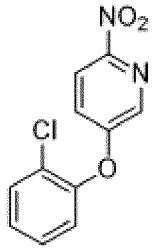


Раствор имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоновой кислоты (0,100 г, 0,62 ммоль), 5-(3-хлорбензил)пиридин-2-амина (0,161 г, 0,74 ммоль), 1-[*бис*(диметиламино)метилен]-*1H*-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиния 3-оксида гексафторфосфата (0,353 г, 0,93 ммоль) и *N-N, N*-диизопропилэтиламина (0,240 г, 1,86 ммоль) в *N, N*-диметилформамиде (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Неочищенный образец растворяли в минимальном количестве *N, N*-диметилформамида и очищали препаративной ВЭЖХ (колонка Boston C18 21*250 мм 10 мкм; ацетонитрил/0,01% водная трифторуксусная кислота) с получением *N*-(5-(3-хлорбензил)пиридин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида (0,048 г, 0,112 ммоль, 18,0%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (500 МГц, Диметилсульфоксид-d_6) δ 11,26 (с, 1H), 9,57 (с, 1H), 8,41 (д, *J*=1,8 Гц, 1H), 8,37 (д, *J*=2,5 Гц, 1H), 8,34 (дд, *J*=4,8, 4,8Гц, 1H), 8,22 (д, *J*=2,0 Гц, 1H), 8,12 (д, *J*=8,5 Гц, 1H), 8,02 (д, *J*=9,4 Гц, 1H), 7,77 (дд, *J*=8,5, 2,3 Гц, 1H), 7,36- 7,33 (м, 2H), 7,29-7,25 (м, 2H), 4,00 (с, 2H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 363,0 $[M+H]^+$.

Пример 156. Получение *N*-(5-(2-хлорфенокси)пиридин-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида (156)

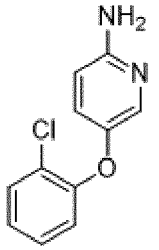


Стадия 1: Получение 5-(2-хлорфенокси)-2-нитропиридина



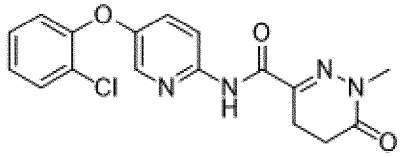
К раствору 5-бром-2-нитропиридина (1,0 г, 4,95 ммоль), карбоната цезия (4,84 г, 14,9 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) при 70°C по каплям прибавляли 2-хлорфенол (0,824 г, 6,44 ммоль). Смесь перемешивали при 70°C в течение 2 ч. Летучие фракции удаляли при пониженном давлении, и неочищенный материал разбавляли водой (100 мл). Водную фазу экстрагировали дихлорметаном (100 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением 5-(2-хлорфенокси)-2-нитропиридина (1,10 г, неочищенный) в виде белого масла. ЖХМС (ИЭР) m/z: 251,1 $[M+H]^+$. Непосредственно использовали на следующей стадии.

Стадия 2: Получение 5-(2-хлорфенокси)пиридин-2-амина



К смеси 5-(2-хлорфенокси)-2-нитропиридина (1,1 г, 4,4 ммоль), хлорида аммония (0,466 г, 8,8 ммоль) в этаноле (15 мл) и воде (5 мл) прибавляли порошок железа (0,738 г, 13,2 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 90°C и перемешивали в течение 1 ч до того, как ее отфильтровали для удаления порошка железа. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, и дихлорметан (50 мл) прибавляли к остатку. Полученный осадок фильтровали, и органический слой концентрировали. Очистка с помощью колоночной хроматографии (силикагель, петролейный эфир/этилацетат=4/1) дает 5-(2-хлорфенокси)пиридин-2-амин (0,500 г, 2,29 ммоль, 52%) в виде красного масла. ЖХМС (ИЭР) m/z: 221,2 $[M+H]^+$.

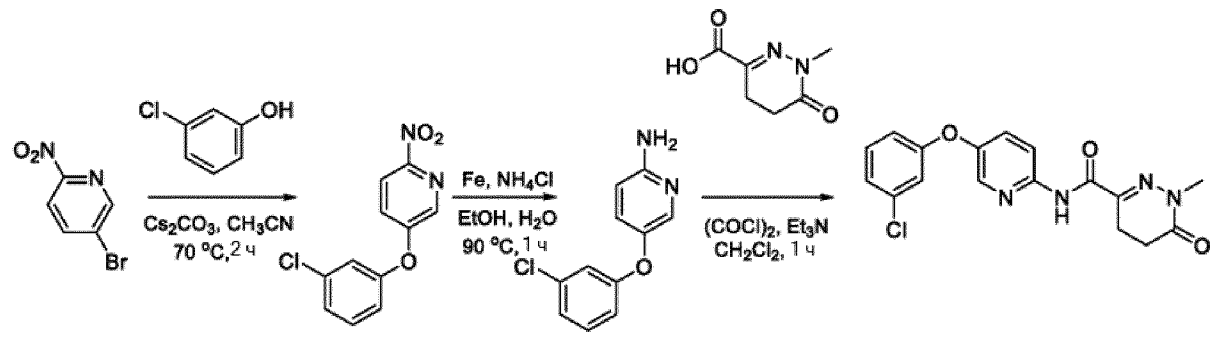
Стадия 3: Получение *N*-(5-(2-хлорфенокси)пиридин-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида



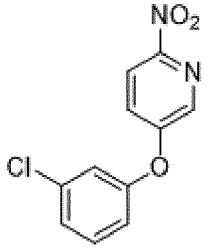
К раствору 1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоновой кислоты (0,150 г, 0,961 ммоль) в дихлорметане (2 мл) при 20°C прибавляли оксалилхлорид (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч и концентрировали *в вакууме*. Неочищенное твердое вещество растворяли в дихлорметане (2 мл) и по каплям добавляли к смеси 5-(2-хлорфенокси)пиридин-2-амина (0,275 г, 1,25 ммоль) и триэтиламина (0,291 г,

2,88 ммоль) в дихлорметане (5,0 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 20 минут и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, петролейный эфир/этилацетат=1/1) с выходом *N*-(5-(2-хлорфенокси)пиридин-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида в виде белого твердого вещества (0,0275 г, 0,0769 ммоль, 8%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, Диметилсульфоксид-d_6) δ 9,85 (с, 1H), 8,11-8,16 (м, 2H), 7,52-7,63 (м, 1H), 7,38 (с, 1H), 7,14-7,24 (м, 2H), 3,36 (с, 3H), 2,86 (с, 2H), 2,51-2,53 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 359,1 $[M+H]^+$.

Пример 157. Получение *N*-(5-(3-хлорфенокси)пиридин-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида (157)

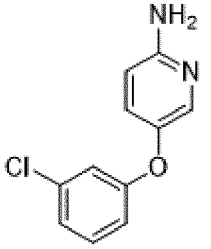


Стадия 1: Получение 5-(3-хлорфенокси)-2-нитропиридина



К раствору 5-бром-2-нитропиридина (1,0 г, 4,95 ммоль), карбоната цезия (4,84 г, 14,9 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) при 70°C по каплям прибавляли 3-хлорфенол (0,825 г, 6,44 ммоль). Смесь перемешивали при 70°C в течение 2 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении и неочищенный материал разделяли между водой (100 мл) и дихлорметаном (100 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением 5-(3-хлорфенокси)-2-нитропиридина (1,0 г, неочищенный) в виде белого масла. ЖХМС (ИЭР) m/z: 251,1 $[M+H]^+$. Непосредственно использовали на следующей стадии.

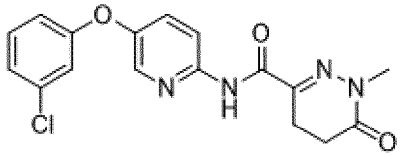
Стадия 2: Получение 5-(3-хлорфенокси)пиридин-2-амина



К смеси 5-(3-хлорфенокси)-2-нитропиридина (1,0 г, 4,0 ммоль), хлорида аммония

(0,424 г, 8,0 ммоль) в этаноле (15 мл) и воде (5 мл) при 90°C прибавляли порошок железа (0,671 г, 12 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 1 ч. Реакционную смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал обрабатывали дихлорметаном (50 мл), и полученный осадок отфильтровывали. Затем органический слой концентрировали и очищали колоночной хроматографией.(силикагель, петролейный эфир/этилацетат=4/1) с получением 5-(3-хлорфенокси)пиридин-2-амина (0,400 г, 1,8 ммоль, 45%) в виде твердого вещества зеленого цвета. ЖХМС (ИЭР) m/z: 221,1 $[M+H]^+$.

Стадия 3: Получение *N*-(5-(3-хлорфенокси)пиридин-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида

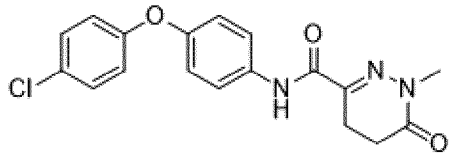


К раствору 1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоновой кислоты (0,150 г, 0,961 ммоль) в дихлорметане (2 мл) при 20°C прибавляли оксалилхлорид (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 0,5 ч и концентрировали в вакууме. Неочищенное твердое вещество растворяли в дихлорметане (4 мл) и по каплям прибавляли к смеси 5-(3-хлорфенокси)пиридин-2-амина (0,275 г, 1,25 ммоль) и триэтиламина (0,291 г, 2,88 ммоль) в дихлорметане (5,0 мл). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 20 минут и концентрировали в вакууме. Неочищенный образец очищали препаративной ТСХ (силикагель, петролейный эфир/этилацетат=1/1) с выходом *N*-(5-(3-хлорфенокси)пиридин-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида (0,0119 г, 0,0336 ммоль, 3,5%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, Диметилсульфоксид-d_6) δ 9,88 (с, 1H), 8,24 (д, *J*=2,4 Гц, 1H), 8,15 (д, *J*=7,6 Гц, 1H), 7,65-7,67 (м, 1H), 7,41-7,44 (м, 1H), 7,22-7,23 (м, 1H), 7,13 (с, 1H), 7,00-7,02 (м, 1H), 3,37 (с, 3H), 2,87 (т, *J*=6,8 Гц, 2H), 2,54 (д, *J*=6,4 Гц, 2H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 359,1 $[M+H]^+$.

Пример 158. Получение *N*-(4-(4-хлорфенокси)фенил)-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида (158)



Стадия 1: Получение *N*-(4-(4-хлорфенокси)фенил)-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида



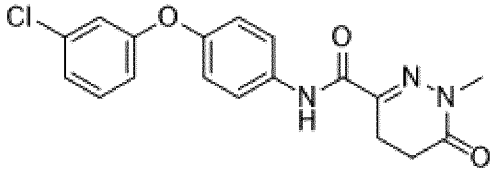
К смеси 4-(4-хлорфенокси)анилина (0,100 г, 0,457 ммоль) и 1-метил-6-оксо-1,4,5,6-

тетрагидропиридазин-3-карбоновой кислоты (0,072 мг, 0,457 ммоль) в тетрагидрофуране (2 мл) прибавляли 1-[*бис*(диметиламино)метилен]-*1H*-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиния 3-оксида гексафторфосфат (0,208 г, 0,548 ммоль) и *N, N*-диизопропилэтиламин (0,118 г, 0,914 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 16 ч. Смесь соединили с другой партией (0,1 г) и разбавили водой (20 мл). Водный слой экстрагировали этилацетатом (10 мл x 3). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (10 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в *вакууме*. Неочищенный образец растворяли в минимальном количестве *N, N*-диметилформамида и очищали препаративной ВЭЖХ (колонка Boston C18 21*250 мм 10 мкм; ацетонитрил/0,01% водная трифторуксусная кислота) с получением *N*-(4-(4-хлорфенокси)фенил)-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида (122,2 мг, 0,342 ммоль, 68%,) в виде светло-желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,75 (с, 1H), 7,62 (дд, *J*=7,0, 2,0 Гц, 2H), 7,30 (тд, *J*=6,5, 2,5 Гц, 2H), 7,06-6,99 (м, 2H), 6,96 (дд, *J*=6,0, 4,0 Гц, 2H), 3,49 (с, 3H), 3,01 (т, *J*= 8,5 Гц, 2H), 2,61 (т, *J*=8,5 Гц, 2H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 358,0 $[M+H]^+$.

Пример 159. Получение *N*-(4-(3-хлорфенокси)фенил)-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида (159)



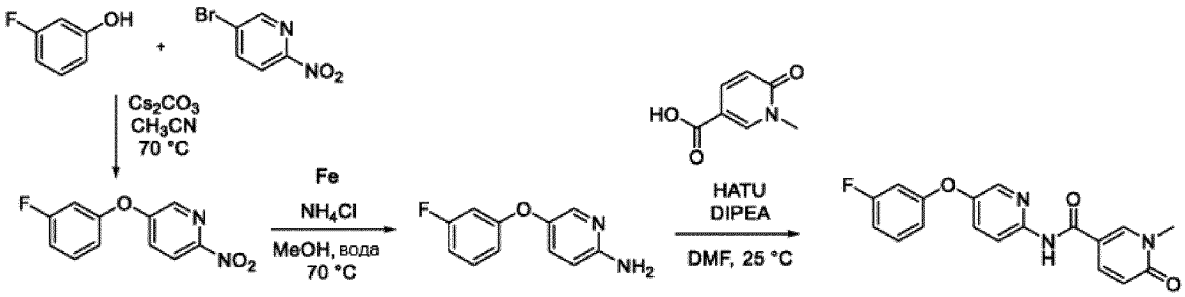
Стадия 1: Получение *N*-(4-(3-хлорфенокси)фенил)-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида



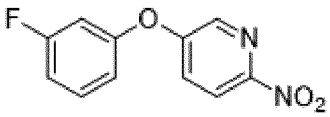
К смеси 4-(3-хлорфенокси)анилина (0,100 г, 0,457 ммоль) и 1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоновой кислоты (0,072 мг, 0,457 ммоль) в тетрагидрофуране (2 мл) прибавляли 1-[*бис*(диметиламино)метилен]-*1H*-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиния 3-оксида гексафторфосфат (0,208 г, 0,548 ммоль) и *N, N*-диизопропилэтиламин (0,118 г, 0,914 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 16 ч. Смесь соединили с другой партией (0,100 г) и разбавили водой (20 мл). Водный слой экстрагировали этилацетатом (10 мл x 3). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (10 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в *вакууме*. Неочищенный образец растворяли в минимальном количестве *N, N*-диметилформамида и очищали препаративной ВЭЖХ (колонка Boston C18 21*250 мм 10 мкм; ацетонитрил/0,01% водная трифторуксусная кислота) с получением *N*-(4-(3-хлорфенокси)фенил)-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида (0,125

г, 0,350 ммоль, 70%) в виде светло-желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (500 МГц, Диметилсульфоксид-d_6) δ 10,10 (с, 1H), 7,84-7,76 (м, 2H), 7,40 (т, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,18 (ддд, *J*=8,0, 2,0, 0,5 Гц, 1H), 7,12-7,05 (м, 2 H), 7,02 (т, *J*=2,0 Гц, 1H), 6,95 (ддд, *J*=8,0, 2,5, 0,5 Гц, 1H), 3,38 (с, 3H), 2,85 (т, *J*=8,5 Гц, 2H), 2,56-2,50 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 358,1 $[M+H]^+$.

Пример 160. Получение *N*-[5-(3-фторфенокси)пиридин-2-ил]-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамида (160)

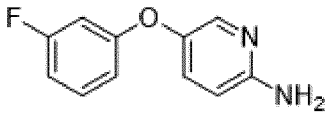


Стадия 1: Получение 5-(3-фторфенокси)-2-нитропиридина



В герметично закрывающуюся колбу прибавляли 3-фторфенол (0,551 г, 4,92 ммоль), 5-бром-2-нитропиридин (1,0 г, 4,92 ммоль) и карбонат цезия (2,40 г, 7,37 ммоль), и суспендировали в ацетонитриле (10 мл). Реакционную смесь нагревали до 70°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Неочищенный продукт очищали через силикагель (ISCO, 40 г, 0-15% этилацетата/смеси гексанов, более 25 минут) с получением 5-(3-фторфенокси)-2-нитропиридина (644 мг, 2,74 ммоль, 56%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,37 (д, *J*=2,8 Гц, 1H), 8,29 (д, *J*=8,9 Гц, 1H), 7,53 - 7,35 (м, 2H), 7,03 (тдд, *J*=8,3, 2,4, 0,9 Гц, 1H), 6,97 - 6,78 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 235,1 $[M+H]^+$.

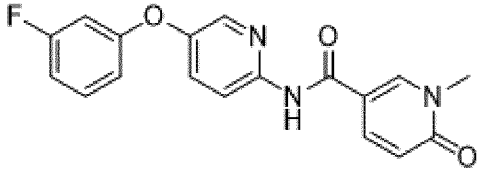
Стадия 2: Получение 5-(3-фторфенокси)пиридин-2-амина



К горячему раствору 5-(3-фторфенокси)-2-нитропиридина (0,300 г, 1,28 ммоль) и хлорида аммония (0,273 г, 5,12 ммоль) в метаноле (3,45 мл) и воде (0,86 мл) при 70°C одной порцией прибавляли железо (0,285 г, 5,12 ммоль). Реакцию перемешивали, нагревали при 70°C в течение 16 ч, после чего реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли насыщенным раствором гидрокарбоната натрия (40 мл). Объем реакционной смеси разбавляли этилацетатом (50 мл) и фильтровали через слой Celite® и промывали этилацетатом (20 мл x 3). Слои разделяли, и водный слой экстрагировали этилацетатом (50 мл x 2). Объединенные органические слои сушили над сульфатом магния, фильтровали и

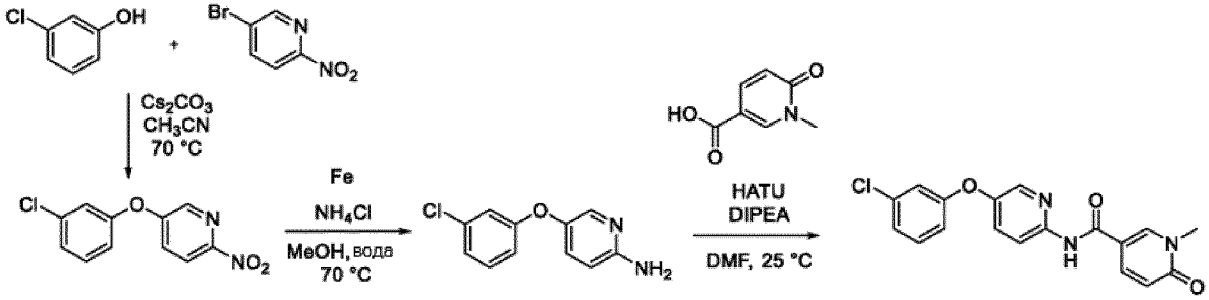
концентрировали с получением 5-(3-фторфенокси)пиридин-2-амина (0,261 г, 1,27 ммоль, 100%) в виде неочищенного красного твердого вещества. Неочищенный материал используют без дальнейшей очистки.

Стадия 3: Получение *N*-[5-(3-фторфенокси)пиридин-2-ил]-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамида

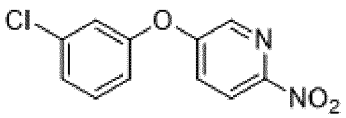


К раствору 1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (0,050 г, 0,327 ммоль), 5-(3-фторфенокси)пиридин-2-амина (0,0666 г, 0,327 ммоль) и [*бис*(диметиламино)метилиден]({3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-3-ил})оксидания; гексафтор-λ^5-фосфанида (0,124 г, 0,327 ммоль) в тетрагидрофуране (1,1 мл) при комнатной температуре по каплям прибавляли диизопропилэтиламин (0,113 мл, 0,653 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционный раствор погасили водой (1 мл). Водный слой экстрагировали этилацетатом (5 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Неочищенный образец очищали силикагелевой хроматографией (ISCO, 12 г, элюирование 0-80% этилацетата /смеси гексанов в течение 20 минут) с получением *N*-[5-(3-фторфенокси)пиридин-2-ил]-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамида (27,7 мг, 0,0817 ммоль, 21%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (300 МГц, Диметилсульфоксид-d_6) δ 10,67 (с, 1H), 8,68 (д, *J*=2,7 Гц, 1H), 8,31 - 8,12 (м, 2H), 8,00 (дд, *J*=9,6, 2,7 Гц, 1H), 7,64 (дд, *J*=9,1, 3,0 Гц, 1H), 7,43 (тд, *J*=8,3, 6,9 Гц, 1H), 7,05 - 6,82 (м, 3H), 6,44 (д, *J*=9,5 Гц, 1H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 340,3 $[M+H]^+$.

Пример 161. Получение *N*-[5-(3-хлорфенокси)пиридин-2-ил]-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамида (161)



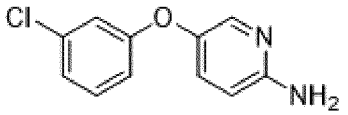
Стадия 1: Получение 5-(3-хлорфенокси)-2-нитропиридина



В герметично закрывающуюся колбу загружали 3-хлорфенол (0,632 г, 4,92 ммоль), 5-бром-2-нитропиридин (1,0 г, 4,92 ммоль), карбонат цезия (2,40 г, 7,37 ммоль) и

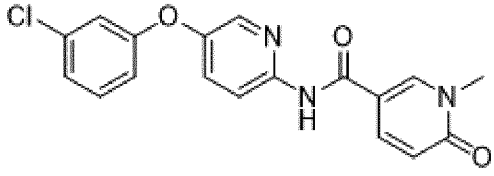
ацетонитрил (9,84 мл). Реакционную смесь нагревали до 70°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (ISCO, 40 г, 0-15% этилацетата/смеси гексанов, более 25 минут) с получением 5-(3-хлорфенокси)-2-нитропиридина (0,807 г, 3,21 ммоль, 65%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,36 (д, *J*=2,8 Гц, 1H), 8,29 (д, *J*=8,9 Гц, 1H), 7,53 - 7,38 (м, 2H), 7,38 - 7,22 (м, 1H), 7,15 (т, *J*=2,1 Гц, 1H), 7,03 (ддд, *J*=8,2, 2,4, 1,0 Гц, 1H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 251,0 $[M+H]^+$.

Стадия 2: Получение 5-(3-хлорфенокси)пиридин-2-амина



К горячему 70°C раствору 5-(3-хлорфенокси)-2-нитропиридина (0,300 г, 1,19 ммоль) хлорида аммония (0,254 г, 4,76 ммоль) в смеси 4:1 метанола (3,2 мл) и воды (0,80 мл) одной порцией прибавляли железо (0,265 г, 4,76 ммоль). Реакцию перемешивали при 70°C в течение 16 ч, после чего реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и прибавляли насыщенный раствор гидрокарбоната (8 мл). Объем реакционной смеси разбавляли этилацетатом (50 мл) и фильтровали через слой Celite® и промывали этилацетатом (20 мл x 3). Слои разделяли, и водный слой экстрагировали этилацетатом (50 мл x 2). Органический слой сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением 5-(3-хлорфенокси)пиридин-2-амина (0,254 г, 1,15 ммоль) в виде неочищенного коричневого масла. ^{1}H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-*d*) δ 7,93 (дд, *J*=2,9, 0,7 Гц, 1H), 7,31 - 7,12 (м, 2H), 7,03 (ддд, *J*=8,0, 2,0, 0,9 Гц, 1H), 6,91 (т, *J*=2,2 Гц, 1H), 6,89 - 6,79 (м, 1H), 6,55 (дд, *J*=8,8, 0,7 Гц, 1H), 4,45 (с, 2H).; ЖХМС (ИЭР) m/z: 221,2 $[M+H]^+$. Использовали без дальнейшей очистки на следующей стадии.

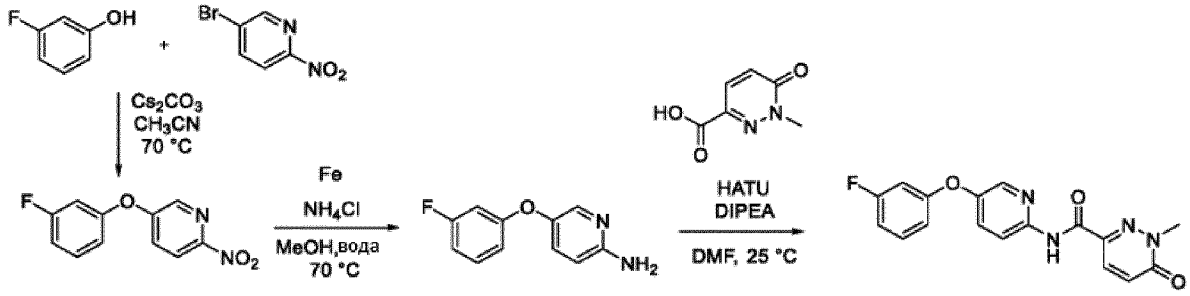
Стадия 3: Получение *N*-[5-(3-хлорфенокси)пиридин-2-ил]-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамида



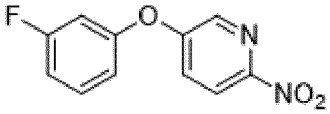
К раствору 1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (0,050 г, 0,327 ммоль), 5-(3-хлорфенокси)пиридин-2-амина (0,072 г, 0,327 ммоль) и [*бис*(диметиламино)метилиден]({3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-3-ил})оксидания; гексафтор-λ^5-фосфанида (0,124 г, 0,327 ммоль) в тетрагидрофуране (1,1 мл) при комнатной температуре по каплям прибавляли диизопропилэтиламин (0,113 мл, 0,653 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционный раствор погасили водой (1 мл). Водный слой экстрагировали этилацетатом (5 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (ISCO, 12 г, элюирование 0-80%

этилацетата/смеси гексанов в течение 20 минут) с получением *N*-[5-(3-хлорфенокси)пиридин-2-ил]-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамида (24,0 мг, 0,0675 ммоль, 20,6%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (300 МГц, Диметилсульфоксид-d_6) δ 10,68 (с, 1H), 8,68 (д, *J*=2,7 Гц, 1H), 8,25 (д, *J*=3,0 Гц, 1H), 8,19 (д, *J*=9,0 Гц, 1H), 7,99 (дд, *J*=9,5, 2,7 Гц, 1H), 7,64 (дд, *J*=9,1, 2,9 Гц, 1H), 7,42 (т, *J*=8,2 Гц, 1H), 7,21 (ддд, *J*=8,0, 2,0, 0,9 Гц, 1H), 7,12 (т, *J*=2,2 Гц, 1H), 7,00 (ддд, *J*=8,3, 2,4, 1,0 Гц, 1H), 6,44 (д, *J*=9,5 Гц, 1H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 356. $[M+H]^+$.

Пример 162. Получение *N*-[5-(3-фторфенокси)пиридин-2-ил]-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоксамида (162)

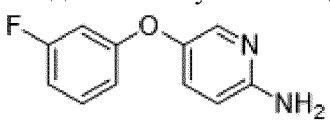


Стадия 1: Получение 5-(3-фторфенокси)-2-нитропиридина



В герметично закрывающуюся колбу прибавляли 3-фторфенол (0,551 г, 4,92 ммоль), 5-бром-2-нитропиридин (1,0 г, 4,92 ммоль) и карбонат цезия (2,40 г, 7,37 ммоль), и суспендировали в ацетонитриле (10 мл). Реакционную смесь нагревали до 70°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Неочищенный продукт очищали силикагелевой хроматографией (ISCO, 40 г, 0-15% этилацетата/смеси гексанов, более 25 минут) с получением 5-(3-фторфенокси)-2-нитропиридина (0,644 г, 2,74 ммоль, 56%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,37 (д, *J*=2,8 Гц, 1H), 8,29 (д, *J*=8,9 Гц, 1H), 7,53 - 7,35 (м, 2H), 7,03 (тдд, *J*=8,3, 2,4, 0,9 Гц, 1H), 6,97 - 6,78 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 235,1 $[M+H]^+$.

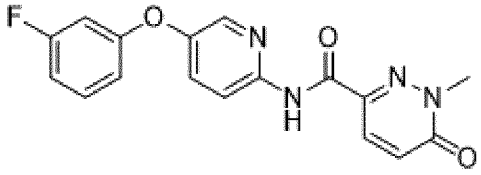
Стадия 2: Получение 5-(3-фторфенокси)пиридин-2-амина



К горячему раствору 5-(3-фторфенокси)-2-нитропиридина (0,300 г, 1,28 ммоль) и хлорида аммония (0,273 г, 5,12 ммоль) в метаноле (3,45 мл) и воде (0,864 мл) при 70°C одной порцией прибавляли железо (0,285 г, 5,12 ммоль). Реакцию перемешивали, нагревали при 70°C в течение 16 ч, после чего реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли насыщенным раствором гидрокарбоната натрия (40 мл). Объем реакционной смеси разбавляли этилацетатом (50 мл) и фильтровали через слой Celite® и промывали этилацетатом (20 мл x 3). Слои разделяли, и водный слой экстрагировали этилацетатом (50

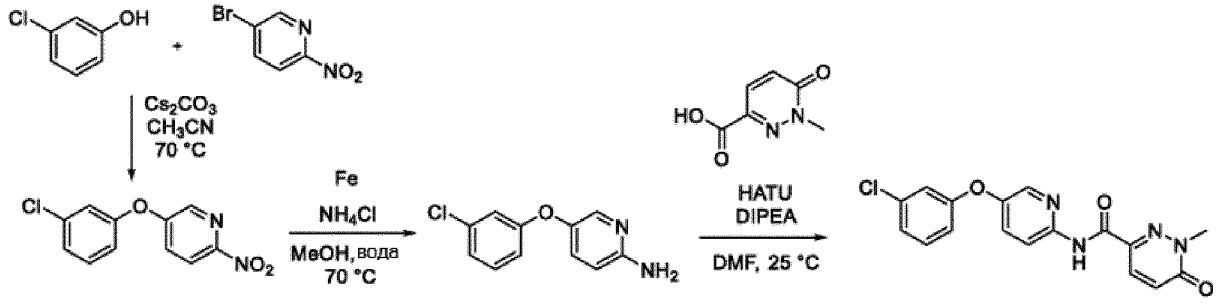
мл x 2). Объединенные органические слои сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением 5-(3-фторфенокси)пиридин-2-амина (0,261 г, 1,27 ммоль, 100%) в виде неочищенного красного твердого вещества. Непосредственно использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки.

Стадия 3: Получение *N*-[5-(3-фторфенокси)пиридин-2-ил]-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоксамида

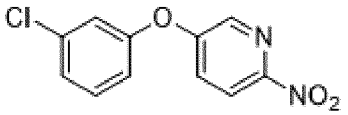


К раствору 1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоновой кислоты (0,050 г, 0,324 ммоль), 5-(3-фторфенокси)пиридин-2-амина (0,0662 г, 0,324 ммоль) и [*бис*(диметиламино)метилиден]({3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-3-ил})оксидания; гексафтор-λ^5-фосфанида (0,123 г, 0,3244 ммоль) в тетрагидрофуране (1,1 мл) при комнатной температуре по каплям прибавляли диизопропилэтиламин (0,112 мл, 0,649 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционный раствор погасили водой (1 мл). Водный слой экстрагировали этилацетатом (5 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Неочищенный образец очищали силикагелевой хроматографией (ISCO, 12 г, элюирование 0-80% этилацетата/смеси гексанов в течение 20 минут) с получением *N*-[5-(3-фторфенокси)пиридин-2-ил]-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоксамида (59,8 мг, 0,176 ммоль, 54,3%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-*d*) δ 9,49 (с, 1H), 8,36 (дт, *J*=9,1, 0,7 Гц, 1H), 8,18 (дт, *J*=2,9, 0,7 Гц, 1H), 8,08 (д, *J*=9,9 Гц, 1H), 7,48 (дд, *J*=9,0, 2,9 Гц, 1H), 7,39 - 7,28 (м, 1H), 7,07 (дт, *J*=9,6, 0,7 Гц, 1H), 6,93 - 6,67 (м, 3H), 3,91 (д, *J*=0,5 Гц, 3H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 341,4 $[M+H]^+$.

Пример 163. Получение *N*-[5-(3-хлорфенокси)пиридин-2-ил]-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоксамида (163)

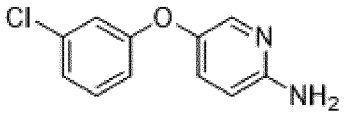


Стадия 1: Получение 5-(3-хлорфенокси)-2-нитропиридина



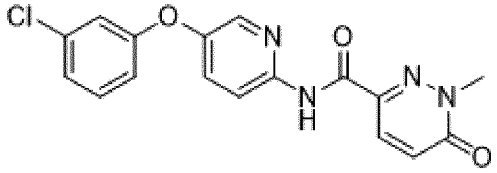
В герметично закрывающуюся колбу прибавляли 3-хлорфенол (0,632 г, 4,92 ммоль), 5-бром-2-нитропиридин (1,0 г, 4,92 ммоль) и карбонат цезия (2,40 г, 7,37 ммоль), и суспендировали в ацетонитриле (9,84 мл). Реакционную смесь нагревали до 70°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Неочищенный продукт очищали силикагелевой хроматографией (ISCO, 40 г, 0-15% этилацетата/смеси гексанов, более 25 минут) с получением 5-(3-хлорфенокси)-2-нитропиридина (0,807 г, 3,21 ммоль, 65%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,36 (д, *J*=2,8 Гц, 1H), 8,29 (д, *J*=8,9 Гц, 1H), 7,53 - 7,38 (м, 2H), 7,38 - 7,22 (м, 1H), 7,15 (т, *J*=2,1 Гц, 1H), 7,03 (ддд, *J*=8,2, 2,4, 1,0 Гц, 1H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 251,0 $[M+H]^+$.

Стадия 2: Получение 5-(3-хлорфенокси)пиридин-2-амина



К горячему 70°C раствору 5-(3-хлорфенокси)-2-нитропиридина (0,300 г, 1,19 ммоль) хлорида аммония (0,254 г, 4,76 ммоль) в смеси 4:1 метанола (3,21 мл) и воды (0,80 мл) одной порцией прибавляли железо (0,265 г, 4,76 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 16 ч, после чего реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и прибавляли 8 мл насыщенного раствора гидрокарбоната. Объем реакционной смеси разбавляли этилацетатом (50 мл) и фильтровали через слой Celite® и промывали этилацетатом (20 мл x 3). Слои разделяли, и водный слой экстрагировали этилацетатом (50 мл x 2). Органический слой сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением 5-(3-хлорфенокси)пиридин-2-амина (0,254 г, 1,15 ммоль) в виде неочищенного коричневого масла. ^{1}H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-*d*) δ 7,93 (дд, *J*=2,9, 0,7 Гц, 1H), 7,31 - 7,12 (м, 2H), 7,03 (ддд, *J*=8,0, 2,0, 0,9 Гц, 1H), 6,91 (т, *J*=2,2 Гц, 1H), 6,89 - 6,79 (м, 1H), 6,55 (дд, *J*=8,8, 0,7 Гц, 1H), 4,45 (с, 2H).; ЖХМС (ИЭР) m/z: 221,2 $[M+H]^+$. Неочищенный материал без дальнейшей очистки используют на следующей стадии.

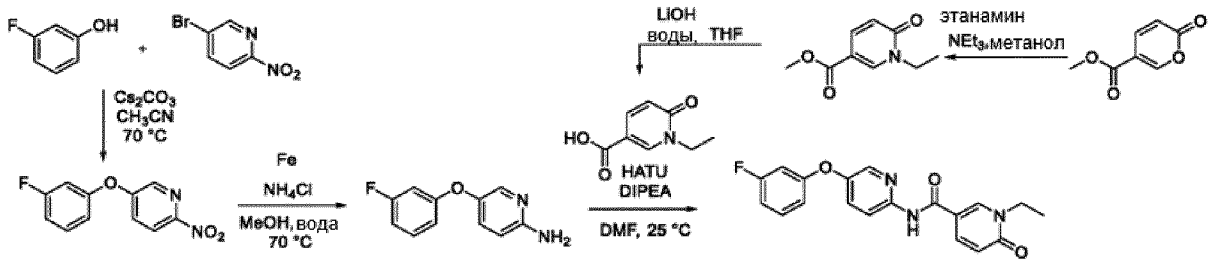
Стадия 3: Получение *N*-[5-(3-хлорфенокси)пиридин-2-ил]-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоксамида



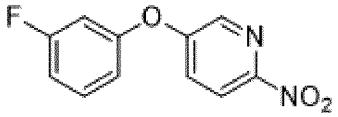
К раствору 1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоновой кислоты (0,050 г, 0,3244 ммоль), 5-(3-хлорфенокси)пиридин-2-амина (0,0712 г, 0,324 ммоль) и [*бис*(диметиламино)метилиден]({3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-3-ил})оксидания; гексафтор-λ^5-фосфанида (0,123 г, 0,324 ммоль) в тетрагидрофуране (1,1 мл) при комнатной температуре по каплям прибавляли диизопропилэтиламин (0,112 мл, 0,649 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционный раствор погасили водой (1 мл). Водный слой экстрагировали этилацетатом (5

мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Неочищенный образец очищали силикагелевой хроматографией (ISCO, 12 г, элюирование 0-80% этилацетата/смеси гексанов в течение 20 минут) с получением *N*-[5-(3-хлорфенокси)пиридин-2-ил]-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоксамида (85,4 мг, 0,239 ммоль, 77%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-*d*) δ 9,52 (с, 1H), 8,37 (д, *J*=9,0 Гц, 1H), 8,17 (дд, *J*=2,9, 0,7 Гц, 1H), 8,08 (д, *J*=9,7 Гц, 1H), 7,48 (дд, *J*=9,0, 2,9 Гц, 1H), 7,31 (д, *J*=8,2 Гц, 1H), 7,18 - 6,83 (м, 4H), 3,91 (с, 3H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 357,5 $[M+H]^+$.

Пример 164. Получение 1-этил-*N*-[5-(3-фторфенокси)пиридин-2-ил]-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамида (164)

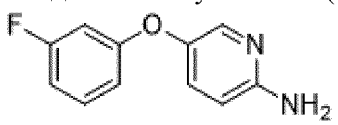


Стадия 1: Получение 5-(3-фторфенокси)-2-нитропиридина



В герметично закрывающуюся колбу прибавляли 3-фторфенол (0,551 г, 4,92 ммоль), 5-бром-2-нитропиридин (1,0 г, 4,92 ммоль) и карбонат цезия (2,40 г, 7,37 ммоль), и суспендировали в ацетонитриле (10 мл). Реакционную смесь нагревали до 70°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Неочищенный продукт очищали силикагелевой хроматографией (ISCO, 40 г, 0-15% этилацетата/смеси гексанов, более 25 минут) с получением 5-(3-фторфенокси)-2-нитропиридина (0,644 г, 2,74 ммоль, 56%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,37 (д, *J*=2,8 Гц, 1H), 8,29 (д, *J*=8,9 Гц, 1H), 7,53 - 7,35 (м, 2H), 7,03 (тдд, *J*=8,3, 2,4, 0,9 Гц, 1H), 6,97 - 6,78 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 235,1 $[M+H]^+$.

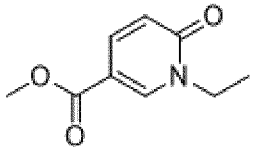
Стадия 2: Получение 5-(3-фторфенокси)пиридин-2-амина



К горячему раствору 5-(3-фторфенокси)-2-нитропиридина (0,300 г, 1,28 ммоль) и хлорида аммония (0,273 г, 5,12 ммоль) в метаноле (3,45 мл) и воде (0,864 мл) при 70°C одной порцией прибавляли железо (0,285 г, 5,12 ммоль). Реакцию перемешивали, нагревали при 70°C в течение 16 ч, после чего реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли прибавлением насыщенного раствора гидрокарбоната натрия (40 мл). Объем реакционной смеси разбавляли этилацетатом (50 мл) и фильтровали через слой Celite®.

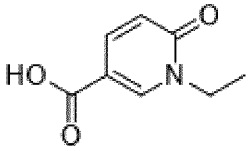
Слой промывали этилацетатом (20 мл x 3), и водный слой экстрагировали этилацетатом (50 мл x 2). Объединенные органические слои сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением 5-(3-фторфенокси)пиридин-2-амина (0,261 г, 1,27 ммоль, 100%) в виде неочищенного красного твердого вещества. Неочищенный материал используют без дальнейшей очистки.

Стадия 3: Получение метил-1-этил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилата



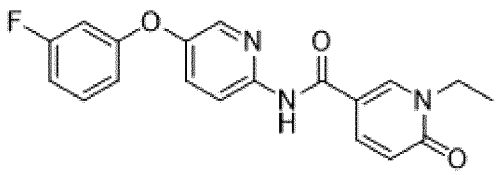
Раствор метил-2-оксо-2H-пиран-5-карбоксилата (0,500 г, 3,24 ммоль) прибавляли в метаноле (10,8 мл) при комнатной температуре обрабатывали этанамином (2,02 мл, 4,05 ммоль) и триэтиламином (0,796 мл, 5,67 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч до того, как ее концентрировали и очищали силикагель-хроматографией (ISCO, этилацетат/смесью гексанов, 3:1, более 20 минут) с получением метил-1-этил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилата (0,380 г, 2,09 ммоль, 64% в виде коричневого масла. ^{1}H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,20 (дд, *J*=2,5, 0,6 Гц, 1H), 7,84 (дд, *J*=9,5, 2,5 Гц, 1H), 6,58 - 6,46 (м, 1H), 4,05 (к, *J*=7,2 Гц, 2H), 3,87 (с, 3H), 1,40 (т, *J*=7,2 Гц, 3H).; ЖХМС (ИЭР) m/z: 182,2 $[M+H]^+$.

Стадия 4: Получение 1-этил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты



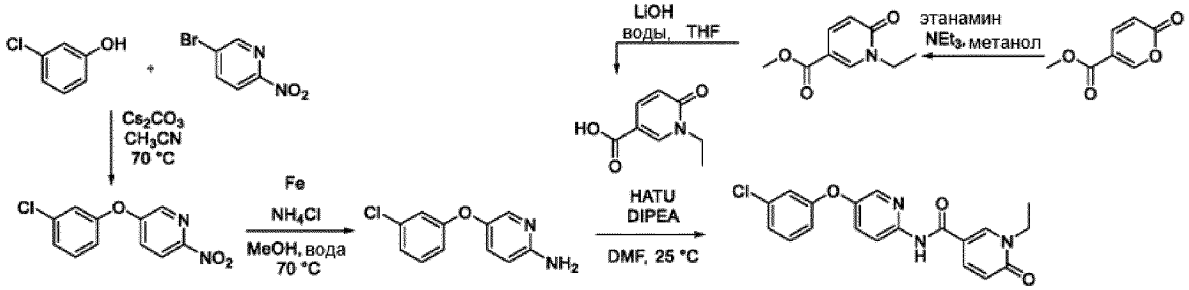
К раствору метил-1-этил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилата (0,180 г, 0,9934 ммоль) в тетрагидрофуране (3,31 мл) и воде (0,83 мл) при 25°C одной порцией прибавляли гидрат гидроксида лития (0,0625 г, 1,49 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 3 часа до того, как ее упаривали досуха, разбавляли водой (15 мл) и доводили до pH=2 с помощью 1N раствора хлористого водорода. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (20 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 1-этил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (0,066 г, 0,407 ммоль, 40,9%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (300 МГц, Диметилсульфоксид-d_6) δ 12,80 (с, 1H), 8,46 (д, *J*=2,6 Гц, 1H), 7,77 (дт, *J*=9,5, 1,8 Гц, 1H), 6,39 (д, *J*=9,5 Гц, 1H), 3,98 (к, *J*=7,1 Гц, 2H), 1,20 (к, *J*=6,7 Гц, 4H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 168,2 $[M+H]^+$. Его использовали на следующем этапе без дополнительной очистки.

Стадия 5: Получение 1-этил-*N*-[5-(3-фторфенокси)пиридин-2-ил]-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамида

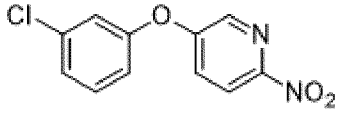


К раствору 1-этил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (0,050 г, 0,2991 ммоль), 5-(3-фторфенокси)пиридин-2-амина (0,061 г, 0,299 ммоль) и [*бис*(диметиламино)метилиден]({3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-3-ил})оксидания; гексафтор-λ^5-фосфанида (0,113 г, 0,2991 ммоль) в тетрагидрофуране (1 мл) при комнатной температуре по каплям прибавляли *N, N*-диизопропилэтиламин (0,1 мл, 0,5982 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционный раствор погасили водой (1 мл). Водный слой экстрагировали этилацетатом (5 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Неочищенный образец очищали силикагелевой хроматографией (ISCO, 12 г, элюирование 0-80% этилацетата/смеси гексанов в течение 20 минут) с получением 1-этил-*N*-[5-(3-фторфенокси)пиридин-2-ил]-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамида (32,6 мг, 0,0924 ммоль, 31%). ^{1}H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,32 (дд, *J*=9,0, 0,7 Гц, 1H), 8,24 (д, *J*=2,5 Гц, 2H), 8,13 (дд, *J*=2,9, 0,7 Гц, 1H), 7,74 (дд, *J*=9,6, 2,7 Гц, 1H), 7,47 (дд, *J*=9,0, 2,9 Гц, 1H), 7,36 - 7,28 (м, 1H), 6,92 - 6,67 (м, 3H), 6,63 (д, *J*=9,5 Гц, 1H), 4,10 (к, *J*=7,2 Гц, 2H), 1,44 (т, *J*=7,2 Гц, 3H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 354,4 $[M+H]^+$.

Пример 165. Получение *N*-[5-(3-хлорфенокси)пиридин-2-ил]-1-этил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамида (165)



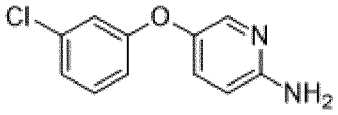
Стадия 1: Получение 5-(3-хлорфенокси)-2-нитропиридина



В герметично закрывающуюся колбу прибавляли 3-хлорфенол (0,632 г, 4,92 ммоль), 5-бром-2-нитропиридин (1,0 г, 4,92 ммоль) и карбонат цезия (2,40 г, 7,37 ммоль), и суспендировали в ацетонитриле (9,84 мл). Реакционную смесь нагревали до 70°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Неочищенный продукт очищали через силикагель (ISCO, 40 г, 0-15% этилацетата/смеси гексанов, более 25 минут) с получением 5-(3-хлорфенокси)-2-нитропиридина (0,807 г, 3,21

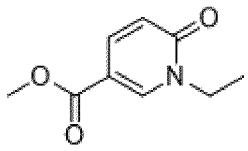
ммоль, 65%) в виде белого твердого вещества ^{1}H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,36 (д, *J*=2,8 Гц, 1H), 8,29 (д, *J*=8,9 Гц, 1H), 7,53 - 7,38 (м, 2H), 7,38 - 7,22 (м, 1H), 7,15 (т, *J*=2,1 Гц, 1H), 7,03 (ддд, *J*=8,2, 2,4, 1,0 Гц, 1H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 251,0 $[M+H]^+$.

Стадия 2: Получение 5-(3-хлорфенокси)пиридин-2-амина



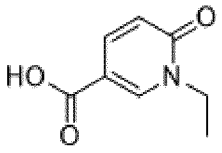
К горячему 70°C раствору 5-(3-хлорфенокси)-2-нитропиридина (0,300 г, 1,19 ммоль) хлорида аммония (0,254 г, 4,76 ммоль) в смеси 4:1 метанола (3,21 мл) и воды (0,80 мл) одной порцией прибавляли железо (0,265 г, 4,76 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 16 ч, после чего реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и прибавляли 8 мл насыщенного раствора гидрокарбоната. Объем реакционной смеси разбавляли этилацетатом (50 мл) и фильтровали через слой Celite® и промывали этилацетатом (20 мл x 3). Слои разделяли, и водный слой экстрагировали этилацетатом (50 мл x 2). Органический слой сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением 5-(3-хлорфенокси)пиридин-2-амина (0,254 г, 1,15 ммоль) в виде неочищенного коричневого масла. Неочищенный материал без дальнейшей очистки используют на следующей стадии. ^{1}H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-*d*) δ 7,93 (дд, *J*=2,9, 0,7 Гц, 1H), 7,31 - 7,12 (м, 2H), 7,03 (ддд, *J*=8,0, 2,0, 0,9 Гц, 1H), 6,91 (т, *J*=2,2 Гц, 1H), 6,89 - 6,79 (м, 1H), 6,55 (дд, *J*=8,8, 0,7 Гц, 1H), 4,45 (с, 2H).; ЖХМС (ИЭР) m/z: 221,2 $[M+H]^+$.

Стадия 3: Получение метил-1-этил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилата



Раствор метил-2-оксо-2H-пиран-5-карбоксилата (0,500 г, 3,24 ммоль) в метаноле (10,8 мл) при комнатной температуре обрабатывали этанамином (2,0 мл, 4,05 ммоль) и триэтиламином (0,796 мл, 5,67 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч до того, как ее концентрировали и очищали силикагель-хроматографией (ISCO, этилацетат/смесью гексанов, 3:1, более 20 минут) с получением метил-1-этил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилата (380 мг, 2,09 ммоль, 64%) в виде коричневого масла. ^{1}H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,20 (дд, *J*=2,5, 0,6 Гц, 1H), 7,84 (дд, *J*=9,5, 2,5 Гц, 1H), 6,58 - 6,46 (м, 1H), 4,05 (к, *J*=7,2 Гц, 2H), 3,87 (с, 3H), 1,40 (т, *J*=7,2 Гц, 3H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 182,2 $[M+H]^+$.

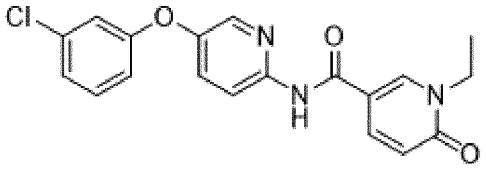
Стадия 4: Получение 1-этил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты



К раствору метил-1-этил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилата (0,180 г, 0,9934 ммоль) в тетрагидрофуране (3,31 мл) и воде (0,83 мл) при 25°C одной порцией

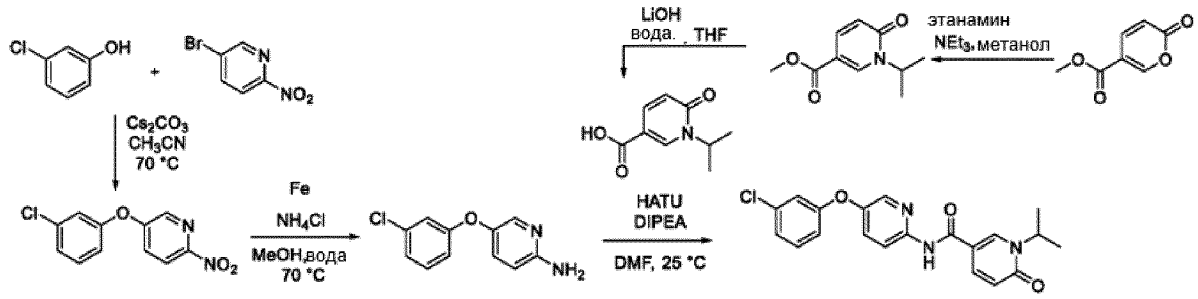
прибавляли гидрат гидроксида лития (62,5 мг, 1,49 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часа до того, как ее упаривали досуха, разбавляли водой (15 мл) и доводили до pH=2 с помощью 1N раствора хлористого водорода. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (20 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 1-этил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (0,066 г, 0,407 ммоль, 40,9%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (300 МГц, Диметилсульфоксид-d_6) δ 12,80 (с, 1H), 8,46 (д, *J*=2,6 Гц, 1H), 7,77 (дт, *J*=9,5, 1,8 Гц, 1H), 6,39 (д, *J*=9,5 Гц, 1H), 3,98 (к, *J*=7,1 Гц, 2H), 1,20 (к, *J*=6,7 Гц, 4H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 168,2 $[M+H]^+$. Его использовали на следующем этапе без дополнительной очистки.

Стадия 5: Получение *N*-[5-(3-хлорфенокси)пиридин-2-ил]-1-этил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамида

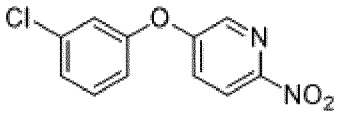


К раствору 1-этил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (0,050 г, 0,2991 ммоль), 5-(3-хлорфенокси)пиридин-2-амина (0,066 г, 0,299 ммоль) и [*бис*(диметиламино)метилиден]({3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-3-ил})оксидания; гексафтор-λ^5-фосфанида (0,113 г, 0,299 ммоль) в тетрагидрофуране (1,0 мл) при комнатной температуре по каплям прибавляли диизопропилэтиламин (0,10 мл, 0,598 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционный раствор погасили водой (1 мл). Водный слой экстрагировали этилацетатом (5 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Неочищенный образец очищали силикагелевой хроматографией (ISCO, 12 г, элюирование 0-80% этилацетата/смеси гексанов в течение 20 минут) с получением *N*-[5-(3-хлорфенокси)пиридин-2-ил]-1-этил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамида (39,6 мг, 0,107 ммоль, 36%). ^{1}H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,33 (д, *J*=9,1 Гц, 1H), 8,24 (д, *J*=2,7 Гц, 2H), 8,13 (д, *J*=2,8 Гц, 1H), 7,73 (дд, *J*=9,6, 2,8 Гц, 1H), 7,46 (дд, *J*=9,1, 2,9 Гц, 1H), 7,30 (т, *J*=8,2 Гц, 2H), 7,13 (д, *J*=8,6 Гц, 1H), 7,00 (т, *J*=2,2 Гц, 1H), 6,91 (дд, *J*=8,4, 2,1 Гц, 1H), 6,63 (д, *J*=9,5 Гц, 1H), 4,10 (к, *J*= 7,3 Гц, 2H), 1,44 (т, *J*=7,2 Гц, 3H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 370,4 $[M+H]^+$.

Пример 166. Получение *N*-[5-(3-хлорфенокси)пиридин-2-ил]-6-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамида (166)

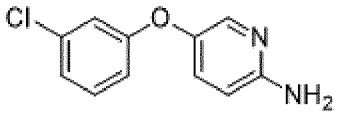


Стадия 1: Получение 5-(3-хлорфенокси)-2-нитропиридина



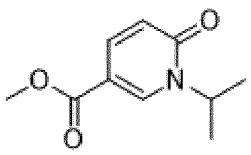
В герметично закрывающуюся колбу прибавляли 3-хлорфенол (0,632 г, 4,92 ммоль), 5-бром-2-нитропиридин (1,0 г, 4,92 ммоль) и карбонат цезия (2,40 г, 7,37 ммоль), и суспендировали в ацетонитриле (9,84 мл). Реакционную смесь нагревали до 70°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Неочищенный продукт очищали через силикагель (ISCO, 40 г, 0-15% этилацетата/смеси гексанов, более 25 минут) с получением 5-(3-хлорфенокси)-2-нитропиридина (0,807 г, 3,21 ммоль, 65%) в виде белого твердого вещества ^{1}H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,36 (д, *J*=2,8 Гц, 1H), 8,29 (д, *J*=8,9 Гц, 1H), 7,53 - 7,38 (м, 2H), 7,38 - 7,22 (м, 1H), 7,15 (т, *J*=2,1 Гц, 1H), 7,03 (ддд, *J*=8,2, 2,4, 1,0 Гц, 1H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 251. $[M+H]^+$.

Стадия 2: Получение 5-(3-хлорфенокси)пиридин-2-амина



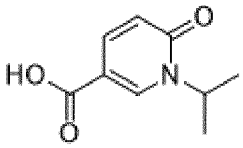
К горячему 70°C раствору 5-(3-хлорфенокси)-2-нитропиридина (0,300 г, 1,19 ммоль) хлорида аммония (0,254 г, 4,76 ммоль) в смеси 4:1 метанола (3,2 мл) и воды (0,80 мл) одной порцией прибавляли железо (0,265 г, 4,76 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 16 ч, после чего реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и прибавляли 8 мл насыщенного раствора гидрокарбоната. Объем реакционной смеси разбавляли этилацетатом (50 мл) и фильтровали через слой Celite® и промывали этилацетатом (20 мл x 3). Слои разделяли, и водный слой экстрагировали этилацетатом (50 мл x 2). Органический слой сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением 5-(3-хлорфенокси)пиридин-2-амина (0,254 г, 1,15 ммоль) в виде неочищенного коричневого масла. Неочищенный материал без дальнейшей очистки используют на следующей стадии. ^{1}H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-*d*) δ 7,93 (дд, *J*=2,9, 0,7 Гц, 1H), 7,31 - 7,12 (м, 2H), 7,03 (ддд, *J*=8,0, 2,0, 0,9 Гц, 1H), 6,91 (т, *J*=2,2 Гц, 1H), 6,89 - 6,79 (м, 1H), 6,55 (дд, *J*=8,8, 0,7 Гц, 1H), 4,45 (с, 2H).; ЖХМС (ИЭР) m/z: 221,2 $[M+H]^+$.

Стадия 3: Получение метил-6-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилата



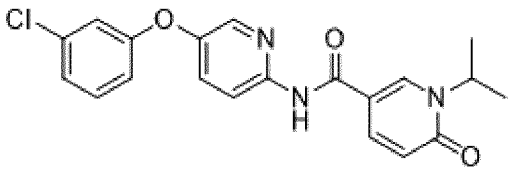
Раствор метил-2-оксо-2H-пиран-5-карбоксилата (0,500 г, 3,24 ммоль) в метаноле (10,8 мл) при комнатной температуре обрабатывали пропан-2-амином (239 мг, 4,05 ммоль) и триэтиламином (0,80 мл, 5,67 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч, затем концентрировали и очищали силикагелевой хроматографией (ISCO, 12 г, этилацетат/смесь гексанов, 3:1, более 20 минут) с получением метил-6-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилата (85,9 мг, 0,441 ммоль, 13%) в виде коричневого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (300 МГц, Диметилсульфоксид-d_6) δ 8,34 (дд, *J*=2,6, 0,6 Гц, 1H), 7,77 (дд, *J*=9,5, 2,6 Гц, 1H), 6,44 (дд, *J*=9,5, 0,5 Гц, 1H), 4,99 (гепт, *J*=6,8 Гц, 1H), 3,79 (с, 3H), 1,33 (д, *J*=6,8 Гц, 6H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 196,2 $[M+H]^+$.

Стадия 4: Получение 6-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,6-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты



К раствору метил-6-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилата (0,086 г, 0,440 ммоль) в тетрагидрофуране (1,5 мл) и воде (0,366 мл) при 25°C одной порцией прибавляли гидрат гидроксида лития (27,6 мг, 0,66 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 3 часа до того, как ее упаривали досуха, разбавляли водой (15 мл) и доводили до pH 2 с помощью 1N раствора хлористого водорода. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (20 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 6-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,6-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (0,064 г, 0,353 ммоль, 80,3%) в виде желтого твердого вещества. Используют в таком виде на следующей стадии.

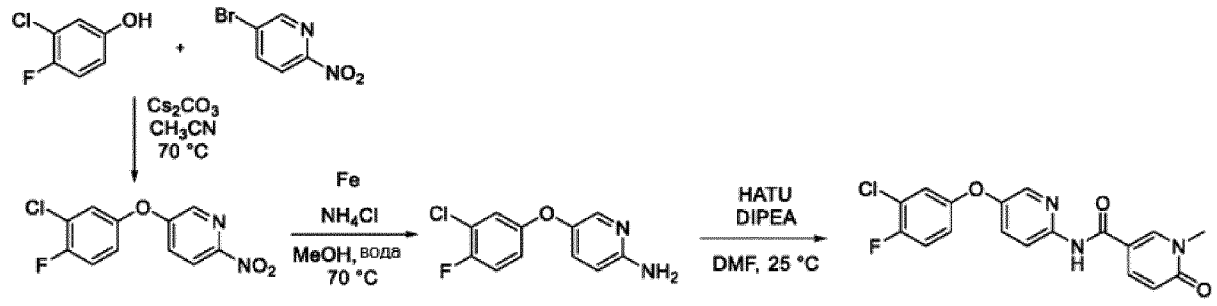
Стадия 5: Получение *N*-[5-(3-хлорфенокси)пиридин-2-ил]-6-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамида



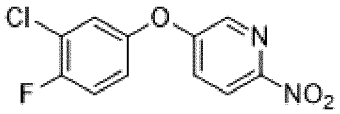
К раствору 6-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,6-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (0,0402 г, 0,222 ммоль), 5-(3-хлорфенокси)пиридин-2-амина (0,049 г, 0,2220 ммоль) и [*бис*(диметиламино)метилиден]({3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-3-ил})оксидания; гексафтор-λ^5-фосфанида (0,0844 г, 0,222 ммоль) в тетрагидрофуране (740 мкл) при комнатной температуре по каплям прибавляли *N, N*-диизопропилэтиламин (77,2 мкл, 0,444 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч.

Реакционный раствор погасили водой (1 мл). Водный слой экстрагировали этилацетатом (5 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Неочищенный образец очищали силикагелевой хроматографией (ISCO, 12 г, элюирование 0-80% этилацетата/смеси гексанов в течение 20 минут) с получением *N*-[5-(3-хлорфенокси)пиридин-2-ил]-6-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамида (14,7 мг, 0,0383 ммоль, 17%) в виде белого твердого вещества. ^{1}Н ЯМР (300 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,36 - 8,18 (м, 3Н), 8,13 (д, *J*=2,9 Гц, 1Н), 7,70 (дд, *J*=9,6, 2,7 Гц, 1Н), 7,46 (дд, *J*=9,0, 3,0 Гц, 1Н), 7,31 (д, *J*=8,1 Гц, 1Н), 7,13 (д, *J*=8,0 Гц, 1Н), 7,00 (т, *J*=2,1 Гц, 1Н), 6,98 - 6,88 (м, 1Н), 6,63 (д, *J*=9,5 Гц, 1Н), 5,33 - 5,25 (м, 1Н), 1,45 (д, *J*=6,8 Гц, 6Н); ЖХМС (ИЭР) m/z: 384,4 $[M+H]^+$.

Пример 167. Получение *N*-[5-(3-хлор-4-фторфенокси)пиридин-2-ил]-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамида (167)

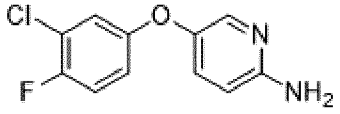


Стадия 1: Получение 5-(4-хлор-3-фторфенокси)-2-нитропиридина



В герметично закрывающуюся колбу прибавляли 4-хлор-3-фторфенол (0,597 м, 4,08 ммоль), 5-бром-2-нитропиридин (0,830 г, 4,08 ммоль), и карбонат цезия (1,99 г, 6,12 ммоль) и суспендировали в ацетонитриле (10 мл). Реакционную смесь нагревали до 70°С в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Неочищенный продукт очищали через силикагель (ISCO, 40 г, 0-15% этилацетата/смеси гексанов, более 25 минут) с получением 5-(4-хлор-3-фторфенокси)-2-нитропиридина (0,760 г, 2,82 ммоль, 69,7%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}Н ЯМР (300 МГц, Метанол-d_4) δ 8,44 - 8,18 (м, 2Н), 7,47 (ддт, *J*=8,9, 2,8, 1,0 Гц, 1Н), 7,26 (с, 2Н), 7,16 - 6,97 (м, 1Н); ЖХМС (ИЭР) m/z: 269,2 $[M+H]^+$.

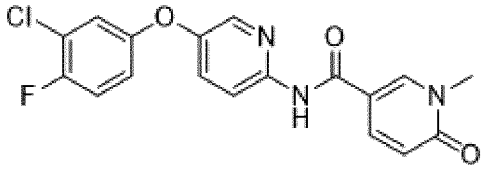
Стадия 2: Получение 5-(3-хлор-4-фторфенокси)пиридин-2-амина



К горячему 70°С раствору 5-(3-хлор-4-фторфенокси)-2-нитропиридина (0,760 г, 2,82 ммоль) и хлорида аммония (0,599 m, 11,2 ммоль) в смеси 4:1 метанола (7,62 мл) и воды (1,90 мл) одной порцией прибавляли железо (625 мг, 11,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 70°С в течение 16 ч, после чего реакционную смесь охлаждали до

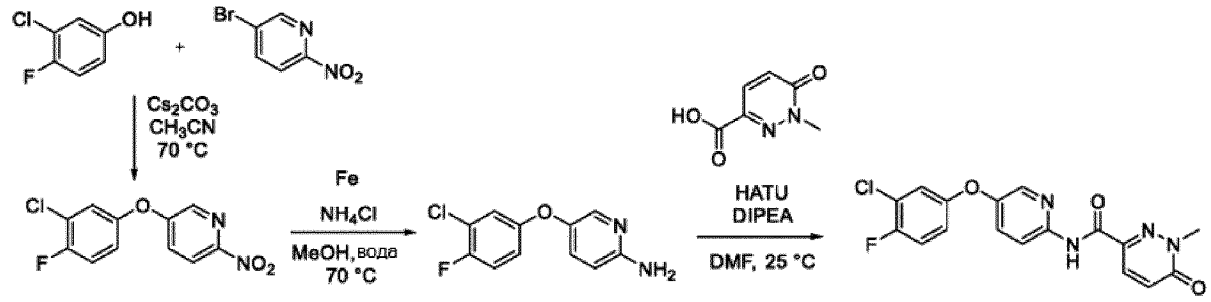
комнатной температуры и прибавляли 8 мл насыщенного раствора гидрокарбоната. Объем реакционной смеси разбавляли этилацетатом (50 мл) и фильтровали через слой Celite® и промывали этилацетатом (20 мл x 3). Слои разделяли, и водный слой экстрагировали этилацетатом (50 мл x 2). Органический слой сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением 5-(3-хлор-4-фторфенокси)пиридин-2-амина (0,254 г, 1,06 ммоль, 37,7%) в виде неочищенного коричневого масла. Неочищенный материал без дальнейшей очистки используют на следующей стадии. ^{1}Н ЯМР (300 МГц, Хлороформ-*d*) δ 7,91 (д, *J*=2,9 Гц, 1Н), 7,19 (дд, *J*= 8,8, 2,9 Гц, 1Н), 7,08 (т, *J*=8,8 Гц, 1Н), 6,96 (дд, *J*=6,0, 3,0 Гц, 1Н), 6,82 (ддд, *J*=9,0, 3,8, 3,0 Гц, 1Н), 6,55 (д, *J*=8,8 Гц, 1Н), 4,44 (с, 2Н).

Стадия 3: Получение *N*-[5-(3-хлор-4-фторфенокси)пиридин-2-ил]-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамида

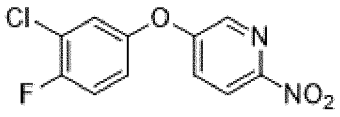


К раствору 1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (0,050 г, 0,327 ммоль), 5-(3-хлор-4-фторфенокси)пиридин-2-амина (0,0779 г, 0,327 ммоль) и [*бис*(диметиламино)метилиден]({3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-3-ил})оксидания; гексафтор-λ^5-фосфанида (0,124 г, 0,327 ммоль) в тетрагидрофуране (1,1 мл) при комнатной температуре по каплям прибавляли *N, N*-диизопропилэтиламин (0,113 мл, 0,653 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционный раствор погасили водой (1 мл). Водный слой экстрагировали этилацетатом (5 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Неочищенный образец очищали силикагелевой хроматографией (ISCO, 12 г, элюирование 0-80% этилацетата/смеси гексанов в течение 20 минут) с получением *N*-[5-(3-хлор-4-фторфенокси)пиридин-2-ил]-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамида (70,8 мг, 0,189 ммоль, 58%) в виде белого твердого вещества. ^{1}Н ЯМР (300 МГц, Диметилсульфоксид-d_6) δ 10,66 (с, 1Н), 8,67 (д, *J*=2,7 Гц, 1Н), 8,29 - 8,12 (м, 2Н), 7,99 (дд, *J*=9,5, 2,7 Гц, 1Н), 7,60 (дд, *J*=9,1, 3,1 Гц, 1Н), 7,45 (т, *J*=9,0 Гц, 1Н), 7,36 (дд, *J*=6,2, 3,0 Гц, 1Н), 7,09 (дт, *J*=9,0, 3,5 Гц, 1Н), 6,44 (д, *J*=9,5 Гц, 1Н); ЖХМС (ИЭР) m/z: 374,4 $[M+H]^+$.

Пример 168. Получение *N*-[5-(3-хлор-4-фторфенокси)пиридин-2-ил]-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоксамида (168)

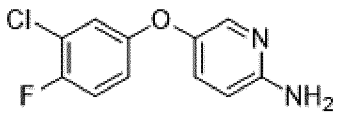


Стадия 1: Получение 5-(4-хлор-3-фторфенокси)-2-нитропиридина



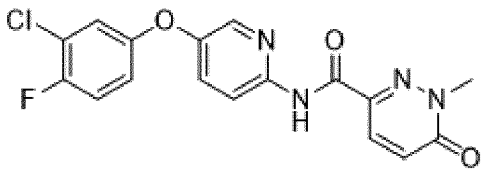
В герметично закрывающуюся колбу прибавляли 4-хлор-3-фторфенол (0,597 г, 4,08 ммоль), 5-бром-2-нитропиридин (0,830 г, 4,08 ммоль), и карбонат цезия (1,99 г, 6,12 ммоль) и суспендировали в ацетонитриле (10 мл). Реакционную смесь нагревали до 70°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Неочищенный продукт очищали силикагелевой хроматографией (ISCO, 40 г, 0-15% этилацетата/смеси гексанов, более 25 минут) с получением 5-(4-хлор-3-фторфенокси)-2-нитропиридина (0,760 г, 2,82 ммоль, 69,7%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (300 МГц, Метанол-d_4) δ 8,44 - 8,18 (м, 2H), 7,47 (ддт, J=8,9, 2,8, 1,0 Гц, 1H), 7,26 (с, 2H), 7,16 - 6,97 (м, 1H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 269,2 $[M+H]^+$.

Стадия 2: Получение 5-(3-хлор-4-фторфенокси)пиридин-2-амина



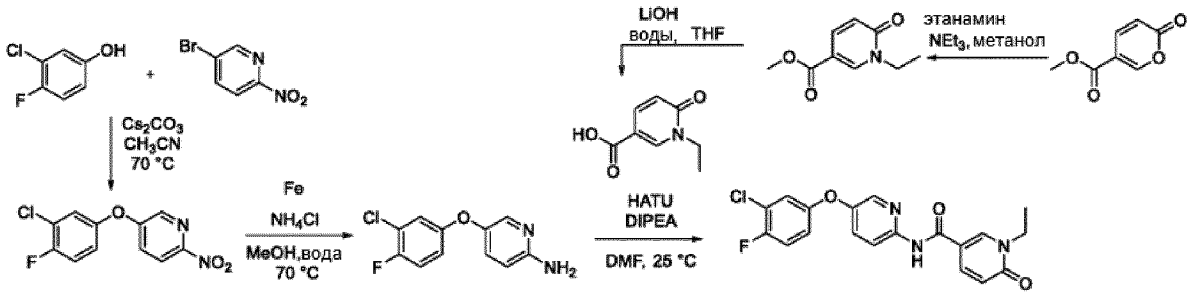
К горячему 70°C раствору 5-(3-хлор-4-фторфенокси)-2-нитропиридина (0,760 г, 2,82 ммоль) и хлорида аммония (0,599 г, 11,2 ммоль) в смеси 4:1 метанола (7,62 мл) и воды (1,90 мл) одной порцией прибавляли железо (0,625 г, 11,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 16 ч, после чего реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и прибавляли 8 мл насыщенного раствора гидрокарбоната. Объем реакционной смеси разбавляли этилацетатом (50 мл) и фильтровали через слой Celite® и промывали этилацетатом (20 мл x 3). Слои разделяли, и водный слой экстрагировали этилацетатом (50 мл x 2). Органический слой сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением 5-(3-хлор-4-фторфенокси)пиридин-2-амина (0,254 г, 1,06 ммоль, 37,7%) в виде неочищенного коричневого масла. Неочищенный материал без дальнейшей очистки используют на следующей стадии. ^{1}H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-d) δ 7,91 (д, J=2,9 Гц, 1H), 7,19 (дд, J= 8,8, 2,9 Гц, 1H), 7,08 (т, J=8,8 Гц, 1H), 6,96 (дд, J=6,0, 3,0 Гц, 1H), 6,82 (ддд, J=9,0, 3,8, 3,0 Гц, 1H), 6,55 (д, J=8,8 Гц, 1H), 4,44 (с, 2H).

Стадия 3: Получение *N*-[5-(3-хлор-4-фторфенокси)пиридин-2-ил]-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоксамида

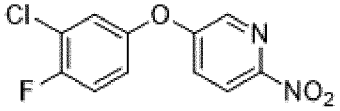


К раствору 1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоновой кислоты (0,050 г, 0,324 ммоль), 5-(3-хлор-4-фторфенокси)пиридин-2-амина (0,0774 г, 0,324 ммоль) и [*бис*(диметиламино)метилиден]({3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-3-ил})оксидания; гексафтор-λ^5-фосфанида (0,123 г, 0,324 ммоль) в тетрагидрофуране (1,1 мл) при комнатной температуре по каплям прибавляли диизопропилэтиламин (0,112 мл, 0,649 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционный раствор погасили водой (1 мл). Водный слой экстрагировали этилацетатом (5 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Неочищенный образец очищали силикагелевой хроматографией (ISCO, 12 г, элюирование 0-80% этилацетата/смеси гексанов в течение 20 минут) с получением *N*-[5-(3-хлор-4-фторфенокси)пиридин-2-ил]-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоксамида (47,5 мг, 0,127 ммоль, 39,2%). ^{1}H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-*d*) δ 9,48 (с, 1H), 8,36 (дд, *J*=9,0, 0,7 Гц, 1H), 8,15 (дд, *J*=2,9, 0,7 Гц, 1H), 8,08 (д, *J*=9,7 Гц, 1H), 7,43 (дд, *J*=9,0, 2,9 Гц, 1H), 7,14 (д, *J*=8,6 Гц, 1H), 7,11 - 7,03 (м, 2H), 6,92 (ддд, *J*=9,0, 3,8, 3,0 Гц, 1H), 3,91 (с, 4H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 375,4 $[M+H]^+$.

Пример 169. Получение *N*-[5-(3-хлор-4-фторфенокси)пиридин-2-ил]-1-этил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамида (169)



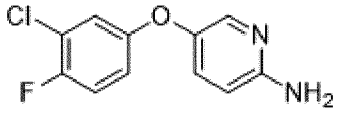
Стадия 1: Получение 5-(4-хлор-3-фторфенокси)-2-нитропиридина



В герметично закрывающуюся колбу прибавляли 4-хлор-3-фторфенол (0,597 г, 4,08 ммоль), 5-бром-2-нитропиридин (0,830 г, 4,08 ммоль), и карбонат цезия (1,99 г, 6,12 ммоль) и суспендировали в ацетонитриле (10 мл). Реакционную смесь нагревали до 70°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Неочищенный продукт очищали силикагелевой хроматографией (ISCO, 40 г, 0-15% этилацетата/смеси гексанов, более 25 минут) с получением 5-(4-хлор-3-фторфенокси)-2-нитропиридина (0,760 г, 2,82 ммоль, 69,7%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (300 МГц, Метанол-d_4) δ 8,44 - 8,18 (м, 2H), 7,47 (ддт, *J*=8,9, 2,8, 1,0 Гц, 1H), 7,26 (с, 2H), 7,16 -

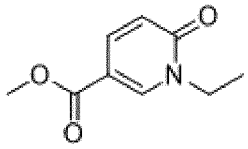
6,97 (м, 1H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 269,2 $[M+H]^+$.

Стадия 2: Получение 5-(3-хлор-4-фторфенокси)пиридин-2-амина



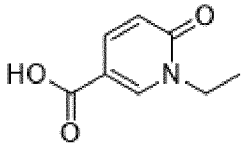
К горячему 70°C раствору 5-(3-хлор-4-фторфенокси)-2-нитропиридина (0,760 г, 2,82 ммоль) и хлорида аммония (0,599 г, 11,2 ммоль) в смеси 4:1 метанола (7,62 мл) и воды (1,90 мл) одной порцией прибавляли железо (0,625 г, 11,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 16 ч, после чего реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и прибавляли 8 мл насыщенного раствора гидрокарбоната. Объем реакционной смеси разбавляли этилацетатом (50 мл) и фильтровали через слой Celite® и промывали этилацетатом (20 мл x 3). Слои разделяли, и водный слой экстрагировали этилацетатом (50 мл x 2). Органический слой сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением 5-(3-хлор-4-фторфенокси)пиридин-2-амина (0,254 г, 1,06 ммоль, 37,7%) в виде неочищенного коричневого масла. Неочищенный материал без дальнейшей очистки используют на следующей стадии. ^{1}H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-*d*) δ 7,91 (д, *J*=2,9 Гц, 1H), 7,19 (дд, *J*= 8,8, 2,9 Гц, 1H), 7,08 (т, *J*=8,8 Гц, 1H), 6,96 (дд, *J*=6,0, 3,0 Гц, 1H), 6,82 (ддд, *J*=9,0, 3,8, 3,0 Гц, 1H), 6,55 (д, *J*=8,8 Гц, 1H), 4,44 (с, 2H).

Стадия 3: Получение метил-1-этил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилата



Раствор метил-2-оксо-2H-пиран-5-карбоксилата (0,500 г, 3,24 ммоль) в метаноле (10,8 мл) при комнатной температуре обрабатывали этанамином (2,02 мл, 4,05 ммоль) и триэтиламином (0,796 мл, 5,67 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч до того, как ее концентрировали и очищали силикагель-хроматографией (ISCO, этилацетат/смесью гексанов, 3/1, более 20 минут) с получением метил-1-этил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилата (0,380 г, 2,09 ммоль, 64%) в виде коричневого масла. ^{1}H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,20 (дд, *J*=2,5, 0,6 Гц, 1H), 7,84 (дд, *J*=9,5, 2,5 Гц, 1H), 6,58 - 6,46 (м, 1H), 4,05 (к, *J*=7,2 Гц, 2H), 3,87 (с, 3H), 1,40 (т, *J*=7,2 Гц, 3H).; ЖХМС (ИЭР) m/z: 182,2 $[M+H]^+$.

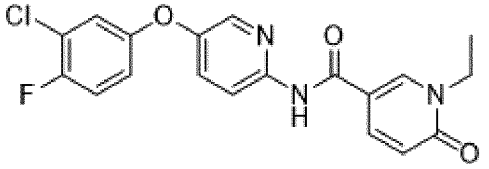
Стадия 4: Получение 1-этил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты



К раствору метил-1-этил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилата (0,180 г, 0,993 ммоль) в тетрагидрофуране (3,31 мл) и воде (0,83 мл) при 25°C одной порцией прибавляли гидрат гидроксида лития (0,0625 г, 1,49 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 3 часа до того, как ее упаривали досуха, разбавляли водой (15 мл)

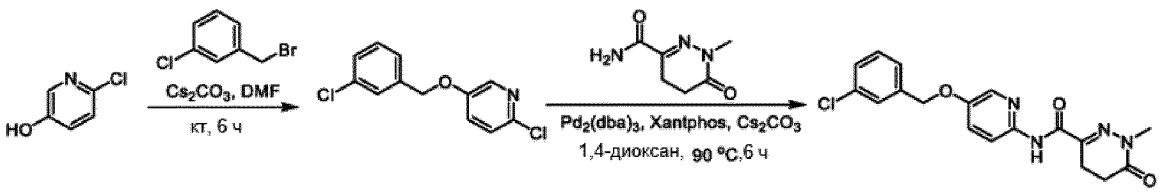
и доводили до pH=2 с помощью 1N раствора хлористого водорода. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (3x 20 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 1-этил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (0,066 г, 0,407 ммоль, 40,9%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (300 МГц, Диметилсульфоксид-d_6) δ 12,80 (с, 1H), 8,46 (д, *J*=2,6 Гц, 1H), 7,77 (дт, *J*=9,5, 1,8 Гц, 1H), 6,39 (д, *J*=9,5 Гц, 1H), 3,98 (к, *J*=7,1 Гц, 2H), 1,20 (к, *J*=6,7 Гц, 4H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 168,2 $[M+H]^+$. Его использовали на следующем этапе без дополнительной очистки.

Стадия 5: Получение *N*-[5-(3-хлор-4-фторфенокси)пиридин-2-ил]-1-этил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамида

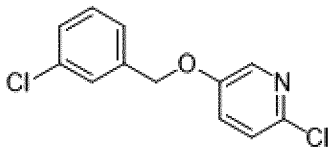


К раствору 1-этил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (0,060 г, 0,359 ммоль), 5-(3-хлор-4-фторфенокси)пиридин-2-амина (0,0856 г, 0,359 ммоль) и [*бис*(диметиламино)метилиден]({3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-3-ил})оксидания; гексафтор-λ^5-фосфанида (0,136 г, 0,3589 ммоль) в тетрагидрофуране (1,2 мл) при комнатной температуре по каплям прибавляли *N, N*-диизопропилэтиламин (0,124 мл, 0,718 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционный раствор погасили водой (1 мл). Водный слой экстрагировали этилацетатом (5 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле (ISCO, 12 г, элюирование 0-80% этилацетата/смеси гексанов в течение 20 минут) с получением *N*-[5-(3-хлор-4-фторфенокси)пиридин-2-ил]-1-этил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамида (45,0 мг, 0,116 ммоль, 32,2%). ^{1}H ЯМР (300 МГц, Диметилсульфоксид-d_6) δ 10,73 (с, 1H), 8,65 (д, *J*=2,7 Гц, 1H), 8,31 - 8,10 (м, 2H), 8,00 - 7,91 (м, 1H), 7,61 (дд, *J*=9,1, 3,0 Гц, 1H), 7,46 (т, *J*=9,1 Гц, 1H), 7,36 (дд, *J*=6,2, 3,0 Гц, 1H), 7,17 - 6,95 (м, 1H), 6,43 (д, *J*=9,5 Гц, 1H), 3,97 (к, *J*=7,2 Гц, 2H), 1,28 (т, *J*=7,1 Гц, 3H); ЖХМС (ИЭР) m/z 388,1 $[M+H]^+$.

Пример 170. Получение *N*-(5-(3-хлорбензилокси)пиридин-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида (170)

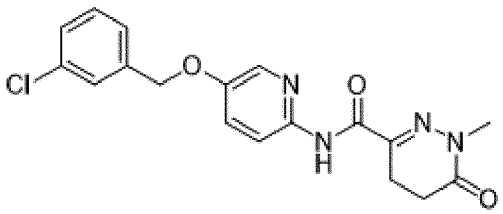


Стадия 1: Получение 2-хлор-5-(3-хлорбензилокси)пиридина



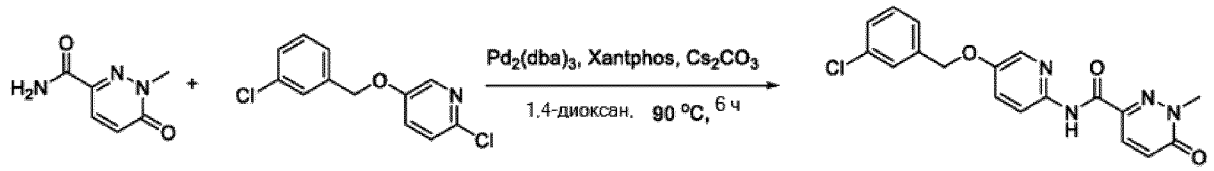
Суспензию 6-хлорпиридин-3-ола (1,8 г, 14 ммоль), 1-(бромметил)-3-хлорбензола (3,18 г, 15,4 ммоль) и карбоната цезия (5,02 г, 15,4 ммоль) в *N, N*-диметилформамиде (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. Твердое фильтровали, и фильтрат экстрагировали дихлорметаном (50 мл х 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, петролейный эфир/этилацетат=10/1) с получением 2-хлор-5-(3-хлорбензилокси)пиридина (2,6 г, 10,3 ммоль, 73,4%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: 254,1 $[M+H]^+$.

Стадия 2: Получение *N*-(5-(3-хлорбензилокси)пиридин-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида

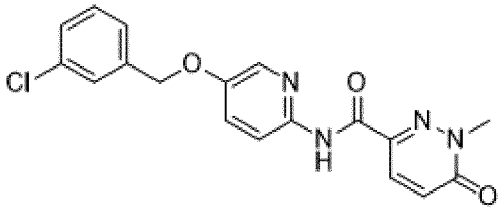


Суспензию 1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида (0,248 г, 1,6 ммоль), 2-хлор-5-(3-хлорбензилокси)пиридина (0,202 г, 0,8 ммоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладия(0) (0,073 г, 0,08 ммоль), 4,5-*бис*(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантена (0,046 г, 0,08 ммоль) и карбоната цезия (0,522 г, 1,6 ммоль) в 1,4-диоксане (6 мл) перемешивали при 90 ° C в течение 3 ч в атмосфере аргона. Реакционную смесь охлаждали и экстрагировали этилацетатом (50 мл х 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный образец растворяли в минимальном количестве *N, N*-диметилформамида и очищали препаративной ВЭЖХ (колонка Boston C18 21*250 мм 10 мкм. Подвижная фаза представляла собой ацетонитрил/0,01% водную трифторуксусную кислоту) для получения *N*-(5-(3-хлорбензилокси)пиридин-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида (0,0686 г, 0,18 ммоль, 23,1%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (500 МГц, Диметилсульфоксид-d_6) δ 9,70 (с, 1H), 8,16 (д, *J*=3,5 Гц, 1H), 8,04 (д, *J*=8,5 Гц, 1H), 7,58 (дд, *J*=8,5, 3,0 Гц, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,45 - 7,41 (м, 3H), 5,19 (с, 2H), 3,56 (с, 3H), 2,85 (т, *J*=8,3 Гц, 2H), 2,52 (т, *J*=7,0 Гц, 2H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 373,0 $[M+H]^+$.

Пример 171. Получение *N*-(5-(3-хлорбензилокси)пиридин-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоксамида (171)

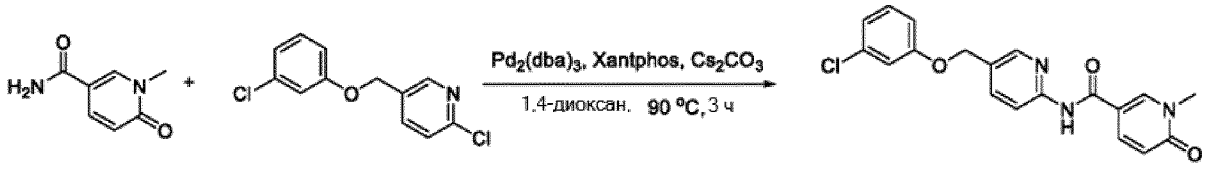


Стадия 1: Получение *N*-(5-(3-хлорбензилокси)пиридин-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоксамида

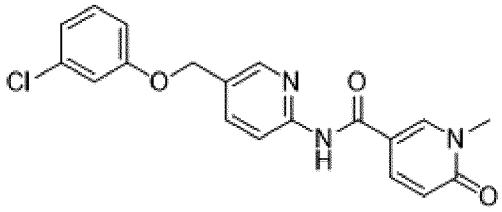


Суспензию 1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоксамида (0,245 г, 1,6 ммоль), 2-хлор-5-(3-хлорбензилокси)пиридина (0,202 г, 0,8 ммоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладия(0) (0,073 г, 0,08 ммоль), 4,5-*бис*(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантена (0,046 г, 0,08 ммоль) и карбоната цезия (0,522 г, 1,6 ммоль) в 1,4-диоксане (6 мл) перемешивали при 90°C в течение 6 ч в атмосфере аргона. Смесь экстрагировали этилацетатом (50 мл x 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный осадок промывали метанола/ ацетонитрила=1/2 (4,5 мл) с получением *N*-(5-(3-хлорбензилокси)пиридин-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоксамида (0,0574 г, 0,16 ммоль, 19,4%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, Диметилсульфоксид-d_6) δ 10,10 (с, 1H), 8,19 (д, *J*=1,6 Гц, 1H), 8,07 (д, *J*=9,2 Гц, 1H), 7,94 (д, *J*=9,6 Гц, 1H), 7,60 (дд, *J*=8,8, 3,2 Гц, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,45 - 7,41 (м, 3H), 7,07 (д, *J*=9,2 Гц, 1H), 5,20 (с, 2H), 3,79 (с, 3H)); ЖХМС (ИЭР) m/z: 371,0 $[M+H]^+$.

Пример 172. Получение *N*-(5-(3-хлорбензилокси)пиридин-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоксамида (172)



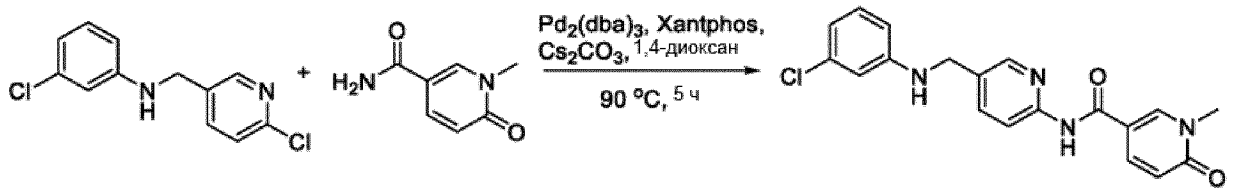
Стадия 1: Получение *N*-(5-((3-хлорфенокси)метил)пиридин-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамида



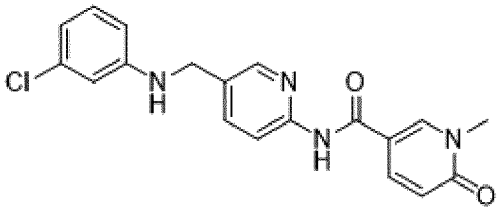
Суспензию 1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамида (0,243 г, 1,6

ммоль), 2-хлор-5-((3-хлорфенокси)метил)пиридина (0,202 г, 0,8 ммоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладия(0) (0,073 г, 0,08 ммоль), 4,5-*бис*(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантена (0,046 г, 0,08 ммоль) и карбоната цезия (0,522 г, 1,6 ммоль) в 1,4-диоксане (6 мл) перемешивали при 90 ° С в течение 3 ч в атмосфере аргона. Смесь экстрагировали этилацетатом (100 мл х 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (100 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, дихлорметан/метанол=50/1) с получением *N*-(5-((3-хлорфенокси)метил)пиридин-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамида (0,0565 г, 0,15 ммоль, 19,2%) в виде розового твердого вещества. ^{1}H ЯМР (500 МГц, Диметилсульфоксид-d_6) δ 10,65 (с, 1H), 8,69 (д, *J*=2,5 Гц, 1H), 8,47 (д, *J*=1,5 Гц, 1H), 8,17 (д, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,99 (дд, *J*=9,5, 2,5 Гц, 1H), 7,91 (дд, *J*=8,5, 2,0 Гц, 1H), 7,33 (т, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,14 (т, *J*=1,8 Гц, 1H), 7,03 - 7,00 (м, 2H), 6,44 (д, *J*=9,5 Гц, 1H), 5,14 (с, 2H), 3,51 (с, 3H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 370,1 $[M+H]^+$.

Пример 173. Получение *N*-(5-((3-хлорфениламино)метил)пиридин-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамида (173)



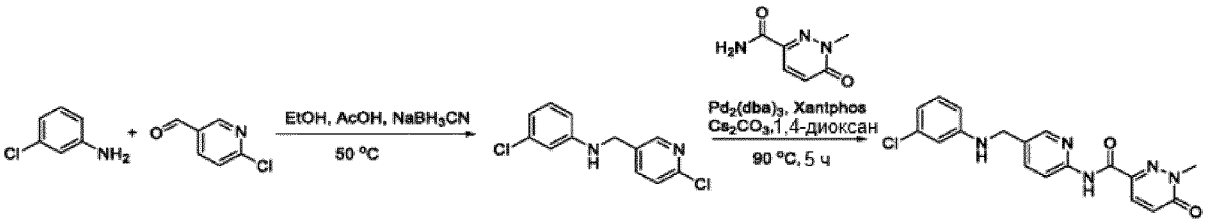
Стадия 1: Получение *N*-(5-((3-хлорфениламино)метил)пиридин-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамида



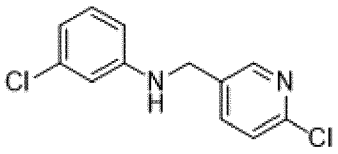
К раствору 3-хлор-*N*-((6-хлорпиридин-3-ил)метил)анилина (0,130 г, 0,51 ммоль) в безводном 1,4-диоксане (15 мл) при комнатной температуре прибавляли 1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамида (0,078 г, 0,51 ммоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладия(0) (24 мг, 0,03 ммоль), 4,5-*бис*(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантена (0,030 г, 0,05 ммоль) и карбоната цезия (0,251 г, 0,77 ммоль) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при 90°С в течение 5 ч, охлаждали до комнатной температуры и разбавляли водой (100 мл). Водный слой экстрагировали этилацетатом (80 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный образец растворяли в минимальном количестве *N, N*-диметилформамида и очищали препаративной ВЭЖХ (колонка Boston C18 21*250 мм 10 мкм. Подвижная фаза

представляла собой ацетонитрил/10 мМ раствор ацетата аммония) с получением *N*-(5-((3-хлорфениламино)метил)пиридин-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамида (0,127 г, 0,34 ммоль, 67%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, Диметилсульфоксид-d_6) δ 10,54 (с, 1H), 8,67 (д, *J*=2,4 Гц, 1H), 8,36 (д, *J*=1,6 Гц, 1H), 8,09 (д, *J*=8,8 Гц, 1H), 7,98 (дд, J_1=2,8 Гц, J_2=9,6 Гц, 1H), 7,78 (дд, J_1=2,0 Гц, J_2=8,4 Гц, 1H), 7,06 (т, *J*=8,0 Гц, 1H), 6,61 (т, *J*=2,0 Гц, 1H), 6,57-6,52 (м, 3H), 6,43 (д, *J*=9,6 Гц, 1H), 4,27 (д, *J*=5,6 Гц, 2H), 3,50 (с, 3H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 369,1 $[M+H]^+$.

Пример 174. Получение *N*-(5-((3-хлорфениламино)метил)пиридин-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоксамида (174)

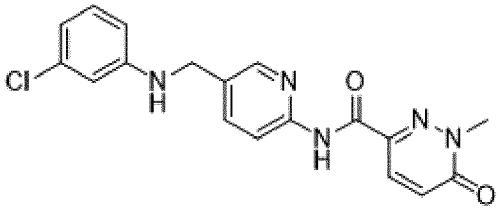


Стадия 1: Получение 3-хлор-*N*-((6-хлорпиридин-3-ил)метил)анилина



К раствору 3-хлоранилина (3,0 г, 23,5 ммоль) в этаноле (60 мл) при комнатной температуре прибавляли 6-хлорникотинальдегид (3,33 г, 23,5 ммоль), уксусную кислоту (0,141 г, 2,35 ммоль) и цианоборогидрид натрия (4,43 г, 70,55 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 5 ч до того, как ее охлаждали до комнатной температуры и разбавляли водой (200 мл). Водный слой экстрагировали этилацетатом (100 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (200 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (силикагель, петролейный эфир/этилацетат=1/1) с получением 3-хлор-*N*-((6-хлорпиридин-3-ил)метил)анилина (4,5 г, 17,8 ммоль, 75%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: 254,1 $[M+H]^+$.

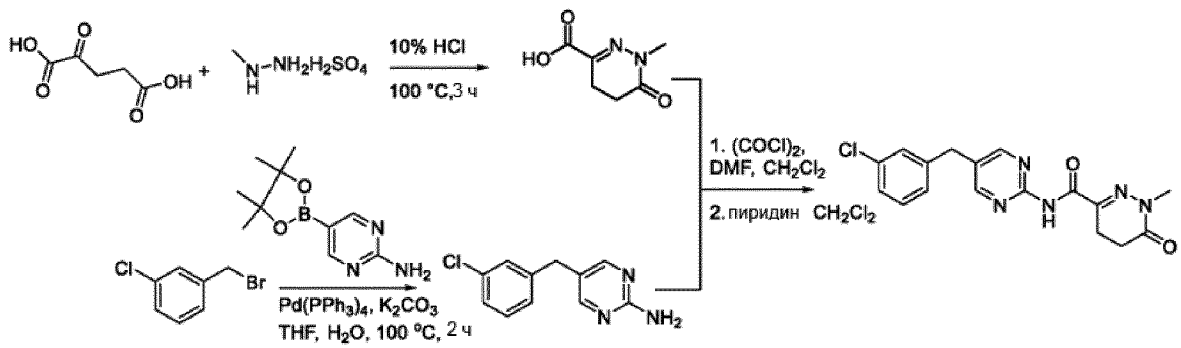
Стадия 2: Получение *N*-(5-((3-хлорфениламино)метил)пиридин-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоксамида



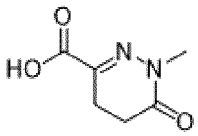
К раствору 3-хлор-*N*-((6-хлорпиридин-3-ил)метил)анилина (0,100 г, 0,40 ммоль) в безводном 1,4-диоксане (12 мл) при комнатной температуре прибавляли 1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоксамид (0,061 г, 0,40 ммоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (0,018 г, 0,02 ммоль), 4,5-*бис*(дифенилфосфино)-

9,9-диметилксантен (0,024,0 г, 0,04 ммоль) и карбонат цезия (0,194 г, 0,60 ммоль) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 5 ч до того, как ее охлаждали до комнатной температуры и разбавляли водой (100 мл). Водный слой экстрагировали этилацетатом (80 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный образец растворяли в минимальном количестве *N, N*-диметилформамида и очищали препаративной ВЭЖХ (колонка Boston C18 21*250 мм 10 мкм. Подвижная фаза представляла собой ацетонитрил/10 мМ раствор ацетата аммония) с получением *N*-(5-((3-хлорфениламино)метил)пиридин-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоксамида (0,105 г, 0,28 ммоль, 71%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (500 МГц, Диметилсульфоксид-d_6) δ 8,38 (д, *J*=1,5 Гц, 1H), 8,12 (д, *J*=8,5 Гц, 1H), 7,95 (д, *J*=9,5 Гц, 1H), 7,84 (дд, J_1=2,5 Гц, J_2=8,5 Гц, 1H), 7,09-7,04 (м, 2H), 6,61-6,53 (м, 4H), 4,29 (д, *J*=5,5 Гц, 2H), 3,79 (с, 3H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 370,0 $[M+H]^+$.

Пример 175. Получение *N*-(5-(3-хлорбензил)пиримидин-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида (175)

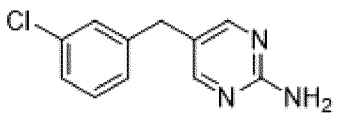


Стадия 1: Получение 1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоновой кислоты



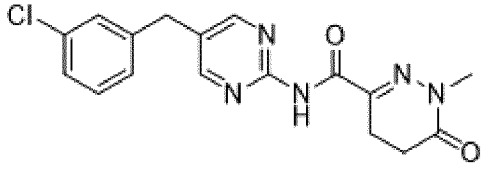
К раствору 2-оксопентандионовой кислоты (10 г, 68 ммоль) в 10% соляной кислоте (40 мл) тремя порциями прибавляли метилгидразин сульфат (9,8 г, 68 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 3 ч до того, как ее охлаждали до комнатной температуры и экстрагировали тетрагидрофураном (100 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл x 2), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенное твердое вещество промывали петролейным эфиром (20 мл) с получением 1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоновой кислоты в виде белого твердого вещества (5,6 г, 52,8%); ЖХМС (ИЭР) m/z: 157,1 $[M+H]^+$.

Стадия 2: Получение 5-(3-хлорбензил)пиримидин-2-амина



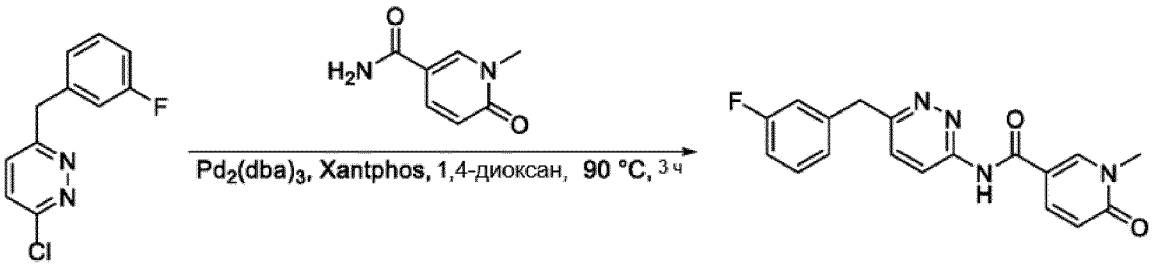
Суспензию карбоната калия (1,66 г, 12 ммоль), тетракис(трифенилфосфин)палладия(0) (0,277 г, 0,24 ммоль) в тетрагидрофуране (6 мл) и воде (6 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч. Затем прибавляли раствор 1-(бромметил)-3-хлорбензола (0,812 г, 4 ммоль) и 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиримидин-2-амина (0,972 г, 4,4 ммоль) в тетрагидрофуране (16 мл). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 2 ч до того, как ее охлаждали и фильтровали Фильтрат экстрагировали этилацетатом (50 мл x 2), промывали 1 *N* водным раствором хлористого водорода (30 мл x 2) и нейтрализовали водным раствором гидрокарбоната натрия. Полученный осадок отфильтровали и растворили в этилацетате (50 мл). Органический слой промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением 5-(3-хлорбензил)пиримидин-2-амина (6,00 г, 3,01 ммоль, 68,5%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: 220,1 $[M+H]^+$.

Стадия 3: Получение *N*-(5-(3-хлорбензил)пиримидин-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида

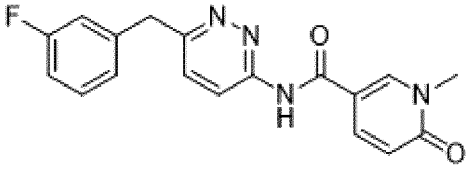


К раствору 1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоновой кислоты (0,120 г, 0,75 ммоль) в дихлорметане (20 мл) при 0°C по каплям прибавляли *N, N*-диметилформамид (1 капля) и оксалилхлорид (0,476 г, 3,75 ммоль). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры более 2 ч до того, как ее концентрировали. Неочищенное твердое вещество растворяла в дихлорметане (5 мл) и прибавляли к раствору 5-(3-хлорбензил)пиримидин-2-амина (0,197 г, 0,9 ммоль) в пиридине (3 мл) при 0 °C. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры более 2 ч. Реакционную смесь выливали в ледяную воду и экстрагировали этилацетатом (50 мл x 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (60 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный образец растворяли в минимальном количестве *N, N*-диметилформамиде и очищали препаративной ВЭЖХ (Sunfire prep C18 10 мкм OBD 19*250 мм; подвижная фаза: [вода (0,05% трифторуксусная кислота)-ацетонитрил]; B%: 60%-88%, 15 минут) с выходом *N*-(5-(3-хлорбензил)пиримидин-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида в виде белого твердого вещества (0,0656 г, 0,191 ммоль, 25,4%). ^{1}H ЯМР (500 МГц, Диметилсульфоксид-d_6) δ 10,08 (с, 1H), 8,66 (с, 2H), 7,41 (с, 1H), 7,35 (т, *J*=7,5 Гц, 1H), 7,30-7,26 (м, 2H), 3,97 (с, 2H), 3,33 (с, 3H), 2,82 (т, *J*=8,5 Гц, 2H), 2,51 (т, *J*=6,5 Гц, 2H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 358,1 $[M+H]^+$.

Пример 176. Получение *N*-(6-(3-фторбензил)пиридазин-3-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамида (176)

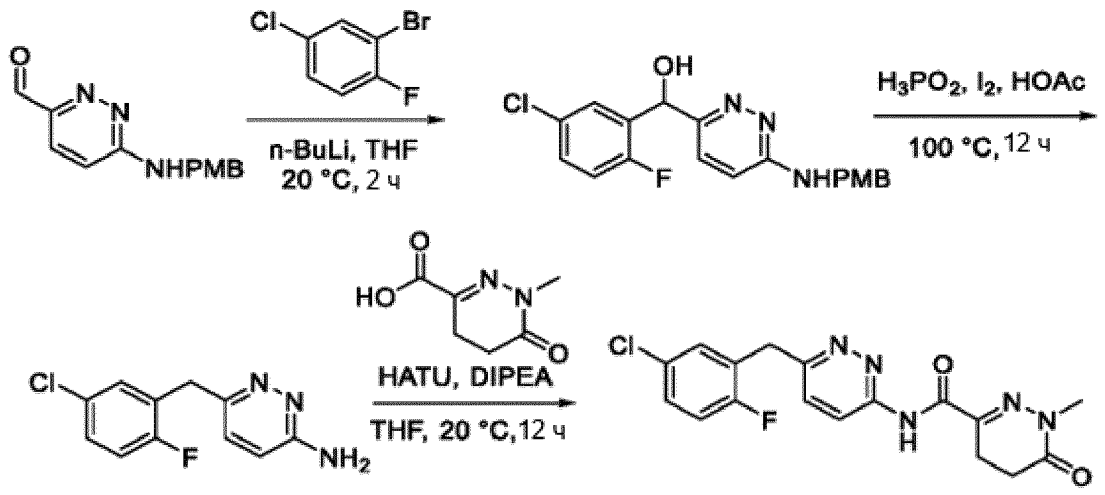


Стадия 1: Получение *N*-(6-(3-фторбензил)пиридазин-3-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамида

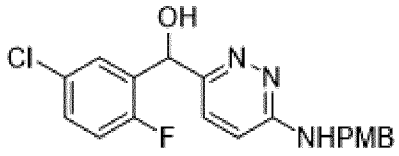


Смесь 3-хлор-6-(3-фторбензил)пиридазина (0,25 г, 1,13 ммоль), 1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамида (0,34 г, 2,25 ммоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладия(0) (0,10 г, 0,11 ммоль), XantPhos (0,10 г, 0,17 ммоль) и карбоната цезия (0,73 г, 2,25 ммоль) в 1,4-диоксане (10,0 мл) перемешивали в атмосфере азота при 90°C в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, и неочищенный образец растворяли в минимальном количестве *N, N*-диметилформамида и очищали препаративной ВЭЖХ (колонка Boston C18 21*250 мм 10 мкм; ацетонитрил/0,01% водная трифторуксусная кислота) с получением *N*-(6-(3-фторбензил)пиридазин-3-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамида (0,0686 г, 0,20 ммоль, 17,7%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (500 МГц, Диметилсульфоксид-d_6) δ 11,15 (с, 1H), 8,71 (д, *J*=2,5 Гц, 1H), 8,25 (д, *J*=9,1 Гц, 1H), 8,00 (дд, *J*=9,5, 2,5 Гц, 1H), 7,61 (д, *J*=9,5 Гц, 1H), 7,36 (дд, *J*=14,3, 8,0 Гц, 1H), 7,16 - 7,04 (м, 3H), 6,44 (д, *J*=9,5 Гц, 1H), 4,29 (с, 2H), 3,51 (с, 3H); ЖХМС (ИЭР) для m/z: 339,1 $[M+H]^+$.

Пример 177. Получение *N*-(6-(5-хлор-2-фторбензил)пиридазин-3-ил)-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида (177)

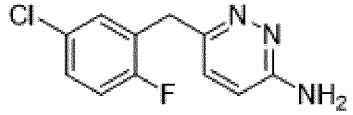


Стадия 1: Получение (5-хлор-2-фторфенил)(6-(4-метоксибензиламино)пиридазин-3-ил)метанола



К раствору 2-бром-4-хлор-1-фторбензола (1,03 г, 4,94 ммоль) в тетрагидрофуране (20 мл) при -78°C прибавляли n-бутиллитий (4,0 мл, 9,88 ммоль) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 2 ч до того, как по каплям прибавляли раствор 6-(4-метоксибензиламино)пиридазин-3-карбальдегида (0,800 г, 3,29 ммоль) в тетрагидрофуране (3 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение других 2 ч и нагревали до 20 °C. Водный раствор хлорида аммония прибавляли для гашения реакции, и летучие фракции удаляли при пониженном давлении. Водный слой экстрагировали дихлорметаном (50 мл x 2). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный образец очищали колоночной хроматографией (силикагель, петролейный эфир/этилацетат=от 4/1 до 1/1) с получением (5-хлор-2-фторфенил)(6-(4-метоксибензиламино)пиридазин-3-ил)метанола (0,330 г, 0,888 ммоль, 27%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: 374,0 $[M+H]^+$.

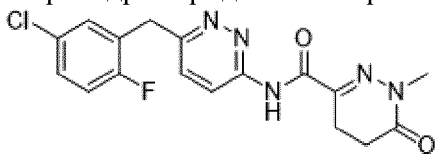
Стадия 2: Получение 6-(5-хлор-2-фторбензил)пиридазин-3-амина



К раствору (5-хлор-2-фторфенил)(6-(4-метоксибензиламино)пиридазин-3-ил)метанола (0,330 г, 0,885 ммоль) и гипофосфорной кислоты (0,973 г, 7,08 ммоль) в уксусной кислоты (4,0 мл) прибавляли иодид (0,337 г, 1,33 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 100°C и перемешивали в течение 20 ч. Реакционный раствор медленно добавляли к водному раствора гидрокарбоната натрия и экстрагировали дихлорметаном (50 мл x 2). Объединенные органические слои собирали, сушили над сульфатом натрия,

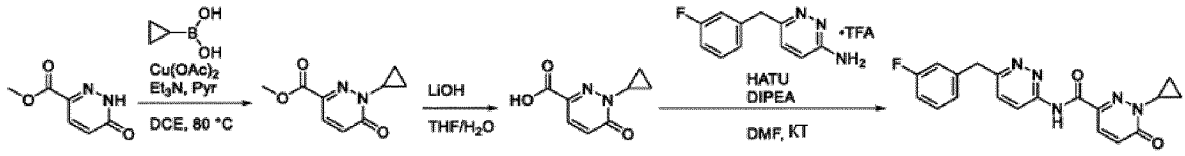
фильтровали и концентрировали с получением 6-(5-хлор-2-фторбензил)пиридазин-3-амина (0,160 г, неочищенный) в виде белого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР) m/z: 238,1 $[M+H]^+$.

Стадия 3: Получение *N*-(6-(5-хлор-2-фторбензил)пиридазин-3-ил)-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида

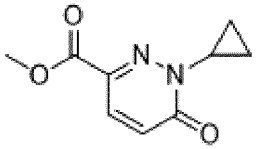


К раствору 1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоновой кислоты (0,100 г, 0,641 ммоль), *N, N*-диизопропилэтиламина (0,249 г, 1,92 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) при 20°C прибавляли 1-[*бис*(диметиламино)метилен]-*1H*-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиния 3-оксида гексафторфосфат (0,366 г, 0,962 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 20 минут до того, как прибавляли раствор 6-(5-хлор-2-фторбензил)пиридазин-3-амина (0,152 г, 0,641 ммоль) в тетрагидрофуране (1,0 мл). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 16 ч. Летучие фракции удаляли при пониженном давлении, и суспензию прибавляли к смеси дихлорметана (50 мл) и воды (50 мл). Органический слой собирали, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный образец растворяли в минимальном количестве *N, N*-диметилформамида и очищали препаративной ВЭЖХ (колонка Boston C18 21*250 мм 10 мкм; ацетонитрил/0,01% водная трифторуксусная кислота) с получением *N*-(6-(5-хлор-2-фторбензил)пиридазин-3-ил)-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида (0,0233 г, 0,0641 ммоль, 10%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, Диметилсульфоксид-d_6) δ 10,42 (с, 1 H), 8,25 (д, *J*=9,0 Гц, 1 H), 7,64 (д, *J*=9,0 Гц, 1 H), 7,47-7,49 (м, 1 H), 7,37-7,40 (м, 1 H), 7,24-7,28 (м, 1 H), 4,30 (с, 2 H), 3,38 (с, 3 H), 2,86 (т, *J*=8,5 Гц, 1 H), 2,52-2,55 (м, 2 H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 376,0 $[M+H]^+$.

Пример 178. Получение 1-циклопропил-*N*-{6-[(3-фторфенил)метил]пиридазин-3-ил}-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоксамида (178)



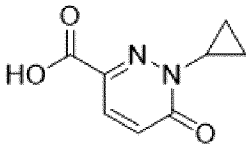
Стадия 1: Получение метил-1-циклопропил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоксилата



Объединяли метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоксилат (0,400 г, 2,59 ммоль) с циклопропилбороновой кислотой (0,444 г, 5,18 ммоль) и ацетатом меди (II) (0,940 г, 5,18 ммоль) и суспендировали в 1,2-дихлорэтане (8,63 мл). Прибавляли триэтиламин (1,43

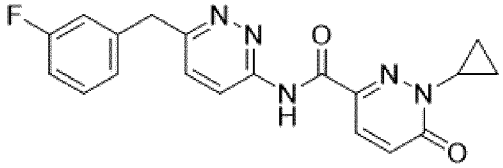
мл, 10,3 ммоль) и пиридин (1,04 мл, 12,9 ммоль). Реакционную смесь дегазировали с помощью вакуума и азота в течение 3 циклов. Перемешивали 16 ч при 80 °С. Охлаждали до комнатной температуры и погасили насыщенным водным раствором хлорида аммония (15 мл). Экстрагировали этилацетатом (3×15 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Реакционную смесь очищали колоночной хроматографией (элюирование 0-100% этилацетата/ смесью гексанов через колонку 24 г) с получением метил-1-циклопропил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоксилата в виде желтого твердого вещества (160 мг, 0,824 ммоль, 32%). ^{1}H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,01 (д, *J*=9,7 Гц, 1H), 7,13 (д, *J*=9,7 Гц, 1H), 4,36 (тд, *J*=7,5, 3,7 Гц, 1H), 4,14 (с, 3H), 1,48 - 1,36 (м, 2H), 1,36 - 1,22 (м, 2H)

Стадия 2: Получение 1-циклопропил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоновой кислоты



Растворяли метил-1-циклопропил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоксилатом (0,160 г, 0,8239 ммоль) в тетрагидрофуране (2,0 мл) и прибавляли гидрат гидроксида лития (0,103 г, 2,47 ммоль) и воду (1,0 мл). Перемешивали в течение 16 ч при комн. темп. Подкисляли 10%-ным раствором соляной кислоты (5 мл) и экстрагировали этилацетатом (15 мл), затем промывали солевым раствором (10 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением 1-циклопропил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоновой кислоты (83 мг, 0,461 ммоль, 56%) в виде желтого твердого вещества ^{1}H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-*d*) δ 7,90 (д, *J*=9,6 Гц, 1H), 7,03 (д, *J*=9,7 Гц, 1H), 4,30 - 4,14 (м, 1H), 1,27 - 1,00 (м, 4H).

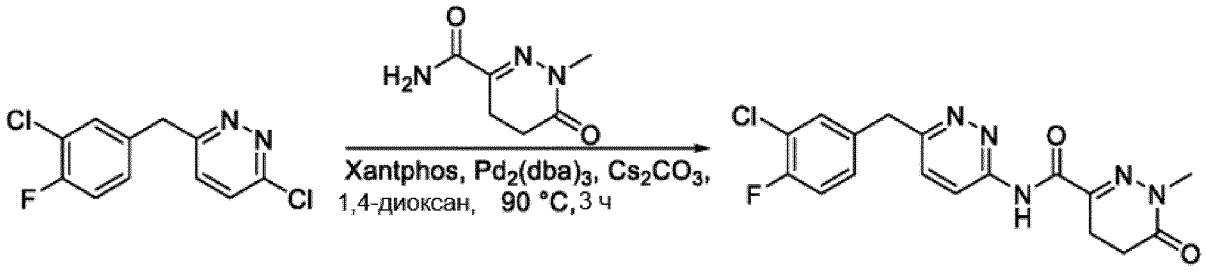
Стадия 3: Получение 1-циклопропил-*N*-{6-[(3-фторфенил)метил]пиридазин-3-ил}-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоксамида



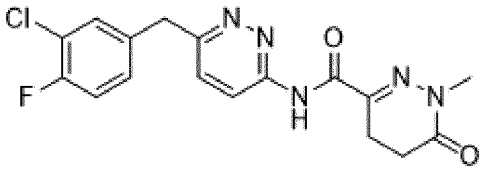
Растворяли 6-[(3-фторфенил)метил]пиридазин-3-амин; трифторуксусную кислоту (0,146 г, 0,4606 ммоль) в *N, N'*-диметилформамиде (1,53 мл) и прибавляли 1-циклопропил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоновую кислоту (0,083 г, 0,4606 ммоль) и [*бис*(диметиламино)метилиден]({3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-3-ил})оксидания; тетрафторборат (0,148 г, 0,4606 ммоль). Осторожно прибавляли этил*бис*(пропан-2-ил)амин (239 мкл, 1,38 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Разбавляли этилацетатом (15 мл) и промывали 3 раза водой (10 мл), затем один раз солевым раствором (15 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Реакционную смесь очищали колоночной

хроматографией (элюирование 0-100% этилацетата/ смесью гексанов через колонку 24 г) с получением 1-циклопропил-*N*-{6-[(3-фторфенил)метил]пиридазин-3-ил}-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоксамида в виде бежевого воскообразного твердого вещества (40 мг, 0,109 ммоль, 24%). ^{1}H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-*d*) δ 9,73 (с, 1H), 8,47 (д, *J*=9,1 Гц, 1H), 8,01 (д, *J*=9,7 Гц, 1H), 7,36 (д, *J*=9,2 Гц, 1H), 7,34 - 7,26 (м, 2H), 7,16 - 6,90 (м, 4H), 4,34 (с, 2H), 4,16 (д, *J*=7,2 Гц, 1H), 1,31 - 1,08 (м, 4H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 366,3 $[M+H]^+$.

Пример 179. Получение *N*-(6-(3-хлор-4-фторбензил)пиридазин-3-ил)-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида (179)

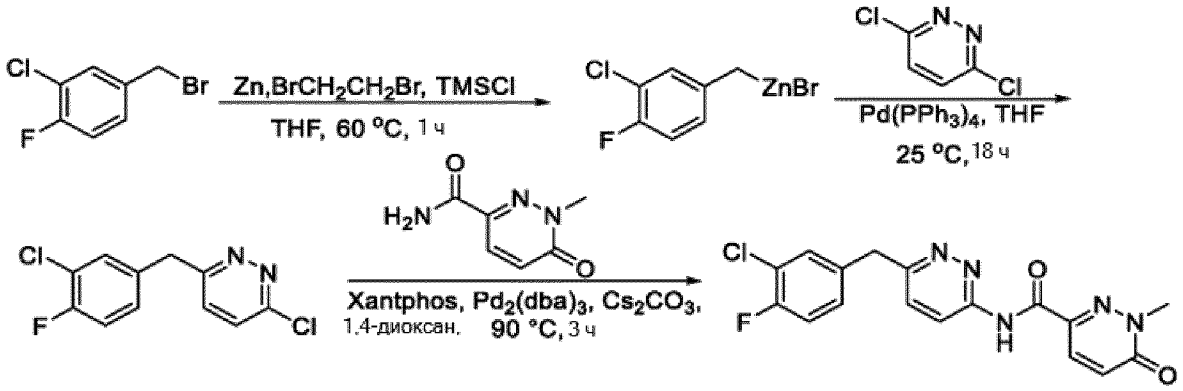


Стадия 1: Получение *N*-(6-(3-хлор-4-фторбензил)пиридазин-3-ил)-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида

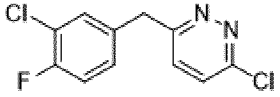


Смесь 3-хлор-6-(3-хлор-4-фторбензил)пиридазина (103 мг, 0,40 ммоль), 1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоксамида (122 мг, 0,80 ммоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладия(0) (35 мг, 0,04 ммоль), 4,5-*бис*(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантена (35 мг, 0,06 ммоль) и карбоната цезия (261 мг, 0,80 ммоль) в сухом 1,4-диоксане (4 мл) перемешивали при 90°C в течение 3 ч в атмосфере аргона. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и смесь разбавляли этилацетатом (50 мл). Объединенные органические слои промывали водой (25 мл) и солевым раствором (25 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток сначала очищали колоночной хроматографией (силикагель, этилацетат/петролейный эфир=2/1) и препаративной ВЭЖХ (Sunfire prep C18 10 мкм OBD 19*250 мм; подвижная фаза: [вода (0,05% трифторуксусная кислота)-ацетонитрил]; B%: 60%-88%, 15 минут) с получением *N*-(6-(3-хлор-4-фторбензил)пиридазин-3-ил)-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида (36 мг, 0,096 ммоль, 24,0%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (500 МГц, Диметилсульфоксид-d_6) δ 10,43 (с, 1H), 8,25 (д, *J*=9,1 Гц, 1H), 7,67 (д, *J*=9,1 Гц, 1H), 7,56 (дд, *J*=7,2, 2,0 Гц, 1H), 7,33 (дд, *J*=21,6, 5,7 Гц, 2H), 4,27 (с, 2H), 3,38 (с, 3H), 2,85 (т, *J*=8,5 Гц, 2H), 2,54 (д, *J*=8,5 Гц, 2H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 376,0 $[M+H]^+$.

Пример 180. Получение *N*-(6-(3-хлор-4-фторбензил)пиридазин-3-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоксамида (180)

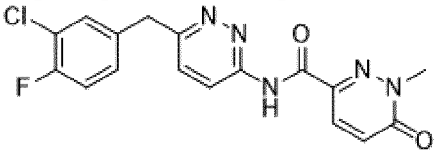


Стадия 1: Получение 3-хлор-6-(3-хлор-4-фторбензил)пиридазина



В двухгорлую колбу, оборудованную магнитной мешалкой и конденсатором, загружали хлорид лития (535 мг, 12,75 ммоль). Колбу нагревали тепловым пистолетом (400 °C) в течение 10 минут в высоком вакууме. После охлаждения до 25°C колбу продували аргоном (3 раза) перед тем, как прибавляли активированную цинковую пыль (1815 мг, 12,75 ммоль), а затем тетрагидрофуран (10 мл). Раствор 1,2-дибромэтана (0,14 мл,1,57 ммоль) в тетрагидрофуране (1 мл) по каплям прибавляли в течение 5 минут. Реакционную смесь нагревали до 60°C в течение 5 минут. После охлаждения до 25°C по каплям прибавляли раствор триметилсилилхлорида (0,2 мл, 2,32 ммоль) в тетрагидрофуране (1 мл) прибавляли более 5 минут. Реакционный раствор нагревали до 60°C в течение 30 минут до того, как прибавляли раствор 4-(бромметил)-2-хлор-1-фторбензола (2,17 г, 9,80 ммоль) в тетрагидрофуране (3 мл) по каплям прибавляли более 20 минут. Полученный раствор перемешивали при 60°C в течение 1 ч до того, как ее охлаждали до комнатной температуры и по каплям прибавляли к раствору 3,6-дихлорпиридазина (906 мг, 6,13 ммоль) и тетрафенилпалладия (304 мг, 0,29 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) более 5 минут. Реакционную смесь перемешивали при 23°C в течение 18 ч. Реакционную смесь погасили насыщенным водным раствором хлорида аммония (25 мл). Водный слой экстрагировали этилацетатом (25 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (25 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, этилацетат/петролейный эфир=1/1) с получением 3-хлор-6-(3-хлор-4-фторбензил)пиридазина (650 мг, 2,54 ммоль, 41,4%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: 257,0 $[M+H]^+$.

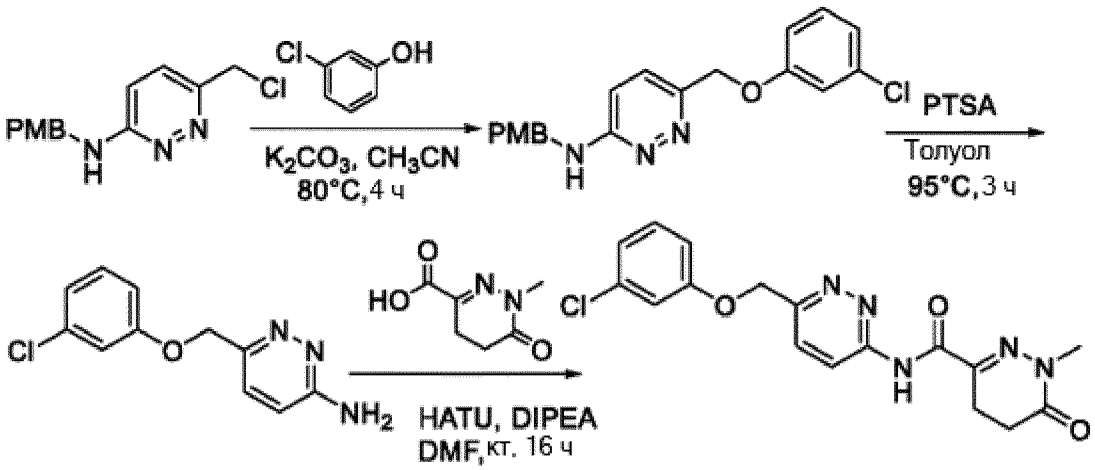
Стадия 2: Получение *N*-(6-(3-хлор-4-фторбензил)пиридазин-3-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоксамида



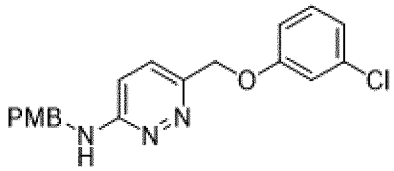
Смесь 3-хлор-6-(3-хлор-4-фторбензил)пиридазина (103 мг, 0,40 ммоль), 1-метил-6-

оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоксамида (122 мг, 0,80 ммоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладия(0) (35 мг, 0,04 ммоль), 4,5-*бис*(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантена (35 мг, 0,06 ммоль) и карбоната цезия (261 мг, 0,80 ммоль) в сухом 1,4-диоксане (4 мл) перемешивали при 90°C в течение 3 ч в атмосфере аргона. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли этилацетатом (50 мл). Объединенные органические слои промывали водой (25 мл) и солевым раствором (25 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток сначала очищали колоночной хроматографией (силикагель, этилацетат/петролейный эфир=2/1) и препаративной ВЭЖХ (Sunfire prep C18 10 мкм OBD 19*250 мм; подвижная фаза: [вода (0,05% трифторуксусная кислота)-ацетонитрил]; B%: 60%-88%, 15 минут) с получением *N*-(6-(3-хлор-4-фторбензил)пиридазин-3-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоксамида (35 мг, 0,094 ммоль, 23,5%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (500 МГц, Диметилсульфоксид-d_6) δ 10,89 (с, 1H), 8,30 (д, *J*=9,1 Гц, 1H), 7,95 (д, *J*=9,7 Гц, 1H), 7,70 (д, *J*=9,1 Гц, 1H), 7,57 (дд, *J*=7,2, 1,8 Гц, 1H), 7,44 - 7,25 (м, 2H), 7,09 (д, *J*=9,7 Гц, 1H), 4,29 (с, 2H), 3,81 (с, 3H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 374,1 $[M+H]^+$.

Пример 181. Получение *N*-(6-((3-хлорфенокси)метил)пиридазин-3-ил)-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида (181)



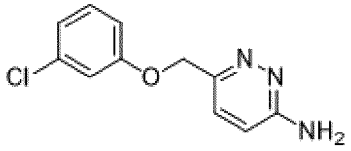
Стадия 1: Получение 6-((3-хлорфенокси)метил)-*N*-(4-метоксибензил)пиридазин-3-амина



Смесь 6-(хлорметил)-*N*-(4-метоксибензил)пиридазин-3-амина (0,58 г, 2,2 ммоль), 3-хлорфенола (0,28 г, 2,2 ммоль) и карбоната калия (0,6 г, 4,4 ммоль) в ацетонитриле (45 мл) перемешивали при 80°C в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрировали, и данный остаток разбавляли смесью этилацетата/вода (20 мл/20 мл) и экстрагировали этилацетатом (25 мл x 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (25 мл),

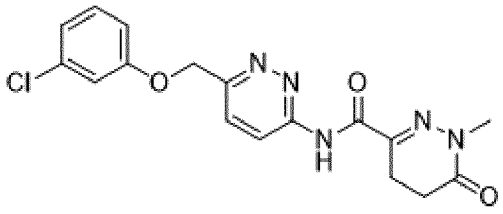
сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали Combi-Flash (Biotage, 40 г силикагель, элюировали метанолом/этилацетатом=1/20 в петролейном эфире от 40% до 50%) с получением 6-((3-хлорфенокси)метил)-*N*-(4-метоксибензил)пиридазин-3-амина (0,33 г, 0,93 ммоль, 42,3%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: 356,1 $[M+H]^+$.

Стадия 2: Получение 6-((3-хлорфенокси)метил)пиридазин-3-амина



К раствору 6-((3-хлорфенокси)метил)-*N*-(4-метоксибензил)пиридазин-3-амина (0,3 г, 0,84 ммоль) в сухом толуоле (20 мл) прибавляли п-толуолсульфоновую кислоту (0,58 г, 3,38 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 95°C в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали. Остаток разбавляли этилацетатом/водой (20 мл/20 мл), нейтрализовали водным раствором гидрокарбоната натрия и дважды экстрагировали этилацетатом (25 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (25 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали Combi-Flash (Biotage, 25 г силикагеля, элюировали метанолом/дихлорметаном (1:10, содержащими 0,5% 7N аммиаком в метаноле) в дихлорметане от 40% до 50%) с выходом 6-((3-хлорфенокси)метил)пиридазин-3-амина (0,15 г, 0,64 ммоль, 75,7%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: 236,1 $[M+H]^+$.

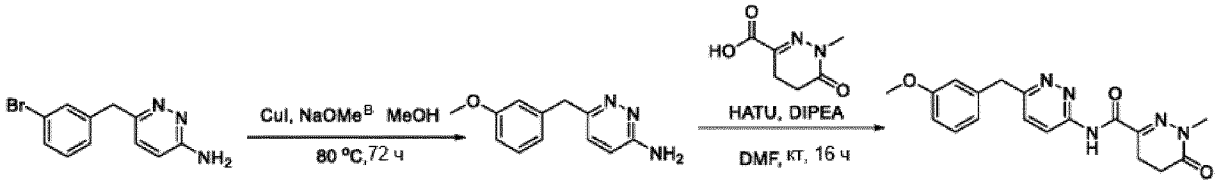
Стадия 3: Получение *N*-(6-((3-хлорфенокси)метил)пиридазин-3-ил)-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида



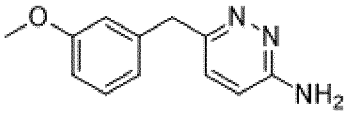
К раствору 1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоновой кислоты (0,044 г, 0,28 ммоль), 1-[*бис*(диметиламино)метилен]-*1H*-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиния 3-оксида гексафторфосфата (0,117 г, 0,31 ммоль) в *N, N*-диметилформамиде (8 мл) при комнатной температуре по каплям прибавляли *N, N*-диизопропилэтиламин (0,067 г, 0,52 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 20 мин и одной порцией прибавляли 6-((3-хлорфенокси)метил)пиридазин-3-амин (0,060 г, 0,26 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом/водой (20 мл/20 мл), отделяли, и водный слой экстрагировали этилацетатом (20 мл x 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (30 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный образец растворяли в минимальном количестве *N, N*-диметилформамида и очищали препаративной ВЭЖХ (колонка Boston C18 21*250 мм 10 мкм. Подвижная фаза представляла собой

ацетонитрил/10 мМ раствор ацетата аммония) с получением *N*-(6-((3-хлорфенокси)метил)пиридазин-3-ил)-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида (0,030 г, 0,08 ммоль, 31,5%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (500 МГц, Диметилсульфоксид-d_6) δ 10,58 (с, 1H), 8,38 (д, 1H, *J*=9 Гц), 7,90 (д, 1H, *J*=9,5 Гц), 7,35 (т, 1H, *J*=8 Гц), 7,17-7,21 (м, 1H), 7,01-7,08 (м, 2H), 5,40 (с, 2H), 3,39 (с, 3H), 2,87 (т, 2H, *J*=8,5 Гц), 2,55 (т, 2H, *J*=8,5 Гц); ЖХМС (ИЭР) m/z: 374,1 $[M+H]^+$.

Пример 182. Получение *N*-(6-(3-метоксибензил)пиридазин-3-ил)-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида (182)

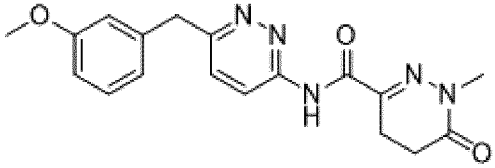


Стадия 1: Получение 6-(3-метоксибензил)пиридазин-3-амина



Смесь 6-(3-бромбензил)пиридазин-3-амина (0,264 г, 1,0 ммоль) и иодида меди (I) (0,095 г, 0,5 ммоль) в метоксиде натрия (5 мл, метанол) перемешивали при 80°C в течение 72 ч в герметично закрытой пробирке. Прибавляли воду (30 мл), чтобы погасить реакционную смесь. Водный слой экстрагировали этилацетатом (50 мл x 3). Объединенные органические слои сушили сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали с помощью препаративной ТСХ (дихлорметан/аммиак в метаноле (7N)=15/1) с получением 6-(3-метоксибензил)пиридазин-3-амина (0,086 г, 0,60 ммоль, 40%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: 216,1 $[M+H]^+$.

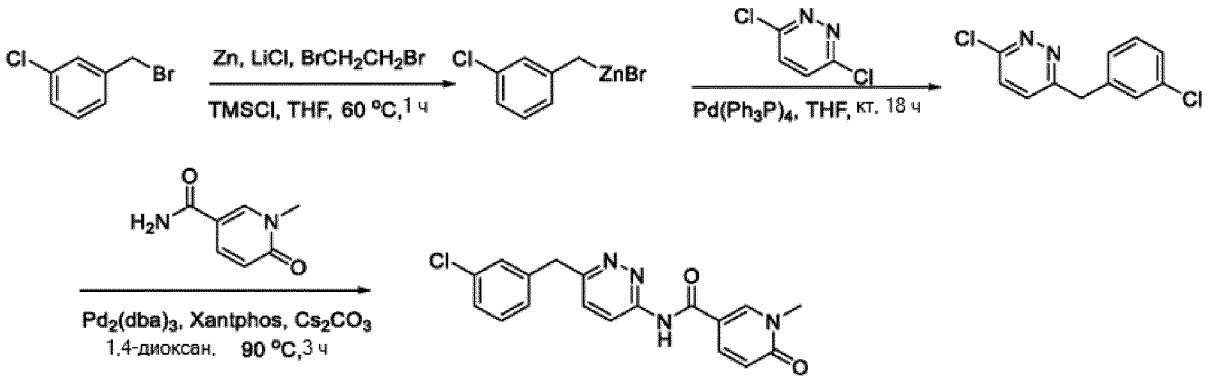
Стадия 2: Получение *N*-(6-(3-метоксибензил)пиридазин-3-ил)-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида



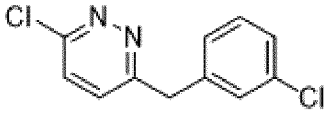
К раствору 1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоновой кислоты (0,071 г, 0,45 ммоль) и 1-[*бис*(диметиламино)метилен]-*1H*-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиния 3-оксида гексафторфосфата (0,171 г, 0,45 ммоль) в *N, N*-диметилформамиде (3 мл) прибавляли *N, N*-диизопропилэтиламин (0,116 г, 0,9 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут до того, как прибавляли 6-(3-метоксибензил)пиридазин-3-амин (0,064 г, 0,3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч, ее разбавляли этилацетатом (80 мл). Органический слой промывали солевым раствором (40 мл x 3). Объединенные органические слои сушили сульфатом натрия, фильтровали и

концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ТСХ (дихлорметан/аммиак в метаноле (7N)=35/1) с получением *N*-(6-(3-метоксибензил)пиридазин-3-ил)-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида (0,0573 г, ммоль, 41%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, Диметилсульфоксид-d_6) δ 10,42 (с, 1H), 8,23 (д, *J*=9,0 Гц, 1H), 7,63 (д, *J*=9,0 Гц, 1H), 7,23 (т, *J*=8,0 Гц, 1H),6,88-6,89 (м, 1H), 6,85 (д, *J*=7,5 Гц, 1H), 6,80 (дд, J_1=2,0 Гц, J_2=8,0 Гц, 1H), 4,23 (с, 2H), 3,73 (с, 3H), 3,39 (с, 3H), 2,86 (т, *J*=7,5 Гц, 2H), 2,51-2,56 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 354,2 $[M+H]^+$.

Пример 183. Получение *N*-(6-(3-хлорбензил)пиридазин-3-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамида (183)



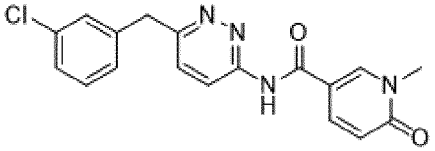
Стадия 1: Получение 3-хлор-6-(3-хлорбензил)пиридазина



В двухгорлую колбу, оборудованную магнитной мешалкой и конденсатором, загружали хлорид лития (1,07 г, 25,5 ммоль). Колбу нагревали тепловым пистолетом (400 °C) в течение 10 мин в высоком вакууме. Реакционный сосуд охлаждали до 25°C и продували аргоном (3 раза) и добавляли активированную цинковую пыль (1,63 г, 25,5 ммоль), а затем тетрагидрофуран (20 мл). Раствор 1,2-дибромэтана (0,27 мл, 3,13 ммоль) в тетрагидрофуране (2 мл) по каплям прибавляли более 5 мин, и реакционную смесь нагревали до 60 °C. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры до того, как раствор триметилсилилхлорида (0,40 мл, 4,63 ммоль) в тетрагидрофуране (2 мл) по каплям прибавляли более 5 мин прибавляли, и смесь нагревали до 60°C в течение 30 минут до того, как прибавляли раствор 1-(бромметил)-3-хлорбензола (4,00 г, 19,6 ммоль) в тетрагидрофуране (6 мл) прибавляли более 20 мин. Полученную смесь перемешивали при 60°C в течение 1 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры до того, как прибавляли раствор 3,6-дихлорпиридазина (1,82 г, 12,3 ммоль) и тетрафенилпалладия (0,710 г, 0,62 ммоль) в тетрагидрофуране (20 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония (50 мл)

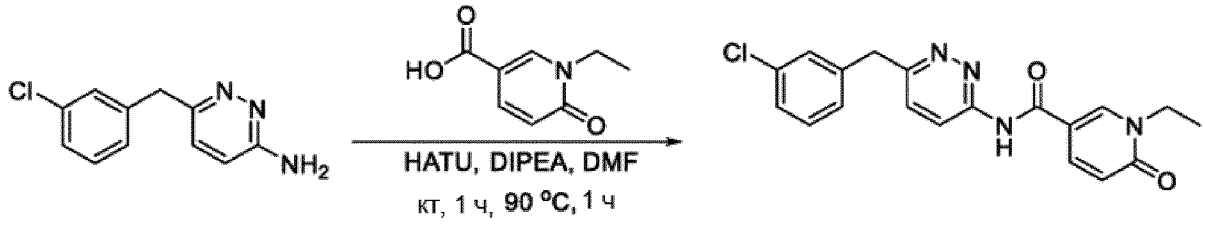
и экстрагировали этилацетатом (50 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, этилацетат/петролейный эфир=1/1) с получением 3-хлор-6-(3-хлорбензил)пиридазина (1,77 г, 7,44 ммоль, 60,5%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: 239,1 $[M+H]^+$.

Стадия 2: Получение *N*-(6-(3-хлорбензил)пиридазин-3-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамида

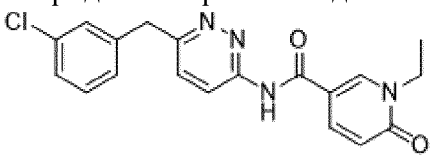


Смесь 3-хлор-6-(3-хлорбензил)пиридазина (0,050 г, 0,21 ммоль), 1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамида (0,064 г, 0,42 ммоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладия(0) (0,019 г, 0,021 ммоль), XantPhos (0,018 г, 0,0315 ммоль) и карбоната цезия (0,137 г, 0,42 ммоль) в сухом 1,4-диоксане (2 мл) перемешивали при 90°C в течение 3 ч в атмосфере аргона. Реакционный сосуд охлаждали до комнатной температуры и разбавляли этилацетатом (50 мл). Органический слой промывали водой (25 мл) и солевым раствором (25 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, 100% этилацетат) с выходом *N*-(6-(3-хлорбензил)пиридазин-3-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамида (0,020 г, 0,056 ммоль, 26,9%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (500 МГц, Диметилсульфоксид-d_6) δ 11,16 (с, 1H), 8,72 (с, 1H), 8,26 (д, *J*=9,1 Гц, 1H), 8,00 (дд, *J*=9,5, 1,4 Гц, 1H), 7,64 (д, *J*=9,1 Гц, 1H), 7,43 - 7,19 (м, 4H), 6,45 (д, *J*=9,5 Гц, 1H), 4,28 (с, 2H), 3,51 (с, 3H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 355,1 $[M+H]^+$.

Пример 184. Получение *N*-(6-(3-хлорбензил)пиридазин-3-ил)-1-этил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамида (184)



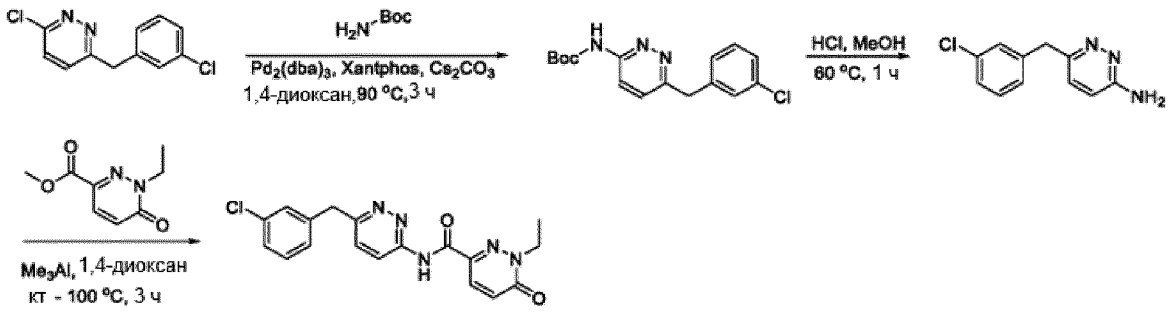
Стадия 1: Получение *N*-(6-(3-хлорбензил)пиридазин-3-ил)-1-этил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамида



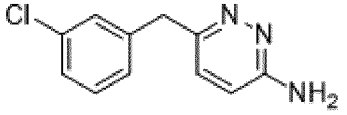
Смесь 6-(3-хлорбензил)пиридазин-3-амина (0,066 г, 0,30 ммоль), 1-этил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (0,066 г, 0,39 ммоль), 1-

[*бис*(диметиламино)метилен]-*1H*-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиния 3-оксида гексафторфосфата (0,150 г, 0,39 ммоль) и *N, N*-диизопропилэтиламина (0,120 г, 0,90 ммоль) в *N, N*-диметилформамиде (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, а затем при 90°С в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и очищали непосредственно препаративной ВЭЖХ (колонка: Sunfire prep C18 10 мкм OBD 19*250 мм; подвижная фаза: [вода (0,05% трифторуксусная кислота)-ацетонитрил]; B%: 60%-88%, 15 минут) с выходом *N*-(6-(3-хлорбензил)пиридазин-3-ил)-1-этил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамида (0,040 г, 0,11 ммоль, 36,2%) в виде белого твердого вещества. ^{1}Н ЯМР (500 МГц, Диметилсульфоксид-d_6) δ 11,23 (с, 1Н), 8,70 (д, *J*=2,5 Гц, 1Н), 8,27 (д, *J*=9,2 Гц, 1Н), 7,96 (дд, *J*=9,5, 2,6 Гц, 1Н), 7,64 (д, *J*=9,2 Гц, 1Н), 7,32 (ддд, *J*=42,1, 18,9, 8,9 Гц, 4Н), 6,45 (д, *J*=9,5 Гц, 1Н), 4,28 (с, 2Н), 3,99 (к, *J*=7,1 Гц, 2Н), 1,29 (т, *J*=7,1 Гц, 3Н); ЖХМС (ИЭР) m/z: 369,1 $[M+H]^+$.

Пример 185. Получение *N*-(6-(3-хлорбензил)пиридазин-3-ил)-1-этил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоксамида (185)



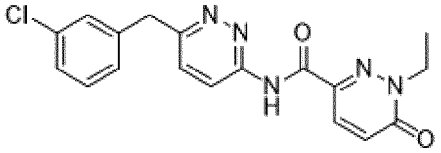
Стадия 1: Получение 6-(3-хлорбензил)пиридазин-3-амина



Смесь 3-хлор-6-(3-хлорбензил)пиридазина (1,50 г, 6,30 ммоль),трет-бутилкарбамата (1,48 г, 12,6 ммоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладия(0) (0,577 г, 0,63 ммоль), XantPhos (0,547 г, 0,95 ммоль) и карбоната цезия (4,46 г, 12,61 ммоль) в сухом 1,4-диоксане (50 мл) перемешивали при 90°С в течение 3 ч в атмосфере аргона. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и смесь разбавляли этилацетатом (300 мл). Органический слой промывали водой (100 мл) и солевым раствором (100 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток помещали в метанол (30 мл) и прибавляли соляную кислоту (3 *M* в метаноле, 30 мл). Смесь перемешивали при 60°С в течение 1 ч, затем охлаждали до комнатной температуры и концентрировали *в вакууме*. Неочищенный остаток разбавляли этилацетатом (200 мл) и промывали 0,5 *N* соляной кислотой (50 мл х 3). pH объединенных водных слоев доводили до pH= 8 с помощью твердого карбоната калия и экстрагировали этилацетатом (50 мл х 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением 6-(3-

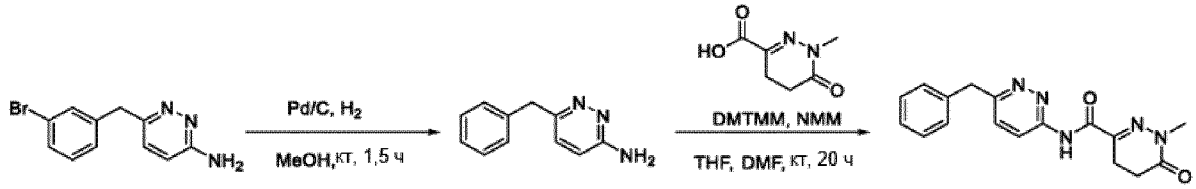
хлорбензил)пиридазин-3-амина (0,750 г, 3,42 ммоль, 54,4%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком. ЖХМС (ИЭР) m/z: 220,1 $[M+H]^+$.

Стадия 2: Получение *N*-(6-(3-хлорбензил)пиридазин-3-ил)-1-этил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоксамида

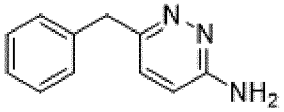


К раствору 6-(3-хлорбензил)пиридазин-3-амина (0,180 г, 0,82 ммоль) в сухом 1,4-диоксана (2 мл) по каплям прибавляли триметилалюминий (0,40 мл, 0,80 ммоль, 2 М в толуоле) в атмосфере аргона. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч до того, как по каплям прибавляли раствор метил-1-этил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоксилата (0,036 г, 0,2 ммоль) в сухом 1,4-диоксане (1 мл) к вышеуказанному раствору. Смесь перемешивали при 100°C в течение 3 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь гасили 0,5 *N* соляной кислотой (25 мл) и этилацетатом (50 мл). Органический слой промывали 0,5 N соляной кислотой (25 мл x 2) и солевым раствором (25 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, этилацетат/петролейный эфир=2/1) с получением *N*-(6-(3-хлорбензил)пиридазин-3-ил)-1-этил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоксамида (30 мг, 0,081 ммоль, 40,7%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (500 МГц, Диметилсульфоксид-d_6) δ 10,93 (с, 1H), 8,30 (д, *J*=9,1 Гц, 1H), 7,93 (д, *J*=9,7 Гц, 1H), 7,70 (д, *J*=9,1 Гц, 1H), 7,45 - 7,20 (м, 4H), 7,08 (д, *J*=9,7 Гц, 1H), 4,30 (с, 2H), 4,25 - 4,16 (м, 2H), 1,37 (т, *J*=7,1 Гц, 3H). ЖХМС (ИЭР) m/z: 370,0 $[M+H]^+$.

Пример 186. Получение *N*-(6-бензилпиридазин-3-ил)-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида (186)



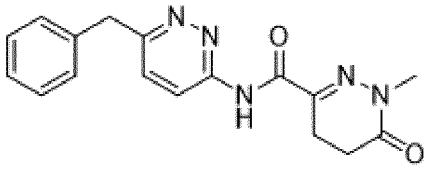
Стадия 1: Получение 6-бензилпиридазин-3-амина



К раствору 6-(3-бромбензил)пиридазин-3-амина (0,264 г, 1 ммоль) в метаноле (30 мл) прибавляли палладий на угле (0,106 мг, 0,5 ммоль) под давлением балонного водорода при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч до того, как ее фильтровали через Celite® и промывали метанолом (30 мл). Фильтрат концентрировали с получением 6-бензилпиридазин-3-амина (0,260 г, неочищенный) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: 186,2 $[M+H]^+$.

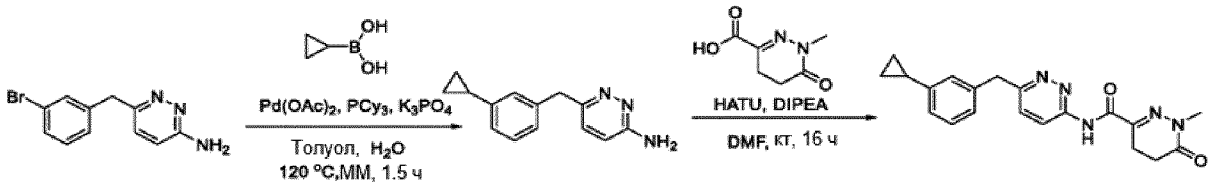
Стадия 2: Получение *N*-(6-бензилпиридазин-3-ил)-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-

тетрагидропиридазин-3-карбоксамида

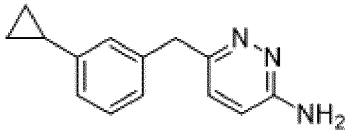


К раствору 6-бензилпиридазин-3-амина (0,130 г неочищенный, 0,5 ммоль), 1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоновой кислоты (0,094 г, 0,6 ммоль) и *N*-метилморфолина (0,152 г, 1,5 ммоль) в тетрагидрофуране (15 мл) и *N, N*-диметилформамида (15 мл) прибавляли 4-(4,6-диметокси-1,3,5-триазин-2-ил)-4-метилморфолиния хлорид (0,147 г, 0,5 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере аргона. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч до того, как ее разбавляли этилацетатом (100 мл) и разбавляли солевым раствором (50 мл x 3). Органические слои сушили сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали препаративной ТСХ (дихлорметан: аммиак в метаноле (7 *N*)= 35/1) с получением *N*-(6-бензилпиридазин-3-ил)-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида в виде белого твердого вещества (0,080 г, 0,245 ммоль, 49%). ^{1}H ЯМР (500 МГц, Диметилсульфоксид-d_6) δ 10,42 (с, 1H), 8,24 (д, *J*=9,5 Гц, 1H), 7,63 (д, *J*=9,5 Гц, 1H), 7,29-7,34 (м, 4H), 7,23 (т, *J*=7Гц, 1H), 4,27 (с, *2*H), 3,39 (с, 3H), 2,85 (т, *J*=8,5 Гц, 2H), 2,46-2,56 (м, 2H). ЖХМС (ИЭР) m/z: 324,2 $[M+H]^+$.

Пример 187. Получение *N*-(6-(3-циклопропилбензил)пиридазин-3-ил)-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида (187)



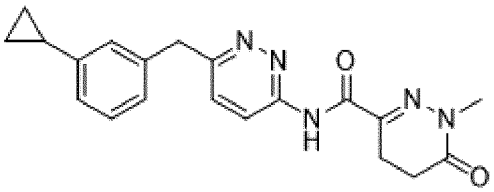
Стадия 1: Получение 6-(3-циклопропилбензил)пиридазин-3-амина



К раствору 6-(3-бромбензил)пиридазин-3-амина (0,264 г, 1 ммоль), циклопропилбороновой кислоты (0,258 г, 3 ммоль), трициклогексилфосфата тетрафторбората (0,037 г, 0,1 ммоль) и фосфата калия (0,424 г, 2 ммоль) в толуоле (8 мл) и воде (2 мл) прибавляли ацетат паладия (II) (0,023 г, 0,1 ммоль) в атмосфере аргона. Смесь перемешивали при 120°C в течение 1,5 ч в микроволновом реакторе. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли этилацетатом (100 мл). Органический слой промывали водой (30 мл x 2), сушили сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный образец очищали колоночной хроматографией (дихлорметан/аммиак в метаноле (7 *N*)=20/1) с получением *N*-(6-(3-циклопропилбензил)пиридазин-3-ил)-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-

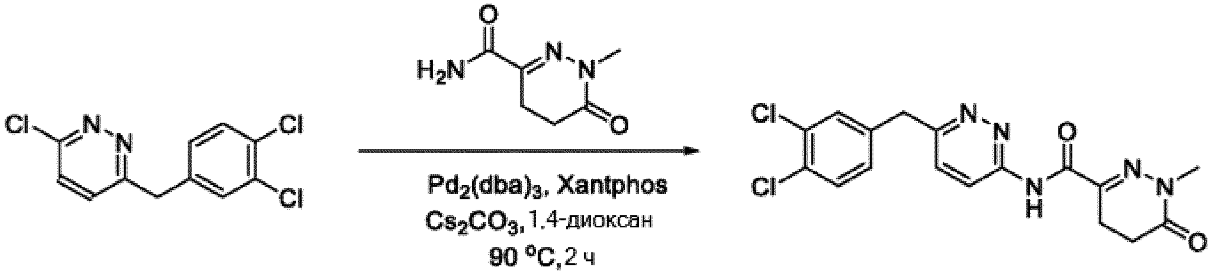
карбоксамида в виде светло-желтого твердого вещества (0,110 г, 0,49 ммоль, 49%); ЖХМС (ИЭР) 226,2 $[M+H]^+$.

Стадия 2: Получение *N*-(6-(3-циклопропилбензил)пиридазин-3-ил)-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида

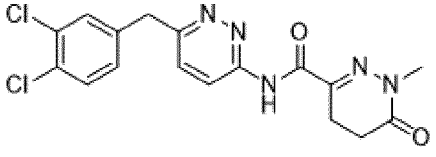


К раствору 1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоновой кислоты (0,059 г, 0,375 ммоль) и 1-[*бис*(диметиламино)метилен]-*1H*-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиния 3-оксида гексафторфосфата (0,143 г, 0,375 ммоль) в *N, N*-диметилформамиде (3 мл) прибавляли *N, N*-диизопропилэтиламин (0,097 г, 0,75 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут до того, как прибавляли 6-(3-циклопропилбензил)пиридазин-3-амин (0,057 г, 0,25 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч, а затем разбавили этилацетатом (80 мл). Органический слой промывали солевым раствором (30 мл x 3), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный образец растворяли в минимальном количестве *N, N*-диметилформамида и очищали препаративной ВЭЖХ (колонка Boston C18 21*250 мм 10 мкм; ацетонитрил/0,01% водная трифторуксусная кислота) с получением *N*-(6-(3-циклопропилбензил)пиридазин-3-ил)-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида (67,1 мг, 0,132 ммоль, 53%) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (500 МГц, Диметилсульфоксид-d_6) δ 10,42 (с, 1H), 8,23 (д, *J*=9 Гц, 1H), 7,61 (д, *J*=9 Гц, 1H), 7,18 (т, *J*=7,5 Гц, 1H), 7,02-7,04 (м, 2H), 6,91 (д, *J*=8,0 Гц, 1H), 4,21 (с, *2*H), 3,39 (с, 3H), 2,85 (т, *J*=8,5 Гц, 2H), 2,51-2,56 (м, 2H), 1,85-1,90 (м, 1H), 0,91-0,94 (м, 2H), 0,62-0,65 (м, 2H). ЖХМС (ИЭР) m/z: 364,2 $[M+H]^+$.

Пример 188. Получение *N*-(6-(3,4-дихлорбензил)пиридазин-3-ил)-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида (188)

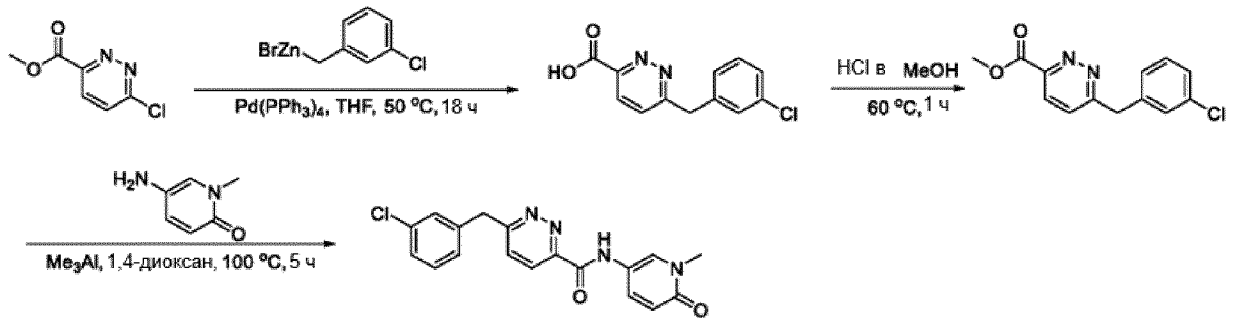


Стадия 1: Получение *N*-(6-(3,4-дихлорбензил)пиридазин-3-ил)-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида

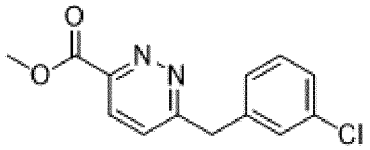


Смесь 3-хлор-6-(3,4-дихлорбензил)пиридазина (0,150 г, 0,55 ммоль), 1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида (0,171 г, 1,10 ммоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладия(0) (50 мг, 0,055 ммоль), XantPhos (48 мг, 0,083 ммоль) и карбоната цезия (0,358 г, 1,10 ммоль) в сухом 1,4-диоксане (5 мл) перемешивали при 90 °C в течение 2 ч в атмосфере аргона. После охлаждения до комнатной температуры смесь разбавляли этилацетатом (50 мл) и промывали водой (25 мл) и солевым раствором (25 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (этилацетат/петролейный эфир=2/1) с последующей очисткой препаративной ВЭЖХ (колонка: Sunfire prep C18 10 мкм OBD 19*250 мм; подвижная фаза: [вода (0,05% трифторуксусная кислота)-ацетонитрил]; B%: 60%-88%, 15 минут) с получением *N*-(6-(3,4-дихлорбензил)пиридазин-3-ил)-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида (45 мг, 0,12 ммоль, 21,8%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (500 МГц, Диметилсульфоксид-d_6) δ 10,44 (с, 1H), 8,25 (д, *J*=9,1 Гц, 1H), 7,68 (д, *J*=9,1 Гц, 1H), 7,60 (дд, *J*=16,9, 5,1 Гц, 2H), 7,29 (дд, *J*=8,3, 2,0 Гц, 1H), 4,28 (с, 2H), 3,38 (с, 3H), 2,85 (т, *J*=8,5 Гц, 2H), 2,54 (т, *J*=8,5 Гц, 2H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 392,0 $[M+H]^+$.

Пример 189. Получение 6-(3-хлорбензил)-*N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)пиридазин-3-карбоксамида (189)



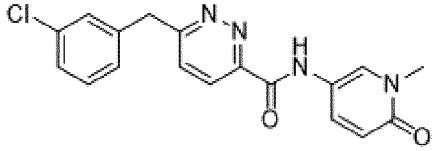
Стадия 1: Получение метил-6-(3-хлорбензил)пиридазин-3-карбоксилата



Раствор (3-хлорбензил)цинка(II) бромида (60 мл, 39,2 ммоль) по каплям прибавляли к раствору метил-6-хлорпиридазин-3-карбоксилата (4,23 г, 24,60 ммоль) и тетракис(трифенилфосфин)палладия(0) (1,42 г, 1,23 ммоль) в тетрагидрофуране (40 мл). Реакционную смесь перемешивали при 50 °C в течение 18 ч до того, как ее погасили насыщенным водным раствором хлорида аммония (50 мл). Водный слой экстрагировали этилацетатом (50 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток помещали в метанол (100 мл) и прибавляли соляную кислоту (3,0 М, 10 мл). Смесь перемешивали при 60 °C в течение 1 ч. Концентрирование с последующей очисткой с

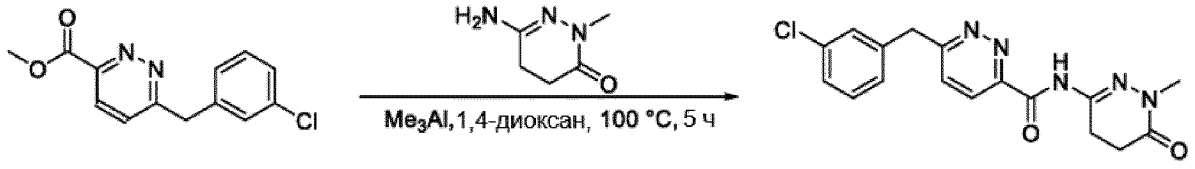
помощью колоночной хроматографии (силикагель, этилацетат/петролейный эфир=1/1) дает 6-(3-хлорбензил)пиридазин-3-карбоксилат (1,78 г, 6,79 ммоль, 27,6%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: 263,0 $[M+H]^+$.

Стадия 2: Получение 6-(3-хлорбензил)-*N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)пиридазин-3-карбоксамида

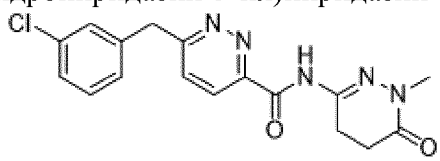


К раствору 5-амино-1-метилпиридин-2(1H)-она (0,194 г, 1,56 ммоль) в сухом 1,4-диоксане (5 мл) по каплям прибавляли триметилалюминий (0,76 мл, 1,52 ммоль, 2 М в толуоле) в атмосфере аргона. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч до того, как по каплям прибавляли раствор 6-(3-хлорбензил)пиридазин-3-карбоксилата (0,100 г, 0,38 ммоль) в сухом 1,4-диоксане (3 мл). Смесь перемешивали при 100°C в течение 5 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и погасили 0,5 *N* соляной кислоты (25 мл). Водный слой экстрагировали этилацетатом (100 мл). Органический слой промывали 0,5 *N* соляной кислотой (25 мл x 2), солевым раствором (50 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, этилацетат/метанол=20/1) и препаративной ВЭЖХ (колонка: Sunfire prep C18 10 мкм OBD 19*250 мм; подвижная фаза: [вода (0,05% трифторуксусная кислота-ацетонитрил]; B%: 60%-88%, 15 минут) с получением 6-(3-хлорбензил)-*N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)пиридазин-3-карбоксамида (75 мг, 0,21 ммоль, 55,8%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (500 МГц, Диметилсульфоксид-d_6) δ 10,92 (с, 1H), 8,36 (д, *J*=2,7 Гц, 1H), 8,20 (д, *J*=8,6 Гц, 1H), 7,87 (д, *J*=8,6 Гц, 1H), 7,80 (дд, *J*=9,7, 2,8 Гц, 1H), 7,46 (с, 1H), 7,40 - 7,24 (м, 3H), 6,44 (д, *J*=9,7 Гц, 1H), 4,44 (с, 2H), 3,46 (с, 3H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 355,1 $[M+H]^+$.

Пример 190. Получение 6-(3-хлорбензил)-*N*-(1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-ил)пиридазин-3-карбоксамида (190)



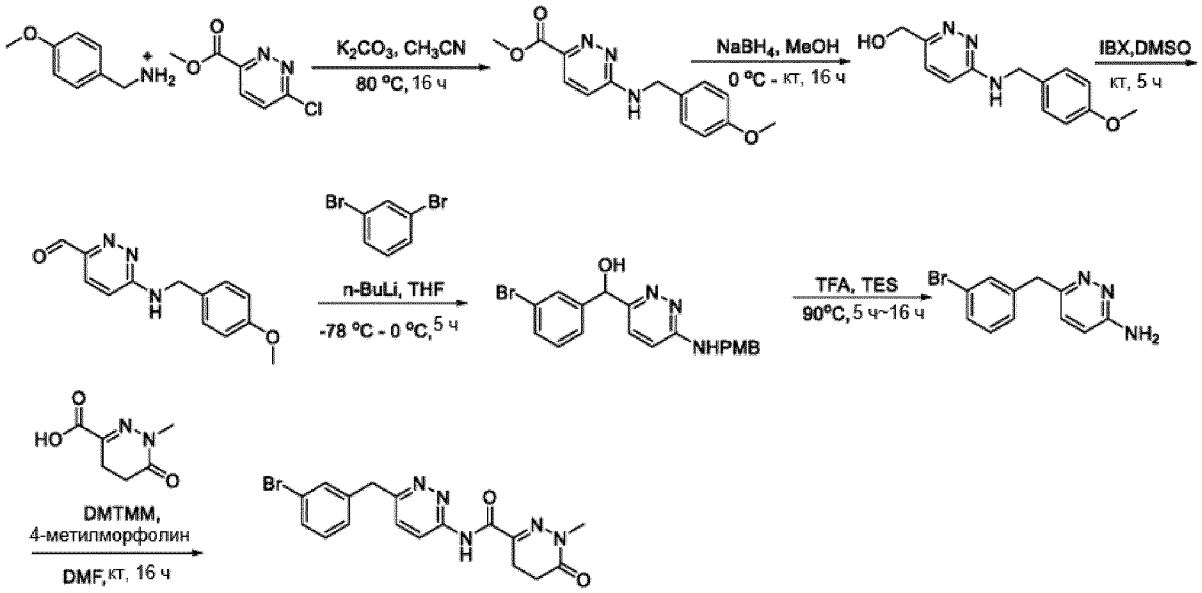
Стадия 1: Получение 6-(3-хлорбензил)-*N*-(1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-ил)пиридазин-3-карбоксамида



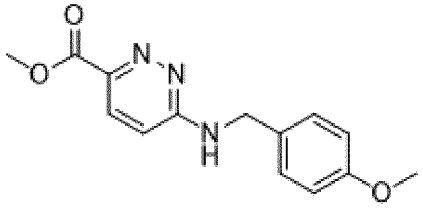
К раствору 6-амино-2-метил-4,5-дигидропиридазин-3(2H)-она (0,100 г, 0,78 ммоль) в сухом 1,4-диоксане (3 мл) по каплям прибавляли триметилалюминий (0,38 мл, 0,76 ммоль,

2,0 М в толуоле) в атмосфере аргона. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч до того, как прибавляли раствор 6-(3-хлорбензил)пиридазин-3-карбоксилата (0,050 г, 0,19 ммоль) в сухом 1,4-диоксане (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 5 ч. Реакционный сосуд охлаждали до комнатной температуры и погасили 0,5 *N* соляной кислоты (25 мл). Водный слой экстрагировали этилацетатом (100 мл). Органический слой промывали 0,5 *N* соляной кислотой (25 мл x 2), солевым раствором (50 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (этилацетат/метанол=20/1) и препаративной ВЭЖХ (колонка: Sunfire prep C18 10 мкм OBD 19*250 мм; подвижная фаза: [вода (0,05% трифторуксусная кислота)-ацетонитрил]; B%: 60%-88%, 15 минут) с получением 6-(3-хлорбензил)-*N*-(1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-ил)пиридазин-3-карбоксамида (13 мг, 0,036 ммоль, 19,2%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (500 МГц, Диметилсульфоксид-d_6) δ 10,59 (с, 1H), 8,19 (д, *J*=8,6 Гц, 1H), 7,88 (д, *J*=8,7 Гц, 1H), 7,45 (с, 1H), 7,40 - 7,22 (м, 3H), 4,44 (с, 2H), 3,25 - 3,03 (м, 5H), 2,49 (д, *J*=8,7 Гц, 2H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 358,1 $[M+H]^+$.

Пример 191. Получение *N*-(6-(3-бромбензил)пиридазин-3-ил)-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида (191)



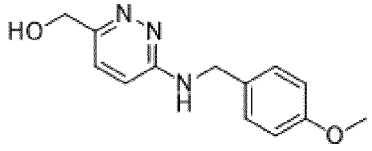
Стадия 1: Получение метил-6-(4-метоксибензиламино)пиридазин-3-карбоксилата



К раствору (4-метоксифенил)метанамин (19,9 г, 145 ммоль) в ацетонитриле (150 мл) при комнатной температуре прибавляли карбонат калия (20,0 г, 145 ммоль) и метил-6-хлорпиридазин-3-карбоксилат (12,5 г, 72,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч до того, как ее охлаждали до комнатной температуры и разбавляли

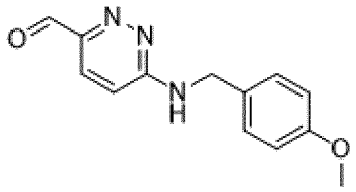
водой (300 мл). Водный слой экстрагировали этилацетатом (200 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, этилацетат/петролейный эфир =1/3) с получением метил-6-(4-метоксибензиламино)пиридазин-3-карбоксилата (28,0 г, неочищенный) в виде светло-желтого масла. (ЖХМС (ИЭР) m/z: 274,1 $[M+H]^+$. Использовали на следующей стадии непосредственно без дополнительной очистки.

Стадия 2: Получение (6-(4-Метоксибензиламино)пиридазин-3-ил)метанола



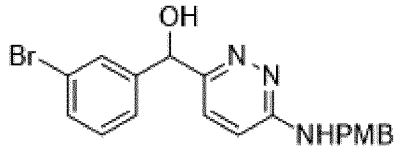
К раствору метил-6-(4-метоксибензиламино)пиридазин-3-карбоксилата (9,2 г, 33,7 ммоль) в метаноле (336 мл) при 0°C прибавляли борогидрид натрия (2,56 г, 67,3 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч до того, как ее погасили ледяной водой (200 мл). Водный слой экстрагировали дихлорметаном (200 мл × 4). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный образец очищали колоночной хроматографией (силикагель, этилацетат/петролейный эфир=3/1) с получением (6-(4-метоксибензиламино)пиридазин-3-ил)метанола (4,3 г, 17,5 ммоль, 52,1%) в виде белого твердого вещества. (ЖХМС (ИЭР) m/z: 246,1 $[M+H]^+$.

Стадия 3: Получение 6-(4-Метоксибензиламино)пиридазин-3-карбальдегида



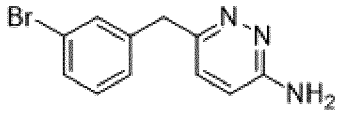
К раствору (6-(4-метоксибензиламино)пиридазин-3-ил)метанола (4,3 г, 17,5 ммоль) в диметилсульфоксиде (175 мл) при 0°C прибавляли 2-иодбензойную кислоту (7,36 г, 26,3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч до того, как ее погасили водой (300 мл). Водный слой экстрагировали этилацетатом (150 мл × 3). Объединенные органические слои промывали водным раствором гидрокарбоната натрия (100 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный образец очищали колоночной хроматографией (силикагель, этилацетат/петролейный эфир =2/1) с получением 6-(4-метоксибензиламино)пиридазин-3-карбальдегида (4,0 г, 16,4 ммоль, 93,8%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: 244,1 $[M+H]^+$.

Стадия 4: Получение (3-бромфенил)(6-(4-метоксибензиламино)пиридазин-3-ил)метанола



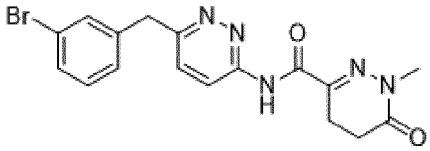
К раствору 1,3-дибромбензола (6,11 г, 25,9 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (86 мл) при -78 °C, прибавляли *н*-бутиллитий (10,4 мл, 25,9 ммоль, 2,5 *M* в смеси гексанов) в атмосфере азота Реакционную смесь перемешивали при -78 °C в течение 1 ч до того, как прибавляли 6-(4-метоксибензиламино)пиридазин-3-карбальдегид (2,1 г, 8,63 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 0 °C более 5 ч до того, как ее погасили ледяной водой (300 мл). Водный слой экстрагировали этилацетатом (100 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный образец очищали колоночной хроматографией (силикагель, дихлорметан/метанол=10/1) с получением (3-бромфенил)(6-(4-метоксибензиламино)пиридазин-3-ил)метанола (3,8 г, неочищенный) в виде белого твердого вещества. (ЖХМС (ИЭР) m/z: 400,0 $[M+H]^+$.

Стадия 5: Получение 6-(3-бромбензил)пиридазин-3-амина



К раствору (3-бромфенил)(6-(4-метоксибензиламино)пиридазин-3-ил)метанола (3,3 г, 8,27 ммоль) в уксусной кислоте (82 мл) прибавляли гипофосфорную кислоту (48%, 9,10 г, 66,2 ммоль) и иод (3,15 г, 12,41 ммоль). Смесь перемешивали при 100 °C в течение 32 ч до того, как ее охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Остаток разбавляли водой (200 мл) и водным раствором гидрокарбоната натрия (100 мл). Водный слой экстрагировали дихлорметаном (100 мл × 4). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Очистка колоночной хроматографией (силикагель, дихлорметан/ метанол=10/1) дает 6-(3-бромбензил)пиридазин-3-амин (2,6 г, неочищенный) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: 264,1 $[M+H]^+$.

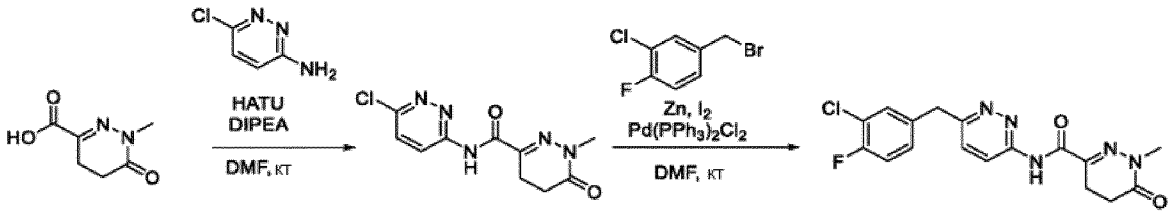
Стадия 6: Получение *N*-(6-(3-бромбензил)пиридазин-3-ил)-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида



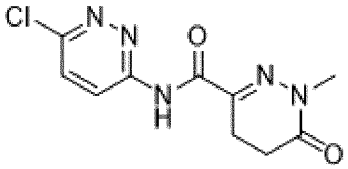
К раствору 6-(3-бромбензил)пиридазин-3-амина (0,100 г, 0,378 ммоль) в *N, N*-диметилформамиде (4 мл) при комнатной температуре прибавляли 1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоновую кислоту (0,060 г, 0,454 ммоль), 4-(4,6-диметокси-1,3,5-триазин-2-ил)-4-метилморфолиния хлорид (0,134 г, 0,454 ммоль) и 4-метилморфолин (0,192 г, 1,89 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч до того, как ее разбавляли водой (100 мл). Водный слой экстрагировали этилацетатом (50 мл × 3). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный образец растворяли в минимальном количестве *N, N*-диметилформамида и очищали препаративной ВЭЖХ (колонка Boston C18 21*250 мм 10 мкм; ацетонитрил/0,01% водная трифторуксусная кислота) с получением *N*-(6-(3-

бромбензил)пиридазин-3-ил)-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида (30,0 мг, 0,074 ммоль, 19,6%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, Диметилсульфоксид-d_6) δ 10,44 (с, 1H), 8,25 (д, *J*=9,2 Гц, 1H), 7,67 (д, *J*=9,2 Гц, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,45-7,42 (м, 1H), 7,31 - 7,26 (м, 2H), 4,27 (с, 2H), 3,38 (с, 3H), 2,85 (т, *J*=20,0 Гц, 2H), 2,54 (т, *J*=20,0 Гц, 2H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 402,1 $[M+H]^+$.

Пример 192. Получение *N*-(6-(3-хлор-4-фторбензил)пиридазин-3-ил)-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида (192)

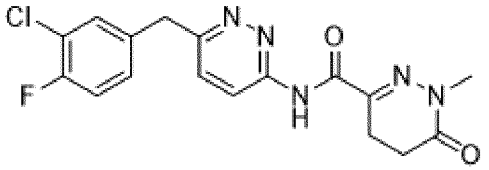


Стадия 1: Получение *N*-(6-хлорпиридазин-3-ил)-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида



В 40 мл реакционном сосуде 1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоновую кислоту (0,5 г, 3,20 ммоль) объединяли с 6-хлорпиридазин-3-амином (0,414 г, 3,20 ммоль) и 2-(3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-3-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония тетрафторборатом (1,03 г, 3,20 ммоль). В данный сосуд прибавляли *N, N'*-диметилформамид (16,0 мл) с последующим прибавлением *N-N-N, N*-диизопропилэтиламина (0,835 мл, 4,80 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (25 мл) и промывали 3 раза водой (10 мл), затем один раз солевым раствором (15 мл). Смесь сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Реакционную смесь очищали колоночной хроматографией (элюирование 0-100% этилацетата/ смесью гексанов через колонку 24 г) с получением *N*-(6-хлорпиридазин-3-ил)-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида (381 мг, 1,42 ммоль, 44%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-*d*) δ 9,84 (с, 1H), 8,55 (д, *J*=9,3 Гц, 1H), 7,56 (дд, *J*=9,3, 0,7 Гц, 1H), 3,51 (с, 3H), 3,09 - 2,93 (м, 2H), 2,63 (т, *J*=8,6 Гц, 2H).

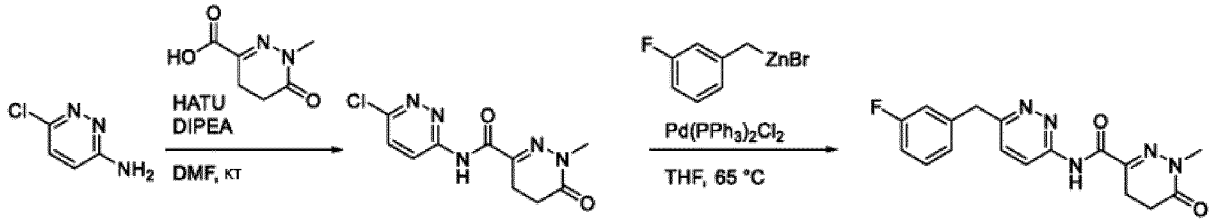
Стадия 2: Получение *N*-(6-(3-хлор-4-фторбензил)пиридазин-3-ил)-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида



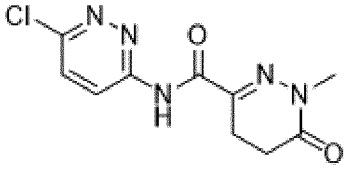
В 40 мл реакционном сосуде суспендировали *бис*(трифенилфосфин)палладия(II)

дихлорид (0,050 мг, 0,071 ммоль) в N, N'-диметилформамиде (5,0 мл). Реакционную смесь дегазировали с помощью вакуума и газообразного азота в течение 3 циклов. Добавляли йод (0,018 г, 0,071 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин. Прибавляли 4-(бромметил)-2-хлор-1-фторбензол (191 мкл, 1,42 ммоль) и перемешивали при 80°C в течение 3 ч. Охлаждали до комнатной температуры, и добавляли цинковую пыль (0,185 г, 2,84 ммоль) и *N*-(6-хлорпиридазин-3-ил)-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамид (0,381 г, 1,42 ммоль), затем перемешивали 16 ч при комнатной температуре. Разбавляли этилацетатом (15 мл) и промывали водой (10 мл x 3), затем солевым раствором (10 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Очищали колоночной хроматографией (элюирование 0-100% этилацетата/смеси гексанов через колонку 24 г) с получением *N*-(6-(3-хлор-4-фторбензил)пиридазин-3-ил)-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида в виде белого твердого вещества (59 мг, 0,157 ммоль, 11%). ^{1}H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-*d*) δ 9,79 (с, 1H), 8,44 (д, *J*=9,2 Гц, 1H), 7,40 - 7,25 (м, 3H), 7,25 - 7,04 (м, 2H), 4,28 (с, 2H), 3,51 (с, 3H), 2,98 (т, *J*=8,6 Гц, 2H), 2,62 (т, *J*=8,5 Гц, 2H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 376,206 $[M+H]^+$.

Пример 193. Получение *N*-(6-(3-фторбензил)пиридазин-3-ил)-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида (193)



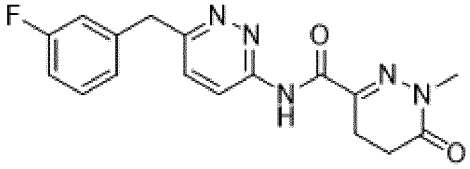
Стадия 1: Получение *N*-(6-хлорпиридазин-3-ил)-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида



В 40 мл реакционном сосуде 1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоновую кислоту (0,5 г, 3,20 ммоль) объединяли с 6-хлорпиридазин-3-амином (0,414 г, 3,20 ммоль) и 2-(3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-3-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония тетрафторборатом (1,03 г, 3,20 ммоль). В данный сосуд прибавляли *N, N'*-диметилформамид (16,0 мл) с последующим прибавлением *N-N-N, N*-диизопропилэтиламина (835 мкл, 4,80 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляют этилацетатом (20 мл) и промывают водой (10 мл x 3), затем один раз солевым раствором (10 мл). Смесь сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Реакционную смесь очищали колоночной хроматографией (элюирование 0-100% этилацетата/ смесью гексанов через

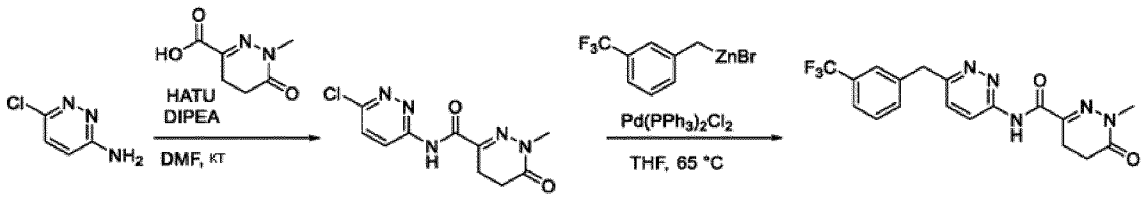
колонку 24 г) с получением *N*-(6-хлорпиридазин-3-ил)-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида в виде желтого твердого вещества (381 мг, 1,42 ммоль, 44%). ^{1}H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-*d*) δ 9,84 (с, 1H), 8,55 (д, *J*=9,3 Гц, 1H), 7,56 (дд, *J*=9,3, 0,7 Гц, 1H), 3,51 (с, 3H), 3,09 - 2,93 (м, 2H), 2,63 (т, *J*=8,6 Гц, 2H).

Стадия 2: Получение *N*-(6-(3-фторбензил)пиридазин-3-ил)-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида

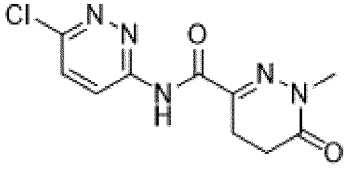


Суспендировали *N*-(6-хлорпиридазин-3-ил)-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамид (0,381 г, 1,42 ммоль) в тетрагидрофуране (8,0 мл) и прибавляли *бис*(трифенилфосфин)палладия(II) дихлорид (0,050 мг, 0,07100 ммоль). Реакционную смесь дегазировали с помощью вакуума и газообразного азота в течение 3 циклов. Медленно добавляли 3-фторбензилцинкхлорид (0,5M в тетрагидрофуране, 8,52 мл, 4,26 ммоль) и перемешивали 16 ч при 65 °C. Охлаждали до комнатной температуры и погасили насыщенным водным раствором хлорида аммония (20 мл). Разбавляли этилацетатом (20 мл), затем промывали водой (10 мл), затем солевым раствором (10 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Реакционную смесь очищали колоночной хроматографией (элюирование 0-100% этилацетата/ смесью гексанов через колонку 24 г. Очистку повторяли дважды, чтобы получить чистый продукт. Выделяли *N*-(6-(3-фторбензил)пиридазин-3-ил)-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамид в виде белого твердого вещества (85 мг, 0,249 ммоль, 18%). ^{1}H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-*d*) δ 9,79 (с, 1H), 8,42 (д, *J*=9,2 Гц, 1H), 7,39 - 7,27 (м, 3H), 7,07 (д, *J*=7,6 Гц, 1H), 6,98 (д, *J*=10,0 Гц, 2H), 4,33 (с, 2H), 3,51 (с, 3H), 2,98 (т, *J*=8,6 Гц, 2H), 2,62 (т, *J*=8,5 Гц, 2H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 342,2 $[M+H]^+$.

Пример 194. Получение 1-метил-6-оксо-*N*-(6-(3-(трифторметил)бензил)пиридазин-3-ил)-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида (194)

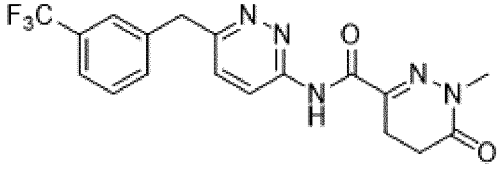


Стадия 1: Получение *N*-(6-хлорпиридазин-3-ил)-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида



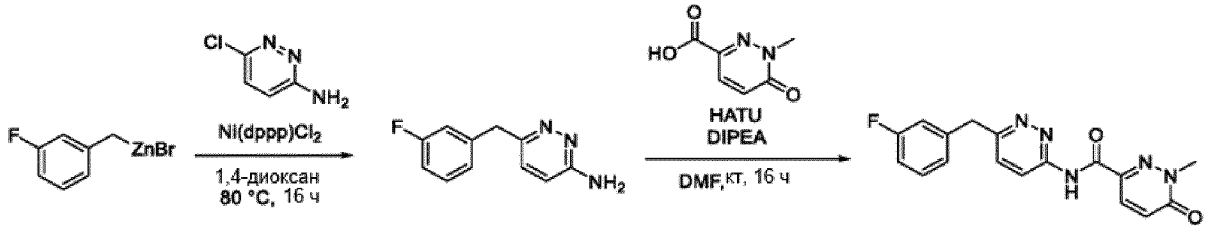
В 40 мл реакционном сосуде 1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоновую кислоту (0,500 г, 3,20 ммоль) объединяли с 6-хлорпиридазин-3-амином (0,414 г, 3,20 ммоль) и 2-(3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-3-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония тетрафторборатом (1,03 г, 3,20 ммоль). В данный сосуд прибавляли *N, N'*-диметилформамид (16,0 мл) с последующим прибавлением *N-N-N, N*-диизопропилэтиламина (835 мкл, 4,80 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляют этилацетатом (15 мл x 3) водой (10 мл), затем солевым раствором (10 мл). Смесь сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Реакционную смесь очищали колоночной хроматографией (элюирование 0-100% этилацетата/ смесью гексанов через колонку 24 г) с получением *N*-(6-хлорпиридазин-3-ил)-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида в виде желтого твердого вещества (156 мг, 0,583 ммоль, 18%). ^{1}H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-*d*) δ 9,84 (с, 1H), 8,55 (д, *J*=9,3 Гц, 1H), 7,56 (дд, *J*=9,3, 0,7 Гц, 1H), 3,51 (с, 3H), 3,09 - 2,93 (м, 2H), 2,63 (т, *J*=8,6 Гц, 2H).

Стадия 2: Получение 1-метил-6-оксо-*N*-(6-(3-(трифторметил)бензил)пиридазин-3-ил)-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида

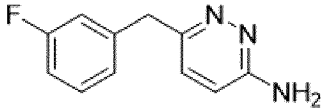


В 40 мл реакционном сосуде суспендировали порошок цинка (0,121 г, 1,86 ммоль) в N, N'-диметилформамиде (3,0 мл) и осторожно добавили йод (0,008 г, 0,029 ммоль). Перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин. Медленно добавляли 1-(бромметил)-3-(трифторметил)бензол (269 мкл, 1,74 ммоль) и перемешивали при 85°C в течение 4 ч. Охлаждали до комнатной температуры и прибавляли *бис*(трифенилфосфин)палладия(II) дихлорид (0,020 г, 0,02914 ммоль) и *N*-(6-хлорпиридазин-3-ил)-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамид (0,156 г, 0,5828 ммоль). Реакционную смесь дегазировали с помощью вакуума и азота в течение 3 циклов. Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре 16 ч. Разбавляли этилацетатом (15 мл) и промывали водой (10 мл x 3), а затем солевым раствором (15 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Реакционную смесь очищали колоночной хроматографией (элюирование 0-100% этилацетата/ смесью гексанов через колонку 24 г) с получением 1-метил-6-оксо-*N*-(6-(3-(трифторметил)бензил)пиридазин-3-ил)-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида в виде бледно-желтого твердого вещества (25 мг, 0,064 ммоль, 11%). ^{1}H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-*d*) δ 9,79 (с, 1H), 8,43 (д, *J*=9,2 Гц, 1H), 7,63 - 7,43 (м, 4H), 7,33 (д, *J*=9,2 Гц, 1H), 4,39 (с, 2H), 3,51 (с, 3H), 3,04 - 2,92 (м, 2H), 2,62 (т, *J*=8,5 Гц, 2H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 392,2 $[M+H]^+$.

Пример 195. Получение *N*-(6-(3-фторбензил)пиридазин-3-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоксамида (195)

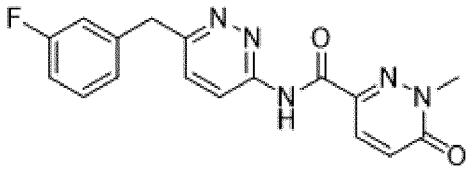


Стадия 1: Получение 6-(3-фторбензил)пиридазин-3-амина



В 40 мл реакционном сосуде суспендировали 6-хлорпиридазин-3-амин (0,200 г, 1,54 ммоль) и [1,3-*бис*(дифенилфосфино)пропан]дихлорникель(II) (0,166 г, 0,308 ммоль) в 1,4-диоксане (7,70 мл). Реакционную смесь дегазировали с помощью вакуума и газообразного азота в течение 3 циклов. Осторожно добавляли (3-фторбензил)цинк(II)хлорида (9,24 мл, 4,62 ммоль), затем перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Охлаждали до комнатной температуры и разбавляли насыщенным водным раствором хлорида аммония (15 мл). Экстрагировали этилацетатом (20 мл), затем промывали водой (10 мл), затем солевым раствором (15 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Реакционную смесь очищали колоночной хроматографией (элюирование 0-100% этилацетата/смеси гексанов через 12 г силикагеля) с получением 6-(3-фторбензил)пиридазин-3-амина в виде желтого масла (249 мг, 1,22 ммоль, 80%). (ЖХМС (ИЭР) m/z: 204,1 $[M+H]^+$.

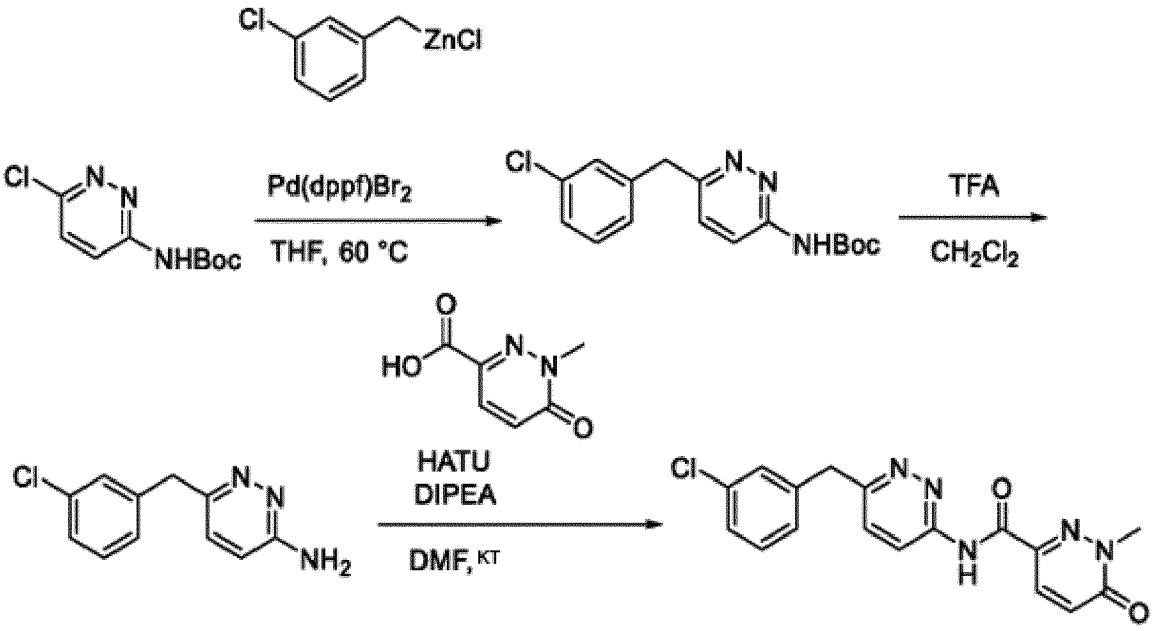
Стадия 2: Получение *N*-(6-(3-фторбензил)пиридазин-3-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоксамида



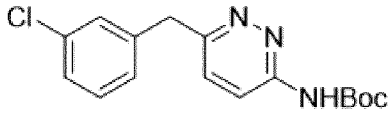
В 40 мл реакционном сосуде смешивали 6-(3-фторбензил)пиридазин-3-амин (0,249 г, 1,22 ммоль) и 1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоновую кислоту (0,188 г, 1,22 ммоль) с 2-(3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-3-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония тетрафторборатом (0,392 г, 1,22 ммоль). Суспендировали в 5,0 мл *N, N'*-диметилформамида, и прибавляли *N-N-N, N*-диизопропилэтиламин (318 мкл, 1,83 ммоль). Перемешивали при комнатной температуре 16 ч. Разбавляли этилацетатом (15 мл) и промывали водой (10 мл x 3), затем солевым раствором (15 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Реакционную смесь очищали колоночной хроматографией (элюирование 0-100% этилацетата/ смесью гексанов через колонку 24 г) с получением *N*-(6-(3-фторбензил)пиридазин-3-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоксамида в виде желтого твердого вещества (61 мг, 0,18 ммоль, 15%). ^{1}H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,50 (д, *J*=9,2 Гц, 1H), 8,04 (д, *J*=9,7 Гц, 1H), 7,37 (д, *J*=9,3 Гц, 1H), 7,32 (с, 2H), 7,07 (д, *J*=9,7 Гц, 2H), 6,99 (д, *J*=11,7 Гц, 2H), 4,35 (с, 2H), 3,94

(c, 3H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 340. 2 $[M+H]^+$.

Пример 196. Получение *N*-(6-(3-хлорбензил)пиридазин-3-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоксамида (196)

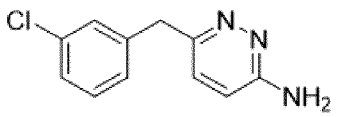


Стадия 1: Получение трет-бутил-*N*-{6-[(3-хлорфенил)метил]пиридазин-3-ил}карбамата)



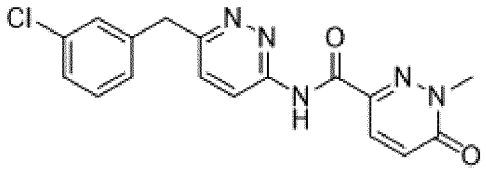
В 40 мл сосуде объединяли *трет*-бутил-*N*-(6-хлорпиридазин-3-ил)карбамат (0,400 г, 1,74 ммоль) с [(2-ди-*трет*-бутилфосфино-2′,4′,6′-триизопропил-1,1′-бифенил)-2-(2′-амино-1,1′-бифенил)]палладия(II) метансульфонатом (0,027 г, 0,0348 ммоль), затем суспендировали в тетрагидрофуране (3,48 мл). Реакционную смесь дегазировали с помощью вакуума и газообразного азота в течение 3 циклов. Медленно прибавляли 3-хлорбензилцинхлорид (0,5 М в тетрагидрофуране, 6,96 мл, 3,48 ммоль) и перемешивали в течение 16 ч при 60 °C. Дибром[1,1-*бис*(дифенилфосфино)ферроцен]палладий(II) (0,025 г, 0,030 ммоль) прибавляли и перемешивали при 70°C в течение 16 ч. Охлаждали до комнатной температуры и разбавляли этилацетатом (20 мл). Промывали насыщенным водным раствором хлорида аммония (15 мл), водой (10 мл), затем солевым раствором (15 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Реакционную смесь очищали колоночной хроматографией (элюирование 0-100% этилацетата/ смесью гексанов через колонку 24 г) с получением трет-бутил-*N*-{6-[(3-хлорфенил)метил]пиридазин-3-ил}карбамата) в виде белого твердого вещества (162 мг, 0,506 ммоль, 29%). ^{1}H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,16 (д, *J*=9,2 Гц, 1H), 7,32 - 7,20 (м, 3H), 4,26 (с, 2H), 1,54 (с, 9H).

Стадия 2: Получение 6-[(3-хлорфенил)метил]пиридазин-3-амина



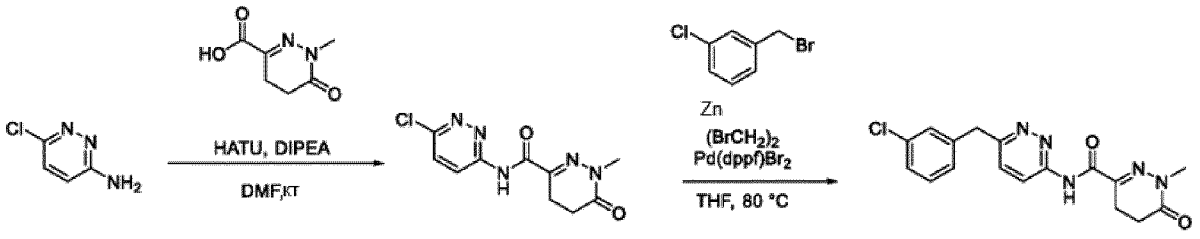
Растворяли трет-бутил-*N*-{6-[(3-хлорфенил)метил]пиридазин-3-ил}карбамат (162 мг, 0,5065 ммоль) в дихлорметане и добавляли 2,2,2-трифторуксусную кислоту (0,25 мл, 0,507 ммоль). Перемешивали при комнатной температуре 16 ч. Реакционную смесь концентрируют в вакууме и используют в следующей реакции.

Стадия 3: Получение *N*-{6-[(3-хлорфенил)метил]пиридазин-3-ил}-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоксамида

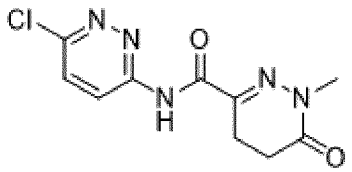


Объединяли 6-[(3-хлорфенил)метил]пиридазин-3-амин (0,111 г, 0,5053 ммоль), 1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоновую кислоту (0,078 г, 0,5053 ммоль) и [*бис*(диметиламино)метилиден]({3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-3-ил})оксидания; тетрафторборанид (0,162 г, 0,5053 ммоль) в 25 мл круглодонной колбе и растворяли в 2,0 мл *N, N'*-диметилформамида. Прибавляли этил*бис*(пропан-2-ил)амин (131 мкл, 0,7579 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Разбавляли этилацетатом (15 мл), затем промывали водой (10 мл x 3) и солевым раствором (10 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Реакционную смесь очищали колоночной хроматографией (элюирование 0-100% этилацетата/ смесью гексанов через колонку 24 г) с получением *N*-{6-[(3-хлорфенил)метил]пиридазин-3-ил}-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоксамида в виде белого твердого вещества (57 мг, 0,16 ммоль, 32%). ^{1}H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,56 (д, *J*=9,2 Гц, 1H), 8,03 (д, *J*=9,7 Гц, 1H), 7,41 (д, *J*=9,3 Гц, 1H), 7,19 (с, 4H), 7,07 (д, *J*=9,8 Гц, 1H), 4,33 (с, 2H), 3,95 (д, *J*=0,8 Гц, 3H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 356,2 $[M+H]^+$.

Пример 197. Получение *N*-(6-(3-хлорбензил)пиридазин-3-ил)-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида (197)

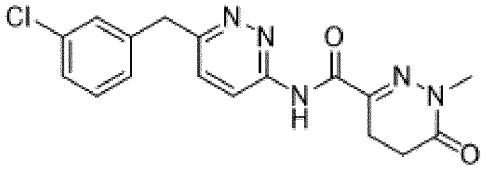


Стадия 1: Получение *N*-(6-хлорпиридазин-3-ил)-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида



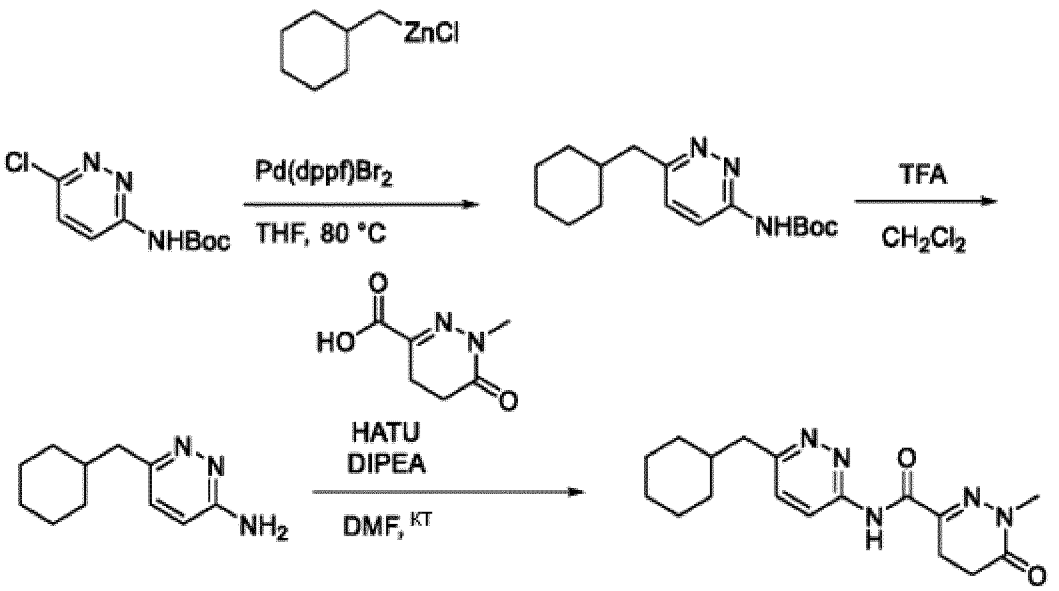
В 40 мл реакционном сосуде 1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоновую кислоту (0,5 г, 3,20 ммоль) объединяли с 6-хлорпиридазин-3-амином (0,414 г, 3,20 ммоль) и 2-(3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-3-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония тетрафторборатом (1,03 г, 3,20 ммоль). В данный сосуд прибавляли *N, N'*-диметилформамид (16,0 мл) с последующим прибавлением *N-N-N, N*-диизопропилэтиламина (835 мкл, 4,80 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляют этилацетатом (20 мл) и промывают водой (10 мл x 3), затем солевым раствором (15 мл). Смесь сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Реакционную смесь очищали колоночной хроматографией (элюирование 0-100% этилацетата/ смесью гексанов через колонку 24 г) с получением *N*-(6-хлорпиридазин-3-ил)-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида в виде белого твердого вещества (140 мг, 0,523 ммоль, 16%). ^{1}H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,55 (д, *J*=9,3 Гц, 1H), 7,56 (дд, *J*=9,3, 0,7 Гц, 1H), 3,51 (с, 3H), 2,99 (м, 2H), 2,63 (т, *J*=8,5 Гц, 2H).

Стадия 2: Получение *N*-(6-(3-хлорбензил)пиридазин-3-ил)-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида

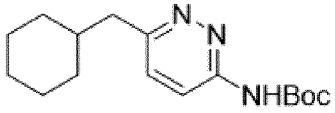


Суспендировали цинковую пыль (0,048 г, 0,7322 ммоль) в тетрагидрофуране (2,61 мл) и добавляли 1,2-диброметан (18,0 мкл, 0,2092 ммоль). Нагревали до 65°C в течение 5 минут. Охлаждали до 0°C и прибавляли 1-(бромметил)-3-хлорбензол (81,7 мкл, 0,6275 ммоль). Перемешивали при 0°C в течение 1 часа. Прибавляли [1,1′-*бис*(дифенилфосфино)ферроцен]дибромпалладий(II) (0,021 мг, 0,02615 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Прибавляли *N*-(6-хлорпиридазин-3-ил)-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамид (0,140 г, 0,523 ммоль) и перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Охлаждали до комнатной температуры и разбавляли этилацетатом (15 мл). Промывали 1 N водным гидроксидом натрия (10 мл), водой (10 мл), затем солевым раствором (10 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Реакционную смесь очищали колоночной хроматографией (элюирование 0-100% этилацетата/ смесью гексанов через колонку 24 г) с получением *N*-(6-(3-хлорбензил)пиридазин-3-ил)-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида в виде белого твердого вещества (17 мг, 0,047 ммоль, 9%). ^{1}H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-*d*) δ 9,80 (с, 1H), 8,43 (д, *J*=9,1 Гц, 1H), 7,37 - 7,27 (м, 3H), 4,31 (с, 2H), 3,51 (с, 3H), 2,98 (т, *J*=8,5 Гц, 2H), 2,62 (т, *J*=8,6 Гц, 2H); ЖХМС (ИЭР) m/z 358,4 $[M+H]^+$.

Пример 198. Получение *N*-(6-(циклогексилметил)пиридазин-3-ил)-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида (198)

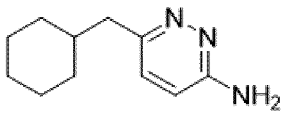


Стадия 1: Получение *трет*-бутил-*N*-[6-(циклогексилметил)пиридазин-3-ил]карбамата



Объединяли *трет*-бутил-*N*-(6-хлорпиридазин-3-ил)карбамат (0,200 г, 0,8708 ммоль) и [1,1′-*бис*(дифенилфосфино)ферроцен]дибромпалладий(II) (0,036 г, 0,04354 ммоль) в 40 мл реакционном сосуде и суспендировали в тетрагидрофуране (2,0 мл). Реакционную смесь дегазировали с помощью вакуума и газообразного азота в течение 3 циклов. Осторожно шприцем добавляли пыль хлор(циклогексилметил)цинка (0,5М в тетрагидрофуране, 5,22 мл, 2,61 ммоль), затем перемешивали 16 ч при 80 °C. Реакционную смесь охладили до комнатной температуры и погасили насыщенным водным раствором хлорида аммония (15 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (20 мл), затем промывали водой (10 мл), затем солевым раствором (10 мл). Реакционную смесь сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Реакционную смесь очищали колоночной хроматографией (элюирование 0-100% этилацетата/ смесью гексанов через колонку 24 г) с получением трет-бутил-*N*-[6-(циклогексилметил)пиридазин-3-ил]карбамата в виде белого твердого вещества (170 мг, 0,583 ммоль, 67%). ^{1}H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,12 (д, *J*=9,1 Гц, 1H), 7,25 (с, 1H), 2,79 (д, *J*=7,0 Гц, 2H), 1,92 - 1,58 (м, 6H), 1,55 (с, 9H), 1,19 (м, 3H), 1,02 (м, 3H).

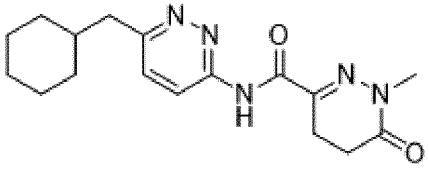
Стадия 2: Получение 6-(циклогексилметил)пиридазин-3-амина



Реакционную смесь растворяли в дихлорметане (5,0 мл) и охлаждали до 0 °C. Медленно прибавляли 2,2,2-трифторуксусную кислоту (0,4 мл, 0,5834 ммоль) и перемешивали при 0°C до комнатной температуры более 3 ч. Концентрировали в вакууме,

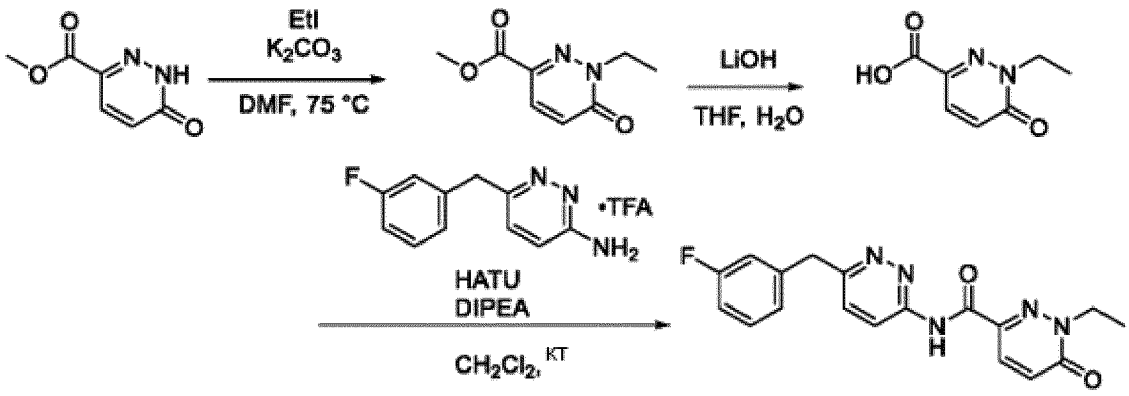
и реакционную смесь переносили на следующую стадию. ^{1}H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-*d*) δ 7,49 (д, *J*=9,4 Гц, 1H), 7,28 (д, *J*=5,2 Гц, 2H), 2,65 (д, *J*=6,9 Гц, 2H), 1,70 (д, *J*=10,8 Гц, 8H), 1,21 (д, *J*=9,7 Гц, 4H), 1,01 (д, *J*=12,0 Гц, 3H).

Стадия 3: Получение *N*-[6-(циклогексилметил)пиридазин-3-ил]-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида

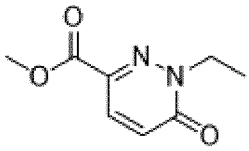


Объединяли 6-(циклогексилметил)пиридазин-3-амин (0,111 г, 0,5803 ммоль), 1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоновую кислоту (0,091 г, 0,5803 ммоль) и 1-[бис(диметиламино)метилен]-*1H*-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиния 3-оксида гексафторфосфат (0,186 г, 0,5803 ммоль) в 25 мл круглодонной колбе и растворяли в N, N'-диметилформамиде (3,0 мл). Прибавляли этил*бис*(пропан-2-ил)амин (150 мкл, 0,8704 ммоль) и перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. Разбавляли этилацетатом (15 мл) и промывали 3 раза водой (10 мл), затем один раз солевым раствором (10 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Реакционную смесь очищали колоночной хроматографией (элюирование 0-100% этилацетата/ смесью гексанов через колонку 24 г) с получением *N*-[6-(циклогексилметил)пиридазин-3-ил]-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида в виде белого твердого вещества (27 мг, 0,082 ммоль, 14%). ^{1}H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,58 (д, *J*=8,9 Гц, 1H), 7,48 (д, *J*=9,2 Гц, 1H), 3,53 (с, 3H), 2,99 (т, *J*=8,5 Гц, 2H), 2,89 (д, *J*=7,1 Гц, 2H), 2,63 (т, *J*=8,5 Гц, 2H), 1,69 (д, *J*=13,5 Гц, 8H), 1,21 (д, *J*=9,4 Гц, 3H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 330,2 $[M+H]^+$

Пример 199. Получение 1-этил-*N*-(6-(3-фторбензил)пиридазин-3-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоксамида (199)

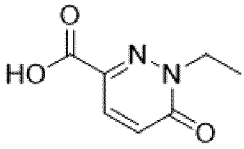


Стадия 1: Получение метил-1-этил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоксилата



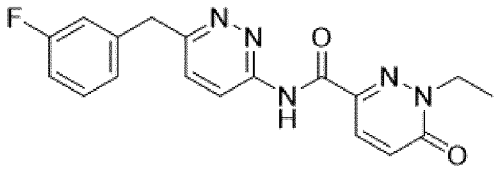
Растворяли метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоксилат (0,500 г, 3,24 ммоль) в N, N'-диметилформамиде (5,0 мл) и прибавляли карбонат калия (0,671 г, 4,86 ммоль) и иодэтан (390 мкл, 4,86 ммоль). Перемешивали при 75°C в течение 16 ч. Охлаждали до комнатной температуры и разбавляли этилацетатом (20 мл). Промывали водой (10 мл x 3), затем солевым раствором (15 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Реакционную смесь очищали колоночной хроматографией (элюирование 0-50% этилацетата/ смесью гексанов через колонку 24 г) с получением метил-1-этил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоксилата (211 мг, 1,15 ммоль, 36%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-*d*) δ 7,86 (д, *J*=9,7 Гц, 1H), 6,96 (д, *J*=9,7 Гц, 1H), 4,33 (к, *J*=7,2 Гц, 2H), 3,98 (с, 3H), 1,43 (т, *J*=7,2 Гц, 3H).

Стадия 2: Получение 1-этил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоновой кислоты



Растворяли метил-1-этил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоксилат (0,211 г, 1,15 ммоль) в тетрагидрофуране (2,0 мл) и воде (1,0 мл). Добавляли гидрат гидроксида лития (0,144 г, 3,44 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре 16 ч. Подкисляли 10% раствором соляной кислоты (6 мл), затем экстрагировали этилацетатом (15 мл). Органический слой промывали солевым раствором (10 мл), затем сушили над сульфатом натрия. Фильтровали и концентрировали с выходом 1-этил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоновой кислоты (106 мг, 0,630 ммоль, 55%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-*d*) δ 7,93 (д, *J*=9,7 Гц, 1H), 7,04 (д, *J*=9,6 Гц, 1H), 4,32 (к, *J*=7,2 Гц, 2H), 1,46 (т, *J*=7,2 Гц, 3H).

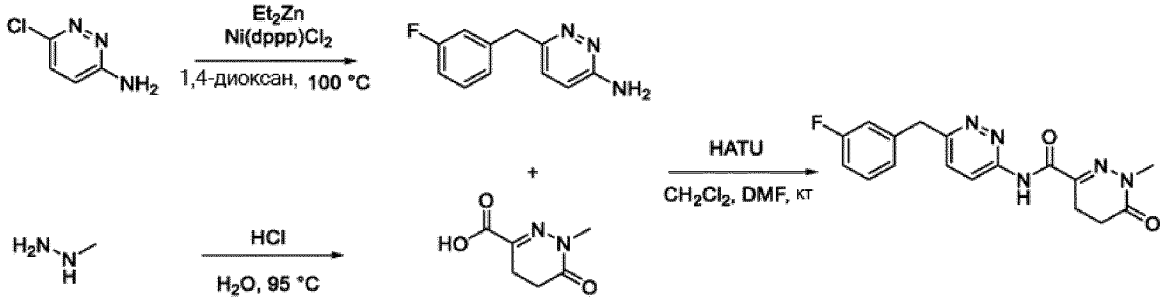
Стадия 3: Получение 1-этил-*N*-{6-[(3-фторфенил)метил]пиридазин-3-ил}-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоксамида



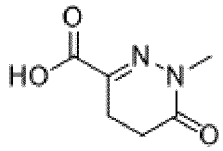
Объединяли 6-[(3-фторфенил)метил]пиридазин-3-амин; трифторуксусную кислоту (0,100 г, 0,3152 ммоль) и 1-этил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоновую кислоту (0,053 г, 0,3152 ммоль) с [*бис*(диметиламино)метилиден]({3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-3-ил})оксидания; тетрафторборанида (0,101 г, 0,3152 ммоль). Растворяли в метиленхлориде (2,0 мл) и прибавляли этил*бис*(пропан-2-ил)амин (136 мкл, 0,7879 ммоль). Перемешивали при комнатной температуре 16 ч. Непосредственно очищали реакционную

смесь с помощью колоночной хроматографии (элюирование 0-100% этилацетата/смеси гексанов через 12 г силикагеля) с получением 1-этил-*N*-{6-[(3-фторфенил)метил]пиридазин-3-ил}-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоксамида (18 мг, 0,051 ммоль, 16%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,57 (д, *J*=9,7 Гц, 1H), 8,01 (дд, *J*=9,7, 0,6 Гц, 1H), 7,42 (д, *J*=9,2 Гц, 1H), 7,39 - 7,28 (м, 1H), 7,14 - 6,92 (м, 4H), 4,37 (д, *J*=5,1 Гц, 4H), 1,49 (т, *J*=7,2 Гц, 3H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 354,2 $[M+H]^+$.

Пример 200. Получение *N*-(6-(3-фторбензил)пиридазин-3-ил)-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида (200)

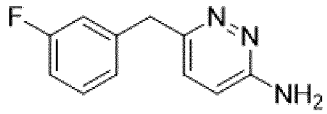


Стадия 1: Получение 1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоновой кислоты



В 40 мл реакционном сосуде растворяли 2-оксопентандионовую кислоту (3,0 г, 20,5 ммоль) в 15,0 мл 10% соляной кислоты. Перемешивали до полного растворения. К реакционной смеси осторожно добавляли метилгидразин (1,07 мл, 20,5 ммоль), затем перемешивали при 95°C в течение 3 ч. Охлаждали до комнатной температуры и разбавляли водой (15 мл). Дважды экстрагировали дихлорметаном (30 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением 1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоновой кислоты в виде белого твердого вещества (1,47 г, 9,41 ммоль, 46%). ^{1}H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-*d*) δ 3,48 (с, 3H), 2,95 (д, *J*=8,6, 2H), 2,62 (т, *J*=8,6 Гц, 2H).

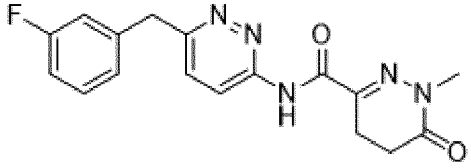
Стадия 2: Получение 6-(3-фторбензил)пиридазин-3-амина



Растворяли [1,3-*бис*(дифенилфосфино)пропан]дихлорникель(II) (0,166 г, 0,3080 ммоль) в 1,4-диоксане (8,0 мл) в 40 мл реакционном сосуде и вводили в атмосферу азота. Осторожно добавляли порошок диэтилцинка (1,0М в тетрагидрофуране, 7,70 мл, 7,70 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. Медленно добавляли

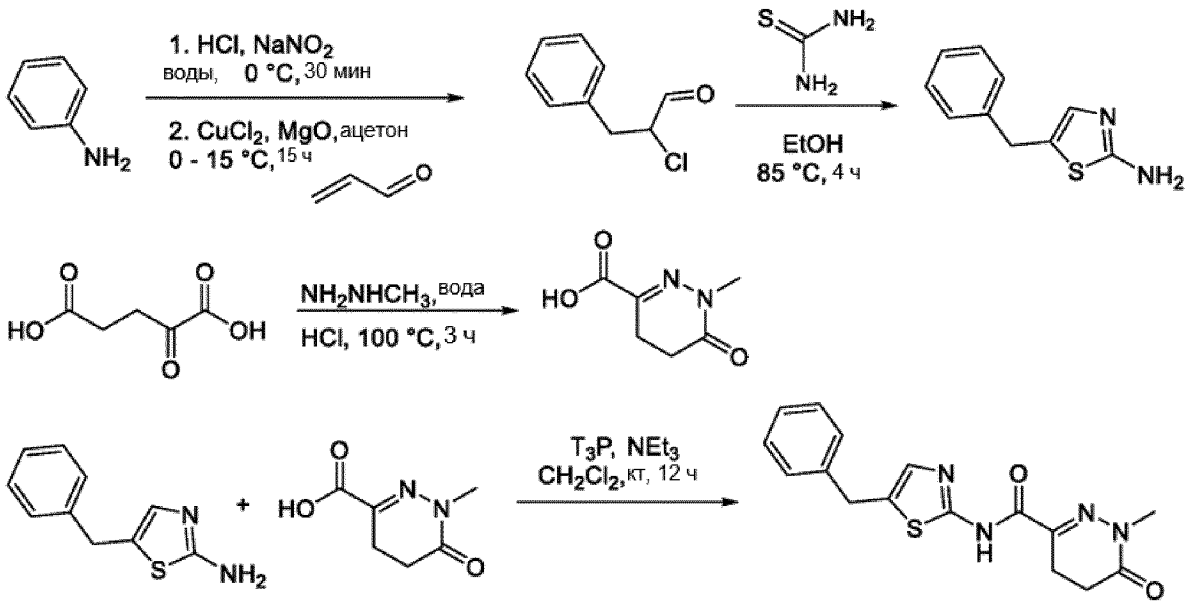
1-(бромметил)-3-фторбензол (1,12 мл, 9,24 ммоль) и перемешивали при 100°C в течение 4 ч. Добавляли раствор 6-хлорпиридазин-3-амина (0,2 г, 1,54 ммоль) в 2,0 мл тетрагидрофурана через шприц и перемешивали при 100°C в течение 2 ч. Охлаждали до комнатной температуры и погасили метанолом (5 мл) и концентрировали соляной кислотой (2 мл). Подщелачивали (pH ~ 10) 1M водным раствором гидроксида натрия (15 мл), затем экстрагировали этилацетатом (20 мл), затем промывали солевым раствором (10 мл x 2). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Реакционную смесь очищали колоночной хроматографией (элюирование 0-100% этилацетатом/смесью гексанов через 12 г силикагеля) с получением 6-(3-фторбензил)пиридазин-3-амина в виде белого твердого вещества (86 мг, 0,423 ммоль, 27%). ^{1}H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-*d*) δ 7,24 (д, *J*=6,2 Гц, 1H), 7,18 - 6,85 (м, 4H), 6,69 (д, *J*=9,0 Гц, 1H), 4,64 (с, 2H), 4,20 (с, 2H).

Стадия 3: Получение *N*-(6-(3-фторбензил)пиридазин-3-ил)-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида

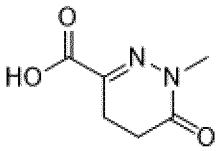


Объединяли 6-(3-фторбензил)пиридазин-3-амин (0,086 г, 0,4231 ммоль) и 1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоновую кислоту (0,066 г, 0,4231 ммоль) и добавляли 2-(*1H*-бензо[d][1,2,3]триазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония тетрафторборат (0,135 г, 0,4231 ммоль). Прибавляли 1,0 мл дихлорметана с последующим прибавлением 0,50 мл *N, N'*-диметилформамида. Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре 16 ч. Разбавляли этилацетатом (15 мл) и промывали 3 раза водой (10 мл) и один раз солевым раствором (10 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Реакционную смесь очищали колоночной хроматографией (элюирование 0-50% этилацетатом/дихлорметаном через 12 г силикагеля) с получением *N*-(6-(3-фторбензил)пиридазин-3-ил)-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида в виде белого твердого вещества (22 мг, 0,064 ммоль, 15%). ^{1}H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,43 (д, *J*=9,1 Гц, 1H), 7,33 (д, *J*=9,1 Гц, 2H), 7,14 - 6,87 (м, 2H), 4,33 (с, 2H), 3,51 (с, 3H), 2,98 (т, *J*=8,5 Гц, 2H), 2,62 (т, *J*=8,5 Гц, 2H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 342,3 $[M+H]^+$.

Пример 201. Получение *N*-(5-бензилтиазол-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида (201)

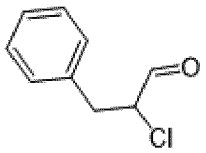


Стадия 1: Получение 1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоновой кислоты



К раствору 2-оксопентандионовой кислоты (4,99 г, 34,1 ммоль) в водном растворе соляной кислоты (50 мл, 10%) по каплям прибавляли метилгидразин (3,93 г, 34,1 ммоль, 50% в воде). Смесь перемешивали при 100°C в течение 3 ч. Смесь экстрагировали дихлорметаном (10×30 мл). Объединенные органические слои сушили и концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток перекристаллизовали из этанола (20 мл) и отфильтровали с получением 1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоновой кислоты (2,5 г, 16,0 ммоль, 47%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 9,63 (шир. с, 1H), 3,46 (с, 3H), 2,98 - 2,83 (м, 2H), 2,67 - 2,54 (м, 2H).

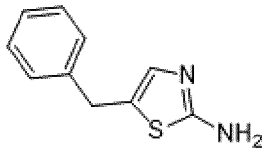
Стадия 2: Получение 2-хлор-3-фенил-пропаналя



К смеси анилин (2,61 г, 28 ммоль) в воде (15 мл) при 0°C прибавляли соляную кислоту (4 мл, 12М) с последующим прибавлением по каплям раствора нитрата натрия (2,13 г, 30,8 ммоль) в воде (4 мл). После добавления смесь перемешивалась в течение 30 минут при 0-15 °C, и смесь обрабатывали твердым гидрокарбонатом натрия для доведения pH до 6 при 0 °C. В другой трехгорлой круглодонной колбе перемешивали хлорид меди (II) (1,51 г, 11,2 ммоль), оксид магния (0,282 г, 7,00 ммоль) и проп-2-еналь (1,57 г, 28,0 ммоль) в ацетоне (10 мл). К вышеуказанному раствору по каплям прибавляли прежний раствор при 0 °C. После добавления смесь медленно нагревали до 15°C и перемешивали в течение 15 ч.

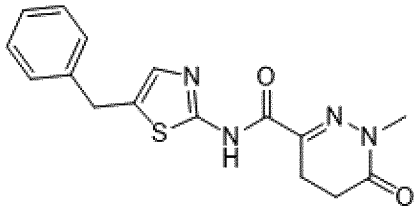
Смесь концентрировали в вакууме с получением 2-хлор-3-фенил-пропаналя (5,0 г, неочищенный) в виде желтого масла. Непосредственно использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 3: Получение 5-бензилтиазол-2-амина



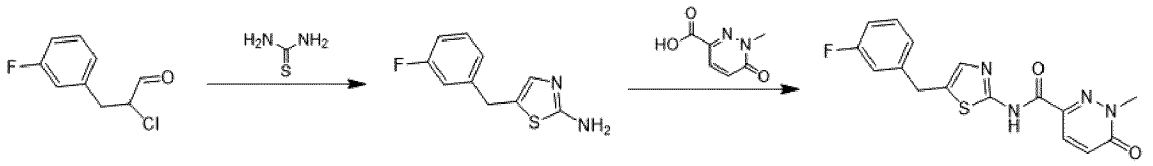
К смеси 2-хлор-3-фенил-пропаналя (4 г, 7,12 ммоль) в этаноле (100 мл) при 85°C прибавляли изотиомочевину (2 г, 26,3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 85°C в течение 4 ч. Смесь концентрировали в вакууме с получением остатка. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (ISCO, 40 г силикагеля, 0-20% этилацетат в петролейном эфире, градиент в течение 30 минут) с получением 5-бензилтиазол-2-амина (0,4 г, 2,10 ммоль, 30%) в виде темно-красного твердого вещества.

Стадия 4: Получение *N*-(5-бензилтиазол-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида



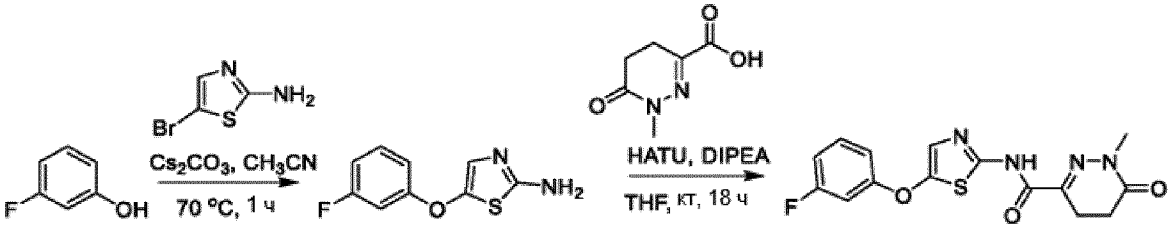
К раствору 1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоновой кислоты (0,150 г, 0,961 ммоль) и 5-бензилтиазол-2-амина (0,365 г, 1,92 ммоль) в дихлорметане (15 мл) прибавляли триэтиламин (0,291 г, 2,88 ммоль) и раствор пропилфосфоновый ангидрид в этилацетате (1,22 г, 1,92 ммоль, чистота 50%). Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Смесь выливали в ледяную воду (10 мл) и экстрагировали дихлорметаном (10 мл x 2). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка. Неочищенный материал очищали препаративной ВЭЖХ ((колонка Waters X bridge 150*25 5 мкМ; 45-65% ацетонитрила в 10 мМ растворе ацетата аммония в воде, градиент 12 мин) с получением *N*-(5-бензилтиазол-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида (0,190 г, 0,558 ммоль, 58%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, Диметилсульфоксид-d_6) δ 11,80 (шир. с, 1H), 7,37-7,13 (м, 6H), 4,09 (с, 2H), 3,31 (с, 3H), 2,85-2,74 (м, 2H), 2,52-2,49 (м, 2H). ^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ=9,97 (шир. с, 1H), 7,34 - 7,28 (м, 2H), 7,27 - 7,21 (м, 3H), 7,18 (с, 1H), 4,10 (с, 2H), 3,44 (с, 3H), 3,00-2,89 (м, 2H), 2,63-2,51 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 329,1 $[M+H]^+$.

Пример 202. Получение *N*-(5-(3-фторбензил)тиазол-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоксамида (202)

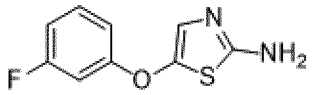


Соединение **202** синтезировали согласно синтетической методике, приведенной для получения соединения **201**. *N*-(5-(3-фторбензил)тиазол-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоксамид (0,033 г, 0,094 ммоль, 10%) получали в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, Диметилсульфоксид-d_6) δ 11,19 (шир. с, 1H), 7,90 (д, *J*=9,7 Гц, 1H), 7,43 - 7,33 (м, 2H), 7,17 - 7,11 (м, 2H), 7,10 - 7,02 (м, 2H), 4,15 (с, 2H), 3,77 (с, 3H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 345,0 $[M+H]^+$.

Пример 203. Получение *N*-(5-(3-фторфенокси)тиазол-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида (203)

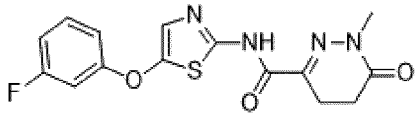


Стадия 1: Получение 5-(3-фторфенокси)тиазол-2-амина



К смеси 5-бромтиазол-2-амина (0,100 г, 0,562 ммоль) и карбоната цезия (0,275 г, 0,843 ммоль) в ацетонитриле (2 мл) при 70°C по каплям прибавляли раствор 3-фторфенола (0,082 г, 0,731 ммоль) в ацетонитриле (1 мл). Затем реакцию перемешивали при 70°C в течение 1 ч. Реакцию охлаждали до комнатной температуры и разбавляли водой (30 мл). Водный слой экстрагировали этилацетатом (20 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (30 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 5-(3-фторфенокси)тиазол-2-амина (0,100 г, неочищенный) в виде коричневого масла, которое использовали непосредственно на следующей стадии. ЖХМС (ИЭР) m/z: 211,1 $[M+H]^+$.

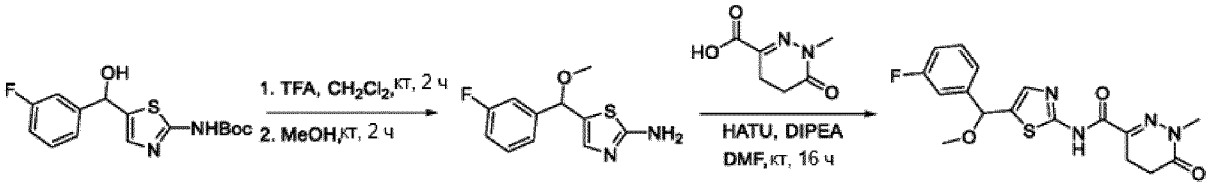
Стадия 2: Получение *N*-(5-(3-фторфенокси)тиазол-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида



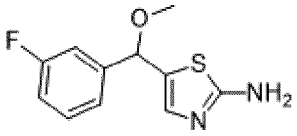
К смеси 5-(3-фторфенокси)тиазол-2-амина (0,090 г, 0,428 ммоль) и 1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоновой кислоты (0,067 г, 0,428 ммоль) в тетрагидрофуране (1 мл) при комнатной температуре прибавляли 1-[*бис*(диметиламино)метилен]-*1H*-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиния 3-оксида гексафторфосфат (0,195 г, 0,514 ммоль) и диизопропилэтиламин (0,110 г, 0,856 ммоль).

Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 16 ч и объединяли с другой партией (90 мг). Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл), и водный слой экстрагировали этилацетатом (10 мл X 3). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (10 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в *вакууме*. Неочищенный образец растворяли в минимальном количестве *N, N*-диметилформамида и очищали препаративной ВЭЖХ (Boston C18 21*250 мм 10 мкм колонка; ацетонитрил/0,01% водная трифторуксусная кислота) с получением *N*-(5-(3-фторфенокси)тиазол-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3 карбоксамида (20,1 мг, 0,058 ммоль, 12%) в виде светло-желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (500 МГц, Диметилсульфоксид-d_6) δ 12,10 (с, 1H), 7,45 (дд, *J*=15,0, 8,0 Гц, 1H), 7,39 (с, 1H), 7,09-6,93 (м, 3H), 3,37 (с, 3H), 2,84 (т, *J*=8,5 Гц, 2 H), 2,59-2,57 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 349,0 $[M+H]^+$.

Пример 204. Получение *N*-(5-((3-фторфенил)(метокси)метил)тиазол-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида (204)

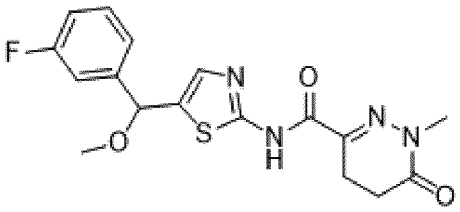


Стадия 1: Получение 5-((3-фторфенил)(метокси)метил)тиазол-2-амина



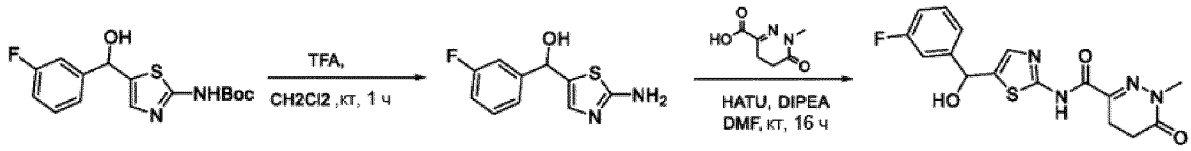
Смесь трет-бутил-5-((3-фторфенил)(гидрокси)метил)тиазол-2-илкарбамата (0,200 г, 0,62 ммоль) и трифторуксусной кислоты (2 мл) в дихлорметане (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Метанол (2 мл) прибавляли, и реакционную смесь продолжали перемешивать еще 1 час при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали, и остаток растворили в этилацетате (60 мл). Органический слой промывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия (60 мл) и солевым раствором (60 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, петролейный эфир/этилацетат =1/1) с получением 5-((3-фторфенил)(метокси)метил)тиазол-2-амина (0,120 г, 0,50 ммоль, 81%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: 239,1 $[M+H]^+$.

Стадия 2: Получение *N*-(5-((3-фторфенил)(метокси)метил)тиазол-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида

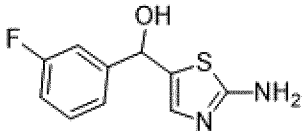


К перемешиваемому раствору 5-((3-фторфенил)(метокси)метил)тиазол-2-амина (0,110 г, 0,46 ммоль), 1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоновой кислоты (0,108 г, 0,69 ммоль) и *N, N*-диизопропилэтиламина (0,297 г, 2,30 ммоль) в *N, N*-диметилформамиде (5 мл) прибавляли 1-[*бис*(диметиламино)метилен]-*1H*-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиния 3-оксида гексафторфосфат (0,262 г, 0,69 ммоль). Смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре и нагревали до 50°C в течение дополнительных 16 ч. Реакционную смесь выливали в воду (60 мл) и экстрагировали этилацетатом (40 мл x 2). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (80 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный образец растворяли в минимальном количестве *N, N*-диметилформамида и очищали препаративной ВЭЖХ (колонка Boston C18 21*250 мм 10 мкм. Подвижная фаза представляла собой ацетонитрил/10 мМ раствор ацетата аммония) с получением *N*-(5-((3-фторфенил)(метокси)метил)тиазол-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида (0,085 г, 0,23 ммоль, 49%,) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, Диметилсульфоксид-d_6) δ 12,01 (с, 1H), 7,50 - 7,38 (м, 2H), 7,28 - 7,10 (м, 3H), 5,67 (с, 1H), 3,32 (с, 3H), 3,29 (с, 3H), 2,89 - 2,77 (м, 2H), 2,53 - 2,47 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 377,0 $[M+H]^+$.

Пример 205. Получение *N*-(5-((3-фторфенил)(гидрокси)метил)тиазол-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида (205)



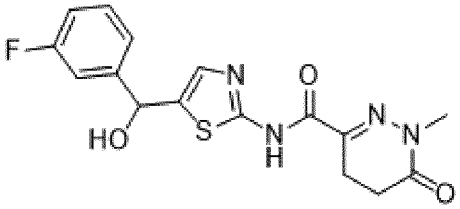
Стадия 1: Получение (2-аминотиазол-5-ил)(3-фторфенил)метанола



Смесь *трет*-бутил-5-((3-фторфенил)(гидрокси)метил)тиазол-2-илкарбамата (0,300 г, 0,93 ммоль) и трифторуксусной кислоты (1 мл) в дихлорметане (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали, и данный остаток растворяли в этилацетате (100 мл), промывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия (60 мл) и солевым раствором (100 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с выходом (2-аминотиазол-5-ил)(3-фторфенил)метанола (0,207 г, 0,93 ммоль, 100%) в виде желтого

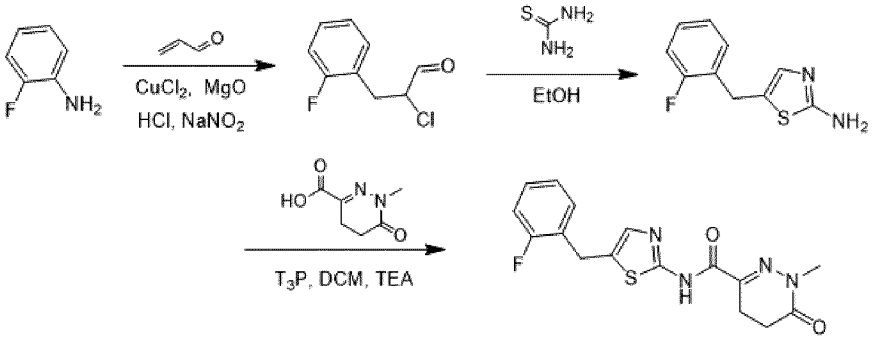
твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: 225,1 $[M+H]^+$.

Стадия 2: Получение *N*-(5-((3-фторфенил)(гидрокси)метил)тиазол-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида

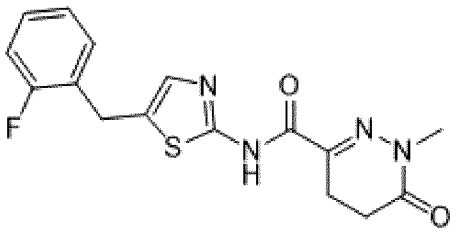


К перемешиваемому раствору (2-аминотиазол-5-ил)(3-фторфенил)метанола (0,207 г, 0,93 ммоль), 1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоновой кислоты (145 мг, 0,93 ммоль) и *N, N*-диизопропилэтиламина (0,361 г, 2,79 ммоль) в *N, N*-диметилформамиде (5 мл) прибавляли 1-[*бис*(диметиламино)метилен]-*1H*-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиния 3-оксида гексафторфосфат (0,389 г, 1,02 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь выливали в воду (60 мл) и экстрагировали этилацетатом (40 мл x 2). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (80 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный образец растворяли в минимальном количестве *N, N*-диметилформамида и очищали препаративной ВЭЖХ (колонка Boston C18 21*250 мм 10 мкм; ацетонитрил/0,01% водная трифторуксусная кислота) с получением *N*-(5-((3-фторфенил)(гидрокси)метил)тиазол-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида (40 мг, 0,11 ммоль, 12%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, Диметилсульфоксид-d_6) δ 11,93 (с, 1H), 7,40 (тд, *J*=8,1, 6,2 Гц, 1H), 7,32 - 7,19 (м, 3H), 7,15 - 7,05 (м, 1H), 6,39 (д, *J*=4,4 Гц, 1H), 5,99 (д, *J*=3,6 Гц, 1H), 3,34 (с, 3H), 2,89 - 2,78 (м, 2H), 2,53 - 2,48 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 363,1 $[M+H]^+$.

Пример 206. Получение *N*-(5-(2-фторбензил)тиазол-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида (206)

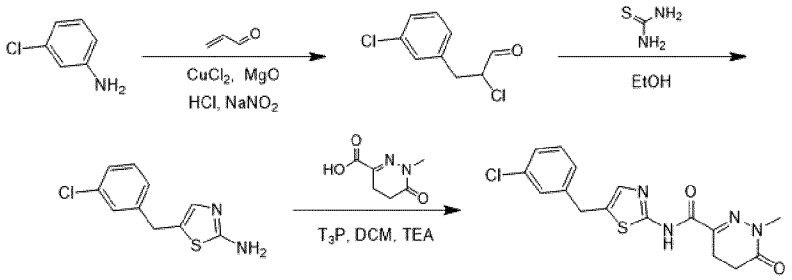


Стадия 1: Получение *N*-(5-(2-фторбензил)тиазол-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида

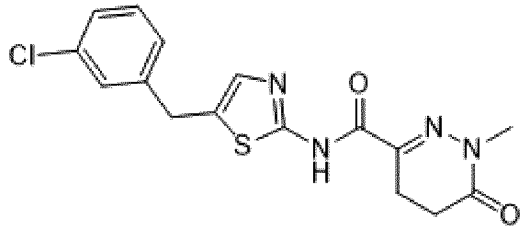


N-(5-(2-фторбензил)тиазол-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамид синтезировали согласно синтетической методике, приведенной для получения соединения **201**. Соединение *N*-(5-(2-фторбензил)тиазол-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида (0,177 г, 0,505 ммоль, 61%) получали в виде бледно-желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 10,12 (шир. с, 1H), 7,27 - 7,19 (м, 3H), 7,12 - 7,02 (м, 2H), 4,13 (с, 2H), 3,43 (с, 3H), 2,97 (т, *J*=8,6 Гц, 2H), 2,59 (т, *J*=8,8 Гц, 2H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 347,0 $[M+H]^+$.

Пример 207. Получение *N*-(5-(3-хлорбензил)тиазол-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида (207)

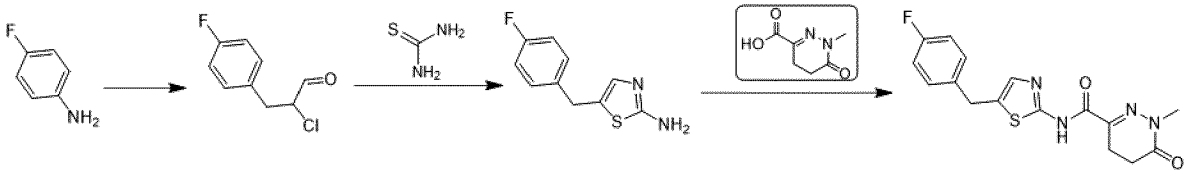


Стадия 1: Получение *N*-(5-(3-хлорбензил)тиазол-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида



N-(5-(3-хлорбензил)тиазол-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида синтезировали согласно синтетической методике, приведенной для получения соединения **201**. Соединение *N*-(5-(3-хлорбензил)тиазол-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида (0,231 г, 0,631 ммоль, 66%) получали в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, Диметилсульфоксид-d_6) δ 11,87 (шир. с, 1H), 7,37 - 7,31 (м, 3H), 7,30 - 7,21 (м, 2H), 4,12 (с, 2H), 3,33 (с, 3H), 2,85 - 2,75 (м, 2H), 2,51 (с, 2H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 363,0 $[M+H]^+$.

Пример 208. Получение *N*-(5-(4-фторбензил)тиазол-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида (208)

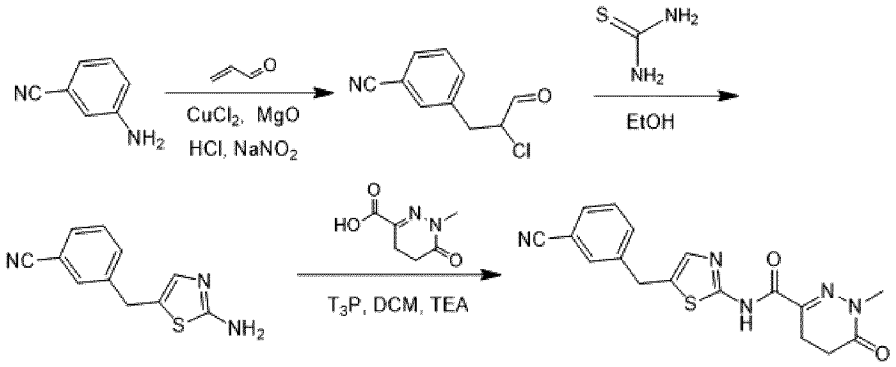


Стадия 1: Получение *N*-(5-(4-фторбензил)тиазол-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида

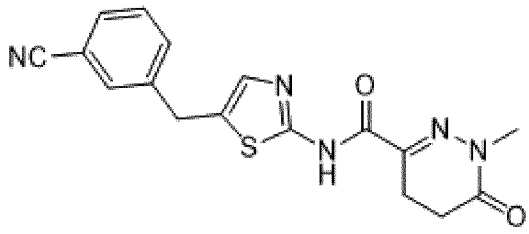
N-(5-(4-фторбензил)тиазол-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамид синтезировали согласно синтетической методике, приведенной для получения соединения **201**. Соединение *N*-(5-(4-фторбензил)тиазол-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-

тетрагидропиридазин-3-карбоксамида (0,113 г, 0,322 ммоль, 33%) получали в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 10,10 (шир. с, 1H), 7,23 - 7,17 (м, 3H), 7,02 - 6,98 (м, 2H), 4,07 (с, 2H), 3,43 (с, 3H), 3,01 - 2,92 (м, 2H), 2,66 - 2,54 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 347,0 $[M+H]^+$.

Пример 209. Получение *N*-(5-(3-цианобензил)тиазол-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида (209)

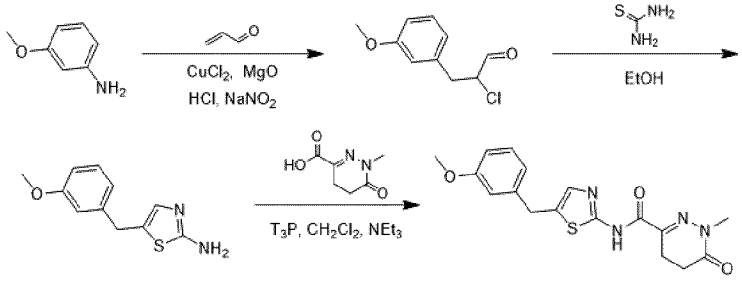


Стадия 1: Получение *N*-(5-(3-цианобензил)тиазол-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида

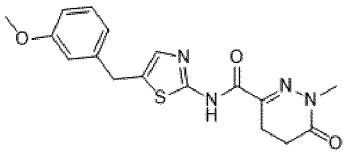


N-(5-(3-цианобензил)тиазол-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамид синтезировали согласно синтетической методике, приведенной для получения соединения **201**. Соединение *N*-(5-(3-цианобензил)тиазол-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида (0,206 г, 0,563 ммоль, 73%) получали в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 10,05 (шир. с, 1H), 7,57 - 7,52 (м, 2H), 7,52 - 7,48 (м, 1H), 7,46 - 7,40 (м, 1H), 7,22 (с, 1H), 4,15 (с, 2H), 3,45 (с, 3H), 2,97 (т, *J*=8,6 Гц, 2H), 2,60 (т, *J*=8,8 Гц, 2H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 354,1 $[M+H]^+$.

Пример 210. Получение *N*-(5-(3-метоксибензил)тиазол-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида (210)

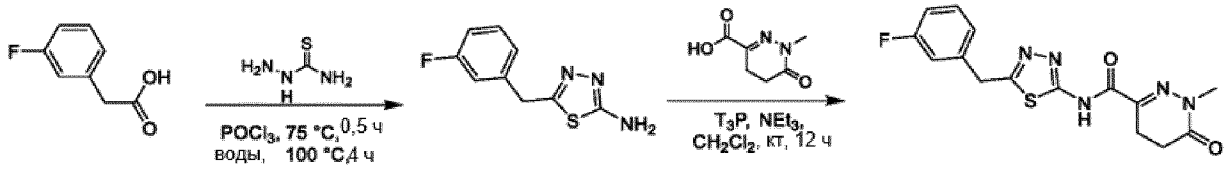


Стадия 1: Получение *N*-(5-(3-метоксибензил)тиазол-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида

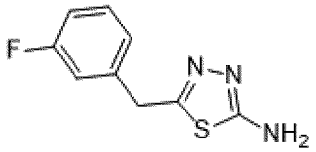


Соединение *N*-(5-(3-метоксибензил)тиазол-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида синтезировали согласно синтетической методике, приведенной для получения соединения **201**. *N*-(5-(3-метоксибензил)тиазол-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамид (0,162 г, 0,452 ммоль, 54%) получали в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 10,06 (шир. с, 1H), 7,26 - 7,18 (м, 2H), 6,85 (д, *J*=7,5 Гц, 1H), 6,82 - 6,75 (м, 2H), 4,08 (с, 2H), 3,79 (с, 3H), 3,44 (с, 3H), 2,97 (т, *J*=8,6 Гц, 2H), 2,59 (т, *J*=8,4 Гц, 2H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 359,0 $[M+H]^+$.

Пример 211. Получение *N*-(5-(3-фторбензил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида (211)

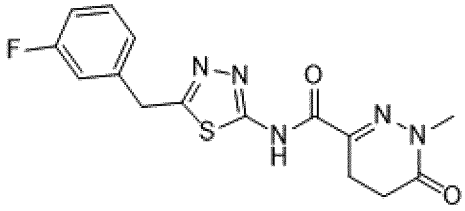


Стадия 1: Получение 5-[(3-фторфенил)метил]-1,3,4-тиадиазол-2-амина



Смесь 2-(3-фторфенил)уксусной кислоты (2,00 г, 13,0 ммоль) и аминотиомочевины (1,18 г, 13,0 ммоль) в оксихлориде фосфора (V) (3 мл) перемешивали и нагревали до 75°C в течение 0,5 ч. Смесь охлаждали до 15°C и по каплям прибавляли воду (10 мл). Смесь затем перемешивали при 100°C в течение 4 ч. Затем реакционную смесь охлаждали до 15°C и подщелачивали до pH 8 с помощью 50% водного раствора гидроксида натрия. Осадок фильтровали и осадок сушили в вакууме с получением 5-[(3-фторфенил)метил]-1,3,4-тиадиазол-2-амина (2,0 г, 7,46 ммоль, 57%) в виде белого твердого вещества. Твердое вещество непосредственно использовали на следующей стадии. ^{1}H ЯМР (400 МГц, Диметилсульфоксид-d_6) δ 7,43 - 7,32 (м, 1H), 7,21 - 7,02 (м, 5H), 4,19 (с, 2H).

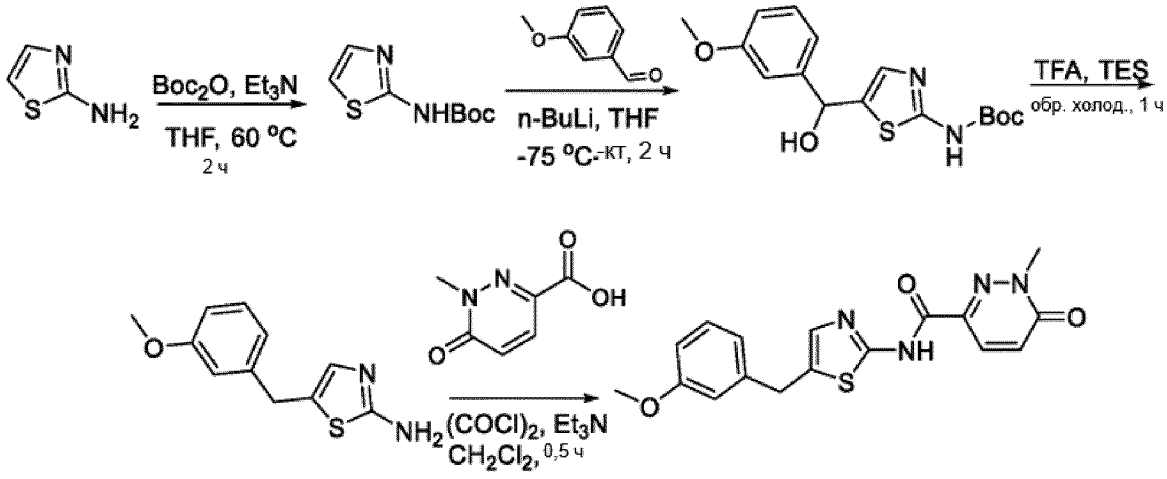
Стадия 2: Получение *N*-(5-(3-фторбензил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида



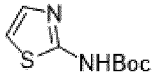
К раствору 1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоновой кислоты (0,15 г, 0,961 ммоль) и 5-[(3-фторфенил)метил]-1,3,4-тиадиазол-2-амина (0,201 г, 0,961

ммоль) в дихлорметане (15 мл) при 25°C последовательно прибавляли триэтиламин (0,194 г, 1,92 ммоль) и пропилфосфоновый ангидрид в этилацетате (0,917 г, 1,44 ммоль, чистота 50%). Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Реакционную смесь выливали в ледяную воду (10 мл) и экстрагировали дихлорметаном (10 мл x 2). Объединенные органические фазы сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали *в вакууме*. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка Waters X bridge 150*25 5 мкМ; 15-45% ацетонитрила в 10 мМ раствора гидрокарбоната аммония в воде, градиент 12 минут) с получением *N*-(5-(3-фторбензил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида (0,240 г, 0,676 ммоль, 70%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 10,55 (шир. с, 1H), 7,31 (дт, *J*=6,1, 7,9 Гц, 1H), 7,09 (д, *J*=7,7 Гц, 1H), 7,05 - 6,95 (м, 2H), 4,36 (с, 2H), 3,43 (с, 3H), 2,96 (т, *J*=8,6 Гц, 2H), 2,66 - 2,57 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 348,0 $[M+H]^+$.

Пример 212. Получение *N*-(5-(3-метоксибензил)тиазол-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоксамида (212)

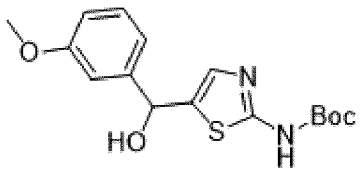


Стадия 1: Получение *трет*-бутилтиазол-2-илкарбамата



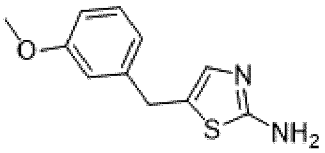
Ди-*трет*-бутилдикарбонат (6,54 г, 30,0 ммоль) медленно прибавляли к смеси тиазол-2-амина (3,0 г, 30,0 ммоль) и триэтиламина (6,07 г, 60,0 ммоль) в тетрагидрофуране (20 мл). Смесь нагревали до 60°C и перемешивали в течение 2 ч. Летучие фракции удаляли при пониженном давлении. Неочищенный остаток прибавляли к смеси петролейного эфира/этилацетата=50:1, и смесь перемешивалась в течение 2 ч. Фильтрация давала неочищенный *трет*-бутилтиазол-2-илкарбамата (4,4 г, неочищенный) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: 201,1 $[M+H]^+$.

Стадия 2: Получение трет-бутил-5-(гидрокси(3-метоксифенил)метил)тиазол-2-илкарбамата



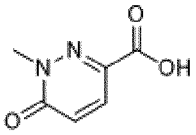
Раствор *трет*-бутилтиазол-2-илкарбамата (1,2 г, 6,0 ммоль) в тетрагидрофуране (20 мл) при -70 °C, медленно обрабатывали н-бутиллитием (5,3 мл, 13,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при -70°C в течение 2 ч до того, как медленно прибавляли раствор 3-метоксибензальдегида (1,22 г, 9,0 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) к реакционной смеси. Прибавляли воду, чтобы погасить реакционную смесь. Летучие фракции удаляли при пониженном давлении. Водный слой экстрагировали дихлорметаном (100 мл), а затем органическую фазу промывали солевым раствором (50 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, петролейный эфир/этилацетат=1/1) с выходом трет-бутил-5-(гидрокси(3-метоксифенил)метил)тиазол-2-илкарбамата (1,22 г, 61%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: 337,1 $[M+H]^+$.

Стадия 3: Получение 5-(3-метоксибензил)тиазол-2-амина



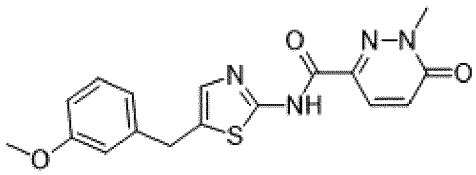
Раствор *трет*-бутил-5-(гидрокси(3-метоксифенил)метил)тиазол-2-илкарбамата (1,2 г, 3,57 ммоль) в трифторуксусной кислоте (10,0 мл) обрабатывали триэтилсиланом (1,66 г, 14,28 ммоль) и нагревали до 90°C в течение 1 ч. Трифторуксусную кислоту удаляли при пониженном давлении, а неочищенный остаток растворяли в дихлорметане (50 мл). Органический слой промывали раствором гидрокарбоната натрия (50 мл), солевым раствором (50 мл x1), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный образец очищали колоночной хроматографией (силикагель, петролейный эфир/этилацетат=1/1) с получением 5-(3-метоксибензил)тиазол-2-амина (0,700 г, 3,18 ммоль, 89%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: 221,1 $[M+H]^+$.

Стадия 4: Получение 1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоновой кислоты



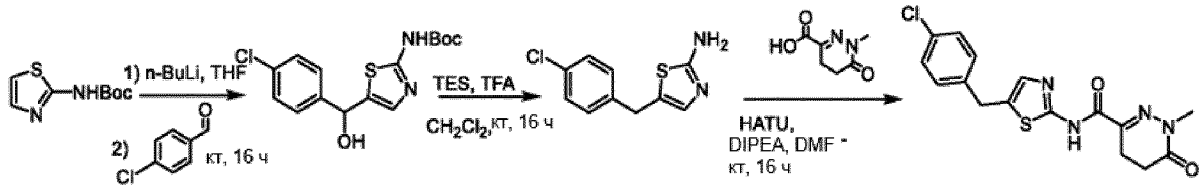
К раствору метил-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоксилата (0,15 г, 0,892 ммоль) в воде (1,5 мл) прибавляли гидроксид натрия (0,071 г, 1,79 ммоль). Смесь нагревали до 60°C и перемешивали в течение 1 ч. Раствор подкисляли до значения pH 1 ~ 3 с помощью 1N соляной кислоты, а затем все летучие фракции удаляли, чтобы получить 1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоновую кислоту (0,100 г, неочищенную) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: 155,1 $[M+H]^+$.

Стадия 5: Получение *N*-(5-(3-метоксибензил)тиазол-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоксамида

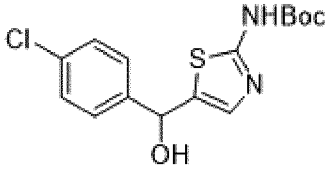


К раствору 1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоновой кислоты (0,100 г, 0,649 ммоль) в дихлорметане (2 мл) при 20°C прибавляли оксалилхлорид (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 0,5 ч и концентрировали в вакууме. Неочищенное твердое вещество растворяли в дихлорметане (4,0 мл) и по каплям прибавляли к смеси 5-(3-метоксибензил)тиазол-2-амина (0,186 г, 0,844 ммоль) и триэтиламина (0,256 г, 2,53 ммоль) в дихлорметане (5,0 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 20 минут и концентрировали в вакууме. Остаток прибавляли к смеси дихлорметана (50 мл) и воды (50 мл). Органический слой собирали, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный образец растворяли в минимальном количестве *N, N*-диметилформамида и очищали препаративной ВЭЖХ (колонка Boston C18 21*250 мм 10 мкм; подвижная фаза ацетонитрил/0,01% водная трифторуксусная кислота) с получением *N*-(5-(3-метоксибензил)тиазол-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоксамида в виде белого твердого вещества (0,0692 г, 0,195 ммоль, 30%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, Диметилсульфоксид-d_6) δ 12,28 (с, 1H), 7,89-7,91 (д, *J*=7,6 Гц, 1H), 7,35 (с, 1H), 7,24-7,26 (т, *J*=6,2 Гц, 1H), 7,04-7,06 (д, *J*=7,6 Гц, 1H), 6,80-6,86 (м, 3H), 4,09 (с, 2H), 3,77 (с, 3H), 3,745 (с, 3H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 357,1 $[M+H]^+$.

Пример 213. Получение *N*-(5-(4-хлорбензил)тиазол-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида (213)



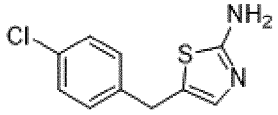
Стадия 1: Получение трет-бутил-5-((4-хлорфенил)(гидрокси)метил)тиазол-2-илкарбамата



К раствору трет-бутилтиазол-2-илкарбамата (1,00 г, 5,00 ммоль) в тетрагидрофуране (40 мл) при -78°C по каплям прибавляли н-бутиллития (4,4 мл, 11 ммоль, 2,5 М в смеси гексанов) в атмосфере азота Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 1 ч, и раствор 4-хлорбензальдегида (0,66 г, 4,75 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) по каплям прибавляли при -78 °C. Реакционную смесь затем перемешивали при -78°C в течение 30

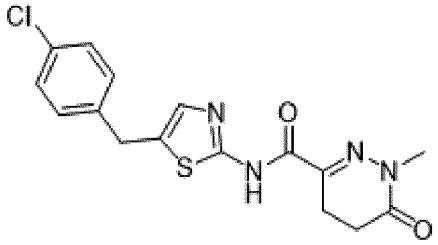
минут и нагревали до комнатной температуры 16 ч. Реакционную смесь погасили водным раствором хлорида аммония, экстрагировали этилацетатом (40 мл x 2). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (40 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (Biotage, 40 г силикагель, элюировали этилацетатом в петролейном эфире от 40% до 50%) с выходом *трет*-бутил-5-((4-хлорфенил)(гидрокси)метил)тиазол-2-илкарбамата (0,6 г, 1,76 ммоль, 35%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком. ЖХМС (ИЭР) m/z: 341,1 $[M+H]^+$.

Стадия 2: Получение 5-(4-хлорбензил)тиазол-2-амина



К раствору трет-бутил-5-((4-хлорфенил)(гидрокси)метил)тиазол-2-илкарбамата (0,55 г, 1,62 ммоль) в дихлорметане (20 мл) при комнатной температуре прибавляли триэтилсилан (2 мл, 12,9 ммоль). Реакционную смесь охлаждали до 0 °C, а затем по каплям прибавляли трифторуксусную кислоту (1,65 мл, 21,8 ммоль). После прибавления реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 16 ч. Летучие фракции удаляли при пониженном давлении, и данный остаток разбавляли дихлорметаном (10 мл), нейтрализовали водным раствором гидрокарбоната натрия и экстрагировали дихлорметаном (20 мл x 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный образец очищали Combi-Flash (Biotage, 40 г силикагеля, элюировали метанолом : дихлорметаном=1:15) с получением 5-(4-хлорбензил)тиазол-2-амина (0,17 г, 0,76 ммоль, 47%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: 225,1 $[M+H]^+$.

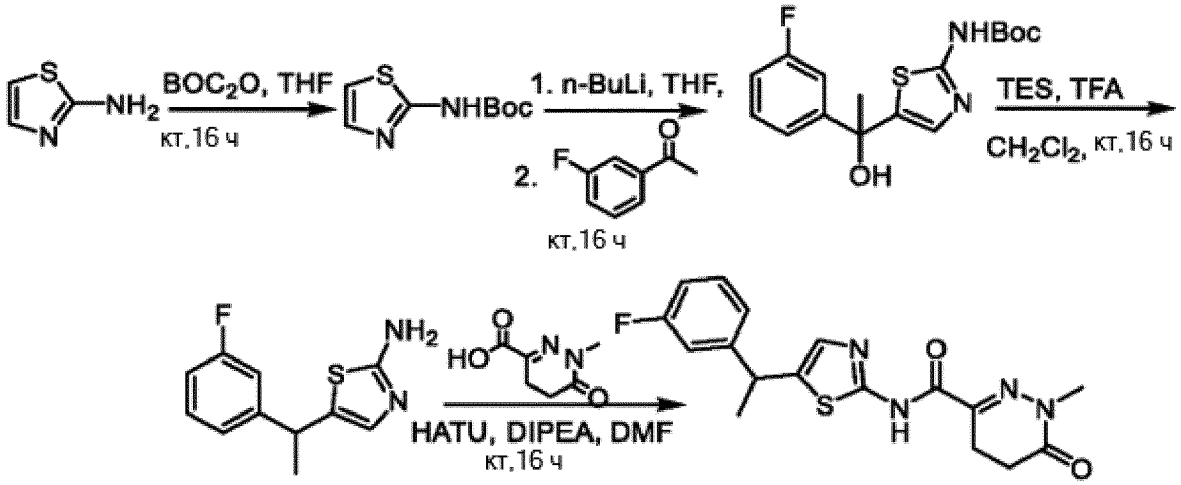
Стадия 3: Получение *N*-(5-(4-хлорбензил)тиазол-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида



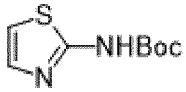
Раствор 1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоновой кислоты (0,110 г, 0,72 ммоль), 1-[*бис*(диметиламино)метилен]-*1H*-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиния 3-оксида гексафторфосфата (0,3 г, 0,08 ммоль) и *N, N*-диизопропилэтиламина (0,22 мл, 1,33 ммоль) в *N, N*-диметилформамиде (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Затем прибавляли 5-(4-хлорбензил)тиазол-2-амин (0,15 г, 0,67 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 16 ч. Реакционный раствор разбавляли этилацетатом/водой (20 мл/20 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл x 2). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (20 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный образец растворяли в

минимальном количестве *N, N*-диметилформамида и очищали препаративной ВЭЖХ (колонка Boston C18 21*250 мм 10 мкм. Подвижная фаза представляла собой ацетонитрил/10 мМ раствор ацетата аммония) с выходом *N*-(5-(4-хлорбензил)тиазол-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида (0,140 г, 0,38 ммоль, 57,8%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (500 МГц, Метанол-d_4) δ 7,25-7,35 (м, 4H), 7,24 (с, 1H), 4,13 (с, 2H), 3,46 (с, 3H), 2,94 (т, *J*=8,5 Гц, 2H), 2,60 (т, *J*=8,5 Гц, 2H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 363,0 $[M+H]^+$.

Пример 214. Получение *N*-(5-(1-(3-фторфенил)этил)тиазол-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида (214)

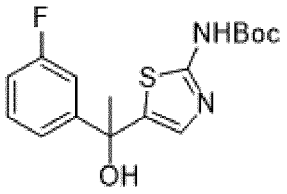


Стадия 1: Получение *трет*-бутилтиазол-2-илкарбамата



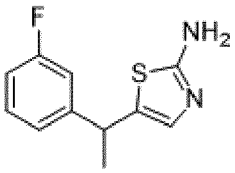
К раствору тиазол-2-амина (10,0 г, 100 ммоль) в тетрагидрофуране (30 мл) при комнатной температуре медленно прибавляли раствор ди-трет-бутилдикарбонат (26,2 г, 120 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл). После прибавления реакционную смесь перемешивали при температуре 16 ч. Реакционную смесь концентрировали, и полученный остаток диспергировали в смеси раствора петролейного эфира/этилацетата=100 мл/2 мл, фильтровали и сушили в вакууме с получением *трет*-бутилтиазол-2-илкарбамата (18 г, 90 ммоль, 90%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (500 МГц, Диметилсульфоксид-d_6): δ 11,41 (с, 1H), 7,35 (д, *J*=3,5 Гц, 1H), 7,14 (д, *J*=4 Гц, 1H), 1,48 (с, 9H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 145,0 $[M-55]^+$. Использовали на следующей стадии непосредственно без дополнительной очистки.

Стадия 2: Получение *трет*-бутил-5-(1-(3-фторфенил)-1-гидроксиэтил)тиазол-2-илкарбамата



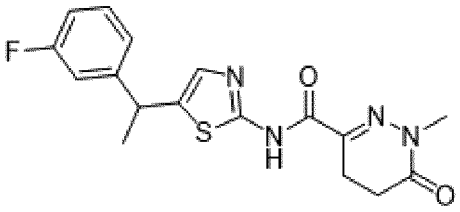
Использовали ту же методику, что и для синтеза соединения **213**. Соединение *трет*-бутил-5-(1-(3-фторфенил)-1-гидроксиэтил)тиазол-2-илкарбамата (0,9 г, 2,66 ммоль, 53%) получали в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: 339,1 $[M+H]^+$. Использовали на следующей стадии непосредственно без дополнительной очистки.

Стадия 3: Получение 5-(1-(3-фторфенил)этил)тиазол-2-амина



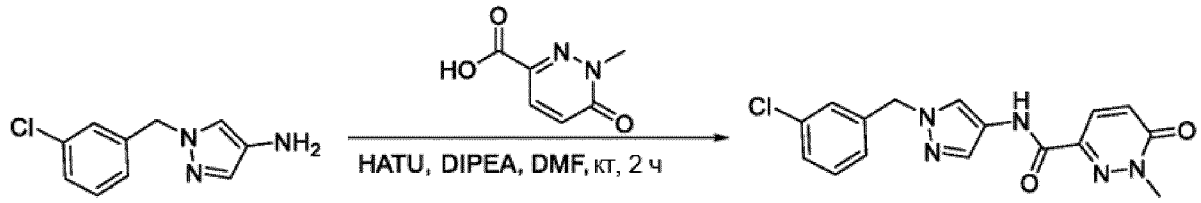
Использовали ту же методику, что и для синтеза соединения **213** 5-(4-хлорбензил)тиазол-2-амина, используя *трет*-бутил-5-(1-(3-фторфенил)-1-гидроксиэтил)тиазол-2-илкарбамат (0,4 г, 1,18 ммоль). Соединение 5-(1-(3-фторфенил)этил)тиазол-2-амина (0,15 г, 0,67 ммоль, 57%) получали в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: 223,1 $[M+H]^+$. Использовали на следующей стадии непосредственно без дополнительной очистки.

Стадия 4: Получение *N*-(5-(1-(3-фторфенил)этил)тиазол-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида

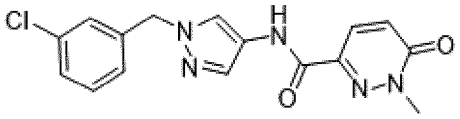


Использовали ту же методику, что и для синтеза соединения **213** *N*-(5-(4-хлорбензил)тиазол-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида, используя 5-(1-(3-фторфенил)этил)тиазол-2-амин (0,13 г, 0,58 ммоль). Соединение *N*-(5-(1-(3-фторфенил)этил)тиазол-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида (0,131 г, 0,36 ммоль, 62%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (500 МГц, Метанол-d_4) δ 7,36 (м, 1H), 7,25 (с, 1H), 7,14 (д, *J*=8 Гц, 1H), 7,04 (м, 1H), 6,98 (м, 1H), 4,40 (м, 1H), 3,46 (с, 3H), 2,94 (т, *J*=9 Гц, 2H), 2,60 (т, *J*=9 Гц, 2H), 1,71 (д, *J*=7,5 Гц, 3H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 361,1 $[M+H]^+$.

Пример 215. Получение *N*-(1-(3-хлорбензил)-*1H*-пиразол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоксамида (215)

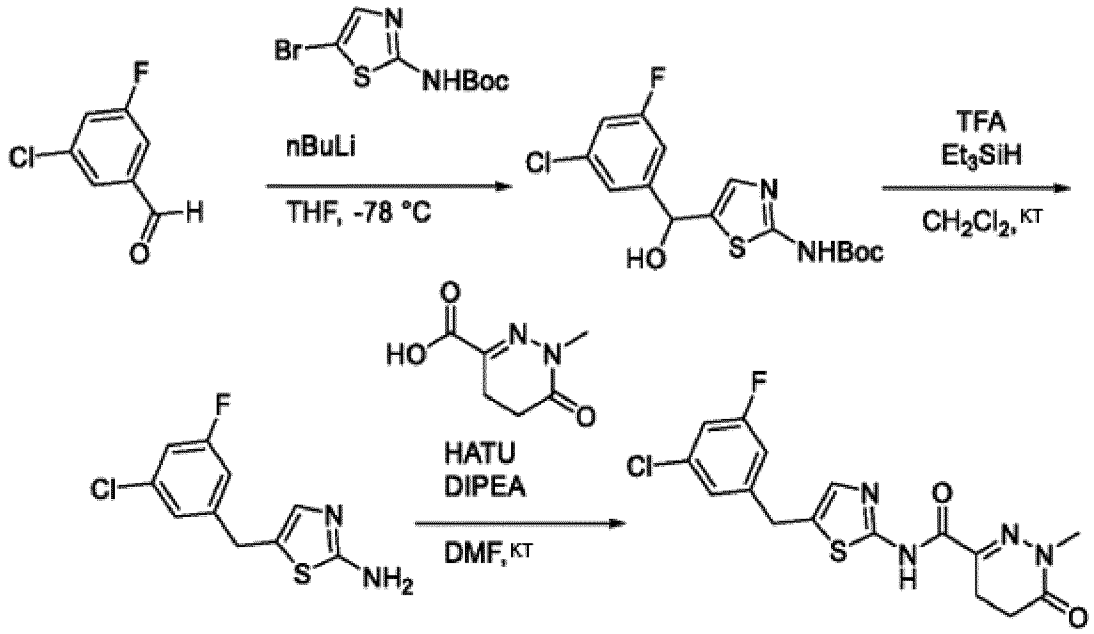


Стадия 1: Получение *N*-(1-(3-хлорбензил)-*1H*-пиразол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоксамида

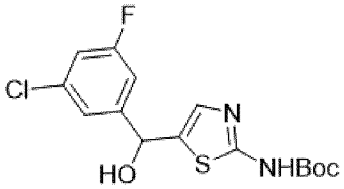


К перемешиваемому раствору 1-(3-хлорбензил)-*1H*-пиразол-4-амина (0,090 г, 0,44 ммоль), 1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоновой кислоты (0,080 г, 0,52 ммоль) и 1-[*бис*(диметиламино)метилен]-*1H*-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиния 3-оксида гексафторфосфата (0,198 г, 0,52 ммоль) в *N, N*-диметилформамиде (5,00 мл) прибавляли *N, N*-диизопропилэтиламин (0,168 г, 1,31 ммоль). После прибавления реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Неочищенный образец растворяли в минимальном количестве *N, N*-диметилформамида и очищали препаративной ВЭЖХ Sunfire prep C18 10 мкм OBD 19*250 мм; подвижная фаза: [вода (0,05% трифторуксусная кислота)-ацетонитрил]; B%: 60%-88%, 15 минут) с получением *N*-(1-(3-хлорбензил)-*1H*-пиразол-4-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоксамида (0,040 г, 0,12 ммоль, 26,8%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (500 МГц, Диметилсульфоксид-d_6) δ 10,60 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,91 (д, *J*=9,7 Гц, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,38 (д, *J*=7,4 Гц, 2H), 7,28 (с, 1H), 7,20 (д, *J*=6,7 Гц, 1H), 7,05 (д, *J*=9,7 Гц, 1H), 5,34 (с, 2H), 3,78 (с, 3H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 344,0 $[M+H]^+$.

Пример 216. Получение *N*-(5-(3-хлор-5-фторбензил)тиазол-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида (216)

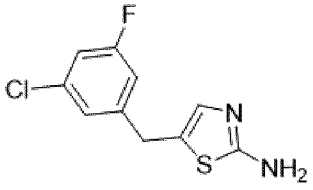


Стадия 1: Получение трет-бутил-(5-((3-хлор-5-фторфенил)(гидрокси)метил)тиазол-2-ил)карбамата



Растворяли *трет*-бутил-(5-бромтиазол-2-ил)карбамат (0,5 г, 2,49 ммоль) в тетрагидрофуране (12,4 мл) и охлаждали до -78 °C. Осторожно прибавляли н-бутиллитий (1,6М в смеси гексанов, 1,59 мл, 3,98 ммоль) и перемешивали в течение 10 минут с последующим прибавлением 3-хлор-5-фторбензальдегида (424 мкл, 3,48 ммоль). Погасили насыщенным водным раствором хлорида аммония (15 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл). Промывали солевым раствором (15 мл), затем сушили над сульфатом натрия. Фильтровали, затем концентрировали в вакууме. Реакционную смесь очищали колоночной хроматографией (элюирование 0-50% этилацетата/смеси гексанов через 40 г силикагеля) с получением трет-бутил-(5-((3-хлор-5-фторфенил)(гидрокси)метил)тиазол-2-ил)карбамата в виде оранжевого масла (138 мг, 0,384 ммоль, 15%). ^{1}H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-*d*) δ 7,25 - 6,95 (м, 4H), 5,99 (с, 1H), 1,54 (с, 9H).

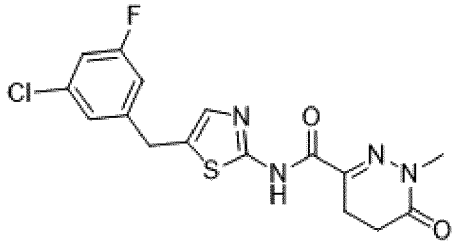
Стадия 2: Получение 5-(3-хлор-5-фторбензил)тиазол-2-амина



Растворяли трет-бутил-(5-((3-хлор-5-фторфенил)(гидрокси)метил)тиазол-2-ил)карбамат (0,138 г, 0,3845 ммоль) в метиленхлориде (1,92 мл) и прибавляли триэтилсилан (306 мкл, 1,92 ммоль) и 2,2,2-трифторуксусную кислоту (235 мкл, 3,07 ммоль).

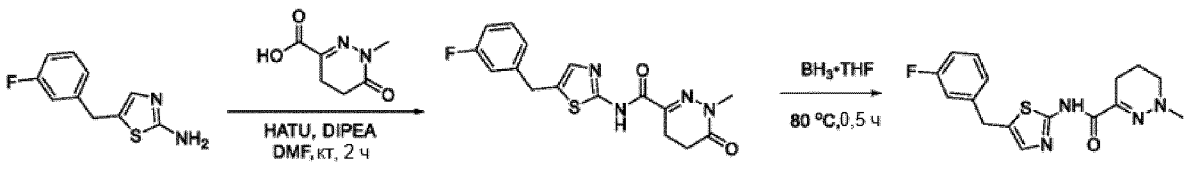
Перемешивали 16 ч при комнатной температуре. Концентрировали для удаления растворителя Разбавляли этилацетатом (15 мл), затем промывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия (10 мл), а затем солевым раствором (10 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Материал брали неочищенным для следующей стадии.

Стадия 3: Получение *N*-(5-(3-хлор-5-фторбензил)тиазол-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамидкарбоксамида

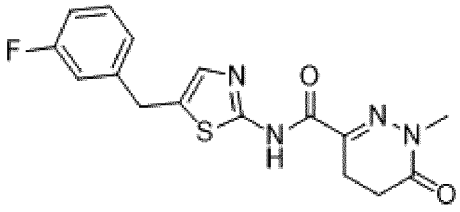


Объединяли 5-(3-хлор-5-фторбензил)тиазол-2-амин (0,093 г, 0,383 ммоль) и 1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоновую кислоту (0,060 г, 0,383 ммоль) в 25 мл круглодонной колбе, и прибавляли 2-(3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-3-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония тетрафторборат (0,123 г, 0,3831 ммоль). Растворяли в *N, N'*-диметилформамидом (1,91 мл) и прибавляли *N-N-N, N*-диизопропилэтил амином (100 мкл, 0,5746 ммоль). Перемешивали при комнатной температуре 16 ч. Разбавляли этилацетатом (15 мл) и промывали 3 раза водой (10 мл), затем солевым раствором (10 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Реакционную смесь очищали колоночной хроматографией (элюирование 0-100% этилацетата/ смесью гексанов через колонку 24 г) с получением *N*-(5-(3-хлор-5-фторбензил)тиазол-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамидкарбоксамида в виде бледно-желтого твердого вещества (29 мг, 0,076 ммоль, 20%). ^{1}H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-*d*) δ 7,24 (с, 1H), 7,05 (с, 1H), 7,00 (д, *J*=8,3 Гц, 1H), 6,87 (д, *J*=9,0 Гц, 1H), 4,09 (с, 2H), 3,47 (с, 3H), 2,99 (т, *J*=8,6 Гц, 2H), 2,61 (т, *J*=8,6 Гц, 2H); ЖХМС (ИЭР) m/z 381,4 $[M+H]^+$.

Пример 217. Получение *N*-(5-(3-фторбензил)тиазол-2-ил)-1-метил-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида (217)

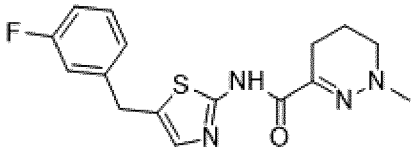


Стадия 1: Получение *N*-(5-(3-фторбензил)тиазол-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида



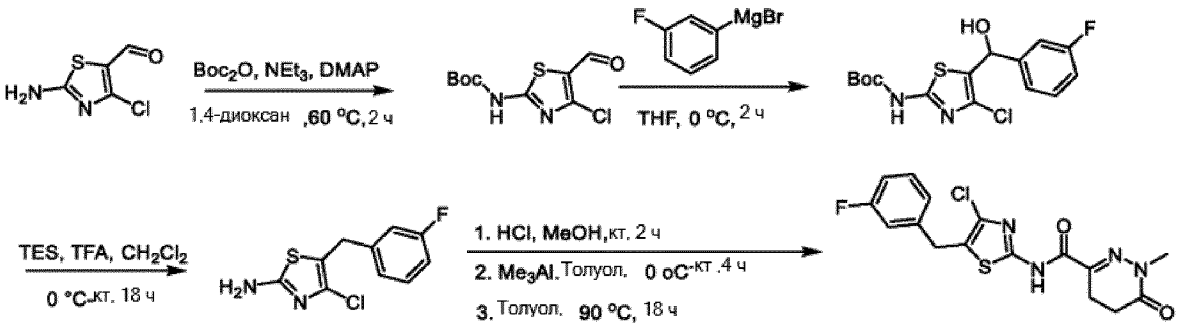
К перемешиваемому раствору 5-(3-фторбензил)тиазол-2-амина (0,208 г, 1,00 ммоль), 1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоновой кислоты (0,172 г, 1,10 ммоль) и 1-[*бис*(диметиламино)метилен]-*1H*-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиния 3-оксида гексафторфосфата (0,418 г, 1,10 ммоль) в *N, N*-диметилформамиде (5,00 мл) прибавляли *N, N*-диизопропилэтиламин (0,387 г, 3,00 ммоль). После прибавления реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Неочищенный образец растворяли в минимальном количестве *N, N*-диметилформамида и очищали препаративной ВЭЖХ (Sunfire prep C18 10 мкм OBD 19*250 мм; подвижная фаза: [вода (0,05% трифторуксусная кислота)-ацетонитрил]; B%: 60%-88%, 15 минут) с получением (5-(3-фторбензил)тиазол-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида (0,240 г, 0,69 ммоль, 69,4%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком. ЖХМС (ИЭР) m/z: 347,0 $[M+H]^+$.

Стадия 2: Получение *N*-(5-(3-фторбензил)тиазол-2-ил)-1-метил-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида

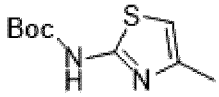


К раствору (5-(3-фторбензил)тиазол-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида (0,140 г, 0,40 ммоль) в тетрагидрофуране (10,0 мл) прибавляли боран-тетрагидрофуран (4,00 мл, 4,00 ммоль, 1 *M*). Смесь перемешивали при 80°C в течение 0,5 ч. После охлаждения до 0°C смесь погасили метанолом (10,0 мл) и pH доводили до pH 2 с помощью 1 *N* водного раствора хлористого водорода. Полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 30 минут. После концентрирования остаток растворяли в этилацетате (50 мл), промывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия (25 мл) и солевым раствором (25 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный образец растворяли в минимальном количестве *N, N*-диметилформамиде и очищали препаративной ВЭЖХ (Sunfire prep C18 10 мкм OBD 19*250 мм; подвижная фаза: [вода (0,05% трифторуксусная кислота)-ацетонитрил]; B%: 60%-88%, 15 минут) с получением *N*-(5-(3-фторбензил)тиазол-2-ил)-1-метил-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида (0,070 г, 0,21 ммоль, 52,7%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (500 МГц, Диметилсульфоксид-d_6) δ 10,79 (с, 1H), 7,36 (тд, *J*=8,0, 6,4 Гц, 1H), 7,23 (с, 1H), 7,17 - 6,99 (м, 3H), 4,10 (с, 2H), 3,18 - 2,96 (м, 5H), 2,26 (т, *J*=6,6 Гц, 2H), 1,86 - 1,70 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 333,1 $[M+H]^+$.

Пример 218. Получение *N*-(4-хлор-5-(3-фторбензил)тиазол-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида (218)

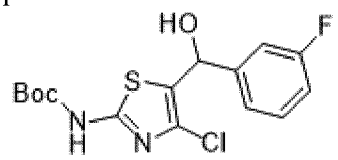


Стадия 1: Получение *трет*-бутил-4-хлор-5-формилтиазол-2-илкарбамата



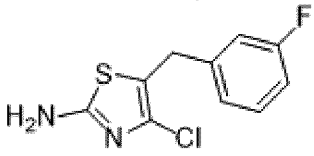
Раствор 2-амино-4-хлортиазол-5-карбальдегида (1,00 г, 6,17 ммоль), ди-*трет*-бутилдикарбоната (1,6 г, 7,40 ммоль) и 4-(диметиламино)пиридина (0,076 г, 0,62 ммоль) в сухом 1,4-диоксане (15 мл) перемешивали при 60°C в течение 2 ч. После концентрирования остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, петролейный эфир/этилацетат=4/1). Соединение *трет-бутил-4*-хлор-5-формилтиазол-2-илкарбамата (1,30 г, 4,96 ммоль, 80,4%) получали в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: 263,0 $[M+H]^+$.

Стадия 2: Получение трет-*бутил-4*-хлор-5-((3-фторфенил)(гидрокси)метил)тиазол-2-илкарбамата



К охлажденному на льду раствору трет-*бутил-4*-хлор-5-формилтиазол-2-илкарбамата (1,12 г, 4,27 ммоль) в тетрагидрофуране (20 мл) по каплям прибавляли раствор 3-фторфенил)магнийбромида (8,55 мл, 8,55 ммоль, 1 М в тетрагидрофуране). Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Реакцию погасили насыщенным водным раствором хлорида аммония (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл х 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), сушили сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, петролейный эфир/этилацетат=4/1) с получением трет-*бутил-4*-хлор-5-((3-фторфенил)(гидрокси)метил)тиазол-2-илкарбамата (1,01 г, 2,82 ммоль, 66,1%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: 359,0 $[M+H]^+$.

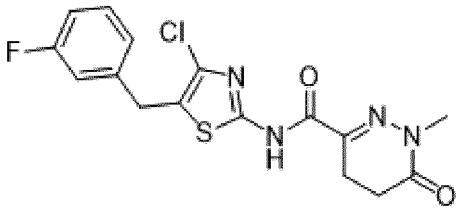
Стадия 3: Получение 4-хлор-5-(3-фторбензил)тиазол-2-амина



К охлажденному- на льду раствору *трет-бутил-4*-хлор-5-((3-

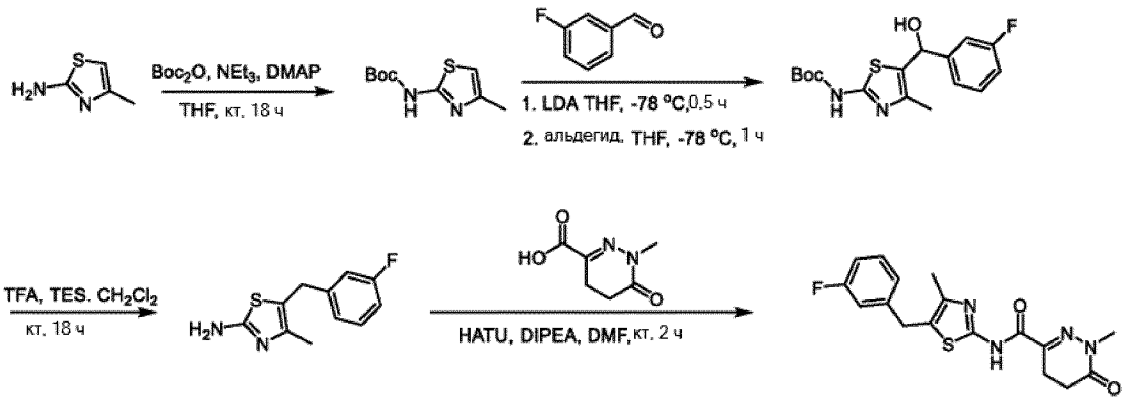
фторфенил)(гидрокси)метил)тиазол-2-илкарбамата (1,00 г, 2,79 ммоль) и триэтилсилана (3,60 мл, 22,32 ммоль) в дихлорметане (10,0 мл) по каплям прибавляли трифторуксусную кислоту (2,90 мл, 39,1 ммоль). Смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 18 ч. Летучие фракции удаляли при пониженном давлении и полученный остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, петролейный эфир/этилацетат=3/1) с выходом 4-хлор-5-(3-фторбензил)тиазол-2-амина (0,650 г, 2,69 ммоль, 96,3%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: 243,1 $[M+H]^+$.

Стадия 4: Получение *N*-(4-хлор-5-(3-фторбензил)тиазол-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида

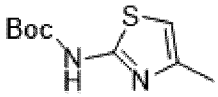


К раствору 4-хлор-5-(3-фторбензил)тиазол-2-амина (0,557 г, 2,30 ммоль) в метаноле (5,00 мл) прибавляли хлористый водород (1,15 мл, 3,45 ммоль, 3,0 М в метаноле,). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Летучие фракции удаляли при пониженном давлении, и полученный остаток растворяли в сухом толуоле (5,00 мл). По каплям прибавляли триметилалюминий (1,15 мл, 2,30 ммоль, 2,0 М в толуоле) при 0 °С. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 4 ч. Этот раствор прибавляли по каплям к раствору метил-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксилата (0,326 г, 1,92 ммоль) в толуоле (1,00 мл). Смесь перемешивали при 90°С в течение 18 в герметично закрытой пробирке. После охлаждения до комнатной температуры смесь погасили водой (25 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл х 3). Объединенные органические слои промывали водной 1 N соляной кислотой (50 мл) и солевым раствором (50 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный образец растворяли в минимальном количестве *N, N*-диметилформамида и очищали препаративной ВЭЖХ (колонка Boston C18 21*250 мм 10 мкм; ацетонитрил/0,01% водная трифторуксусная кислота) с получением *N*-(4-хлор-5-(3-фторбензил)тиазол-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида (0,100 г, 0,26 ммоль, 31,3%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (500 МГц, Диметилсульфоксид-d_6) δ 12,38 (с, 1H), 7,39 (д, *J*=6,3 Гц, 1H), 7,20 - 6,95 (м, 3H), 4,11 (с, 2H), 3,35 (с, 3H), 2,81 (т, *J*=8,5 Гц, 2H), 2,53 (д, *J*=8,5 Гц, 2H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 381,0 $[M+H]^+$.

Пример 219. Получение *N*-(5-(3-фторбензил)-4-метилтиазол-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида (219)

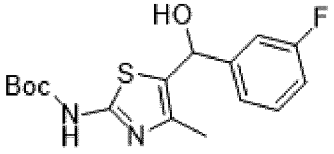


Стадия 1: Получение *трет-бутил-4*-метилтиазол-2-илкарбамата



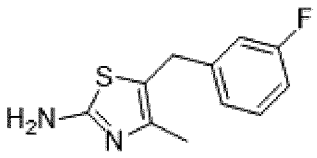
Раствор 4-метилтиазол-2-амина (2,50 г, 21,9 ммоль), ди-*трет*-бутилдикарбоната (5,26 г, 24,1 ммоль), 4-(диметиламино)пиридина (0,025 г, 10% масс.) и триэтиламина (3,95 мл, 28,5 ммоль) в сухом тетрагидрофуране (50 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. После фильтрации фильтрат концентрировали и очищали колоночной хроматографией (силикагель, петролейный эфир/этилацетат=10/1) с получением *трет*-бутил-4-метилтиазол-2-илкарбамата (2,70 г, 12,6 ммоль, 57,6%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: 215,1 $[M+H]^+$.

Стадия 2: Получение *трет-бутил-5*-((3-фторфенил)(гидрокси)метил)-4-метилтиазол-2-илкарбамата



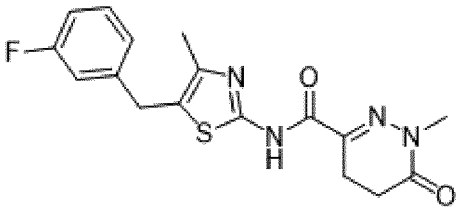
К раствору *трет-бутил-4*-метилтиазол-2-илкарбамата (1,07 г, 5,00 ммоль) в тетрагидрофуране (15 мл) по каплям прибавляли диизопропиламид лития (6,25 мл, 12,5 ммоль, 2,0 М) при -78 °С. Смесь перемешивали при -78°С в течение 30 минут до того, как по каплям прибавляли раствор 3-фторбензальдегида (0,744 г, 6,00 ммоль). Смесь перемешивали в течение дополнительного 1 ч при -78 °С, и ее гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония (50 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (50 мл х 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), сушили сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, петролейный эфир/этилацетат=1/1) с получением трет-бутил-5-((3-фторфенил)(гидрокси)метил)-4-метилтиазол-2-илкарбамата (1,30 г, 3,85 ммоль, 76,9%) в виде бесцветного масла. ЖХМС (ИЭР) m/z: 339,1 $[M+H]^+$.

Стадия 3: Получение 5-(3-фторбензил)-4-метилтиазол-2-амина



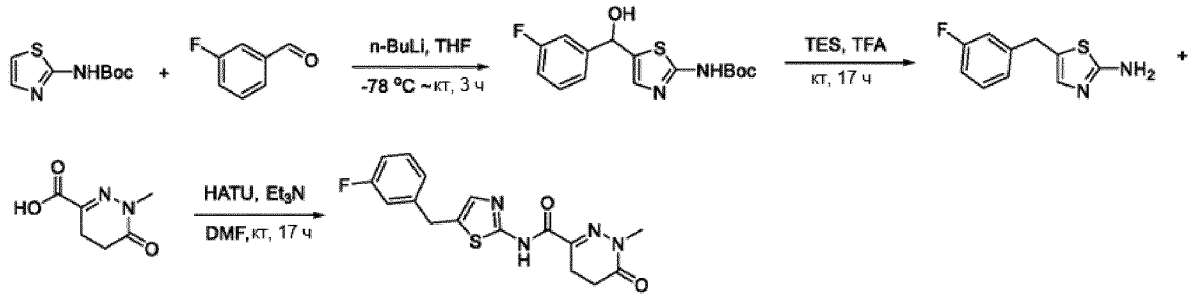
К охлажденному на льду раствору *трет-бутил-5*-((3-фторфенил)(гидрокси)метил)-4-метилтиазол-2-илкарбамата (0,338 г, 1,00 ммоль) и триэтилсилана (0,930 г, 8,00 ммоль) в дихлорметане (5,00 мл) по каплям прибавляли трифторуксусную кислоту (1,60 г, 14,0 ммоль). Смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 18 ч. Летучие фракции удаляли при пониженном давлении, и данный остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, петролейный эфир/этилацетат=1/1) с получением 5-(3-фторбензил)-4-метилтиазол-2-амина (0,206 г, 0,93 ммоль, 92,8%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: 223/1 $[M+H]^+$.

Стадия 4: Получение *N*-(5-(3-фторбензил)-4-метилтиазол-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида

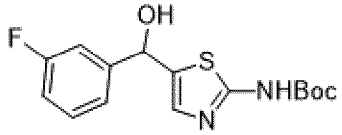


К перемешиваемому раствору 5-(3-фторбензил)-4-метилтиазол-2-амина (0,180 г, 0,81 ммоль), 1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоновой кислоты (0,151 г, 0,97 ммоль) и 1-[*бис*(диметиламино)метилен]-*1H*-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиния 3-оксида гексафторфосфата (0,369 г, 0,97 ммоль) в *N, N*-диметилформамиде (5,00 мл) прибавляли *N, N*-диизопропилэтиламин (0,313 г, 2,43 ммоль). После прибавления реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Неочищенный образец растворяли в минимальном количестве *N, N*-диметилформамида и очищали препаративной ВЭЖХ (колонка Boston C18 21*250 мм 10 мкм; ацетонитрил/0,01% водная трифторуксусная кислота) с получением *N*-(5-(3-фторбензил)-4-метилтиазол-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида (0,066 мг, 0,18 ммоль, 22,6%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (500 МГц, Диметилсульфоксид-d_6) δ 11,83 (с, 1H), 7,36 (дд, *J*=14,9, 7,4 Гц, 1H), 7,06 (дд, *J*=18,6, 8,6 Гц, 3H), 4,07 (с, 2H), 2,81 (т, *J*=8,5 Гц, 2H), 2,59 - 2,41 (м, 6H), 2,27 (с, 3H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 361,1 $[M+H]^+$.

Пример 220. Получение *N*-(5-(3-фторбензил)тиазол-2-ил)-N,1-диметил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида (220)

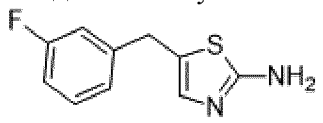


Стадия 1: Получение трет-бутил-5-((3-фторфенил)(гидрокси)метил)тиазол-2-илкарбамата



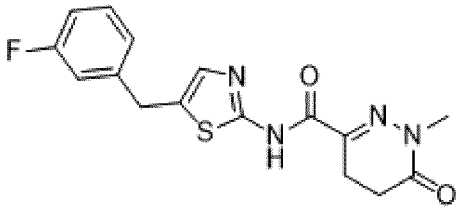
К перемешиваемому раствору *трет*-бутилтиазол-2-илкарбамата (5,0 г, 25,0 ммоль) в тетрагидрофуране (100 мл) при -78°C по каплям прибавляли н-бутиллитий (22 мл, 55 ммоль, 2,5 М) в течение 5 минут в атмосфере азота. После перемешивания в течение 30 минут прибавляли 3-фторбензальдегид (4,65 г, 37,5 ммоль). Раствор нагревали до комнатной температуры более 2 ч, а затем выливали в ледяную воду (100 мл). pH раствора доводили до pH=6-7 с помощью 1 М соляной кислоты (20 мл), экстрагировали этилацетатом (100 мл × 2), промывали солевым раствором (100 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный образец обрабатывали *трет*-бутилметиловым эфиром (50 мл с получением *трет*-бутил-5-((3-фторфенил)(гидрокси)метил)тиазол-2-илкарбамата (6,5 г, 20,0 ммоль, 80%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: 325,1 $[M+H]^+$.

Стадия 2: Получение 5-(3-фторбензил)тиазол-2-амина



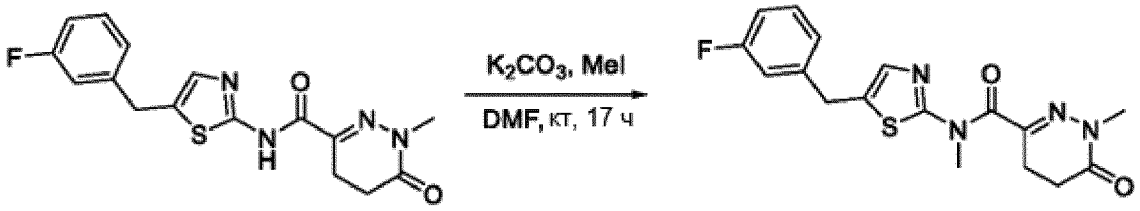
К перемешиваемому раствору трет-бутил-5-((3-фторфенил)(гидрокси)метил)тиазол-2-илкарбамата (1,0 г, 3,1 ммоль) в трифторуксусной кислоте (15,0 мл) при 0°C прибавляли триэтилсилан (1,39 г, 12,4 ммоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 17 ч. Летучие фракции удаляли при пониженном давлении, и неочищенный образец разбавляли водным насыщенным раствором гидрокарбоната натрия (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл × 2). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (50 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в *вакууме*. Неочищенный образец обрабатывали *трет*-бутилметиловым эфиром (10 мл) с получением 5-(3-фторбензил)тиазол-2-амина (0,6 г, 2,88 ммоль, 93%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: 209,1 $[M+H]^+$.

Стадия 3: Получение *N*-(5-(3-фторбензил)тиазол-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида

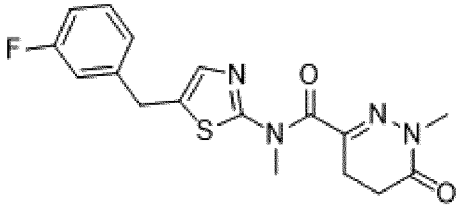


Раствор 5-(3-фторбензил)тиазол-2-амина (0,3 г, 1,44 ммоль), 1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоновой кислоты (0,270 г, 1,73 ммоль), 1-[*бис*(диметиламино)метилен]-*1H*-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиния 3-оксида гексафторфосфата (0,657 г, 1,73 ммоль) и триэтиламина (0,727 г, 7,2 ммоль) в *N, N*-диметилформамиде (5,00 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 17 ч. Неочищенный образец растворяли в минимальном количестве *N, N*-диметилформамида и очищали препаративной ВЭЖХ (Sunfire препаративная C18 10 мкм OBD 19*250 мм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидрокарбоната натрия)-ацетонитрил]; B%: 40%-50%, 7 минут) с получением *N*-(5-(3-фторбензил)тиазол-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида (0,300 г, 0,87 ммоль, 60%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 9,98 (с, 1H), 7,25-7,31 (м, 1H), 7,21 (с, 1H), 7,04 (д, *J*=8,0 Гц, 1H), 6,94 (т, *J*=6,0 Гц, 2H), 4,10 (с, 2H), 3,45 (с, 3H), 2,97 (т, *J*=8,8 Гц, *2*H), 2,59 (т, *J*=8,8 Гц, *2*H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 347,0 $[M+H]^+$.

Пример 221. Получение *N*-(5-(3-фторбензил)тиазол-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида (221)



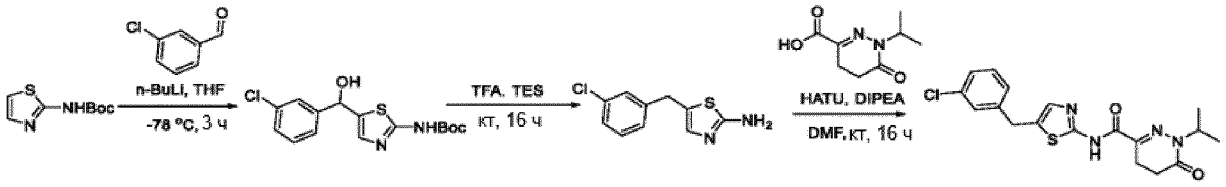
Стадия 1: Получение *N*-(5-(3-фторбензил)тиазол-2-ил)-N,1-диметил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида



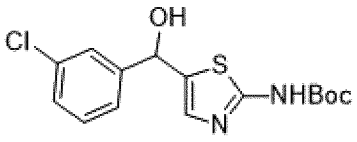
К перемешиваемому раствору *N*-(5-(3-фторбензил)тиазол-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида (0,200 г, 0,58 ммоль) и карбоната калия (0,120 г, 0,87 ммоль) в *N, N*-диметилформамиде (5,0 мл) прибавляли иодметан (0,246 г, 1,73 ммоль) при комнатной температуре в течение 17 ч. Реакционную смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали. Неочищенный образец растворяли в минимальном количестве *N, N*-диметилформамиде и очищали препаративной ВЭЖХ (Sunfire prep C18 10 мкм OBD 19*250 мм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидрокарбоната натрия)-ацетонитрил]; B%: 40%-50%, 7

минут) с получением *N*-(5-(3-фторбензил)тиазол-2-ил)-N,1-диметил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида (0,0625 г, 0,17 ммоль, 30%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: 361,1 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-*d*) δ 7,32 (с, 1H), 7,24-7,28 (м, 2H), 7,02 (д, *J*=8,0 Гц, 1H), 6,93 (дд, *J*=9,0 Гц, *J*=2,0 Гц, 2H), 4,10 (с, 2H), 3,82 (с, 3H), 3,40 (с, 3H), 2,92 (т, *J*=8,5 Гц, *2*H), 2,61 (т, *J*=8,5 Гц, *2*H).

Пример 222. Получение *N*-(5-(3-хлорбензил)тиазол-2-ил)-1-изопропил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида (222)

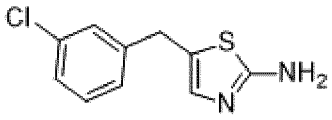


Стадия 1: Получение *трет*-бутил-(5-((3-хлорфенил)(гидрокси)метил)тиазол-2-ил)карбамата



К раствору трет-бутилтиазол-2-илкарбамата (2,8 г, 14,0 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (80 мл) прибавляли н-бутиллития (8,4 мл, 21,0 ммоль, 2,5 М в тетрагидрофуране) при -78°C в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 1 ч до того, как прибавляли 3-хлорбензальдегид (2,95 г, 21,0 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 0°C в течение 3 ч, погасили водным раствором хлорида аммония (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (80 мл × 3). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в *вакууме*. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, петролейный эфир/этилацетат=2:1) с получением трет-бутил-(5-((3-хлорфенил)(гидрокси)метил)тиазол-2-ил)карбамата (2,8 г, 8,2 ммоль, 58,6%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: 341,1 $[M+H]^+$.

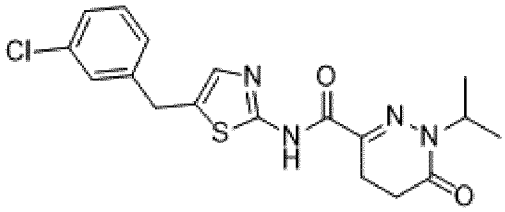
Стадия 2: Получение 5-(3-хлорбензил)тиазол-2-амина



К раствору *трет*-бутил-(5-((3-хлорфенил)(гидрокси)метил)тиазол-2-ил)карбамата (1,0 г, 2,93 ммоль) в триэтилсилане (10 мл) при комнатной температуре прибавляли трифторуксусную кислоту (1,67 г. 14,7 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч до того, как ее концентрировали и очищали колоночной хроматографией (силикагель, петролейный эфир/этилацетат=1/1) с получением 5-(3-хлорбензил)тиазол-2-амина (580 мг, 2,58 ммоль, 88%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: 225,1 $[M+H]^+$.

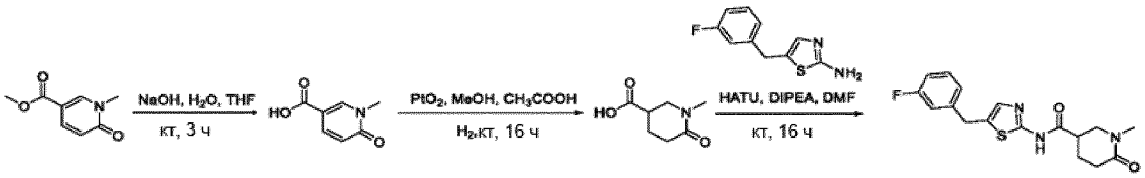
Стадия 3: Получение *N*-(5-(3-хлорбензил)тиазол-2-ил)-1-изопропил-6-оксо-1,4,5,6-

тетрагидропиридазин-3-карбоксамида

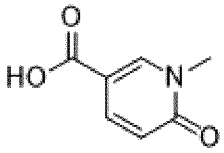


К раствору 5-(3-хлорбензил)тиазол-2-амина (0,098 г, 0,53 ммоль), 1-изопропил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоновой кислоты (0,120 г, 0,53 ммоль) и 1-[*бис*(диметиламино)метилен]-*1H*-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиния 3-оксида гексафторфосфата (0,263 г, 0,69 ммоль) в *N, N*-диметилформамиде (6 мл) прибавляли *N, N*-диизопропилэтиламин (0,276 г, 2,14 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. и концентрировали. Неочищенный образец растворяли в минимальном количестве *N, N*-диметилформамида и очищали препаративной ВЭЖХ (колонка Boston C18 21*250 мм 10 мкм; ацетонитрил/0,01% водная трифторуксусная кислота) с получением *N*-(5-(3-хлорбензил)тиазол-2-ил)-1-изопропил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида (0,098 г, 0,25 ммоль, 47,2%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (500 МГц, Диметилсульфоксид-d_6) δ 12,07 (с, 1H), 7,44 - 7,16 (м, 5H), 4,84 (дт, *J*=13,3, 6,6 Гц, 1H), 4,15 (с, 2H), 2,86 - 2,70 (м, 2H), 2,48 (д, *J*=8,5 Гц, 2H), 1,24 (д, *J*=6,6 Гц, 6H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 391,1 $[M+H]^+$.

Пример 223. Получение *N*-(5-(3-фторбензил)тиазол-2-ил)-1-метил-6-оксопиперидин-3-карбоксамида (223)

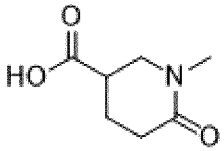


Стадия 1: Получение 1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты



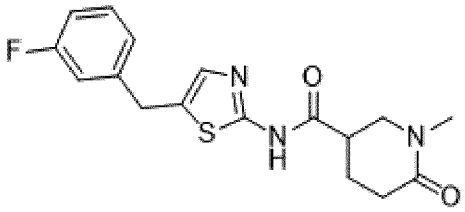
К раствору метил-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилата (1,5 г, 8,97 ммоль) в тетрагидрофуране (10,0 мл) при комнатной температуре прибавляли гидроксид натрия (1,44 г, 35,9 ммоль) и воде (10,0 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч, разбавляли водой (100 мл), pH доводили до pH=3-4 с помощью 2 М водной соляной кислоты и экстрагировали этилацетатом (80 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением 1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (1,1 г, 7,18 ммоль, 80,0%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: 154,1 $[M+H]^+$.

Стадия 2: Получение 1-метил-6-оксопиперидин-3-карбоновой кислоты



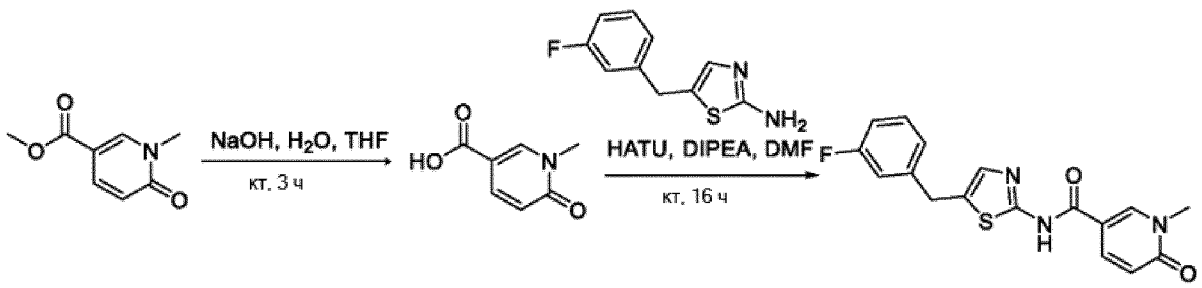
К раствору 1-метил-6-оксопиперидин-3-карбоновой кислоты (0,130 г, 0,85 ммоль) в метаноле (8 мл) и уксусной кислоте (2,0 мл) при комнатной температуре прибавляли оксид платины (IV) (0,100 г). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч в атмосфере водорода. Реакционный раствор отфильтровали и концентрировали с получением 1-метил-6-оксопиперидин-3-карбоновой кислоты (0,135 г, неочищенная) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: 158,2 $[M+H]^+$.

Стадия 3: Получение *N*-(5-(3-фторбензил)тиазол-2-ил)-1-метил-6-оксопиперидин-3-карбоксамида

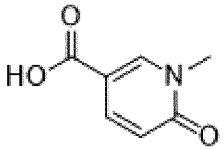


К раствору 1-метил-6-оксопиперидин-3-карбоновой кислоты (0,135 г, 0,85 ммоль), 5-(3-фторбензил)тиазол-2-амина (0,177 г, 0,85 ммоль) и 1-[*бис*(диметиламино)метилен]-*1H*-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиния 3-оксида гексафторфосфата (0,422,0 г, 1,11 ммоль) в *N, N*-диметилформамиде (6 мл) при комнатной температуре прибавляли *N, N*-диизопропилэтиламин (0,440 г, 3,4 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Неочищенный образец растворяли в минимальном количестве *N, N*-диметилформамида и очищали препаративной ВЭЖХ (колонка Boston C18 21*250 мм 10 мкм; ацетонитрил/0,01% водная трифторуксусная кислота) с получением *N*-(5-(3-фторбензил)тиазол-2-ил)-1-метил-6-оксопиперидин-3-карбоксамида (0,135 г, 0,388 ммоль, 45,6%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (500 МГц, Диметилсульфоксид-d_6) δ 12,15 (с, 1H), 7,39 - 7,32 (м, 1H), 7,28 (с, 1H), 7,11-7,03(м, 3H), 4,11 (с, 3H), 3,43 (дд, *J*=11,9, 9,0 Гц, 2H), 3,07 - 2,96 (м, 1H), 2,82 (д, *J*=16,3 Гц, 3H), 2,31 - 2,17 (м, 2H), 2,05 - 1,94 (м, 1H), 1,93 - 1,81 (м, 1H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 348,1 $[M+H]^+$.

Пример 224. Получение *N*-(5-(3-фторбензил)тиазол-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамида (214)

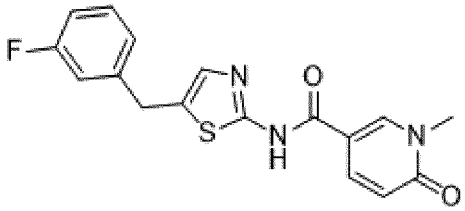


Стадия 1: Получение 1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты



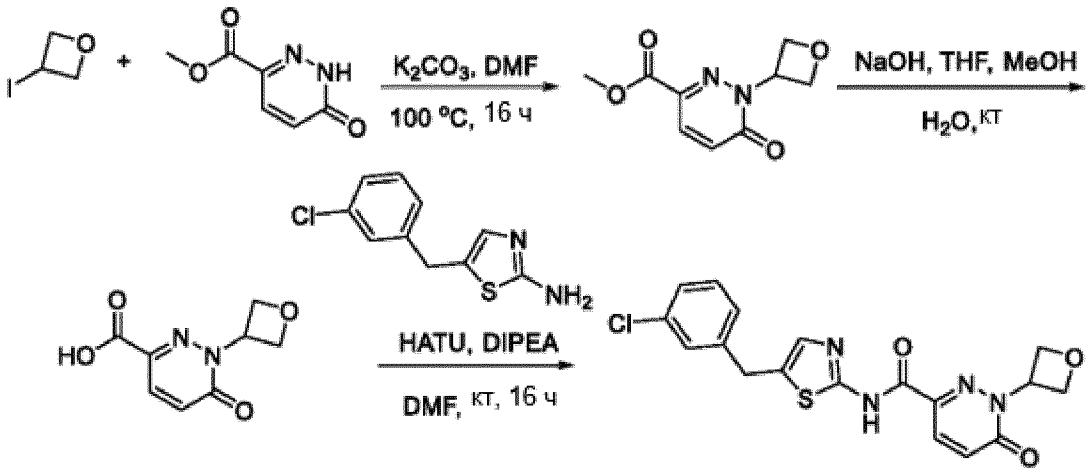
К раствору метил-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилата (1,5 г, 8,97 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) и воде (10 мл) при комнатной температуре прибавляли гидроксид натрия (1,44 г, 35,9 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Смесь разбавляли водой (100 мл), pH доводили до pH ~3-4 с помощью 2М водного раствора хлористого водорода и экстрагировали этилацетатом (80 мл × 3). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением 1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (1,1 г, 7,18 ммоль, 80,0%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: 154,1 $[M+H]^+$.

Стадия 2: Получение *N*-(5-(3-фторбензил)тиазол-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамида

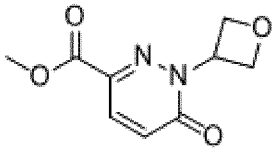


К раствору 1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (0,367 г, 2,4 ммоль), 5-(3-фторбензил)тиазол-2-амина (0,500 мг, 2,4 ммоль) и 1-[*бис*(диметиламино)метилен]-*1H*-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиния 3-оксида гексафторфосфата (1,19 г, 3,12 ммоль) в *N, N*-диметилформамиде (6 мл) прибавляли *N, N*-диизопропилэтиламин (1,24 г, 9,6 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Неочищенный образец растворяли в минимальном количестве *N, N*-диметилформамида и очищали препаративной ВЭЖХ (колонка Boston C18 21*250 мм 10 мкм; ацетонитрил/0,01% водная трифторуксусная кислота) с получением *N*-(5-(3-фторбензил)тиазол-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамида (0,450 г, 1,31 ммоль, 54,6%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (500 МГц, Диметилсульфоксид-d_6) δ 12,22 (с, 1H), 8,68 (д, *J*=2,4 Гц, 1H), 7,99 (дд, *J*=9,5, 2,7 Гц, 1H), 7,40 - 7,32 (м, 2H), 7,14 - 7,04 (м, 3H), 6,44 (д, *J*=9,6 Гц, 1H), 4,13 (с, 2H), 3,50 (с, 3H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 334,0 $[M+H]^+$.

Пример 225. Получение *N*-(5-(3-хлорбензил)тиазол-2-ил)-1-(оксетан-3-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоксамида (225)

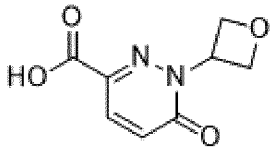


Стадия 1: Получение метил-1-(оксетан-3-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоксилата



К раствору метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоксилата (2,0 г, 13,0 ммоль) в *N, N*-диметилформамиде (60 мл) при комнатной температуре прибавляли 3-иодоксетан (4,77 г, 26,0 ммоль) и карбонат калия (3,58 г, 26,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч, охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (300 мл) и экстрагировали этилацетатом (80 мл × 3). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в *вакууме*. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, петролейный эфир/этилацетат=3:1) с получением метил-1-(оксетан-3-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоксилата (1,5 г, 7,14 ммоль, 55%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: 211,1 $[M+H]^+$.

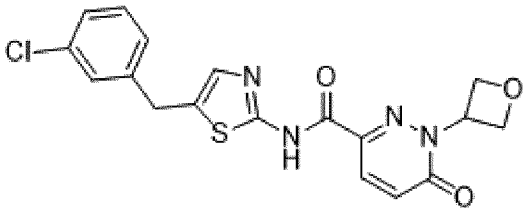
Стадия 2: Получение 1-(оксетан-3-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоновой кислоты



К раствору метил-1-(оксетан-3-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоксилата (0,200 г, 0,95 ммоль) в тетрагидрофуране (8 мл) и воде (8 мл) прибавляли гидроксид натрия (0,152 г, 3,80 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Концентрирование позволило получить 1-(оксетан-3-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоновую кислоту (0,370 г, неочищенная) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: 197,1 $[M+H]^+$.

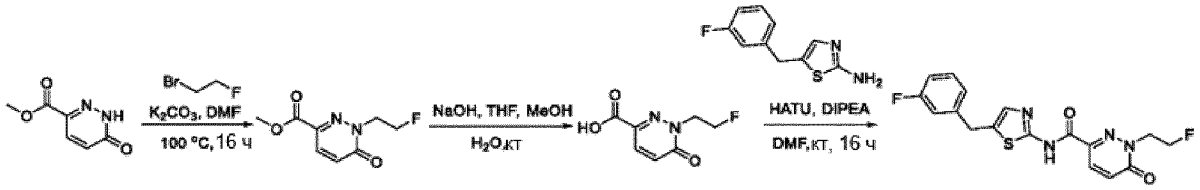
Стадия 3: Получение *N*-(5-(3-хлорбензил)тиазол-2-ил)-1-(оксетан-3-ил)-6-оксо-1,6-

дигидропиридазин-3-карбоксамида

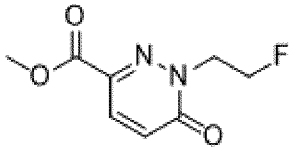


К раствору 1-(оксетан-3-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоновой кислоты (0,370 г, 0,95 ммоль), 5-(3-хлорбензил)тиазол-2-амина (0,213 г, 0,95 ммоль) и 1-[*бис*(диметиламино)метилен]-*1H*-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиния 3-оксида гексафторфосфата (0,471 г, 1,24 ммоль) в *N, N*-диметилформамиде (8 мл) при комнатной температуре прибавляли *N, N*-диизопропилэтиламин (0,491 г, 3,80 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Неочищенный образец растворяли в минимальном количестве *N, N*-диметилформамида и очищали препаративной ВЭЖХ (колонка Boston C18 21*250 мм 10 мкм; ацетонитрил/0,01% водная трифторуксусная кислота), что позволило получить *N*-(5-(3-хлорбензил)тиазол-2-ил)-1-(оксетан-3-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоксамид (0,042 г, 0,10 ммоль, 10,5%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (500 МГц, Диметилсульфоксид-d_6) δ 12,61 (с, 1H), 7,93 (д, *J*=9,7 Гц, 1H), 7,40 - 7,35 (м, 3H), 7,29 (дд, *J*=15,5, 7,9 Гц, 2H), 7,08 (д, *J*=9,7 Гц, 1H), 5,85-5,79 (м, 1H), 5,10 (т, *J*=6,7 Гц, 2H), 4,83 (т, *J*=7,3 Гц, 2H), 4,17 (с, 2H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 403,0 $[M+H]^+$.

Пример 226. Получение *N*-(5-(3-фторбензил)тиазол-2-ил)-1-(2-фторэтил)-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоксамида (226)



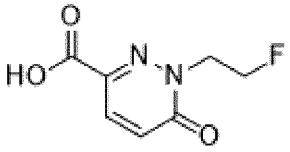
Стадия 1: Получение метил-1-(2-фторэтил)-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоксилата



К раствору метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоксилата (2,5 г, 16,2 ммоль) в *N, N*-диметилформамиде (60,0 мл) прибавляли 1-бром-2-фторэтан (4,12 г, 32,4 ммоль) и карбонат калия (4,48 г, 32,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч, охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (300 мл) и экстрагировали этилацетатом (80 мл × 3). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в *вакууме*. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, петролейный

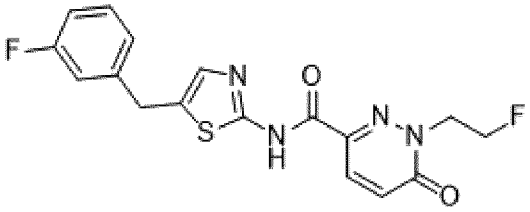
эфир/этилацетат=2/1) с получением метил-1-(2-фторэтил)-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоксилата (2,2 г, 11,0 ммоль, 67,8%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: 201,1 $[M+H]^+$.

Стадия 2: Получение 1-(2-фторэтил)-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоновой кислоты



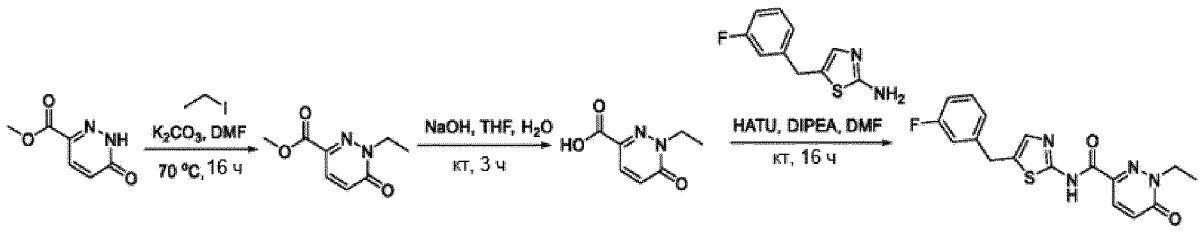
К раствору метил-1-(2-фторэтил)-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоксилате (0,200 г, 1,0 ммоль) в тетрагидрофуране (8 мл) и воде (8 мл) прибавляли гидроксид натрия (0,016 г, 4,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Концентрирование позволило получить 1-(2-фторэтил)-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоновую кислоту (0,400 г, неочищенная) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: 187,1 $[M+H]^+$.

Стадия 3: Получение *N*-(5-(3-фторбензил)тиазол-2-ил)-1-(2-фторэтил)-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоксамида

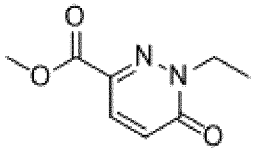


К раствору 1-(2-фторэтил)-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоновую кислоту (0,400 г, неочищенная) в*N, N*-диметилформамиде (6 мл) при комнатной температуре прибавляли 5-(3-фторбензил)тиазол-2-амин (0,208 г, 1,0 ммоль), 1-[*бис*(диметиламино)метилен]-*1H*-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиния 3-оксида гексафторфосфат (0,494 г, 1,3 ммоль) и *N, N*-диизопропилэтиламин (0,517 г, 4,0 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Неочищенный образец растворяли в минимальном количестве *N, N*-диметилформамида и очищали препаративной ВЭЖХ (колонка Boston C18 21*250 мм 10 мкм; ацетонитрил/0,01% водная трифторуксусная кислота) с получением *N*-(5-(3-фторбензил)тиазол-2-ил)-1-(2-фторэтил)-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоксамида (0,230 г, 0,227 ммоль, 22,7%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (500 МГц, Диметилсульфоксид-d_6) δ 12,42 (с, 1H), 7,91 (д, *J*=9,7 Гц, 1H), 7,40 - 7,35 (м, 2H), 7,15 - 7,12 (м, 2H), 7,10 - 7,04 (м, 2H), 4,99 (т, *J*=4,9 Гц, 1H), 4,90 (т, *J*=4,9 Гц, 1H), 4,51 (т, *J*=4,9 Гц, 1H), 4,46 (т, *J*=4,9 Гц, 1H), 4,16 (с, 2H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 377,0 $[M+H]^+$.

Пример 227. Получение 1-этил-*N*-(5-(3-фторбензил)тиазол-2-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоксамида (227)

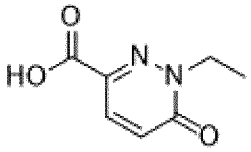


Стадия 1: Получение метил-1-этил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоксилата



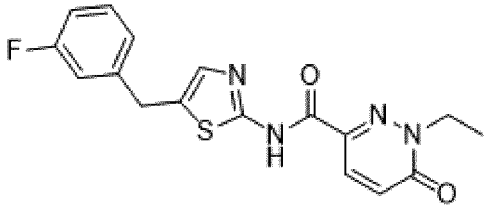
К раствору метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоксилата (1,1 г, 7,14 ммоль) в *N, N*-диметилформамиде (20 мл) при комнатной температуре прибавляли карбонат калия (1,97 г, 14,3 ммоль) и иодэтан (2,23 г, 14,3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 16 ч, охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (300 мл) и экстрагировали этилацетатом (80 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением метил-1-этил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоксилата (1,0 г, 5,49 ммоль, 76,9%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: 183,1 $[M+H]^+$.

Стадия 2: Получение 1-этил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоновой кислоты



К раствору метил-1-этил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоксилата (0,410 г, 2,25 ммоль) в тетрагидрофуране (15 мл) и воде (2 мл) при комнатной температуре прибавляли гидроксид натрия (0,180 г. 4,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч, и pH доводили до pH=6 - 7 с помощью 2 М водного раствора хлористого водорода. Смесь концентрировали с получением 1-этил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоновой кислоты (0,660 г, неочищенная) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: 169,1 $[M+H]^+$.

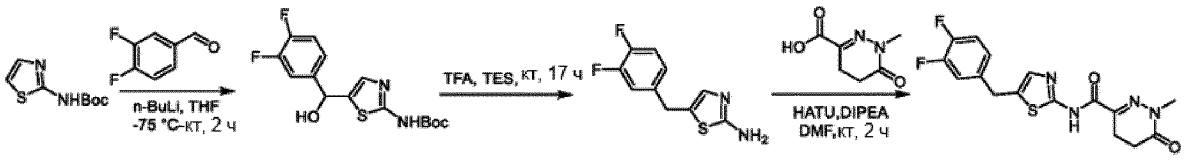
Стадия 3: Получение 1-этил-*N*-(5-(3-фторбензил)тиазол-2-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоксамида



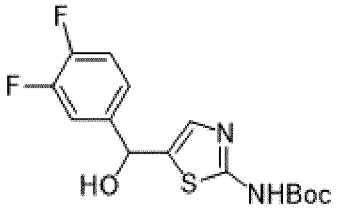
К раствору 1-этил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоновой кислоты (0,660 мг, 2,25 ммоль), 5-(3-фторбензил)тиазол-2-амина (0,360 г, 1,73 ммоль) и 1-[*бис*(диметиламино)метилен]-*1H*-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиния 3-оксида

гексафторфосфата (0,921 г, 2,42 ммоль) в *N, N*-диметилформамиде (8 мл) прибавляли *N, N*-диизопропилэтиламин (0,894 г, 6,92 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Неочищенный образец растворяли в минимальном количестве *N, N*-диметилформамида и очищали препаративной ВЭЖХ (колонка Boston C18 21*250 мм 10 мкм; ацетонитрил/0,01% водная трифторуксусная кислота) с получением 1-этил-*N*-(5-(3-фторбензил)тиазол-2-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоксамида (0,201 г, 0,56 ммоль, 32,4%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (500 МГц, Диметилсульфоксид-d_6) δ 12,37 (с, 1H), 7,88 (д, *J*=9,7 Гц, 1H), 7,44 - 7,32 (м, 2H), 7,18 - 7,11 (м, 2H), 7,10 - 7,00 (м, 2H), 4,22 - 4,13 (м, 4H), 1,35 (т, *J*=7,2 Гц, 3H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 359,0 $[M+H]^+$.

Пример 228. Получение *N*-(5-(3,4-дифторбензил)тиазол-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида (228)

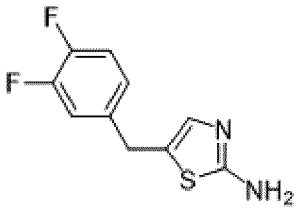


Стадия 1: Получение трет-бутил-5-((3,4-дифторфенил)(гидрокси)метил)тиазол-2-илкарбамата



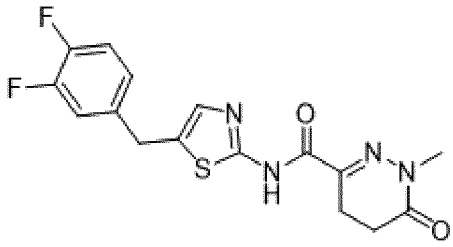
К раствору трет-бутилтиазол-2-илкарбамата (1,5 г, 7,5 ммоль) в тетрагидрофуране (30 мл) при -75°C по каплям прибавляли *н*-бутиллитий (6,6 мл, 16,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут до того, как медленно прибавляли 3,4-дифторбензальдегид (1,6 г, 11,3 ммоль). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры более 2 ч. Реакционный раствор выливали в ледяную воду (50 мл) и pH доводили до pH 6 ~ 7 с помощью 1 N водного раствора хлористого водорода. Водный слой экстрагировали этилацетатом (50 мл x 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Обработка неочищенного остатка трет-бутилметиловым эфиром (5 мл) дает трет-бутил-5-((3,4-дифторфенил)(гидрокси)метил)тиазол-2-илкарбамат (0,930 г, 2,72 ммоль, 36,3%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: 343,1 $[M+H]^+$. Использовали на следующей стадии непосредственно без дополнительной очистки.

Стадия 2: Получение 5-(3,4-дифторбензил)тиазол-2-амина



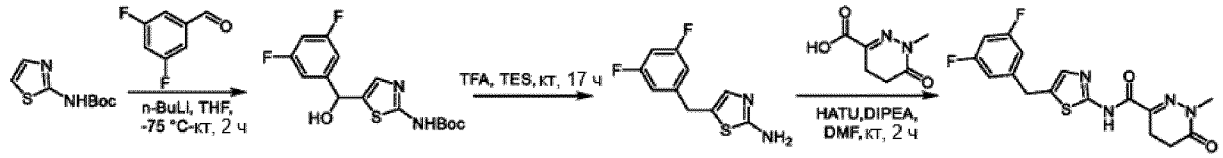
К раствору трет-бутил-5-((3,4-дифторфенил)(гидрокси)метил)тиазол-2-илкарбамата (0,830 г, 2,43 ммоль) в трифторуксусной кислоте (12 мл) при 0°С прибавляли триэтилсилан (1,13 г, 9,7 ммоль). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 5 ч. Реакционную смесь концентрировали и разбавляли насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия.(50 мл). Водную фазу экстрагировали этилацетатом (30 мл х 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (30 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Обработка неочищенного остатка трет -бутилметиловым эфиром (2 мл) дает 5-(3,4-дифторбензил)тиазол-2-амин (0,250 г, 1,11 ммоль, 45,5%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: 227,1 $[M+H]^+$.

Стадия 3: Получение *N*-(5-(3,4-дифторбензил)тиазол-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида

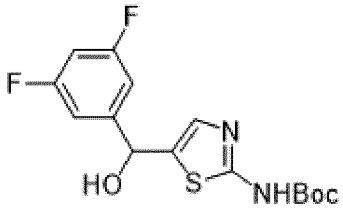


Раствор 1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоновой кислоты (0,070 г, 0,448 ммоль), 5-(3,4-дифторбензил)тиазол-2-амина (0,121 г, 0,54 ммоль), 1-[*бис*(диметиламино)метилен]-*1H*-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиния 3-оксида гексафторфосфата (0,255 г, 0,67 ммоль) и *N, N*-диизопропилэтиламина (0,173 г, 1,34 ммоль) в *N, N*-диметилформамиде (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Неочищенный образец растворяли в минимальном количестве *N, N*-диметилформамида и очищали препаративной ВЭЖХ (колонка Boston C18 21*250 мм 10 мкм; ацетонитрил/0,01% водная трифторуксусная кислота) с получением *N*-(5-(3,4-дифторбензил)тиазол-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида (0,119 г, 0,327 ммоль, 73%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (500 МГц, Диметилсульфоксид-d_6) δ 11,90 (с, 1H), 7,45 - 7,35 (м, 2H), 7,33 (с, 1H), 7,14 -7,12 (м, 1H), 4,24 (с, 2H), 3,35 (с, 3H), 2,82 (т, *J*=8,5 Гц, 2H), 2,51 (т, *J*=5,75 Гц, 2H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 364,37 $[M+H]^+$.

Пример 229. Получение *N*-(5-(3,5-дифторбензил)тиазол-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида (229)

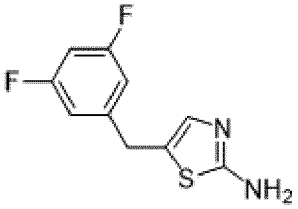


Стадия 1: Получение трет-бутил-5-((3,5-дифторфенил)(гидрокси)метил)тиазол-2-илкарбамата



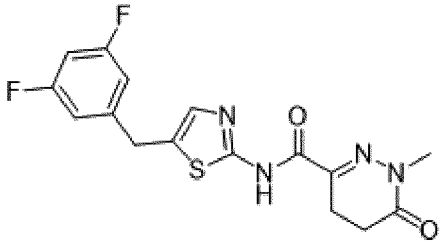
К раствору трет-бутилтиазол-2-илкарбамата (1,5 г, 7,5 ммоль) в тетрагидрофуране (30 мл) при -78°C по каплям прибавляли н-бутиллитий (6,6 мл, 16,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при данной температуре в течение 30 минут до того, как прибавляли 3,4-дифторбензальдегид (1,6 г, 11,3 ммоль). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры более 2 ч. Реакционный раствор выливали в ледяную воду (50 мл) и pH доводили до pH 6 ~ 7 с помощью 1 N водного раствора хлористого водорода. Водный слой экстрагировали этилацетатом (50 мл x 2). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (50 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Обработка неочищенного остатка трет-бутилметиловым эфиром (5 мл) позволяет получить трет-бутил-5-((3,5-дифторфенил)(гидрокси)метил)тиазол-2-илкарбамат (0,650 г, 1,90 ммоль, 25,3%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: 343,1 $[M+H]^+$. Использовали на следующей стадии непосредственно без дополнительной очистки.

Стадия 2: Получение 5-(3,5-дифторбензил)тиазол-2-амина



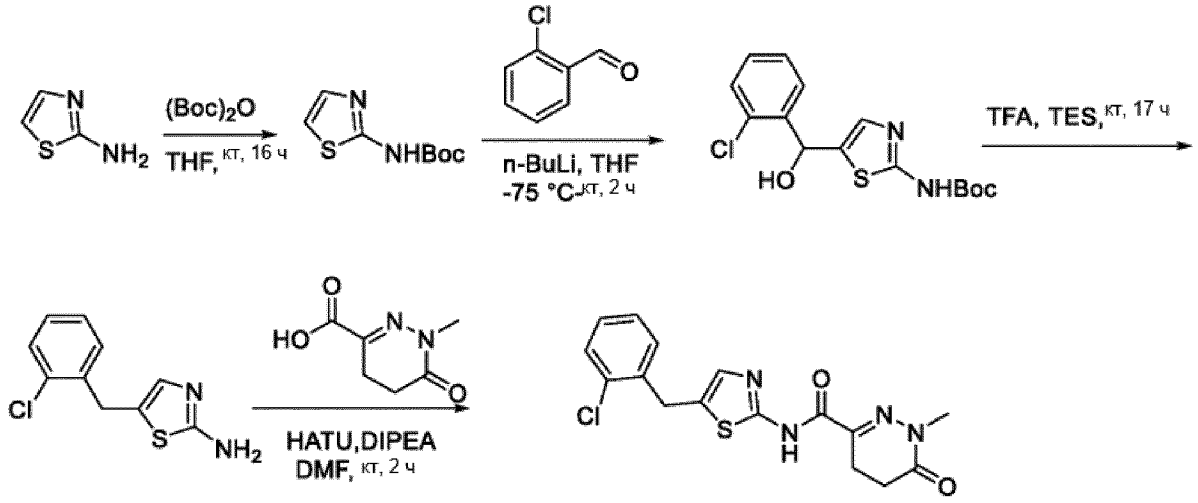
К раствору трет-бутил-5-((3,5-дифторфенил)(гидрокси)метил)тиазол-2-илкарбамата (0,590 г, 1,73 ммоль) в трифторуксусной кислоте (8 мл) при 0°C прибавляли триэтилсилан (0,8 г, 6,9 ммоль). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 5 ч. Летучие удаляли, и неочищенный остаток разбавляли насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (30 мл x 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (30 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Обработка неочищенного материала трет-бутилметиловым эфиром (2 мл) дает 5-(3,5-дифторбензил)тиазол-2-амин (0,340 г, 0,513 ммоль, 87%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) 227,1 $[M+H]^+$.

Стадия 3: Получение *N*-(5-(3,5-дифторбензил)тиазол-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида

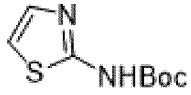


Раствор 1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоновой кислоты (0,100 г, 0,464 ммоль), 5-(3,5-дифторбензил)тиазол-2-амина (0,174 г, 0,77 ммоль), 1-[*бис*(диметиламино)метилен]-*1H*-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиния 3-оксида гексафторфосфата (0,365 г, 0,96 ммоль) и *N, N*-диизопропилэтиламина (0,248 г, 1,92 ммоль) в *N, N*-диметилформамиде (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Неочищенный образец растворяли в минимальном количестве *N, N*-диметилформамида и очищали препаративной ВЭЖХ (Boston C18 21*250 мм 10 мкм колонка; ацетонитрил/0,01% водная трифторуксусная кислота) с получением *N*-(5-(3,5-дифторбензил)тиазол-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида (0,132 г, 0,263 ммоль, 56,6%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (500 МГц, Диметилсульфоксид-d_6) δ 11,92 (с, 1H), 7,36 (с, 1H), 7,12-7,08 (м, 1H), 7,04 (д, *J*=6,5 Гц, 2H), 4,15 (с, 2H), 3,35 (с, 3H), 2,82 (т, *J*=8,5 Гц, 2H), 2,51 (т, *J*=6,5 Гц, 2H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 364,4 $[M+H]^+$.

Пример 230. Получение *N*-(5-(2-хлорбензил)тиазол-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида (230)



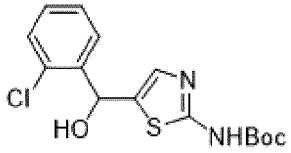
Стадия 1: Получение *трет*-бутилтиазол-2-илкарбамата



К раствору тиазол-2-амина (11 г, 100 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) при 0°C прибавляли ди-трет-бутилдикарбонат (26,2 г, 120 ммоль). Реакционную смесь

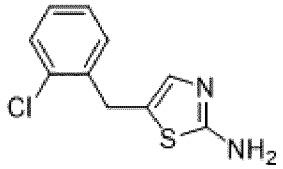
перемешивали при комнатной температуре в течение 17 ч. Концентрирование с последующей обработкой полученного твердого вещества петролейным эфиром/этилацетатом=100:2 (100 мл) позволяет получить трет-бутилтиазол-2-илкарбамат в виде бледно-желтого твердого вещества (16,9 г, 84,5 ммоль, 84,5%). ЖХМС (ИЭР) m/z: 145,1 $[M-56]^+$. Использовали на следующей стадии непосредственно без дополнительной очистки.

Стадия 2: Получение трет-бутил-5-((2-хлорфенил)(гидрокси)метил)тиазол-2-илкарбамата



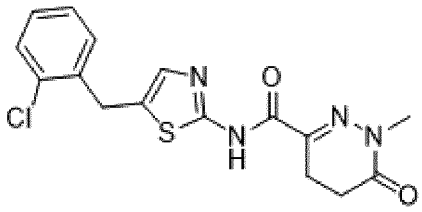
К раствору трет-бутил тиазол-2-илкарбамата (1 г, 5,00 ммоль) в тетрагидрофуране (20 мл) при -78°C по каплям прибавляли *н*-бутиллитий (4,4 мл, 11,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут до того, как прибавляли 2-хлорбензальдегид (1,05 г, 7,50 ммоль) при -78 °C. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры более 2 ч. Раствор выливали в ледяную воду (50 мл) и нейтрализовали 1 N водным раствором хлористого водорода и экстрагировали этилацетатом (50 мл x 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Обработка неочищенного образца трет-бутилметиловым эфиром (5 мл) дает трет-бутил-5-((2-хлорфенил)(гидрокси)метил)тиазол-2-илкарбамат в виде белого твердого вещества (0,340 г, 1,00 ммоль, 20%); ЖХМС (ИЭР) m/z: 341,1 $[M+H]^+$.

Стадия 3: Получение 5-(2-хлорбензил)тиазол-2-амина



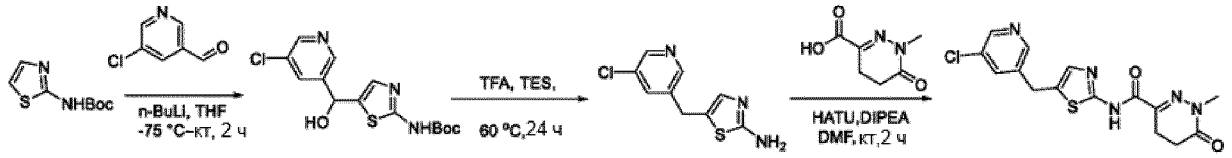
К раствору трет-бутил-5-((2-хлорфенил)(гидрокси)метил)тиазол-2-илкарбамата (0,300 г, 0,88 ммоль) в тетрагидрофуране (6 мл) при 0°C прибавляли триэтилсилан (0,409 г, 3,56 ммоль). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 17 ч. Затем реакционную смесь концентрировали, разбавляли насыщенным раствором гидрокарбоната натрия (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (30 мл x 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (30 мл), сушили над сульфатом натрия, концентрировали и растирали с *трет*-бутилметиловым эфиром (1 мл) с получением 5-(2-хлорбензил)тиазол-2-амина (0,140 г, 0,412 ммоль, 46,8%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: 225,1 $[M+H]^+$.

Стадия 4: Получение *N*-(5-(2-хлорбензил)тиазол-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида

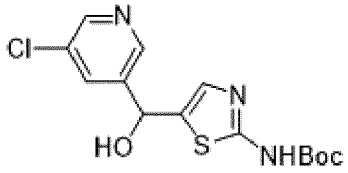


Раствор 1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоновой кислоты (0,070 г, 0,35 ммоль), 5-(2-хлорбензил)тиазол-2-амина (0,120 г, 0,54 ммоль), 1-[*бис*(диметиламино)метилен]-*1H*-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиния 3-оксида гексафторфосфата (0,257 г, 0,675 ммоль) и *N, N*-диизопропилэтиламина (0,174 г, 1,35 ммоль) в *N, N*-диметилформамиде (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Неочищенный образец растворяли в минимальном количестве *N, N*-диметилформамида и очищали препаративной ВЭЖХ (колонка Boston C18 21*250 мм 10 мкм; ацетонитрил/0,01% водная трифторуксусная кислота) с получением *N*-(5-(2-хлорбензил)тиазол-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида (0,160 г, 0,343 ммоль, 98%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (500 МГц, Диметилсульфоксид-d_6) δ 11,89 (с, 1H), 7,47-7,42 (м, 2H), 7,34 - 7,27 (м, 3H), 4,22 (с, 2H), 3,34 (с, 3H), 2,82 (т, *J*=8,5 Гц, 2H), 2,51 - 2,49 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 363,0 $[M+H]^+$.

Пример 231. Получение *N*-(5-((5-хлорпиридин-3-ил)метил)тиазол-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида (231)



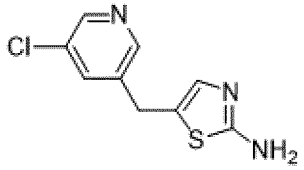
Стадия 1: Получение *трет*-бутил-5-((5-хлорпиридин-3-ил)(гидрокси)метил)тиазол-2-илкарбамата



К раствору *трет*-бутилтиазол-2-илкарбамата (1,8 г, 9 ммоль) в тетрагидрофуране (54 мл) при -78°C по каплям прибавляли *н*-бутиллитий (7,9 мл, 19,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при -78°C в течение 1 ч до того, как прибавляли раствор 5-хлорникотинальдегид (1,9 г, 13,5 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры более 2 ч. Смесь выливали в ледяную воду (50 мл), pH доводили до pH 6~7 с помощью 1 N водного раствора хлористого водорода и экстрагировали этилацетатом (100 мл x 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (100 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Очистка колоночной хроматографии (силикагель, петролейный эфир/этилацетат=1:10~1/2) позволяет получить трет-бутил-5-((5-хлорпиридин-3-

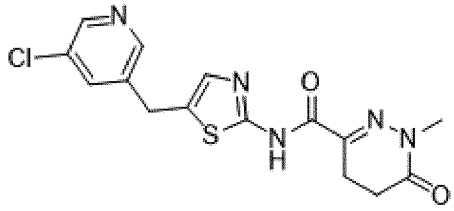
ил)(гидрокси)метил)тиазол-2-илкарбамат (1,7 г, 55,4%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: 342,1 $[M+H]^+$.

Стадия 2: Получение 5-((5-хлорпиридин-3-ил)метил)тиазол-2-амина



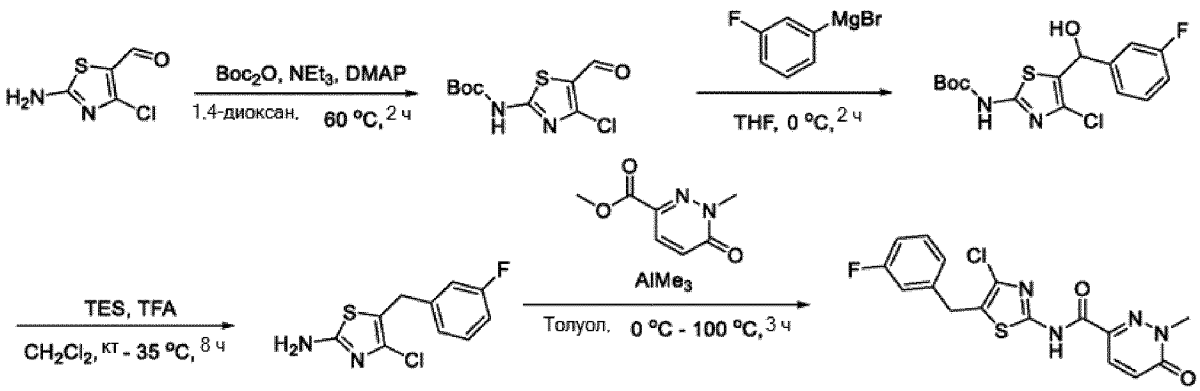
К раствору трет-бутил-5-((5-хлорпиридин-3-ил)(гидрокси)метил)тиазол-2-илкарбамата (1,5 г, 4,4 ммоль) в трифторуксусной кислоте (22 мл) при 0°C прибавляли триэтилсилан (2,04 г, 17,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 24 ч. Реакционную смесь концентрировали и разбавляли насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия до образования осадка. Осадок фильтровали и промывали петролейным эфиром, получая 5-((5-хлорпиридин-3-ил)метил)тиазол-2-амин (0,900 г, 3,54 ммоль, 80,4%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: 226,0 $[M+H]^+$.

Стадия 3: Получение *N*-(5-((5-хлорпиридин-3-ил)метил)тиазол-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида

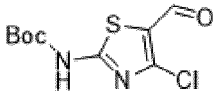


Раствор 1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоновой кислоты (0,080 г, 0,51 ммоль), 5-((5-хлорпиридин-3-ил)метил)тиазол-2-амина (0,138 г, 0,62 ммоль), 1-[*бис*(диметиламино)метилен]-*1H*-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиния 3-оксида гексафторфосфата (0,291 г, 0,765 ммоль) и *N, N*-диизопропилэтиламина (0,197 г, 1,53 ммоль) в *N, N*-диметилформамиде (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 8 ч. Неочищенный образец растворяли в минимальном количестве *N, N*-диметилформамида и очищали препаративной ВЭЖХ (колонка Boston C18 21*250 мм 10 мкм; ацетонитрил/0,01% водная трифторуксусная кислота) с получением *N*-(5-((5-хлорпиридин-3-ил)метил)тиазол-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида в виде желтого твердого вещества (0,0697 г, 0,158 ммоль, 31%). ^{1}H ЯМР (500 МГц, Диметилсульфоксид-d_6) δ 11,94 (с, 1H), 8,52 (т, *J*=2,3 Гц, 2H), 7,88 (т, *J*=2,1 Гц, 1H), 7,37 (с, 1H), 4,19 (с, 2H), 3,35 (с, 3H), 2,82 (т, *J*=8,5 Гц, 2H), 2,51 (т, *J*=5,3 Гц, 2H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 363,8 $[M+H]^+$.

Пример 232. Получение *N*-(4-хлор-5-(3-фторбензил)тиазол-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоксамида (232)

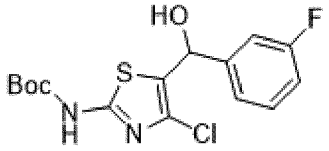


Стадия 1: Получение *трет*-бутил-4-хлор-5-формилтиазол-2-илкарбамата



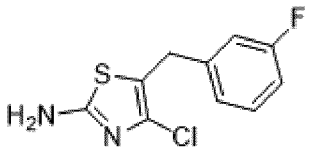
К раствору 2-амино-4-хлортиазол-5-карбальдегида (0,838 г, 5,15 ммоль) и ди-*трет*-бутилдикарбоната (1,35 г, 6,18 ммоль) в 1,4-диоксане (25 мл) при комнатной температуре прибавляли 4-диметиламинопиридин (0,063 г, 0,52 ммоль) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (150 мл) и промывали 1 *N* водным раствором хлористого водорода (30 мл x 2). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (силикагель, петролейный эфир/этилацетат=4/1) с получением трет-бутил-4-хлор-5-формилтиазол-2-илкарбамата (1,17 г, 4,45 ммоль, 87%) в виде желтого твердого вещества. (ЖХМС (ИЭР) m/z: 207,1 $[M-56+H]^+$.

Стадия 2: Получение трет-бутил-4-хлор-5-((3-фторфенил)(гидрокси)метил)тиазол-2-илкарбамата



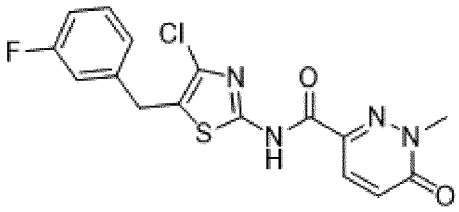
К раствору трет-бутил-4-хлор-5-формилтиазол-2-илкарбамата (1,14 г, 4,3 ммоль) в тетрагидрофуране (40 мл) при 0°C по каплям прибавляли (3-фторфенил)магнийбромид (5,4 мл, 10,8 ммоль) в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч. Реакцию гасили водным раствором хлорида аммония (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (100 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (силикагель, петролейный эфир/этилацетат=3/1) с получением трет-бутил-4-хлор-5-((3-фторфенил)(гидрокси)метил)тиазол-2-илкарбамата (1,51 г, 4,2 ммоль, 97%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: 303,0 $[M-56+H]^+$.

Стадия 3: Получение 4-хлор-5-(3-фторбензил)тиазол-2-амина



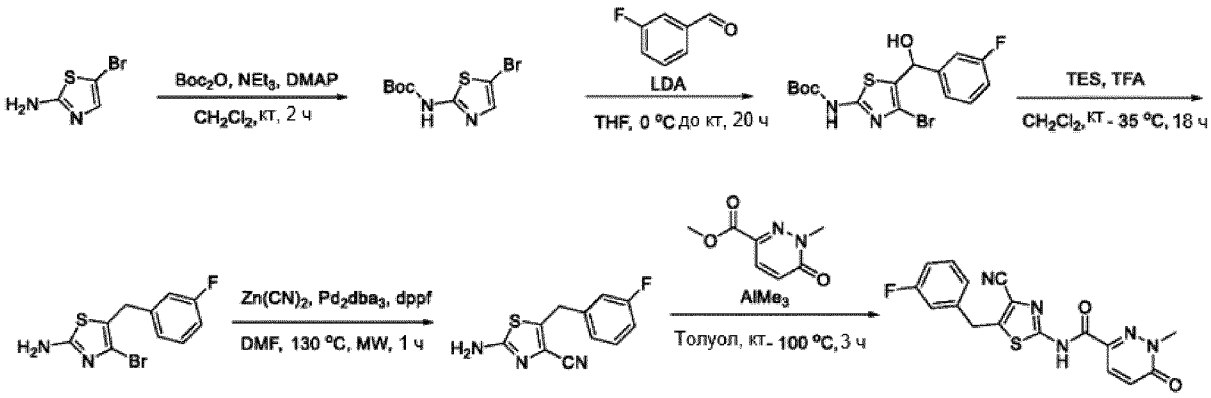
К раствору трет-бутил-4-хлор-5-((3-фторфенил)(гидрокси)метил)тиазол-2-илкарбамата (1,49 г, 4,16 ммоль) и триэтоксисилана (5,46 г, 58,24 ммоль) в дихлорметане (50 мл) прибавляли трифторуксусную кислоту (6,64 г, 58,2 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при 35°C в течение 8 ч. Летучие фракции концентрировали и pH суспензии доводили до 9 насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. Водный слой экстрагировали дихлорметаном (80 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (силикагель, петролейный эфир/этилацетат=3/1) с получением 4-хлор-5-(3-фторбензил)тиазол-2-амина (800 мг, 3,3 ммоль, 80%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: 243,1 $[M+H]^+$.

Стадия 4: Получение *N*-(4-хлор-5-(3-фторбензил)тиазол-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоксамида

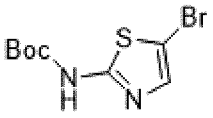


К раствору 4-хлор-5-(3-фторбензил)тиазол-2-амина (0,291 г, 1,2 ммоль) в толуоле (5 мл) при комнатной температуре медленно прибавляли триметилалюминий (0,6 мл, 1,2 ммоль, 2 М в толуоле) в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч до того, как прибавляли метил-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоксилат (0,168 г, 1,0 ммоль) в толуоле (5 мл). Полученный раствор нагревали до 100°C и перемешивали в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и погасили метанолом и водной 2 N соляной кислотой. Летучие фракции удаляли в вакууме и прибавляли воду (20 мл). Водный слой экстрагировали дихлорметаном (50 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный образец растворяли в минимальном количестве *N, N*-диметилформамида и очищали препаративной ВЭЖХ (колонка BostonC18 21*250 мм 10 мкм. Подвижная фаза представляла собой ацетонитрил/10 мМ раствор ацетата аммония) с получением *N*-(4-хлор-5-(3-фторбензил)тиазол-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоксамида (0,200 г, 0,53 ммоль, 53%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (500 МГц, Диметилсульфоксид-d_6) δ 12,75 (с, 1H), 7,89 (д, J =9,5 Гц, 1H), 7,37-7,42 (м, 1H), 7,10-7,14 (м, 3H), 7,05-7,08 (м, 1H), 4,13 (с, 2H), 3,78 (с, 3H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 379,0 $[M+H]^+$.

Пример 233. Получение *N*-(4-циано-5-(3-фторбензил)тиазол-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоксамида (233)

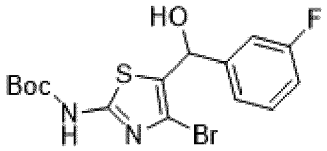


Стадия 1: Получение трет-бутил-5-бромтиазол-2-илкарбамата



К раствору 5-бромтиазол-2-амина (4,46 г, 24,9 ммоль), ди-*трет*-бутилдикарбоната (6,52 г, 30 ммоль) и 4-диметиламинопиридина (0,304 г, 2,5 ммоль) в дихлорметане (120 мл) при комнатной температуре по каплям прибавляли триэтиламин (6,3 г, 62,3 ммоль) в атмосфере азота Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном (200 мл) и промывали раствором 1N соляной кислоты (50 мл х 2). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (силикагель, петролейный эфир/этилацетат=10/1) с получением трет-бутил-5-бромтиазол-2-илкарбамата в виде белого твердого вещества (4,04 г, 18,1 ммоль, 73%); ЖХМС (ИЭР) m/z: 223,0 $[M+H]^+$.

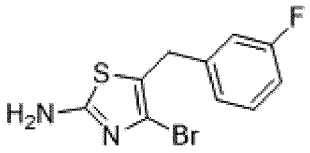
Стадия 2: Получение метил*трет*-бутил-4-бром-5-((3-фторфенил)(гидрокси)метил)тиазол-2-илкарбамата



К раствору диизопропиламида лития (16,5 мл, 33 ммоль) в тетрагидрофуране (20 мл) при 0°С медленно прибавляли трет-бутил-5-бромтиазол-2-илкарбамат (2,8 г, 10,0 ммоль) в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали при 0°С в течение 30 минут до того, как прибавляли раствор 3-фторбензальдегида (4,1 г, 33,0 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл). Реакционный раствор нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 20 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (150 мл х 3). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (силикагель, петролейный эфир/этилацетат=4/1) с получением *трет*-бутил-4-бром-5-((3-фторфенил)(гидрокси)метил)тиазол-2-илкарбамата в виде желтого твердого вещества (2,5

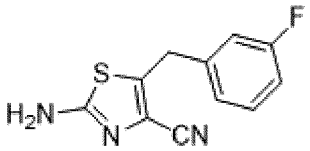
г, 6,2 ммоль, 62%). ЖХМС (ИЭР) m/z: 346,9 $[M-56+H]^+$.

Стадия 3: Получение 4-бром-5-(3-фторбензил)тиазол-2-амина



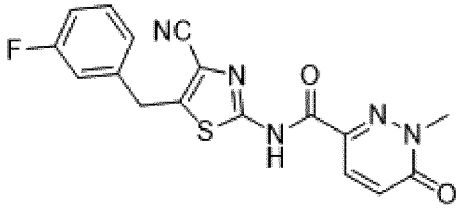
К раствору *трет*-бутил-4-бром-5-((3-фторфенил)(гидрокси)метил)тиазол-2-илкарбамата (2,0 г, 5 ммоль) и триэтилсилана (6,57 г, 40 ммоль) в дихлорметане (20 мл) при комнатной температуре прибавляли трифторуксусную кислоту (8 г, 70 ммоль) в атмосфере азота Реакционную смесь перемешивали при 35°C в течение 18 ч. Летучие фракции концентрировали и pH суспензии доводили до 9 с помощью насыщенного водного раствора гидрокарбоната натрия. Водный слой экстрагировали дихлорметаном (100 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (силикагель, петролейный эфир/этилацетат=3/1) с получением 4-бром-5-(3-фторбензил)тиазол-2-амина (1,09 г, 3,8 ммоль, 76%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: 287,0 $[M+H]^+$.

Стадия 4: Получение 2-амино-5-(3-фторбензил)тиазол-4-карбонитрила



К раствору 4-бром-5-(3-фторбензил)тиазол-2-амина (0,824 г, 2,87 ммоль) и цианида цинка (0,253 г, 2,15 ммоль) и 1,1'-*бис*(дифенилфосфино)ферроцена (0,078 г, 0,14 ммоль) в *N, N*-диметилформамиде (10 мл) при комнатной температуре прибавляли трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (0,082 г, 0,14 ммоль) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при 130°C в микроволновом реакторе в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли этилацетатом (150 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл x 3), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (силикагель, петролейный эфир/этилацетат=3/1) с получением 2-амино-5-(3-фторбензил)тиазол-4-карбонитрила в виде коричневого твердого вещества (0,210 г, 0,9 ммоль, 30%); ЖХМС (ИЭР) m/z: 234,1 $[M+H]^+$.

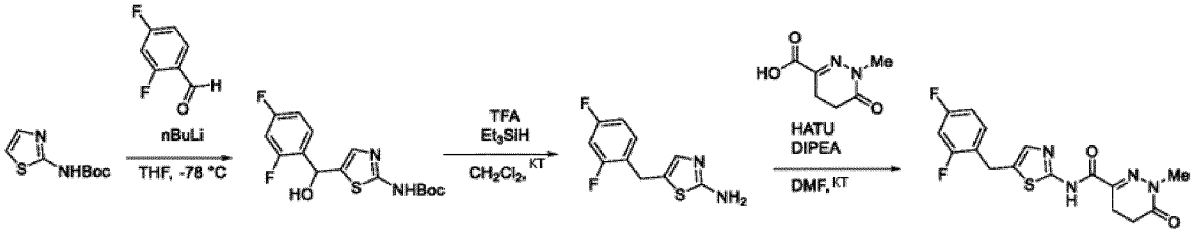
Стадия 5: Получение *N*-(4-циано-5-(3-фторбензил)тиазол-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоксамида



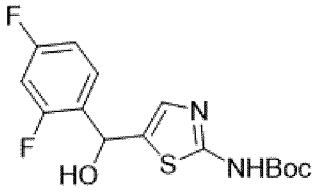
К раствору 2-амино-5-(3-фторбензил)тиазол-4-карбонитрила (0,100 г, 0,43 ммоль) в

толуоле (5 мл) при комнатной температуре медленно прибавляли триметилалюминий (0,25 мл, 0,5 ммоль, 2 М в толуоле) в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч до того, как прибавляли метил-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоксилат (0,072 мг, 0,43 ммоль) в толуоле (5 мл). Реакционную смесь нагревали до 100°С и перемешивали в течение 3 ч до того, как ее охлаждали до комнатной температуры и погасили метанолом и водной 2 N соляной кислотой. Летучие фракции удаляли и прибавляли воду (20 мл). Водный слой экстрагировали дихлорметаном (50 мл х 3). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный образец растворяли в минимальном количестве *N, N*-диметилформамида и очищали препаративной ВЭЖХ (колонка BostonC18 21*250 мм 10 мкм. Подвижная фаза представляла собой ацетонитрил/10 мМ раствор ацетата аммония) с получением *N*-(4-циано-5-(3-фторбензил)тиазол-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоксамида (3,1 мг, 0,01 ммоль, 2%) в виде белого твердого вещества. ^{1}Н ЯМР (400 МГц, Диметилсульфоксид-d_6) δ 12,93 (с, 1Н), 7,90 (д, J=9,6 Гц, 1Н), 7,42 (дд, J_1=6,4 Гц, J_2=7,6 Гц, 1Н), 7,14 - 7,23 (м, 3Н), 7,07 (д, J=9,6 Гц, 1Н), 4,37 (с, 2Н), 3,78 (с, 3Н); ЖХМС (ИЭР) m/z: 370,0 $[M+H]^+$.

Пример 234. Получение *N*-(5-(2,4-дифторбензил)тиазол-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида (234)



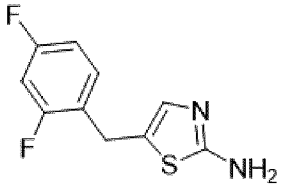
Стадия 1: Получение трет-бутил-(5-((2,4-дифторфенил)(гидрокси)метил)тиазол-2-ил)карбамата



Растворяли *трет*-бутилтиазол-2-илкарбамат (0,5 г, 2,49 ммоль) в тетрагидрофуране (12,4 мл) и охлаждали до -78 °С. Осторожно прибавляли *н*-бутиллитий (1,6 М в смеси гексанов, 1,39 мл, 3,48 ммоль) и перемешивали в течение 10 минут с последующим прибавлением 2,4-дифторбензальдегида (325 мкл, 2,98 ммоль). Погасили насыщенным водным раствором хлорида аммония (15 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл). Промывали солевым раствором (10 мл), затем сушили над сульфатом натрия. Фильтровали и концентрировали в вакууме. Реакционную смесь очищали колоночной хроматографией (элюирование 0-50% этилацетата/ смесью гексанов через колонку 24 г) с получением трет-бутил-(5-((2,4-дифторфенил)(гидрокси)метил)тиазол-2-ил)карбамата в виде оранжевого

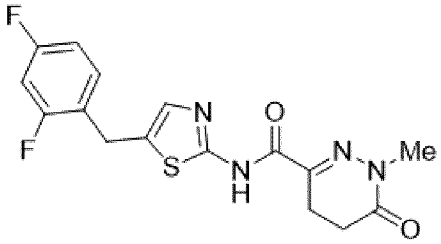
твердого вещества (165 мг, 0,482 ммоль, 19%). ^{1}H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-*d*) δ 7,62 (д, *J*=6,4 Гц, 1H), 7,15 (с, 1H), 6,96 (д, *J*=10,0 Гц, 2H), 6,88 - 6,75 (м, 1H), 6,26 (с, 1H), 1,53 (с, 9H).

Стадия 2: Получение 5-(2,4-дифторбензил)тиазол-2-амина



Растворяли трет-бутил-(5-((2,4-дифторфенил)(гидрокси)метил)тиазол-2-ил)карбамата (0,165 г, 0,4819 ммоль) в метиленхлориде (2,40 мл) и прибавляли триэтилсилан (383 мкл, 2,40 ммоль) и 2,2,2-трифторуксусную кислоту (294 мкл, 3,85 ммоль) в 50 мл круглодонной колбе. Перемешивали 16 ч при комнатной температуре. Через 9 ч добавляли еще 0,1 мл 2,2,2-трифторуксусной кислоты и снова перемешивали 16 ч. Концентрировали для удаления растворителя, затем разбавляли этилацетатом (15 мл) и промывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия (10 мл), затем солевым раствором (15 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный 5-(2,4-дифторбензил)тиазол-2-амин брали на следующей стадии. ^{1}H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-*d*) δ 7,18 (д, *J*=6,4 Гц, 1H), 6,91 - 6,82 (м, 2H), 6,80 (д, *J*=1,1 Гц, 1H), 3,95 (с, 2H).

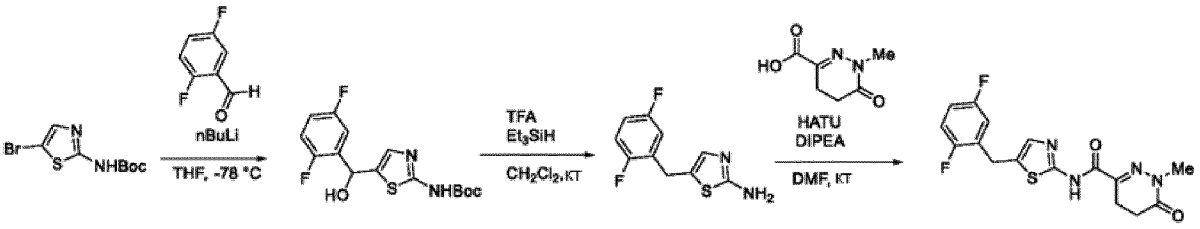
Стадия 3: Получение *N*-(5-(2,4-дифторбензил)тиазол-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида



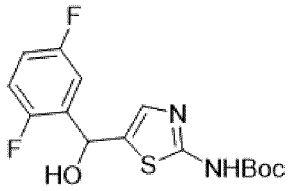
Объединяли 5-(2,4-дифторбензил)тиазол-2-амин (0,158 г, 0,6983 ммоль) и 1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоновую кислоту (0,109 г, 0,6983 ммоль) в 25 мл круглодонной колбе и прибавляли 2-(3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-3-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония тетрафторборат (0,224 г, 0,6983 ммоль). Растворяли в *N, N'*-диметилформамиде (3,49 мл) и прибавляли *N-N-N, N*-диизопропилэтиламин (180 мкл, 1,04 ммоль). Перемешивали при комнатной температуре 16 ч. Разбавляли этилацетатом (15 мл) и промывали 3 раза водой (10 мл), затем солевым раствором (15 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Реакционную смесь очищали колоночной хроматографией (элюирование 0-100% этилацетата/ смесью гексанов через колонку 24 г) с получением *N*-(5-(2,4-дифторбензил)тиазол-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида в виде бледно-желтого твердого вещества (93 мг, 0,255 ммоль, 37%). ^{1}H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-*d*) δ 7,26 - 7,15 (м, 2H), 6,84 (т, *J*=9,3 Гц, 2H), 4,10 (с, 2H), 3,46 (с, 3H), 2,98 (т,

J=8,6 Гц, 2H), 2,61 (т, *J*=8,6 Гц, 2H); ЖХМС (ИЭР) m/z 365,4 $[M+H]^+$.

Пример 235. Получение *N*-(5-(2,5-дифторбензил)тиазол-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида (235)

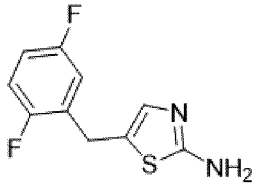


Стадия 1: Получение трет-бутил-(5-((2,5-дифторфенил)(гидрокси)метил)тиазол-2-ил)карбамата



Растворяли трет-бутил-(5-бромтиазол-2-ил)карбамат (0,5 г, 1,79 ммоль) в тетрагидрофуране (8,95 мл) и охлаждали до -78 °C. Осторожно прибавляли н-бутиллития (1,6М в смеси гексанов, 1,14 мл, 2,86 ммоль) и перемешивали в течение 10 минут с последующим прибавлением 2,5-дифторбензальдегида (271 мкл, 2,50 ммоль). Перемешивали при -78°C в течение 3 ч. Нагревали до комнатной температуры и погасили насыщенным водным раствором хлорида аммония (15 мл). Экстрагировали этилацетатом (20 мл) и промывали солевым раствором (15 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Реакционную смесь очищали колоночной хроматографией (элюирование 0-50% этилацетата/ смесью гексанов через колонку 24 г) с получением трет-бутил-(5-((2,5-дифторфенил)(гидрокси)метил)тиазол-2-ил)карбамата в виде желтого твердого вещества (150 мг, 0,438 ммоль, 24%). ^{1}H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-*d*) δ 7,37 (д, *J*=3,0 Гц, 1H), 7,17 (с, 1H), 7,10 - 6,92 (м, 2H), 6,27 (с, 1H), 1,53 (с, 9H).

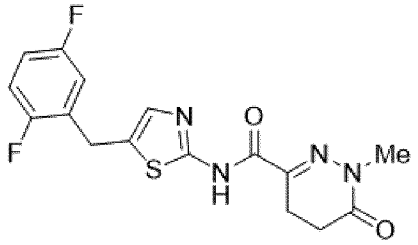
Стадия 2: Получение 5-(2,5-дифторбензил)тиазол-2-амина



Растворяли *трет*-бутил-(5-((2,5-дифторфенил)(гидрокси)метил)тиазол-2-ил)карбамат (0,150 г, 0,4381 ммоль) в 5 мл дихлорметана и прибавляли 2,2,2-трифторуксусную кислоту (267 мкл, 3,50 ммоль) и триэтилсилан (348 мкл, 2,19 ммоль). Перемешивали 16 ч при комнатной температуре. Прибавляли вторую порцию 2,2,2,-трифторуксусной кислоты (267 мкл, 3,50 ммоль) и триэтилсилана (348 мкл, 2,19 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение еще одной ночи при комнатной температуре. Концентрировали для удаления растворителя и 2,2,2-трифторуксусной кислоты, затем

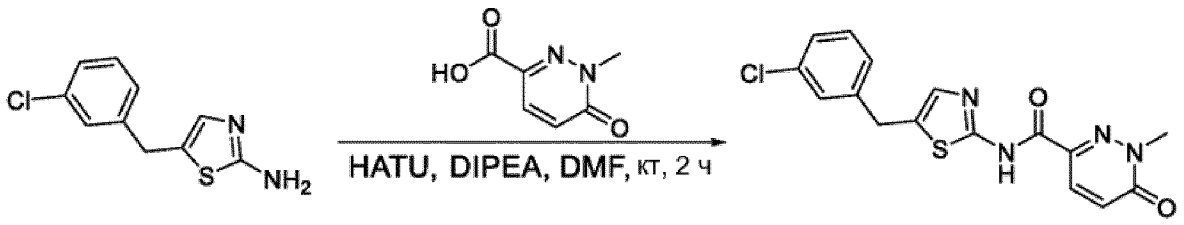
разбавляли в дихлорметане (20 мл) и промывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия (15 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт переносят на следующую стадию. ^{1}H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-*d*) δ 6,99 - 6,84 (м, 2H), 6,84 - 6,74 (м, 1H), 6,70 (с, 1H), 3,83 (с, 2H).

Стадия 3: Получение *N*-(5-(2,5-дифторбензил)тиазол-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида

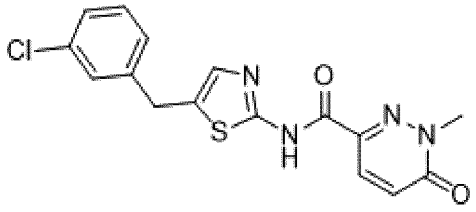


Объединяли 5-(2,5-дифторбензил)тиазол-2-амин (0,088 г, 0,3889 ммоль) и 1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоновую кислоту (60,7 мг, 0,3889 ммоль) с 2-(3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-3-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония тетрафторборатом (0,137 г, 0,4277 ммоль) в 25 мл круглодонной колбе и растворяли в N, N'-диметилформамиде (2,0 мл). Прибавляли *N-N-N, N*-диизопропилэтиламин (101 мкл, 0,5833 ммоль) и перемешивали 16 ч при комнатной температуре. Разбавляли этилацетатом (15 мл) и промывали 3 раза водой (10 мл) и один раз солевым раствором (10 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Реакционную смесь очищали колоночной хроматографией (элюирование 0-100% этилацетата/ смесью гексанов через колонку 24 г) с получением *N*-(5-(2,5-дифторбензил)тиазол-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида в виде желтоватого твердого вещества (32 мг, 0,088 ммоль, 23%). ^{1}H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-*d*) δ 7,28 (с, 1H), 7,04 (с, 1H), 6,94 (д, *J*=7,7 Гц, 2H), 4,12 (с, 2H), 3,46 (д, *J*=0,9 Гц, 3H), 2,99 (т, *J*=8,6 Гц, 2H), 2,61 (т, *J*=8,6 Гц, 2H); ЖХМС (ИЭР) m/z 365,5 $[M+H]^+$.

Пример 236. Получение *N*-(5-(3-хлорбензил)тиазол-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоксамида (236)

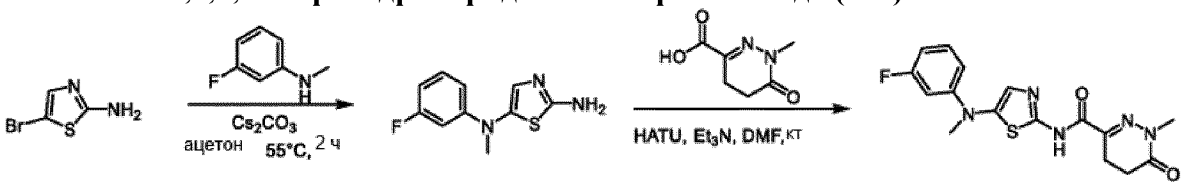


Стадия 1: Получение *N*-(5-(3-хлорбензил)тиазол-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоксамида

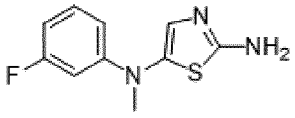


К перемешиваемому раствору 5-(3-хлорбензил)тиазол-2-амина (0,100 г, 0,45 ммоль), 1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоновой кислоты (0,083 г, 0,54 ммоль) и 1-[*бис*(диметиламино)метилен]-*1H*-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиния 3-оксида гексафторфосфата (0,200 г, 0,54 ммоль) в *N, N*-диметилформамиде (5,00 мл) прибавляли *N, N*-диизопропилэтиламин (0,170 г, 1,34 ммоль). После прибавления реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Неочищенный образец растворяли в минимальном количестве *N, N*-диметилформамида и очищали препаративной ВЭЖХ (Sunfire prep C18 10 мкм OBD 19*250 мм; подвижная фаза: [вода (0,05% трифторуксусная кислота)-ацетонитрил]; B%: 60%-88%, 15 минут) с получением *N*-(5-(3-хлорбензил)тиазол-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоксамида (0,070 г, 0,19 ммоль, 43,2%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (500 МГц, Диметилсульфоксид-d_6) δ 12,30 (с, 1H), 7,90 (д, *J*=9,7 Гц, 1H), 7,45 - 7,33 (м, 3H), 7,29 (дд, *J*=16,6, 7,9 Гц, 2H), 7,05 (д, *J*=9,7 Гц, 1H), 4,15 (с, 2H), 3,77 (с, 3H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 361,0 $[M+H]^+$.

Пример 237. Получение *N*-(5-((3-фторфенил)(метил)амино)тиазол-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида (237)

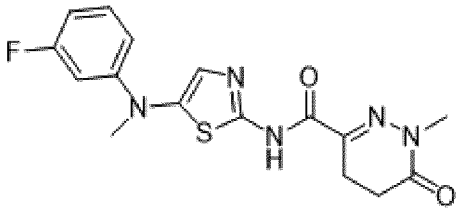


Стадия 1: Получение *N*-(3-фторфенил)-*N*-метилтиазол-2,5-диамина



К перемешиваемому раствору 5-бромтиазол-2-амина (0,30 г, 1,68 ммоль) в ацетоне (10,0 мл) при комнатной температуре прибавляли 3-фтор-*N*-метилбензоламин (0,31 г, 2,51 ммоль) и карбонат цезия (0,66 г, 2,01 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 55°C и перемешивали при данной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Фильтрат концентрировали. Остаток разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (30×2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл x 2), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, петролейный эфир/этилацетат=4/1) с получением *N*-(3-фторфенил)-*N*-метилтиазол-2,5-диамина (0,26 г, 1,17 ммоль, 69,6%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: 224,1 $[M+H]^+$.

Стадия 2: Получение *N*-(5-((3-фторфенил)(метил)амино)тиазол-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида



К раствору *N*-(3-фторфенил)-*N*-метилтиазол-2,5-диамина (0,25 г, 1,12 ммоль), 1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоновой кислоты (0,21 г, 1,35 ммоль) и 1-[*бис*(диметиламино)метилен]-*1H*-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиния 3-оксида гексафторфосфата (0,51 г, 1,35 ммоль) в *N, N*-диметилформамиде (5 мл) прибавляли триэтиламин (0,34 г, 3,36 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Неочищенный образец растворяли в минимальном количестве *N, N*-диметилформамида и очищали препаративной ВЭЖХ (колонка Boston C18 21*250 мм 10 мкм; ацетонитрил/0,01% водная трифторуксусная кислота) с получением *N*-(5-((3-фторфенил)(метил)амино)тиазол-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-карбоксамида (0,228 г, 0,63 ммоль, 56,2%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (500 МГц, Диметилсульфоксид-d_6) δ 11,99 (с, 1H), 7,38 (с, 1H), 7,24 (дд, *J*=15,2, 9,0 Гц, 1H), 6,66 - 6,60 (м, 3H), 3,37 (с, 3H), 3,27 (с, 3H), 2,83 (т, *J*=8,5 Гц, 2H), 2,53 (т, *J*=8,5 Гц, 2H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 362,0 $[M+H]^+$.

Пример 238. Данные о характеристиках соединений по данному изобретению

Следующие ниже соединения были синтезированы методами, аналогичными описанным выше.

Соединение **238**: ^{1}H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,57 (д, *J*=9,1 Гц, 1H), 8,17 (д, *J*=3,7 Гц, 2H), 8,09-7,93 (м, 2H), 7,41 (с, 1H), 7,09 (д, *J*=7,6 Гц, 1H), 6,99 (д, *J*=5,3 Гц, 2H), 4,37 (с, 2H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 349,2 [M+H]+.

Соединение **239**: ^{1}H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-d) δ 10,45 (с, 1H), 8,36 (д, *J*=8,4 Гц, 1H), 8,33-8,20 (м, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,59 (дд, *J*=8,5, 2,4 Гц, 1H), 7,30 (с, 1H), 7,10-6,84 (м, 3H), 3,99 (с, 2H), 2,80 (с, 3H), 2,64 (с, 3H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 337,4 [M+H]+.

Соединение **240**: ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 10,93 (с, 1H), 8,33 (дд, *J*=2,5, 0,8 Гц, 1H), 8,04 (дд, *J*=8,5, 0,8 Гц, 1H), 7,81 (д, *J*=7,0 Гц, 1H), 7,72 (дд, *J*=8,5, 2,4 Гц, 1H), 7,34 (тд, *J*=8,0, 6,3 Гц, 1H), 7,27-6,96 (м, 4H), 6,93 (дд, *J*=2,0, 0,6 Гц, 1H), 6,60 (дд, *J*=7,0, 2,0 Гц, 1H), 3,98 (с, 2H), 3,45 (с, 3H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 338,4 [M+H]+.

Соединение **241**: ^{1}H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-d) δ 10,54 (с, 1H), 8,43-8,17 (м, 3H), 7,65-7,45 (м, 2H), 7,11 (дт, *J*=10,2, 8,3 Гц, 1H), 7,03-6,82 (м, 2H), 3,95 (с, 2H), 2,85 (с, 3H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 341,4 [M+H]+.

Соединение **242**: ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 10,39 (с, 1H), 9,04 (д, *J*=5,0 Гц, 1H), 8,38 (д, *J*=2,3 Гц, 1H), 8,19 (д, *J*=8,5 Гц, 1H), 7,96 (д, *J*=5,0 Гц, 1H), 7,82 (дд, *J*=8,5, 2,4 Гц, 1H), 7,25-6,88 (м, 3H), 4,01 (с, 2H), 2,78 (с, 3H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 341,4 [M+H]+.

Соединение **243**: ^{1}H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-d) δ 10,54 (с, 1H), 8,43-8,20 (м, 3H),

7,57 (д, *J*=8,6 Гц, 2H), 7,33-7,13 (м, 3H), 7,13-7,00 (м, 1H), 3,97 (с, 2H), 2,86 (с, 3H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 339,3 [M+H]+.

Соединение **244**: ^{1}H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-d) δ 10,44 (с, 1H), 8,95 (д, *J*=5,0 Гц, 1H), 8,38 (д, *J*=8,5 Гц, 1H), 8,26 (д, *J*=2,4 Гц, 1H), 8,09-7,92 (м, 1H), 7,60 (д, *J*=2,3 Гц, 1H), 7,23 (дд, *J*=7,0, 2,1 Гц, 1H), 7,09 (д, *J*=8,5 Гц, 2H), 3,96 (с, 2H), 2,86 (с, 3H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 357,4 [M+H]+.

Соединение **245**: ^{1}H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ 8,62 (с, 1H), 7,37-7,34 (м, 1H), 7,17-7,15 (д, *J*=7,7 Гц, 1H), 7,13-7,11 (д, *J*=9,7 Гц, 1H), 7,02-7,00 (м, 1H), 4,37 (с, 2H), 3,53-3,42 (м, 3H), 3,04-2,93 (м, 2H), 2,62-2,60 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 343,1 [M+H]+.

Соединение **246**: ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ 10,43 (с, 1H), 8,24 (д, *J*=9,1 Гц, 1H), 7,68 (д, *J*=9,1 Гц, 1H), 7,27 (ддд, *J*=29,5, 23,6, 12,8 Гц, 4H), 3,38 (с, 3H), 3,21 (т, *J*=7,8 Гц, 2H), 3,05 (т, *J*=7,8 Гц, 2H), 2,86 (т, *J*=8,5 Гц, 2H), 2,54 (т, *J*=8,5 Гц, 2H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 372,1 [M+H]+.

Соединение **247**: ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ 10,41 (с, 1H), 8,28 (д, *J*=9,0 Гц, 1H), 7,70 (д, *J*=9,0 Гц, 1H), 6,97 (д, *J*=4,0 Гц, 1H), 6,87 (д, *J* =3,5 Гц, 1H),4,42 (с, 2H),3,38 (с, 2H),2,85 (т, *J*=8,5 Гц, 2H),2,54 (т, *J*=8,5 Гц, 2H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 364,0 [M+H]+.

Соединение **248**: ^{1}H ЯМР (400 МГц, Диметилсульфоксид-d6) δ 10,62 (с, 1H), 8,67 (с, 1H), 8,29 (с, 1H), 8,02 (д, *J*=8 Гц, 1H), 7,98 (д, *J*=9,5 Гц, 1H), 7,71 (д, *J*=8,5 Гц, 1H), 7,30 (т, *J*=6 Гц, 2H), 7,12 (т, *J*=8,3 Гц, 2H), 6,44 (т, *J*=9,5 Гц, 2H), 3,95 (с, 2H), 3,50 (с, 3H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 338,1 [M+H]+.

Соединение **249**: ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ 9,52 (с, 1H), 8,20 (д, *J*=1,5 Гц, 1H), 7,71 (д, *J*=8,6 Гц, 1H), 7,58 (дд, *J*=8,6, 2,1 Гц, 1H), 7,43 (д, *J*=1,5 Гц, 1H), 7,37-7,19 (м, 4H), 6,11 (с, 1H), 4,74 (с, 2H), 4,14 (т, *J*=5,3 Гц, 2H), 4,01-3,87 (м, 4H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 368,0 [M+H]+.

Соединение **250**: ^{1}H ЯМР (500 МГц, CDCl3) δ 8,00 (дд, *J*=29,7, 5,2 Гц, 2H), 7,45 (дд, *J*=8,6, 2,3 Гц, 1H), 7,24-7,10 (м, 3H), 7,04 (д, *J*=7,1 Гц, 1H), 6,94 (с, 1H), 4,81 (с, 4H), 4,23 (с, 4H), 3,88 (с, 2H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 344,0 [M+H]+.

Соединение **251**: ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ 10,05 (с, 1H), 8,33 (с, 1H), 8,08-8,06 (д, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,75-7,72 (д, *J*=8,6 Гц, 1H), 7,43-7,26 (м, 1H), 7,12-7,10 (т, *J*=7,2 Гц, 2H), 7,04-7,01 (т, *J*=8,6 Гц, 1H), 3,99 (с, 2H), 3,79 (с, 3H), 2,17 (с, 3H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 353,0 [M+H]+.

Соединение **252**: ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ 10,23 (с, 1H), 9,19 (с, 1H), 8,71 (с, 1H), 8,34 (д, *J*=2,0 Гц, 1H), 8,17 (д, *J*=8,5 Гц, 1H), 7,79 (дд, *J*=8,5, 2,0 Гц, 1H), 7,35 (дд, *J*=14,5, 8,0 Гц, 1H), 7,12 (т, *J*=7,5 Гц, 2H), 7,04 (дд, *J*=12,0, 5,5 Гц, 1H), 3,99 (с, 2H), 2,64 (с, 3H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 323,1 [M+H]+.

Соединение **253**: ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ 10,42 (с, 1H), 8,23 (д, *J*=9,0 Гц, 1H), 7,62 (д, *J*=9,0 Гц, 1H), 7,33-7,21 (м, 5H), 4,26 (с, 2H), 3,38 (с, 3H), 2,85 (т, *J*=8,5 Гц, 2H), 2,54 (д, *J*=8,5 Гц, 2H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 324,1 [M+H]+.

Соединение **254**: ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ 11,06 (с, 1H), 8,22 (д, *J*=8,5 Гц, 1H), 7,96 (д, *J*=10,0 Гц, 1H),7,89 (д, *J*=9,0 Гц, 1H), 7,45 (с, 1H), 7,38-7,35 (м, 1H), 7,32-7,30 (м, 2H),

7,06 (д, *J*=10,0 Гц, 1H), 4,45 (с, 2H), 3,62 (с, 3H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 356,0 [M+H]+.

Соединение **255**: ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,37 (д, *J*=1,6 Гц, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,39 (с, 1H), 7,34 (т, *J*=7,8 Гц, 1H), 7,28-7,25 (м, 2H), 4,12 (с, 2H), 3,39 (с, 3H), 3,16 (т, *J*=8,4 Гц, 2H), 2,60 (т, *J*=8,4 Гц, 2H);

Соединение **256**: ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ 10,10 (с, 1H), 8,34-8,35 (д, *J*=2,0 Гц, 1H), 8,04-8,06 (д, *J*=8,5 Гц, 1H), 7,89-7,91 (д, *J*=10,0 Гц, 1H), 7,73-7,75 (м, 1H), 7,32-7,34 (м, 2H), 7,22-7,28 (м, 2H), 7,05-7,07 (м, 1H), 4,08-4,09 (т, *J*=3,5 Гц, 1H), 3,98 (с, 2H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 381,1 [M+H]+.

Соединение **257**: ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,90 (с, 1H), 8,30 (д, *J*=9,2 Гц, 1H), 7,93 (д, *J*=10,0 Гц, 1H), 7,70 (д, *J*=9,2 Гц, 1H), 7,40-7,26 (м, 3H), 7,08 (д, *J*=10,0 Гц, 1H), 4,30 (с, 2H), 4,16 (т, *J*=7,2 Гц, 2H), 1,88-1,79 (м, 2H), 0,93 (т, *J*=7,4 Гц, 3H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 384,1 [M+H]+.

Соединение **258**: ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ 10,84 (с, 1H), 8,40-8,41 (д, *J*=2,5 Гц, 1H), 8,31 (д, *J*=1,5 Гц, 1H), 8,02-8,03 (д, *J*=8,5 Гц, 1H), 7,89-7,91 (м, 1H), 7,71-7,73 (м, 1H), 7,32-7,36 (м, 2H), 7,10-7,12 (м, 2H), 7,03 (м, 1H), 6,42-6,46 (д, *J*=10,0 Гц, 1H), 3,97 (с, 2H), 3,39 (м, 1H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 364,1 [M+H]+.

Соединение **259**: ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ 11,28 (с, 1H), 8,75 (д, *J*=2,7 Гц, 1H), 8,40 (д, *J*=9,2 Гц, 1H), 8,02 (дд, *J*=9,5, 2,7 Гц, 1H), 7,87 (д, *J*=9,3 Гц, 1H), 7,34 (т, *J*=8,1 Гц, 1H), 7,19 (т, *J*=2,2 Гц, 1H), 7,10-6,99 (м, 2H), 6,46 (д, *J*=9,5 Гц, 1H), 5,39 (с, 2H), 3,52 (с, 3H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 371,1 [M+H]+.

Соединение **260**: ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ 9,83 (с, 1H), 8,46 (с, 1H), 8,14 (д, *J*=8,5 Гц, 1H), 7,96 (д, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,34 (дд, *J*=15,6, 8,1 Гц, 1H), 6,91 (дд, *J*=24,8, 9,7 Гц, 2H), 6,80 (т, *J*=8,4 Гц, 1H), 5,13 (с, 2H), 3,37 (с, 3H), 2,86 (т, *J*=8,4 Гц, 2H), 2,61-2,52 (м, 2H).

Соединение **261**: ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ 9,84 (с, 1H), 8,46 (д, *J*=1,9 Гц, 1H), 8,14 (д, *J*=8,5 Гц, 1H), 7,95 (дд, *J*=8,5, 2,2 Гц, 1H), 7,33 (т, *J*=8,2 Гц, 1H), 7,14 (т, *J*=2,1 Гц, 1H), 7,06-6,96 (м, 2H), 5,14 (с, 2H), 3,37 (с, 3H), 2,86 (т, *J*=8,5 Гц, 2H), 2,53 (т, *J*=8,5 Гц, 2H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 373,0 [M+H]+.

Соединение **262**: ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ 10,24 (с, 1H), 8,49 (д, *J*=1,8 Гц, 1H), 8,20 (д, *J*=8,5 Гц, 1H), 8,03-7,90 (м, 2H), 7,33 (т, *J*=8,2 Гц, 1H), 7,17-6,98 (м, 4H), 5,16 (с, 2H), 3,80 (с, 3H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 371,1 [M+H]+.

Соединение **263**: ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ 10,63 (с, 1H), 8,69 (д, *J*=2,6 Гц, 1H), 8,47 (д, *J*=1,9 Гц, 1H), 8,17 (д, *J*=8,5 Гц, 1H), 7,95 (ддд, *J*=10,9, 9,0, 2,5 Гц, 2H), 7,33 (т, *J*=8,2 Гц, 1H), 7,14 (т, *J*=2,1 Гц, 1H), 7,06-6,97 (м, 2H), 6,44 (д, *J*=9,5 Гц, 1H), 5,14 (с, 2H), 3,51 (с, 3H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 370,0 [M+H]+.

Соединение **264**: ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,72 (с, 1H), 8,67 (д, *J*=2,4 Гц, 1H), 8,47 (д, *J*=1,6 Гц, 1H), 8,17 (д, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,95 (дд, *J*=9,6, 2,8 Гц, 1H), 7,91 (дд, *J*=8,8, 2,4 Гц, 1H), 7,33 (т, *J*=8,2 Гц, 1H), 7,14 (т, *J*=4,0 Гц, 1H), 7,04-7,00 (м, 2H), 6,43 (д, *J*=9,6 Гц, 1H), 5,14 (с, 2H), 4,01-3,95 (м, 2H), 1,28 (т, *J*=7,2 Гц, 3H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 384,1 [M+H]+.

Соединение **265**: ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ 9,83 (с, 1H), 8,45 (д, *J*=2,3 Гц, 1H), 8,17-8,09 (м, 1H), 7,95 (дд, *J*=8,6, 2,3 Гц, 1H), 7,36 (т, *J*=9,1 Гц, 1H), 7,30 (дд, *J*=6,1, 3,1 Гц,

1H), 7,08-6,98 (м, 1H), 5,12 (с, 2H), 3,37 (с, 3H), 2,86 (т, *J*=8,5 Гц, 2H), 2,53 (т, *J*=8,5 Гц, 2H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 391,1 [M+H]+.

Соединение **266**: ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ 10,64 (с, 1H), 8,69 (д, *J*=2,7 Гц, 1H), 8,46 (д, *J*=2,3 Гц, 1H), 8,16 (д, *J*=8,6 Гц, 1H), 7,99 (дд, *J*=9,5, 2,7 Гц, 1H), 7,91 (дд, *J*=8,6, 2,4 Гц, 1H), 7,36 (т, *J*=9,1 Гц, 1H), 7,30 (дд, *J*=6,1, 3,1 Гц, 1H), 7,09-7,01 (м, 1H), 6,44 (д, *J*=9,5 Гц, 1H), 5,12 (с, 2H), 3,51 (с, 3H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 388,0 [M+H]+.

Соединение **267**: ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,17 (с, 1H), 8,72 (д, *J*=2,4 Гц, 1H), 8,27 (д, *J*=9,6 Гц, 1H), 8,00 (дд, *J*=9,6, 2,4 Гц, 1H), 7,62 (д, *J*=9,2 Гц, 1H), 7,34-7,21 (м, 2H), 6,45 (д, *J*=9,6 Гц, 1H), 4,34 (с, 2H), 3,51 (с, 3H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 375,1 [M+H]+.

Соединение **268**: ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ 9,70 (с, 1H), 8,16 (д, *J*=2,5 Гц, 1H), 8,03 (д, *J*=9,0 Гц, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,59 (дд, *J*=9,0, 3,0 Гц, 1H), 7,55 (д, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,48 (д, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,38 (т, *J*=8,0 Гц, 1H), 5,19 (с, 2H), 3,36 (с, 3H), 2,85 (т, *J*=8,5 Гц, 2H), 2,52 (т, *J*=8,5 Гц, 2H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 417,0/419,0 [M+H]+.

Соединение **269**: ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ 9,72 (с, 1H), 8,18 (д, *J*=3,0 Гц, 1H), 8,05 (д, *J*=9,0 Гц, 1H), 7,87-7,85 (м, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,73 (д, *J*=9,0 Гц, 1H), 7,60 (дд, *J*=9,0, 3,0 Гц, 1H), 5,25 (с, 2H), 3,36 (с, 3H), 2,85 (т, *J*=8,5 Гц, 2H), 2,52 (т, *J*=8,5 Гц, 2H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 382,1 [M+H]+.

Соединение **270**: ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,73 (с, 1H), 8,18 (д, *J*=3,2 Гц, 1H), 8,05 (д, *J*=9,0 Гц, 1H), 7,87 (дд, *J*=8,4, 2,4Гц, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,73 (д, *J*=9,6 Гц, 1H), 7,60 (дд, *J*=9,2, 3,2 Гц, 1H), 5,24 (с, 2H), 3,35 (с, 3H), 2,85 (т, *J*=8,6 Гц, 2H), 2,52 (д, *J*=7,0 Гц, 2H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 382,0 [M+H]+.

Соединение **271**: ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ 10,46 (с, 1H), 8,27 (д, *J*=9,0 Гц, 1H), 7,67 (д, *J*=9,0 Гц, 1H), 7,39 (т, *J*=3,5 Гц, 1H),6,97 (т, *J*=3,5 Гц, 2H),4,47 (с, 2H), 3,53 (с, 3H), 2,85 (т, *J*=8,5 Гц, 2H), 2,54 (т, *J*=9,0 Гц, 2H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 330,1 [M+H]+.

Соединение **272**: ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,90 (с, 1H), 8,64 (д, *J*=2,4 Гц, 1H), 8,32 (д, *J*=1,9 Гц, 1H), 8,08 (д, *J*=8,6 Гц, 1H), 7,96 (дд, *J*=9,6, 2,5 Гц, 1H), 7,70 (дд, *J*=8,6, 2,1 Гц, 1H), 7,35 (д, *J*=6,4 Гц, 1H), 7,10 (дд, *J*=21,8, 15,3 Гц, 3H), 6,46 (д, *J*=9,5 Гц, 1H), 5,55 (д, *J*=7,4 Гц, 1H), 4,89 (д, *J*=7,2 Гц, 4H), 3,98 (с, 2H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 380,0 [M+H]+.

Соединение **273**: ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,90 (с, 1H), 8,64 (д, *J*=2,4 Гц, 1H), 8,32 (д, *J*=1,9 Гц, 1H), 8,08 (д, *J*=8,5 Гц, 1H), 7,96 (дд, *J*=9,6, 2,5 Гц, 1H), 7,70 (дд, *J*=8,6, 2,3 Гц, 1H), 7,30 (ддд, *J*=22,2, 10,8, 5,7 Гц, 4H), 6,46 (д, *J*=9,6 Гц, 1H), 5,67-5,46 (м, 1H), 4,89 (д, *J*=7,2 Гц, 4H), 3,97 (с, 2H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 396,1 [M+H]+.

Соединение **274**: ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ 9,80 (с, 1H), 8,59-8,45 (м, 2H), 8,35 (с, 1H), 8,04 (д, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,79 (д, *J*=6,5 Гц, 1H), 4,02 (с, 2H), 3,36 (с, 3H), 2,85 (т, *J*=8,5 Гц, 2H), 2,53 (д, *J*=8,5 Гц, 2H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 358,0 [M+H]+.

Соединение **275**: ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,16 (с, 1H), 8,50 (дд, *J*=10,9, 2,0 Гц, 2H), 8,36 (д, *J*=1,9 Гц, 1H), 8,08 (д, *J*=8,5 Гц, 1H), 7,93 (д, *J*=9,7 Гц, 1H), 7,86 (т, *J*=2,1 Гц, 1H), 7,79 (дд, *J*=8,5, 2,3 Гц, 1H), 7,06 (д, *J*=9,7 Гц, 1H), 4,01 (с, 2H), 3,77 (с, 3H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 356,1 [M+H]+.

Соединение **276**: ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ 10,66 (с, 1H), 8,68 (д, *J*=2,6 Гц, 1H),

8,52 (дд, *J*=11,3, 2,0 Гц, 2H), 8,36 (д, *J*=2,1 Гц, 1H), 8,05 (д, *J*=8,6 Гц, 1H), 7,98 (дд, *J*=9,5, 2,7 Гц, 1H), 7,89 (т, *J*=2,0 Гц, 1H), 7,78 (дд, *J*=8,6, 2,3 Гц, 1H), 6,44 (д, *J*=9,5 Гц, 1H), 4,02 (с, 2H), 3,50 (с, 3H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 355,0 [M+H]+.

Соединение **277**: ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,73 (с, 1H), 8,85 (д, *J*=8,0 Гц, 2H), 8,37 (д, *J*=1,6 Гц, 1H), 8,14 (с, 1H), 8,04 (д, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,79 (дд, *J*=8,4, 2,4 Гц, 1H), 4,11 (с, 2H), 3,36 (с, 3H), 2,85 (т, *J*=8,4 Гц, 2H), 2,53 (д, *J*=8,4 Гц, 2H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 392,0 [M+H]+.

Соединение **278**: ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,11 (с, 1H), 8,77 (д, *J*=5,2 Гц, 1H),8,36 (д, J=2 Гц,1H), 8,07 (д, J= 8,4 Гц, 1H), 7,93 (д, J= 9,6 Гц, 1H), 7,77-7,82 (м, 2H), 7,60-7,63 (м, 1H), 7,06 (д, J= 9,2 Гц, 1H), 4,24 (с, 2H), 3,78 (с, 3H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 390,1 [M+H]+.

Соединение **279**: ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,77 (д, *J*=5,2 Гц, 1H),8,65 (д, J=2 Гц,1H), 8,34 (с, 1H), 8,04 (д, J= 8,8 Гц, 1H), 7,93-7,99 (м, 1H), 7,71-7,78 (м, 2H), 7,60-7,63 (м, 1H), 6,41 (д, J= 9,6 Гц, 1H), 4,22 (с, 2H), 3,48 (с, 3H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 389,1 [M+H]+.

Соединение **280**: ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ 10,22 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,34-8,31 (д, *J*=1,9 Гц, 1H), 8,07-8,06 (д, *J*=8,5 Гц, 1H), 7,76-7,74 (м, 1H), 7,35-7,33 (м, 1H), 7,12-7,10 (т, *J*=7,9 Гц, 2H), 7,04-7,01 (м, 5,2 Гц, 1H), 3,99 (с, 2H), 3,85 (с, 3H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 416,9 [M+H]+.

Соединение **281**: ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,87 (д, *J*=13,2 Гц, 1H), 7,79 (д, *J*=8,8 Гц, 1H), 7,71(д, *J*=2,4 Гц, 1H), 7,40-7,34 (м, 1H), 7,22-7,16 (м, 3H), 7,08-7,04 (м,1H), 4,33 (с, 2H), 2,81 (т, *J*=8,8 Гц, 2H), 2,52-2,49 (м, 5H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 356,2 [M+H]+.

Соединение **282**: ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ 10,13 (с, 1H), 8,34 (д, *J*=2,0 Гц, 1H), 8,08 (д, *J*=8,5 Гц, 1H), 7,95 (д, *J*=10,0 Гц, 1H), 7,76 (дд, *J*=8,5, 2,5 Гц, 1H), 7,08 (д, *J*=9,5 Гц, 1H), 6,91 (с, 1H), 6,87-6,85 (м, 2H), 3,93 (с, 2H), 3,79 (с, 3H), 3,75 (с, 3H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 385,1 [M+H]+.

Соединение **283**: ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,91 (с, 1H), 8,33 (д, *J*=2,3 Гц, 1H), 8,15 (с, 1H), 8,00 (д, *J*=8,5 Гц, 1H), 7,72 (дд, *J*=8,6, 2,4 Гц, 1H), 7,39-7,26 (м, 1H), 7,16-7,07 (м, 2H), 7,08-6,99 (м, 1H), 3,98 (с, 2H), 3,35 (с, 3H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 328,1 [M+H]+.

Соединение **284**: ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ 10,75 (с, 1H), 8,71 (д, *J*=1,5 Гц, 1H), 8,10 (д, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,97-7,93 (м, 2H), 7,93-7,91 (м, 1H), 7,42-7,41 (м, 3H), 7,37-7,34 (м, 1H), 7,30-7,27 (м, 2H), 4,13 (с, 2H), 2,96 (с, 6H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 394,2 [M+H]+.

Соединение **285**: ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ 9,76 (с, 1H), 8,30 (д, *J*=1,5 Гц, 1H), 8,07-8,09 (д, *J*=13,5 Гц, 1H), 7,98 (д, *J*=2,0 Гц, 1H), 7,76-7,78 (м, 1H), 7,32-7,37 (м, 1H), 7,10-7,13 (м, 2H), 7,01-7,05 (м, 1H), 6,83 (д, *J*=2,0 Гц, 1H), 3,98 (с, 2H), 3,86-3,89 (м, 1H), 1,15-1,18 (м, 2H), 1,01-1,05 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 337,1 [M+H]+.

Соединение **286**: ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ 10,14 (с, 1H), 7,93 (д, *J*=9,7 Гц, 1H), 7,80 (дд, *J*=38,0, 5,9 Гц, 2H), 7,44 (с, 1H), 7,35 (ддд, *J*=22,5, 15,0, 7,5 Гц, 3H), 7,20 (дд, *J*=8,8, 2,0 Гц, 1H), 7,07 (д, *J*=9,7 Гц, 1H), 4,35 (с, 2H), 3,77 (с, 3H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 370,0 [M+H]+.

Соединение **287**: ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ 10,98 (с, 1H), 8,71 (д, *J*=2,5 Гц, 1H), 8,33 (д, *J*=2,3 Гц, 1H), 8,10-8,02 (м, 2H), 7,89 (т, *J*=59,4 Гц, 1H), 7,71 (дд, *J*=8,5, 2,4 Гц, 1H),

7,40-7,29 (м, 1H), 7,15-7,08 (м, 2H), 7,06-6,99 (м, 1H), 6,61 (д, *J*=9,8 Гц, 1H), 3,98 (с, 2H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 374,1 [M+H]+.

Соединение **288**: ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ 10,87 (с, 1H), 8,28 (д, *J*=9,1 Гц, 1H), 7,95 (д, *J*=9,6 Гц, 1H), 7,70 (д, *J*=9,1 Гц, 1H), 7,36 (с, 1H), 7,29 (д, *J*=7,7 Гц, 1H), 7,23 (дд, *J*=21,1, 4,6 Гц, 2H), 7,09 (д, *J*=9,7 Гц, 1H), 3,81 (с, 3H), 3,22 (дд, *J*=8,9, 6,7 Гц, 2H), 3,06 (т, *J*=7,9 Гц, 2H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 370,1 [M+H]+.

Соединение **289**: ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,19 (с, 1H), 9,19 (д, *J*=2,0 Гц, 1H), 9,12 (с, 2H), 8,43 (дд, *J*=8,4, 2,4 Гц, 1H), 8,36 (д, *J*=2,0 Гц, 1H), 8,13 (д, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,75 (дд, *J*=8,4, 2,4 Гц, 1H), 7,61 (д, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,37-7,33 (м, 2H), 7,29-7,24 (м, 2H), 4,42 (т, *J*=5,8 Гц, 2H), 3,99 (с, 2H), 2,67 (т, *J*=5,2 Гц, 3H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 367,0 [M+H]+.

Соединение **290**: ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ 11,14-11,15 (д, *J*=7,0 Гц, 1H), 8,95 (с, 1H), 8,35 (д, *J*=2,0 Гц, 1H), 8,20-8,23 (дд, *J*=12,0, 1,5 Гц, 1H), 8,11-8,12 (д, *J*=8,5 Гц, 1H), 7,73-7,75 (дд, *J*=8,5, 2,0 Гц, 1H), 7,28-7,36 (м, 2H), 7,23-7,27 (м, 2H), 5,46-5,48 (т, *J*=6,0 Гц, 1H), 4,64-4,65 (дд, *J*=6,0, 1,5 Гц, 2H), 3,98 (с, 2H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 372,0 [M+H]+.

Соединение **291**: ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ 10,89 (с, 1H), 8,42-8,46 (м, 2H), 8,14-8,16 (д, *J*=10,5 Гц, 1H), 7,88-7,92 (м, 2H), 7,34-7,38 (м, 1H), 7,30-7,34 (м, 1H), 7,13 (м, 1H), 6,99-7,02 (м, 2H), 6,41-6,43 (д, *J*=12,0 Гц, 1H), 5,12 (с, 2H), 3,35-3,39 (м, 1H), 1,00-1,02 (д, *J*=7,5 Гц, 4H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 396,1 [M+H]+.

Соединение **292**: ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,11 (с, 1H), 9,06 (д, *J*=2,0 Гц, 1H), 8,49 (д, *J*=1,6 Гц, 1H), 8,36 (дд, *J*=8,0, 2,4 Гц, 1H), 8,22 (д, *J*=8,8 Гц, 1H), 7,94 (дд, *J*=8,8, 2,0 Гц, 1H), 7,58 (д, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,32 (т, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,14 (т, *J*=2,0 Гц, 1H), 7,02 (дд, *J*=8,0, 2,0 Гц, 2H), 5,57 (т, *J*=6,0 Гц, 1H), 5,15 (с, 2H), 4,63 (д, *J*=6,4 Гц, 2H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 370,1 [M+H]+.

Соединение **293**: ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ 11,11 (с, 1H), 9,07 (д, *J*=2,5 Гц, 1H), 8,49 (д, *J*=2,0 Гц, 1H), 8,37 (дд, *J*=8,0, 2,5 Гц, 1H), 8,23 (д, *J*=8,5 Гц, 1H), 7,94 (дд, *J*=8,5, 2,0 Гц, 1H), 7,60 (д, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,36 (т, *J*=9,0 Гц, 1H), 7,32-7,30 (м, 1H), 7,07-7,04 (м, 1H), 5,58 (т, *J*=6,0 Гц, 1H), 5,14 (с, 2H), 4,65 (д, *J*=6,0 Гц, 2H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 388,1 [M+H]+.

Соединение **294**: ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ 8,67 (с, 1H), 8,05 (д, *J*=7,5 Гц, 1H),7,92 (д, *J*=7,5 Гц, 1H), 7,50-7,44 (м, 4H), 7,00 (т, *J*=56 Гц, 1H), 4,18 (с, 2H),3,27-3,19 (м, 2H), 3,17 (с, 3H),2,48 (т, *J*=8,0Гц, 2H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 373,1 [M+H]+.

Соединение **295**: ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,26 (с, 1H), 9,20 (д, *J*=1,6 Гц, 1H), 8,51 (дд, *J*=8,0, 2,0 Гц, 1H), 8,36 (д, *J*=2,0 Гц, 1H), 8,13 (д, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,84 (д, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,76 (дд, *J*=8,1, 2,0 Гц, 1H), 7,36-7,33 (м, 2H), 7,29-7,24 (м, 2H), 7,06 (т, *J*=54,8 Гц, 1H), 3,99 (с, 2H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 374,0 [M+H]+.

Соединение **296**: ^{1}H ЯМР (400 МГц, ТФУ) δ 8,71 (д, *J*=8,9 Гц, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,18 (д, *J*=8,9 Гц, 1H), 7,80-7,64 (м, 2H), 7,64-7,41 (м, 2H), 4,09 (д, *J*=18,2 Гц, 3H), 3,59 (ддд, *J*=20,6, 13,1, 7,0 Гц, 6H), 3,34 (т, *J*=8,7 Гц, 2H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 371,1 [M+H]+.

Соединение **297**: ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ 10,10 (с, 1H), 8,21 (д, *J*=1,9 Гц, 1H), 8,07 (д, *J*=8,5 Гц, 1H), 7,95 (д, *J*=9,6 Гц, 1H), 7,75 (дд, *J*=8,5, 2,3 Гц, 1H), 7,36-7,27 (м, 2H), 7,25 (д, *J*=1,8 Гц, 1H), 7,19 (д, *J*=7,5 Гц, 1H), 7,08 (д, *J*=9,6 Гц, 1H), 3,79 (с, 3H), 2,91 (с, 4H);

ЖХМС (ИЭР) m/z: 369,1 [M+H]+.

Соединение **298**: ^{1}H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ 8,61 (с, 1H), 8,28 (с, 1H), 8,10 (дд, *J*=9,5, 2,6 Гц, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,85 (д, *J*=8,1 Гц, 1H), 7,31 (т, *J*=7,6 Гц, 2H), 7,25-7,15 (м, 3H), 6,63 (д, *J*=9,5 Гц, 1H), 3,68 (с, 3H), 2,35 (т, *J*=7,3 Гц, 2H), 1,70-1,51 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 346,1 [M+H]+.

Соединение **299**: ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ 11,15 (с, 1H), 8,93 (д, *J*=2,5 Гц, 1H),8,35 (д, J=1,5 Гц, 1H), 8,26 (дд, J=2,5 Гц, 8,5 Гц, 1H), 8,11 (д, J= 8,5 Гц, 1H), 7,81 (д, J= 8,5 Гц, 1H), 7,74 (дд, J=2,5 Гц, 8,5 Гц, 1H), 7,21-7,38 (м, 4H), 3,99 (с, 2H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 402,0, 404,0 [M+H]+.

Соединение **300**: ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ 10,12 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,19 (д, *J*=2,5 Гц, 1H), 8,04 (д, *J*=9,2 Гц, 1H), 7,95 (д, *J*=10,0 Гц, 1H), 7,70 (дд, *J*=8,5, 3,0 Гц, 1H), 7,28-7,23 (м, 1H), 7,08 (д, *J*=10,0 Гц, 1H), 6,85 (дд, *J*=8,1, 1,6 Гц, 1H), 6,80-6,77 (м, 1H), 6,63-6,60 (м, 1H), 3,79 (с, 3H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 340,1 [M+H]+.

Соединение **301**: ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ 10,20 (с, 1H), 8,25 (д, *J*=2,0 Гц, 1H), 8,15 (д, *J*=9,0 Гц, 1H), 7,96 (д, *J*=9,5 Гц, 1H), 7,72 (дд, *J*=9,0, 2,5 Гц, 1H), 7,25-7,23 (м, 1H), 7,08 (д, *J*=10,0 Гц, 1H), 6,70-6,65 (м, 3H), 3,80 (с, 3H), 3,30 (с, 3H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 354,1 [M+H]+.

Соединение **302**: ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ 10,66 (с, 1H), 8,68 (д, *J*=3,0 Гц, 1H), 8,23 (д, *J*=2,5 Гц, 1H), 8,12 (д, *J*=8,5 Гц, 1H), 8,00 (дд, *J*=9,5, 2,5 Гц, 1H), 7,70 (дд, *J*=9,5, 3,0 Гц, 1H), 7,26-7,21 (м, 1H), 6,68-6,61 (м, 3H), 6,44 (д, *J*=9,5 Гц, 1H), 3,51 (с, 3H), 3,29 (с, 3H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 353,0 [M+H]+.

Соединение **303**: ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ 10,05 (с, 1H), 8,54 (с, 1H), 8,20 (д, *J*=2,5 Гц, 1H), 8,04-8,06 (д, *J*=9,0 Гц, 1H), 7,90-7,92 (д, *J*=10,0 Гц, 1H), 7,65-7,68 (м, 1H), 7,22-7,26 (м, 1H), 7,05-7,07 (д, *J*=9,0 Гц, 1H), 6,97-6,99 (м, 2H), 6,83-6,85 (м, 1H), 4,09-4,10 (м, 1H), 1,27-1,28 (м, 2H), 1,01-1,03 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 382,0 [M+H]+.

Соединение **304**: ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ 10,04 (с, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,20-8,21 (д, *J*=2,5 Гц, 1H), 8,04-8,06 (д, *J*=8,5 Гц, 1H), 7,90-7,92 (д, *J*=9,0 Гц, 1H), 7,66-7,69 (м, 1H), 7,24-7,26 (м, 1H), 7,05-7,07 (д, *J*=9,5 Гц, 1H), 6,83-6,85 (д, *J*=8,0 Гц, 1H), 6,76-6,78 (д, *J*=11,5 Гц, 1H), 6,59-6,62 (м, 1H), 4,08-4,11 (м, 1H), 1,27-1,28 (м, 2H), 1,00-1,04 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 366,1 [M+H]+.

Соединение **305**: ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,29 (с, 1H), 7,78 (д, *J*=2,7 Гц, 1H), 7,42 (дд, *J*=9,6, 2,8 Гц, 1H), 7,31 (т, *J*=8,1 Гц, 1H), 7,01 (ддд, *J*=22,5, 10,2, 2,0 Гц, 3H), 6,36 (д, *J*=9,6 Гц, 1H), 4,70-4,60 (м, 1H), 3,78 (дд, *J*=8,7, 5,2 Гц, 2H), 3,41 (с, 3H), 3,30-3,13 (м, 2H), 1,95 (д, *J*=12,0 Гц, 2H), 1,64-1,40 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 362,0 [M+H]+.

Соединение **306**: ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ 7,75 (д, *J*=3,1 Гц, 1H), 7,38 (дд, *J*=9,8, 3,1 Гц, 1H), 7,32 (т, *J*=8,2 Гц, 1H), 7,11-7,10 (т, *J*=2,1 Гц, 1H), 7,03-6,94 (м, 2H), 6,36-6,34 (д, *J*=9,8 Гц, 1H), 4,77-4,64 (м, 1H), 3,77-3,75 (д, *J*=55,8 Гц, 2H), 3,43 (с, 1H), 3,39 (с, 3H), 3,36-3,19 (м, 1H), 1,99 (с, 2H), 1,64-1,62 (д, *J*=10,2 Гц, 2H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 363,1 [M+H]+.

Соединение **307**: ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ 7,47 (д, *J*=9,8 Гц, 1H), 7,32 (т, *J*=8,2 Гц, 1H), 7,11 (д, *J*=2,0 Гц, 1H), 7,04 (д, *J*=9,8 Гц, 1H), 7,02-6,95 (м, 2H), 4,78-4,56 (м, 1H), 3,76

(д, *J*=48,0 Гц, 2H), 3,57 (с, 3H), 3,50-3,31 (м, 2H), 1,99 (с, 2H), 1,67 (с, 2H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 364,0 [M+H]+.

Соединение **308**: ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ 8,14 (с, 1H), 7,75(д, *J*=2,5 Гц, 1H), 7,39(дд, J1=2,5 Гц, J2=9,0 Гц, 1H), 7,31-7,34(м, 1H), 7,25-7,27(м, 2H), 7,16 (д, *J*=8,0 Гц, 1H), 6,33 (д, *J*=9,5 Гц, 1H), 4,01-4,04 (м, 2H), 3,39(с, 3H), 2,70(т, *J* =12 Гц, 2H), 2,50-2,55(м, 2H), 1,70-1,75(м, 1H), 1,54-1,56 (м, 2H), 1,04-1,12(м, 2H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 360,1 [M+H]+.

Соединение **309**: ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,22 (с, 1H), 7,61(д, *J*=9,6 Гц, 1H), 7,31-7,34(м, 1H), 7,25-7,27(м, 2H), 7,16(д, *J*=7,6 Гц, 1H), 6,87 (д, *J*=9,6 Гц, 1H), 4,04 -4,07 (м, 2H), 3,55(с, 3H), 2,72(т, *J*=12,4 Гц, 2H), 2,50-2,55 (м, 2H), 1,70-1,76 (м, 1H), 1,52-1,55 (м, 2H), 1,03-1,14(м, 2H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 361,1 [M+H]+.

Соединение **310**: ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,70 (д, *J*=1,2 Гц, 1H), 8,09-8,05 (м, 2H), 7,97-7,95 (м, 1H), 7,12-7,04 (м, 4H),4,14 (с, 2H), 3,61 (с, 3H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 357,1 [M+H]+.

Соединение **311**: ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,49 (с, 1H),8,69 (д, *J*=1,6 Гц, 1H), 8,34 (д, *J*=2,8 Гц, 1H),8,04 (д, *J*=8,0 Гц, 1H),7,93-7,91 (м, 1H), 7,79-7,76 (м, 1H), 7,12-7,07 (м, 3H),6,42 (д, *J*=9,6 Гц, 1H),4,13 (с, 2H), 3,44 (с, 3H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 356,0 [M+H]+.

Соединение **312**: ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,91 (с, 1H),8,67 (с, 1H),8,07 (д, *J*=9,6 Гц, 2H), 7,92 (д, *J*=7,2 Гц, 1H),7,45-7,34 (м, 2H), 7,16 (с, 1H), 7,05 (с, 1H), 4,10 (с, 2H), 3,60 (с, 3H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 357,1 [M+H]+.

Соединение **313**: ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,49 (с, 1H),8,67 (д, *J*=1,6 Гц, 1H), 8,34 (д, *J*=2,8 Гц, 1H),8,04 (д, *J*=8,0 Гц, 1H),7,90-7,88 (м, 1H), 7,79-7,76 (м, 1H), 7,45-7,35 (м, 2H), 7,16-7,13 (м, 1H),6,42 (д, *J*=9,6 Гц, 1H),4,10 (с, 2H), 3,44 (с, 3H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 356,0 [M+H]+.

Соединение **314**: ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,59 (т, *J*=7,8 Гц, 1H), 8,42 (с, 1H), 8,28 (с, 1H), 8,11 (с, 1H), 8,06-8,03 (м, 1H), 7,71 (д, *J*=6,8 Гц, 1H), 7,38-7,34 (м, 2H), 7,11 (с, 1H), 3,94 (с, 2H), 3,87 (с, 3H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 329,0 [M+H]+.

Соединение **315**: ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,61 (с, 1H), 8,43 (с, 1H), 8,32 (д, *J*=1,6 Гц, 1H), 8,13 (с, 1H), 8,07 (д, *J*=8,8 Гц, 1H), 7,76 (д, *J*=8,6 Гц, 1H), 7,10-7,03 (м, 3H), 3,98 (с, 2H), 3,88 (с, 3H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 329,0 [M+H]+.

Соединение **316**: ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,47 (с, 1H), 8,41 (с, 1H), 8,30 (д, *J*=1,6 Гц, 1H), 8,10 (д, *J*=10,4 Гц, 2H), 7,69 (дд, *J*=8,4, 2,0 Гц, 1H), 7,27-7,23 (м, 2H), 7,15 (д, *J*=9,6 Гц, 1H), 3,95 (с, 2H), 3,86 (с, 3H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 345,1 [M+H]+.

Соединение **317**: ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,77 (с, 1H), 7,89(д, *J*=9,6 Гц, 1H), 7,37-7,43(м, 1H), 7,05-7,15(м, 4H), 4,11(с, 2H), 3,78(с, 3H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 423,0 [M+H]+.

Соединение **319**: ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,21 (с, 1H), 8,85 (д, *J*=1,2 Гц, 1H), 8,45-8,48 (м, 1H), 8,36 (д, *J*=1,2 Гц, 1H), 8,09-8,11 (д, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,74-7,76 (м, 1H), 7,29-7,36 (м, 2H), 7,23-7,29 (м, 2H), 3,98 (с, 2H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 376,0 [M+H]+.

Соединение **320**: ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,06 (с, 1H), 9,09 (д, *J*=2 Гц, 1H), 8,31-8,43 (м, 2H), 8,13 (д, J= 8,8 Гц, 1H), 7,74 (д, J=8 Гц, 2H), 7,19-7,39 (м, 4H), 5,51 (д, J= 1,6 Гц, 1H), 4,56 (д, J= 1,2 Гц, 1H), 3,92-4,03 (м, 4H), 1,40 (т, J= 6,8 Гц, 3H); ЖХМС (ИЭР) m/z:

394,1 [M+H]+.

Соединение **321**: ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,35 (с, 1H), 8,68 (с, 1H), 8,20-8,17 (м, 3H), 8,03-8,01 (м, 1H), 7,70 (дд, *J*=8,4, 2,0 Гц, 1H), 5,54 (т, *J*=5,8 Гц, 1H), 4,67 (д, *J*=5,6 Гц, 2H), 2,47 (д, *J*=6,8 Гц, 2H), 1,66-1,60 (м, 5H), 1,55-1,48 (м, 1H), 1,23-1,10 (м, 3H), 0,97-0,88 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 326,2 [M+H]+.

Соединение **322**: ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,13 (с, 1H), 7,65(д, *J*=10,0 Гц, 1H), 7,30-7,34(м, 2H), 7,24-7,26(м, 2H), 7,15(д, *J*=9,0 Гц, 1H), 6,95(д, *J*=10,0 Гц, 1H), 3,84(с, 1H), 3,56(с, 3H), 2,50-2,54 (м, 2H), 1,62-1,65 (м, 3H), 1,47-1,52 (м, 4H), 1,15-1,20 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 375,2 [M+H]+.

Соединение **323**: ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ 11,58 (шир. с, 1H), 9,49(с, 1H), 8,28 (д, *J*=2,0 Гц, 1H), 8,07(д, *J*=8,5 Гц, 1H), 7,75 (д, *J*=8,5 Гц, 1H), 7,52 (дд, *J*=7,0, 2,0 Гц, 1H), 7,35(т, *J*=9,0 Гц, 1H), 7,30-7,26(м, 1H), 5,90 (с, 1H), 3,95(с, 2H), 3,64(с, 3H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 361,0 [M+H]+.

Соединение **324**: ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ 11,61 (шир. с, 1H), 9,56(с, 1H), 8,28 (д, *J*=2,0 Гц, 1H), 8,06(д, *J*=8,5 Гц, 1H), 7,76 (дд, *J*=8,5, 1,5 Гц, 1H), 7,39-7,35 (м, 2H), 7,12-7,10(м, 1H), 5,90 (с, 1H), 3,95(с, 2H), 3,64(с, 3H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 345,1 [M+H]+.

Соединение **325**: ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ 11,67 (шир. с, 1H), 9,95 (с, 1H), 8,33 (д, *J*=1,5 Гц, 1H), 8,07(д, *J*=9,0 Гц, 1H), 7,89 (дд, *J*=8,5, 1,5 Гц, 1H), 7,10-7,04 (м, 3H), 5,93 (с, 1H), 4,00(с, 2H), 3,65(с, 3H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 345,1 [M+H]+.

Соединение **326**: ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ 10,70 (с, 1H), 8,65 (д, *J*=2,0 Гц, 1H), 8,17 (д, *J*=2,0 Гц, 1H), 8,02 (д, *J*=8,5 Гц, 1H), 7,95 (дд, *J*=9,5, 2,5 Гц, 1H), 7,69 (дд, *J*=8,5, 2,0 Гц, 1H), 6,44 (д, *J*=10,0 Гц, 1H), 3,98 (к, *J*=7,0 Гц, 2H), 2,47 (д, *J*=7,0 Гц, 2H), 1,67-1,60(м, 5H), 1,51-1,47(м, 1H), 1,28 (т, *J*=7,0 Гц, 3H), 1,21-1,07 (м, 3H), 0,96-0,89 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 340,1 [M+H]+.

Соединение **327**: ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ 11,28 (с, 1H), 9,23 (д, *J*=1,5 Гц, 1H), 8,54 (дд, *J*=8,0, 2,0 Гц, 1H), 8,22-8,20 (м, 2H), 8,11 (д, *J*=9,0 Гц, 1H), 7,68 (дд, *J*=8,5, 2,0 Гц, 1H), 2,48 (д, *J*=7,5 Гц, 2H), 1,67-1,60 (м, 5H), 1,52-1,47 (м, 1H), 1,21-1,10 (м, 3H), 0,96-0,89 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 321,1 [M+H]+.

Соединение **328**: ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ 12,49 (с, 1H), 8,47 (д, *J*=6,0 Гц, 1H), 8,29 (с, 1H), 8,20 (дд, *J*=13,0, 7,5 Гц, 2H), 7,70 (д, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,36 ((дд, *J*=19,0, 9,0 Гц, 2H), 7,12 (с, 1H), 6,60 (т, *J*=7,0 Гц, 1H), 3,94 (с, 2H), 3,63 (с, 3H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 356,0 [M+H]+.

Соединение **329**: ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ 12,49 (с, 1H), 8,47 (дд, *J*=7,0, 2,0 Гц, 1H), 8,31 (д, *J*=2,0 Гц, 1H), 8,22-8,17 (м, 2H), 7,73 (дд, *J*=8,5, 2,0 Гц, 1H), 7,08-7,03 (м, 3H), 6,60 (т, *J*=7,0 Гц, 1H), 3,97 (с, 2H), 3,63 (с, 3H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 327,1 [M+H]+.

Соединение **330**: ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ 12,48 (с, 1H), 8,46 (дд, *J*=7,0, 2,0 Гц, 1H), 8,30 (д, *J*=1,5 Гц, 1H), 8,22-8,17 (м, 2H), 7,71 (дд, *J*=8,5, 2,0 Гц, 1H), 7,39-7,31 (м, 2H), 7,25 (дд, *J*=16,0, 8,0 Гц, 2H), 6,60 (т, *J*=7,0 Гц, 1H), 3,96 (с, 2H), 3,63 (с, 3H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 354,1 [M+H]+.

Соединение **331**: ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,49 (с, 1H), 8,46 (д, *J*=6,4 Гц, 1H), 8,30 (с, 1H), 8,20 (т, *J*=8,2 Гц, 2H), 7,71 (д, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,52 (д, *J*=6,8 Гц, 1H), 7,35 (т, *J*=9,0

Гц, 1H), 7,30-7,27 (м, 1H), 6,60 (т, *J*=6,8 Гц, 1H), 3,95 (с, 2H), 3,63 (с, 3H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 372,0 [M+H]+.

Соединение **332**: ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 12,51 (с, 1H), 8,48-8,46 (м, 1H), 8,29 (с, 1H), 8,21 (д, *J*=8,5 Гц, 2H), 7,72-7,70 (м, 1H), 7,35 (дд, *J*=14,5, 7,5 Гц, 1H), 7,12 (т, *J*=7,5 Гц, 2H), 7,04 (т, *J*=8,5 Гц, 1H), 6,63 (т, *J*=7,0 Гц, 1H), 4,12 (к, *J*=7,0 Гц, 2H), 3,97 (с, 2H), 1,31 (т, *J*=7,0 Гц, 3H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 352,1 [M+H]+.

Соединение **333**: ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ 11,12 (с, 1H), 8,98 (с, 1H), 8,35 (с, 1H), 8,27-8,29 (д, *J*=10 Гц, 1H), 8,11-8,12 (д, *J*=8,5 Гц, 1H), 7,73-7,75 (д, *J*=8,5 Гц, 1H), 7,33-7,36 (м, 2H), 7,23-7,28 (м, 2H), 7,01-7,07 (м, 1H), 6,47-6,50 (д, *J*=17,5 Гц, 1H), 5,74-5,76 (д, *J*=11,0 Гц, 1H), 3,98 (с, 2H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 368,0 [M+H]+.

Соединение **334**: ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ 10,24 (с, 1H), 8,34 (д, *J*=1,9 Гц, 1H), 8,19-7,96 (м, 2H), 7,76 (дд, *J*=8,5, 2,2 Гц, 1H), 7,34 (дд, *J*=7,9, 6,6 Гц, 1H), 7,12 (т, *J*=8,3 Гц, 2H), 7,04 (д, *J*=1,8 Гц, 1H), 3,99 (с, 2H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 391,9, 393,9 [M+H]+.

Соединение **335**: ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,16 (с, 1H), 8,54 (д, *J*=6,4 Гц, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,11 (д, J= 8,4 Гц, 1H), 7,72-7,84 (м, 1H), 7,28-7,42 (м, 1H), 6,92-7,18 (м, 4H), 3,99 (с, 2H), 3,54 (с, 3H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 339,1 [M+H]+.

Соединение **336**: ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ 8,31 (д, *J*=2,5 Гц, 1H), 7,92 (д, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,85(дд, J1=2,5 Гц, J2=9,5 Гц, 1H), 7,30-7,33(м, 1H), 7,24-7,25(м, 2H), 7,15 (д, *J*=7,5 Гц, 1H), 6,38 (д, *J*=9,0 Гц, 1H), 3,64-3,68 (м, 1H), 3,47(с, 3H), 2,49-2,51 (м, 2H), 1,82 (д, *J*=11,0 Гц, 2H), 1,65 (д, *J*=12,5 Гц, 2H), 1,46-1,50 (м, 1H), 1,24(дд, J1=10,5 Гц, J2=23,0 Гц, 2H), 1,06(дд, J1=11,0 Гц, J2=24,5 Гц, 2H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 359,1 [M+H]+.

Соединение **337**: ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ 10,69 (с, 1H), 8,68 (д, *J*=2,7 Гц, 1H), 8,37 (дд, *J*=2,4, 0,9 Гц, 1H), 8,11 (дд, *J*=8,7, 0,9 Гц, 1H), 7,97 (дд, *J*=9,5, 2,7 Гц, 1H), 7,80 (дд, *J*=8,7, 2,3 Гц, 1H), 6,43 (д, *J*=9,5 Гц, 1H), 3,50 (с, 3H), 1,62-1,50 (м, 1H), 0,95-0,85 (м, 2H), 0,79-0,71 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 294,2 [M+H]+.

Соединение **338**: ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ 10,08 (с, 1H), 8,28 (д, *J*=5,1 Гц, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,94 (д, *J*=9,7 Гц, 1H), 7,45-7,35 (м, 2H), 7,33-7,27 (м, 2H), 7,12-7,03 (м, 2H), 4,03 (с, 2H), 3,78 (с, 3H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 355,1 [M+H]+.

Соединение **339**: ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ 8,53 (д, *J*=10,0 Гц, 1H), 7,80-7,77 (м, 1H), 7,56-7,52 (м, 1H), 7,38-7,33 (м, 1H), 7,17-7,13 (м, 2H), 7,07-7,03 (м, 1H), 4,04 (с, 2H), 3,69-3,67 (м, 1H), 3,60-3,58 (м, 2H), 3,46 (с, 1H), 3,39-3,37 (м, 1H),3,28 (с, 1H),1,18 (с, 3H),1,05 (с, 3H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 329,1 [M+H]+.

Соединение **340**: ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ 11,93 (с, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,64-7,52 (м, 3H), 7,36 (с, 1H), 4,24 (с, 2H), 3,35 (с, 3H), 2,82 (т, *J*=8,5 Гц, 2H), 2,53 (с, 2H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 397,0 [M+H]+.

Соединение **341**: ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ 12,49-11,25 (м, 1H), 7,80 (д, *J*=8,0 Гц, 2H), 7,50 (д, *J*=7,5 Гц, 2H), 7,36 (с, 1H), 4,23 (с, 2H), 3,35 (с, 3H), 2,82 (т, *J*=8,5 Гц, 2H), 2,52 (т, *J*=5,3 Гц, 2H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 354,1 [M+H]+.

Соединение **342**: ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,52 (с, 1H), 8,66 (д, *J*=2,3 Гц, 1H), 8,50 (с, 1H), 8,17 (д, *J*=2,6 Гц, 1H), 8,10-7,95 (м, 2H), 7,65 (дд, *J*=9,0, 2,7 Гц, 1H), 7,24 (т, *J*=7,9

Гц, 1H), 6,96 (д, *J*=8,1 Гц, 2H), 6,84 (д, *J*=7,4 Гц, 1H), 6,44 (д, *J*=9,5 Гц, 1H), 3,51 (с, 3H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 355,0 [M+H]+.

Соединение **343**: ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ 11,21 (с, 1H), 7,37-7,33 (м, 1H), 7,11-7,03 (м, 3H), 6,82 (д, *J*=4,0 Гц, 1H), 6,67 (д, *J*=4,0 Гц, 1H), 4,07 (с, 2H), 3,36 (с, 3H), 2,81 (т, *J*=8,5 Гц, 2H), 2,51 (т, *J*=3,5 Гц, 2H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 346,1 [M+H]+.

Соединение **344**: ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,48 (с, 1H), 9,50 (с, 1H), 8,75 (д, *J*=7,2 Гц, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,40 (д, *J*=1,6 Гц, 1H), 8,13 (д, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,85 (дд, *J*=8,4, 2,0 Гц, 1H), 7,54 (д, *J*=7,2 Гц, 1H), 7,37 (дд, *J*=14,4, 8,0 Гц, 1H), 7,14 (т, *J*=7,6 Гц, 2H), 7,08-7,03 (м, 1H), 4,03 (с, 2H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 348,1 [M+H]+.

Соединение **345**: ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ 12,83 (с, 1H), 7,91 (д, *J*=9,5 Гц, 1H), 7,43-7,39 (м, 1H), 7,24-7,21 (м, 2H), 7,14-7,11 (м, 1H), 7,06 (д, *J*=10,0 Гц, 1H), 4,43 (с, 2H), 3,79 (с, 3H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 346,1 [M+H]+.

Соединение **346**: ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ 12,88 (с, 1H), 7,92 (д, *J*=10,0 Гц, 1H), 7,38-7,35 (м, 2H), 7,27(д, *J*=9,5 Гц, 1H), 7,07(д, *J*=9,5 Гц, 1H), 4,45 (с, 2H), 3,79 (с, 3H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 380,1 [M+H]+.

Соединение **347**: ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ 12,85 (шир. с, 1H), 7,91 (д, *J*=9,5 Гц, 1H), 7,64 (д, *J*=6,5 Гц, 2H), 7,41-7,39 (м, 2H), 7,06 (д, *J*=9,5 Гц, 1H), 4,42 (с, 2H), 3,78 (с, 3H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 380,0 [M+H]+.

Соединение **348**: ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ 11,05 (с, 1H), 9,07 (с, 1H), 8,34-8,33 (м, 2H), 8,12 (д, *J*=8,5 Гц, 1H), 7,73 (дд, *J*=9,0, 2,0 Гц, 1H), 7,36-7,23 (м, 5H), 4,52 (д, *J*=9,0 Гц, 2H), 3,98 (с, 2H), 2,90 (с, 3H), 1,44 (с, 4,2H), 1,29 (с, 4,8H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 467,0 [M+H]+.

Соединение **349**: ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,53 (с, 1H), 8,66 (д, *J*=2,4 Гц, 1H), 8,53 (с, 1H), 8,18 (д, *J*=2,8 Гц, 1H), 8,04 (д, *J*=8,8 Гц, 1H), 8,00 (дд, *J*=9,6, 2,8 Гц, 1H), 7,67 (дд, *J*=9,2, 2,8 Гц, 1H), 7,28-7,22 (м, 1H), 6,83 (дд, *J*=8,0, 1,2 Гц, 1H), 6,78-6,74 (м, 1H), 6,74-6,58 (м, 1H), 6,44 (д, *J*=9,2 Гц, 1H), 3,51 (с, 3H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 339,1 [M+H]+.

Соединение **350**: ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ 12,71 (шир. с, 1H), 8,72 (д, *J*=2,5 Гц, 1H), 8,02 (дд, *J*=10,0, 2,5 Гц, 1H), 7,62 (дд, *J*=7,0, 2,0 Гц, 1H), 7,42-7,36 (м, 2H), 6,46 (д, *J*=9,5 Гц, 1H), 4,39 (с, 2H), 3,51 (с, 3H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 379,1 [M+H]+.

Соединение **351**: ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ 10,69 (с, 1H), 9,11 (с, 2H), 7,95 (д, *J*=9,7 Гц, 1H), 7,51-7,16 (м, 4H), 7,09 (д, *J*=9,7 Гц, 1H), 4,22 (с, 2H), 3,81 (с, 3H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 356,0 [M+H]+.

Соединение **352**: ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,48 (с, 1H), 7,63 (д, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,36-7,31 (м, 2H), 7,19 (дд, *J*=9,6, 2,8 Гц, 1H), 7,12-7,01 (м, 3H), 6,72 (д, *J*=2,8 Гц, 1H), 6,29 (д, *J*=9,6 Гц, 1H), 5,45 (т, *J*=5,8 Гц, 1H), 4,12 (д, *J*=5,6 Гц, 2H), 3,98 (с, 2H), 3,29 (с, 3H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 324,1 [M+H]+.

Соединение **353**: ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,72 (с, 1H), 8,72(д, *J*=2,4 Гц, 1H), 8,00(дд, J1=2,8 Гц, J2=9,6 Гц, 1H), 7,42(дд, J1=8,0 Гц, J2=14,4 Гц, 1H), 7,11-7,21(м, 3H), 6,47 (д, *J*=9,6 Гц, 1H), 4,35(с, 2H), 3,51(с, 3H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 369,0 [M+H]+.

Соединение **354**: ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,26 (с, 1H), 9,22 (д, *J*=1,6 Гц, 1H),

8,49 (дд, J= 2,4 Гц, 8 Гц, 1H), 8,37 (д, J= 2 Гц, 1H), 8,14 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,05 (д, J= 8Гц, 1H), 7,75 (дд, J= 2,4 Гц, 8,4 Гц, 1H), 7,21-7,40 (м, 4H), 3,99 (с, 2H), 2,68 (с, 3H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 366,1 [M+H]+.

Соединение **355**: ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,46 (с, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,29 (д, *J*=1,6 Гц, 1H), 8,13-8,10 (м, 2H), 7,67 (дд, *J*=8,4, 1,6 Гц, 1H), 7,35 (дд, *J*=14,4, 7,6 Гц, 1H), 7,13-7,10 (м, 2H), 7,04 (т, *J*=8,6 Гц, 1H), 4,17 (к, *J*=7,2 Гц, 2H), 3,96 (с, 2H), 1,39 (т, *J*=7,2 Гц, 3H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 325,1 [M+H]+.

Соединение **356**: ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,51 (с, 1H), 8,41 (с, 1H), 8,28 (д, *J*=1,6 Гц, 1H), 8,11 (с, 1H), 8,07 (д, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,68 (дд, *J*=8,6, 2,0 Гц, 1H), 7,34 (дд, *J*=14,4, 8,0 Гц, 1H), 7,12-7,09 (м, 2H), 7,05-7,00 (м, 1H), 3,95 (с, 2H), 3,86 (с, 3H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 311,0 [M+H]+.

Соединение **357**: ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ 10,48 (с, 1H),8,67 (д, *J*=2,0 Гц, 1H), 8,34 (д, *J*=2,5 Гц, 1H),8,03 (д, *J*=7,5 Гц, 1H),7,90-7,88 (м, 1H), 7,78-7,76 (м, 1H),7,38-7,34 (м, 1H),7,17-7,12 (м, 2H),7,07-7,03 (м, 1H),6,41 (д, *J*=9,5 Гц, 1H),4,12 (с, 2H), 3,44 (с, 3H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 338,0 [M+H]+.

Соединение **358**: ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ 9,52 (д, *J*=2,5 Гц, 1H), 9,17 (д, *J*=2,0 Гц, 1H), 8,38 (д, *J*=2,0 Гц, 1H), 8,17 (д, *J*=8,5 Гц, 1H), 7,78 (дд, *J*=8,5 Гц, *J*=2,0 Гц, 1H), 7,34-7,39 (м, 1H), 7,12-7,15(м, 2H), 7,05 (тд, *J*=8,5 Гц, *J*=2,5 Гц,1H), 6,08 (с, 1H), 4,01 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 366,0 [M+H]+.

Соединение **359**: ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,10 (с, 1H), 9,27 (с, 1H), 8,87 (с, 1H), 8,57 (д, *J*=2,4 Гц, 1H), 8,14 (дд, *J*=9,5, 2,4 Гц, 1H), 7,38 (дд, *J*=14,4, 7,9 Гц, 1H), 7,19 (д, *J*=7,3 Гц, 2H), 7,10 (т, *J*=8,5 Гц, 1H), 6,52 (д, *J*=9,5 Гц, 1H), 3,82 (с, 2H), 3,53 (с, 3H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 339,1 [M+H]+.

Соединение **360**: ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,17 (с, 1H), 8,35 (д, *J*=1,9 Гц, 1H), 8,10 (д, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,96 (д, *J*=9,7 Гц, 1H), 7,87 (дд, *J*=8,5, 2,2 Гц, 1H), 7,28 (дт, *J*=24,9, 12,5 Гц, 1H), 7,08 (д, *J*=9,7 Гц, 1H), 6,90-6,65 (м, 3H), 4,23 (т, *J*=6,6 Гц, 2H), 3,80 (с, 3H), 3,06 (т, *J*=6,6 Гц, 2H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 369,1 [M+H]+.

Соединение **361**: ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,45 (с, 1H), 8,64 (д, *J*=2,4 Гц, 1H), 8,17 (д, *J*=2,8 Гц, 1H), 8,05 (д, *J*=9,2 Гц, 1H), 7,98 (дд, *J*=9,6, 2,4 Гц, 1H), 7,57-7,54 (м, 2H), 7,45-7,42 (м, 3H), 6,43 (д, *J*=9,6 Гц, 1H), 5,20 (с, 2H), 3,50 (с, 3H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 370,1 [M+H]+.

Соединение **362**: ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,20 (с, 1H), 8,36 (д, *J*=1,9 Гц, 1H), 8,11 (д, *J*=8,5 Гц, 1H), 8,00-7,81 (м, 2H), 7,36-7,19 (м, 2H), 7,08 (д, *J*=9,7 Гц, 1H), 6,93 (дд, *J*=12,1, 5,1 Гц, 3H), 4,21 (т, *J*=6,6 Гц, 2H), 3,80 (с, 3H), 3,06 (т, *J*=6,6 Гц, 2H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 351,1 [M+H]+.

Соединение **363**: ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,87 (с, 1H), 8,73 (д, *J*=1,6 Гц, 1H), 8,10-8,13 (м, 2H), 7,91-7,97 (м, 2H), 7,41 (с, 1H), 7,23-7,36 (м, 3H), 4,12 (с, 2H), 3,73 (с, 3H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 355,1 [M+H]+.

Соединение **364**: ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,32 (с, 1H), 8,94 (д, *J*=4,8 Гц, 1H), 8,37(д, *J*=2,4 Гц, 1H), 8,16 (д, *J*=8,8 Гц, 1H), 7,72-7,84 (м, 2H), 7,30-7,40 (м, 1H), 6,98-7,17 (м,

3H), 4,07(с, 3H), 4,00(с, 2H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 339,1 [M+H]+.

Соединение **365**: ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ 8,43-8,46 (м, 2H), 8,15-8,17 (д, *J*=9,0 Гц, 1H), 7,89-7,92 (м, 2H), 7,34-7,38 (м, 1H), 7,30-7,31 (м, 1H), 7,03-7,06 (м, 1H), 5,12 (с, 2H), 3,37-3,41 (м, 1H), 1,02-1,03 (д, *J*=5,5 Гц, 4H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 414,0 [M+H]+.

Соединение **366**: ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,05 (д, *J*=2 Гц, 1H), 8,34 (д, *J*=2 Гц, 1H), 8,26 (дд, *J* =2 Гц, 8,4 Гц, 1H), 8,13 (д, J= 8,8 Гц, 1H), 7,73 (дд, *J* =2 Гц, 8,4 Гц, 1H), 7,41 (д, J= 8,4 H, 1H), 7,19-7,38 (м, 4H), 4,71 (шир. с, 1H), 3,98 (с, 2H), 3,78 (т, J=6,4 Гц , 2H), 2,95 (т, J=6,4 Гц, 2H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 368,1 [M+H]+.

Соединение **367**: ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,12 (с, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,19 (д, *J*=2,6 Гц, 1H), 8,09 (д, *J*=8,9 Гц, 1H), 7,96 (д, *J*=9,7 Гц, 1H), 7,69 (дд, *J*=8,9, 2,8 Гц, 1H), 7,25 (т, *J*=7,9 Гц, 1H), 7,09 (д, *J*=9,7 Гц, 1H), 6,99 (д, *J*=7,9 Гц, 2H), 6,85 (д, *J*=7,1 Гц, 1H), 3,80 (с, 3H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 356,0 [M+H]+.

Соединение **369**: ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ 8,31 (д, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,84 (д, *J*=10,0 Гц, 1H), 7,31 (т, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,05-6,95 (м, 4H), 4,63 (с, 1H), 3,90-3,84(м, 1H), 3,74 (с, 3H), 1,95-1,93 (м, 2H), 1,80-1,73 (м, 2H), 1,69-1,60 (м, 4H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 362,0 [M+H]+.

Соединение **370**: ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,67 (с, 1H), 8,14 (д, *J*=2,0 Гц, 1H), 8,01 (д, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,65 (дд, *J*=8,4, 2,4 Гц, 1H), 3,36 (с, 2H), 2,85 (т, *J*=8,6 Гц, 2H), 2,53 (д, *J*=8,8 Гц, 1H), 2,45 (д, *J*=6,8 Гц, 2H), 1,66-1,58 (м, 5H), 1,54-1,43 (м, 1H), 1,24-1,08 (м, 3H), 0,96-0,87 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 329,2 [M+H]+.

Соединение **371**: ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,03 (с, 1H), 8,32 (д, *J*=1,5 Гц, 1H), 8,09 (д, *J*=8,6 Гц, 1H), 7,91 (д, *J*=2,2 Гц, 1H), 7,85 (д, *J*=8,6 Гц, 1H), 7,38 (ддд, *J*=17,0, 9,3, 5,3 Гц, 2H), 7,19-7,08 (м, 1H), 6,87 (д, *J*=2,3 Гц, 1H), 3,98 (с, 5H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 329,1 [M+H]+.

Соединение **372**: ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,33 (с, 1H), 8,70 (д, *J*=2,8 Гц, 1H), 8,34 (д, *J*=1,9 Гц, 1H), 8,07 (д, *J*=8,5 Гц, 1H), 7,75 (дд, *J*=8,5, 2,3 Гц, 1H), 7,40-7,30 (м, 1H), 7,25 (д, *J*=2,4 Гц, 1H), 7,13 (дд, *J*=10,8, 4,5 Гц, 2H), 7,04 (д, *J*=2,3 Гц, 1H), 3,99 (с, 2H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 365,0 [M+H]+.

Соединение **373**: ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,61 (с, 1H), 8,43 (с, 1H), 8,32 (д, *J*=1,6 Гц, 1H), 8,13 (с, 1H), 8,07 (д, *J*=8,8 Гц, 1H), 7,76 (д, *J*=8,6 Гц, 1H), 7,10-7,03 (м, 3H), 3,98 (с, 2H), 3,88 (с, 3H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 341,0 [M+H]+.

Соединение **374**: ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,99 (шир. с, 1H), 9,04 (д, *J*=2 Гц, 1H), 8,28-8,38 (м, 2H), 8,13 (д, J= 8,4Гц, 1H), 7,68-7,80 (м, 2H), 7,19-7,40 (м, 4H), 5,38 (с, 1H), 3,98 (с, 2H), 1,46 (с, 6H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 382,1 [M+H]+.

Соединение **375**: ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,08 (с, 1H), 9,08 (с, 1H), 8,42 (дд, *J*=8,0, 2,0 Гц, 1H), 8,20 (д, *J*=1,6 Гц, 1H), 8,10 (д, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,71-7,64 (м, 1H), 4,67 (с, 2H), 2,48 (м, 2H), 1,68-1,61 (м, 5H), 1,53-1,48 (м, 1H), 1,24-1,10 (м, 3H), 0,98-0,89 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 326,2 [M+H]+.

Соединение **376**: ^{1}H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-d) δ 8,55 (д, *J*=9,1 Гц, 1H), 8,02 (д, *J*=9,7 Гц, 1H), 7,43 (д, *J*=9,0 Гц, 1H), 7,31 (д, *J*=6,3 Гц, 2H), 7,06 (д, *J*=9,7 Гц, 2H), 6,98 (д, *J*=2,1 Гц, 2H), 4,36 (с, 2H), 4,16 (д, *J*=7,5 Гц, 2H), 1,54-1,36 (м, 1H), 0,68-0,57 (м, 2H), 0,52 (д,

J=4,9 Гц, 2H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 380,3 [M+H]+.

Соединение **377**: ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ 12,17 (с, 1H), 7,37-7,33 (м, 1H), 7,28 (с, 1H), 7,11-7,03 (м, 3H), 4,11 (с, 2H), 3,57 (т, *J*=8,7 Гц, 1H), 3,44-3,36 (м, 2H), 2,70 (с, 3H), 2,54-2,48 (м, 1H), 2,46-2,41 (м, 1H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 334,1 [M+H]+.

Соединение **378**: ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,81 (с, 1H), 7,32-7,22 (м, 2H), 7,17-7,06 (м, 2H), 6,88 (с, 1H), 3,97 (с, 2H), 3,34 (с, 3H), 2,83 (т, *J*=8,5 Гц, 2H), 2,53 (т, *J*=8,4 Гц, 2H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 347,1 [M+H]+.

Соединение **379**: ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ 11,23 (с, 1H), 8,70 (д, *J*=2,6 Гц, 1H), 8,27 (д, *J*=9,2 Гц, 1H), 7,96 (дд, *J*=9,5, 2,6 Гц, 1H), 7,61 (д, *J*=9,5 Гц, 1H), 7,36-7,32 (м, 2H), 7,20-7,07 (м, 2H), 6,45 (д, *J*=9,5 Гц, 1H), 4,26 (с, 2H), 3,99 (к, *J*=7,1 Гц, 2H), 1,29 (т, *J*=7,1 Гц, 3H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 353,1 [M+H]+.

Соединение **380**: ^{1}H ЯМР (400 МГц, Диметилсульфоксид-d6) δ 11,96 (с, 1H), 7,84 (д, 1H, *J*=7,6 Гц), 7,68 (т, 1H, *J*=7,6 Гц), 7,57 (д, 1H, *J* =7,6 Гц), 7,47 (д, 1H, *J*=7,6 Гц), 7,32 (с, 1H), 4,33 (с, 2H), 3,35 (с, 3H), 2,82(т, 2H, *J*=8,4 Гц), 2,51 (т, 2H, *J*=8,4 Гц); ЖХМС (ИЭР) m/z: 354,1 [M+H]+.

Соединение **381**: ^{1}H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-d) δ 8,56-8,40 (м, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,48 (дд, *J*=8,0, 2,3 Гц, 1H), 7,36-7,23 (м, 2H), 7,04-6,80 (м, 3H), 4,64 (д, *J*=5,6 Гц, 2H), 3,98 (с, 2H), 3,43 (с, 3H), 3,00-2,85 (м, 2H), 2,53 (т, *J*=8,5 Гц, 2H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 355,4 [M+H]+.

Соединение **382**: ^{1}H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ 8,36 (д, *J*=5,8 Гц, 1H), 7,73 (дд, *J*=5,8, 2,1 Гц, 1H), 7,67 (д, *J*=1,9 Гц, 1H), 7,34-7,25 (м, 2H), 7,25-7,15 (м, 2H), 4,09 (с, 2H), 3,45 (с, 3H), 2,91 (т, *J*=8,6 Гц, 2H), 2,57 (т, *J*=8,6 Гц, 2H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 357,1 [M+H]+.

Соединение **383**: ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,69 (с, 1H), 8,27 (д, *J*=2,0 Гц, 1H), 8,01 (д, *J*=6,8 Гц, 1H), 7,68-7,70 (м, 1H), 7,16 (с, 4H), 3,90 (с, 4H), 3,36 (с, 3H), 2,82-2,86 (м, 2H), 2,52-2,54 (м, 2H), 1,17 (д, *J*=5,6 Гц, 6H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 365,2 [M+H]+.

Соединение **384**: ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,89 (с, 1H), 8,31 (д, *J*=9,0 Гц, 1H), 7,95 (д, *J*=9,5 Гц, 1H), 7,72 (д, *J*=9,5 Гц, 1H), 7,32 (д, *J*=2 Гц, 1H), 7,28 (с, 1H), 7,19 (д, *J*=9 Гц, 1H), 7,08 (д, *J*=10 Гц, 1H), 4,32 (с, 2H), 3,81 (с, 3H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 374,1 [M+H]+.

Соединение **385**: ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ 11,73 (с, 1H), 9,82 (с, 1H), 7,28-7,15 (м, 2H), 6,83 (д, *J*=2,4 Гц, 1H), 6,72 (дд, *J*=8,4, 2,4 Гц, 1H), 4,08 (с, 2H), 3,34 (с, 3H), 2,82 (т, *J*=8,5 Гц, 2H), 2,52 (т, *J*=8,5 Гц, 2H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 379,0 [M+H]+.

Соединение **386**: ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ 12,06 (с, 1H), 7,40-7,33 (м, 2H), 7,16-7,10 (м, 2H), 7,07 (тд, *J*=8,5, 2,0 Гц, 1H), 4,80 (т, *J*=5,0 Гц, 1H), 4,71 (т, *J*=5,0 Гц, 1H), 4,15 (с, 2H), 4,09 (т, *J*=5,0 Гц, 1H), 4,06-3,99 (м, 1H), 2,84 (к, *J*=8,4 Гц, 2H), 2,56 (т, *J*=8,5 Гц, 2H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 379,0 [M+H]+.

Соединение **387**: ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,77 (с, 1H), 7,94-7,94 (д, *J*=2,8 Гц, 1H), 7,54 (д, *J*=1,2Гц, 1H), 7,28-7,40 (м, 4H), 4,00 (с, 2H), 3,84 (с, 3H), 3,33 (с, 3H), 2,80-2,84 (т, *J*=6,8 Гц, 2H), 2,51-2,53 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 387,1 [M+H]+.

Соединение **388**: ^{1}H ЯМР (400 МГц, CDCI3) δ=9,23 (с, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,36-7,29 (м, 1H), 7,12 (д, *J*=7,7 Гц, 1H), 7,07-6,93 (м, 2H), 4,28 (с, 2H), 3,49 (с, 3H), 3,03-2,92 (м, 2H), 2,60

(т, *J*=8,6 Гц, 2H); ЖХМС (ИЭР) 347,1 [M+H]+.

Соединение **389**: ^{1}H ЯМР (500 МГц, Диметилсульфоксид-d6) δ 12,34 (с, 1H), 7,90 (д, *J*=9,7 Гц, 1H), 7,80 (с, 1H), 7,72 (д, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,65 (д, *J*=7,5 Гц, 1H), 7,55 (т, *J*=7,5 Гц, 1H), 7,38 (с, 1H), 7,06 (д, *J*=9,7 Гц, 1H), 4,21 (с, 2H), 3,77 (с, 3H); ЖХМС (ИЭР) 352,0 [M+H]+.

Соединение **390**: ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ 8,38 (д, *J*=8,5 Гц, 1H), 7,98 (д, *J*=7,9 Гц, 1H), 7,90 (д, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,78-7,71 (м, 1H), 7,60 (т, *J*=7,5 Гц, 1H), 7,51-7,49 (м, 2H), 7,41 (д, *J*=3,5 Гц, 1H), 6,01 (с, 2H), 2,89 (т, *J*=8,25 Гц, 5H), 2,31 (т, *J*=8,4 Гц, 2H); ЖХМС (ИЭР) 380,0 [M+H]+.

Соединение **391**: ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ 11,18 (с, 1H), 8,53 (с, 1H), 8,36-8,29 (м, 2H), 8,15-8,11 (м, 2H), 7,84-7,73 (м, 2H), 7,36 (дд, *J*=14,4, 8,0 Гц, 1H), 7,17-6,99 (м, 3H), 4,00 (с, 2H), 3,30 (с, 3H); ЖХМС (ИЭР) 385,0 [M+H]+.

Соединение **392**: ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ 9,71 (с, 1H), 8,33 (д, *J*=1,7 Гц, 1H), 8,28 (д, *J*=1,9 Гц, 1H), 8,02 (д, *J*=8,5 Гц, 1H), 7,70 (дд, *J*=8,5, 2,2 Гц, 1H), 7,49 (дд, *J*=8,0, 2,1 Гц, 1H), 7,20 (д, *J*=8,0 Гц, 1H), 3,90 (с, 2H), 3,35 (с, 3H), 2,85 (т, *J*=8,5 Гц, 2H), 2,52 (т, *J*=8,3 Гц, 2H), 2,05-2,02 (м, 1H), 0,92-0,84 (м, 4H); ЖХМС (ИЭР) m/z 364,1 [M+H]+.

Соединение **393**: ^{1}H ЯМР (500 МГц, CH3OD) δ 8,14 (д, *J*=11,9 Гц, 2H), 7,54 (д, *J*=8,8 Гц, 1H), 7,30 (ддд, *J*=40,7, 24,1, 7,6 Гц, 4H), 4,51 (с, 4H), 4,08 (с, 2H), 3,70-3,49 (м, 4H), 2,04-1,88 (м, 4H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 372,1 [M+H]+.

Соединение **394**: ^{1}H ЯМР (500 МГц, Диметилсульфоксид-d6) δ 11,20 (с, 1H), 8,33 (д, 1H, *J*=9,5 Гц), 7,97(д, 1H, *J*=9 Гц), 7,79 (с, 1H), 7,62-7,70 (м, 2H), 7,37-7,56 (м, 3H), 2,17 (с, 3H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 274,0 [M+H]+.

Соединение **395**: ^{1}H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-d) δ 8,62 (д, *J*=9,1 Гц, 1H), 8,04 (д, *J*=9,7 Гц, 1H), 7,49 (д, *J*=9,1 Гц, 1H), 7,07 (д, *J*=9,7 Гц, 1H), 3,95 (с, 3H), 2,89 (д, *J*=7,3 Гц, 2H), 2,15 (м, 1H), 1,00 (д, *J*=6,6 Гц, 6H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 288,2 [M+H]+.

Соединение **396**: ^{1}H ЯМР (500 МГц, Диметилсульфоксид-d6) δ 9,83 (с, 1H), 8,28 (д, *J*=1,7 Гц, 1H), 8,07 (д, *J*=8,5 Гц, 1H), 7,79 (дд, *J*=8,5, 2,0 Гц, 1H), 4,48 (с, 2H), 3,36 (с, 3H), 2,86 (т, *J*=8,5 Гц, 2H), 2,60-2,51 (м, 2H), 1,42 (с, 3H), 0,78 (т, *J*=5,5 Гц, 2H), 0,45 (к, *J*=4,9 Гц, 2H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 317,2 [M+H]+.

Соединение **397**: ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ 7,91 (д, *J*=2 Гц, 1H), 7,26-7,34 (м, 2H), 6,95-7,09 (м, 3H), 6,71 (т, *J*=5,5 Гц, 1H), 6,48 (д, *J*=8,5 Гц, 1H), 4,07 (д, *J*=6 Гц, 2H), 3,77 (с, 2H), 3,18 (с, 3H), 2,45 (т, *J*=8 Гц, 2H), 2,31 (т, *J*=8 Гц, 2H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 327,1 [M+H]+.

Соединение **398**: ^{1}H ЯМР (400 МГц, CDCI3) δ 8,57 (шир.с, 1H), 8,46 (шир.д, *J*=4,0 Гц, 1H), 7,74 (шир.д, *J*=7,8 Гц, 1H), 7,34 (шир.дд, *J*=4,8, 7,6 Гц, 1H), 6,60 (шир.с, 1H), 4,99 (д, *J*=1,7 Гц, 2H), 3,46 (с, 3H), 2,99-2,92 (м, 2H), 2,61 (шир. т, *J*=8,6 Гц, 2H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 330,0 [M+H]+.

Соединение **399**: ^{1}H ЯМР (500 МГц, CDCl3) δ 7,33 (дд, *J*=14,5, 7,5 Гц, 1H), 7,07 (д, *J*=7,5 Гц, 1H), 7,00 (т, *J*=7,5 Гц, 2H), 6,74 (с, 1H), 4,03 (с, 2H), 3,49 (с, 3H), 2,97 (т, *J*=8,5 Гц, 2H), 2,61 (т, *J*=8,5 Гц, 2H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 331,1 [M+H]+.

Соединение **400**: ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ 12,36 (с, 1H), 7,38-7,31 (м, 2H), 7,12-

7,03 (м, 3H), 4,34-4,32 (м, 1H), 4,12 (с, 2H), 2,64 (с, 3H), 2,30-2,18 (м, 3H), 1,92-1,87 (м, 1H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 334,1 [M+H]+.

Соединение **401**: ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ 10,21 (с, 1H), 8,82 (д, *J*=2,4 Гц, 1H), 8,07 (дд, *J*=8,4, 2,5 Гц, 1H), 7,40-7,22 (м, 2H), 7,17-7,06 (м, 2H), 7,03 (с, 1H), 4,07 (с, 2H), 3,37 (с, 3H), 2,83 (т, *J*=8,5 Гц, 2H), 2,52 (д, *J*=9,8 Гц, 2H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 341,1 [M+H]+.

Соединение **402**: ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,76 (с, 1H), 8,33 (д, *J*=2,0 Гц, 1H), 8,06 (д, *J*=8,5 Гц, 1H), 7,79 (дд, *J*=8,5, 2,3 Гц, 1H), 7,38 (д, *J*=1,2 Гц, 1H), 4,27 (с, 2H), 3,36 (с, 3H), 2,85 (т, *J*=8,5 Гц, 2H), 2,85 (т, *J*=6,8 Гц, 2H), 2,37 (с, 3H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 344,0 [M+H]+.

Соединение **403**: ^{1}H ЯМР (500 МГц, CH3OD) δ 8,11 (д, *J*=11,3 Гц, 2H), 7,50 (д, *J*=8,8 Гц, 1H), 7,30 (ддд, *J*=41,7, 24,7, 7,7 Гц, 4H), 4,31 (дд, *J*=22,0, 13,1 Гц, 4H), 4,07 (с, 2H), 3,73 (дк, *J*=9,1, 5,9 Гц, 1H), 2,23 (с, 3H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 344,0 [M+H]+.

Соединение **404**: ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,37 (с, 1H), 8,17-8,19 (д, *J*=7,2 Гц, 1H), 7,43-7,45 (д, *J*=7,2 Гц, 1H), 7,37-7,39 (м, 2H), 7,13-7,16 (м, 2H), 7,07 (м, 1H), 4,17 (с, 2H), 4,15 (с, 3H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 345,1 [M+H]+.

Соединение **405**: ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ 10,31 (с, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,44-7,31 (м, 2H), 7,26 (с, 1H), 7,19 (д, *J*=6,5 Гц, 1H), 5,33 (с, 2H), 3,34 (с, 3H), 2,82 (т, *J*=8,5 Гц, 2 H), 2,48 (д, *J*=8,5 Гц, 2H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 346,1 [M+H]+.

Соединение **406**: ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,61 (с, 1H), 7,34 (тд, *J*=7,9, 6,1 Гц, 1H), 7,12-6,99 (м, 3H), 6,93 (с, 1H), 4,00 (с, 2H), 3,34 (с, 3H), 2,84 (т, *J*=8,5 Гц, 2H), 2,51 (т, *J*=8,5 Гц, 2H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 347,0 [M+H]+.

Соединение **407**: ^{1}H ЯМР (500 МГц, Диметилсульфоксид-d6) δ 11,03 (с, 1H), 7,36-7,20 (м, 4H), 3,98 (с, 3H), 3,33 (с, 3H), 2,81 (к, *J*=8,9 Гц, 2H), 2,53 (с, 2H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 347,0 [M+H]+.

Соединение **408**: ^{1}H ЯМР (400 МГц, CDCI3) δ 10,30 (шир.с, 1H), 7,33-7,27 (м, 1H), 7,10 (д, *J*=7,6 Гц, 1H), 7,03 (шир.д, *J*=9,7 Гц, 1H), 6,95 (дт, *J*=2,5, 8,5 Гц, 1H), 4,21 (с, 2H), 3,46 (с, 3H), 3,01 (т, *J*=8,6 Гц, 2H), 2,71-2,57 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 348,0 [M+H]+.

Соединение **409**: ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,48 (с, 1H), 7,38-7,44 (м, 3H), 7,31(с, 1H), 4,30 (с, 2H), 3,39 (с, 3H), 2,79 (т, *J*=6,8 Гц, 2H), 2,50-2,53 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 348,1 [M+H]+.

Соединение **410**: ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ 11,25 (с, 1H), 8,71 (д, *J*=2,6 Гц, 1H), 8,27 (д, *J*=9,2 Гц, 1H), 7,96 (дд, *J*=9,5, 2,6 Гц, 1H), 7,64 (д, *J*=9,2 Гц, 1H), 7,37 (дд, *J*=14,2, 7,8 Гц, 1H), 7,19-7,02 (м, 3H), 6,45 (д, *J*=9,5 Гц, 1H), 4,27 (с, 2H), 3,99 (к, *J*=7,1 Гц, 2H), 1,29 (т, *J*=7,1 Гц, 3H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 353,1 [M+H]+.

Соединение **411**: ^{1}H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-d) δ 8,46 (с, 1H), 8,39 (с, 1H), 7,96 (д, *J*=9,6 Гц, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,46 (с, 1H), 7,31 (с, 5H), 7,04-6,90 (м, 3H), 6,87 (д, *J*=9,6 Гц, 1H), 4,79 (д, *J*=5,8 Гц, 2H), 4,03 (с, 2H), 3,87 (с, 3H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 353,5 [M+H]+.

Соединение **412**: ^{1}H ЯМР (500 МГц, Диметилсульфоксид-d6) δ 9,72 (с, 1H), 8,23 (д, *J*=1,8 Гц, 1H), 8,06 (д, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,76 (д, *J*=2,2 Гц, 1H), 3,45 (с, 2H), 3,36 (с, 3H), 2,86 (т, *J*=8,5 Гц, 2H), 2,54 (д, *J*=8,5 Гц, 2H), 2,32 (с, 4H), 1,31 (т, *J*=5,5 Гц, 4H), 0,88 (с, 6H); ЖХМС

(ИЭР) m/z: 358,3 [M+H]+.

Соединение **413**: ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,75 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 7,72 (дт, *J*=7,6, 1,4 Гц, 1H), 7,71-7,59 (м, 2H), 7,54 (тдд, *J*=8,4, 2,7, 1,1 Гц, 1H), 3,38 (с, 3H), 2,89 (т, *J*=8,5 Гц, 2H), 2,56 (т, *J*=8,5 Гц, 2H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 361,0 [M+H]+.

Соединение **414**: ^{1}H ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ 9,99 (шир.с, 1H), 7,33-7,22 (м, 1H), 7,20 (с, 1H), 7,03 (шир.д, *J*=7,5 Гц, 1H), 6,97-6,89 (м, 2H), 4,10 (с, 2H), 3,93-3,80 (м, 2H), 2,95 (дт, *J*=2,2, 8,6 Гц, 2H), 2,58 (дт, *J*=2,2, 8,5 Гц, 2H), 1,25 (дт, *J*=2,3, 7,0 Гц, 3H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 361,1 [M+H]+.

Соединение **415**: ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,45 (с, 1H), 8,55 (с, 1H), 8,37-8,38 (м, 2H), 8,15 (д, *J*=8,5 Гц, 1H), 8,05 (д, *J*=0,5 Гц, 1H), 7,80-7,86 (м, 2H), 7,25-7,38 (м, 4H), 4,00 (с, 2H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 364,0 [M+H]+.

Соединение **416**: ^{1}H ЯМР (500 МГц, CDCl3) δ 7,48 (дд, *J*=8,0, 1,5 Гц, 1H), 7,26 (дд, *J*=8,5, 1,5 Гц, 1H), 7,18-7,10 (м, 3H), 3,50 (с, 3H), 2,99 (т, *J*=8,5 Гц, 2H), 2,63 (т, *J*=8,5 Гц, 2H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 365,0 [M+H]+.

Соединение **417**: ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,11 (с, 1H), 8,35 (с, 1H), 8,14-8,35 (м, 3H), 7,77-7,79 (м, 1H), 7,33-7,37 (м, 1H), 7,02-7,14 (м, 3H), 3,80 (с, 2H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 366,1 [M+H]+.

Соединение **418**: ^{1}H ЯМР (500 МГц, Диметилсульфоксид-d6) δ 10,51 (шир. с, 1H), 8,35 (д, 1H, *J*=9 Гц), 8,06 (д, 1H, *J*=9 Гц), 7,82 (с, 1H), 7,65-7,74 (м, 2H), 7,56 (д, 1H, *J*=16,5 Гц), 7,40-7,49 (м, 2H),3,40 (с, 3H), 2,88 (т, 2H, *J*=8,5 Гц), 2,56 (т, 2H, *J*=8,5 Гц); ЖХМС (ИЭР) m/z: 370,1 [M+H]+.

Соединение **419**: ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ 11,84 (с, 1H), 7,25-7,41 (м, 4H), 7,02-7,09 (м, 1H), 6,35 (с, 1H), 3,34 (с, 3H), 2,77-2,86 (м, 2H), 2,50-2,56 (м, 2H), 1,89 (с, 3H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 377,1 [M+H]+.

Соединение **420**: ^{1}H ЯМР (500 МГц, CDCl3) δ 10,23 (с, 1H), 7,27-7,30 (м, 1H), 7,18 (с, 1H), 7,03 (д, *J*=7,5 Гц, 1H), 6,92-6,95 (м, 2H), 4,09 (с, 2H), 4,04 (т, *J*=5,5 Гц, 2H), 3,92 (т, *J*=5,5 Гц, 2H), 2,93 (т, *J*=8,5 Гц, 2H), 2,73 (с, 1H), 2,59 (т, *J*=8,5 Гц, 2H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 377,1 [M+H]+.

Соединение **421**: ^{1}H ЯМР (500 МГц, Диметилсульфоксид-d6) δ 10,20 (с, 1H), 8,35 (с, 1H), 8,08 (д, *J*=8,5 Гц, 1H), 7,92 (д, *J*=9,5 Гц, 1H), 7,76 (дд, *J*=8,5, 2,0 Гц, 1H), 7,37-7,33 (м, 1H), 7,12-7,10 (м, 2H), 7,05-7,02 (м, 2H), 5,33-5,30 (м, 1H), 4,00 (с, 2H), 2,63-2,55 (м, 2H), 2,33-2,28 (м, 2H), 1,87-1,80 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 379,1 [M+H]+.

Соединение **422**: ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ 8,38 (д, *J*=8,5 Гц, 1H), 7,97 (д, *J*=7,7 Гц, 1H), 7,90 (д, *J*=8,5 Гц, 1H), 7,78 (д, *J*=4,7 Гц, 1H), 7,77-7,73 (м, 1H), 7,61-7,58 (м, 1H), 7,52 (д, *J*=8,5 Гц, 1H), 7,18 (д, *J*=4,7 Гц, 1H), 5,74 (с, 2H), 3,26 (с, 3H), 2,81 (т, *J*=8,4 Гц, 2H), 2,36 (т, *J*=8,4 Гц, 2H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 379,4 [M+H]+.

Соединение **423**: ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ 11,12 (с, 1H), 8,36 (д, *J*=2,0 Гц, 1H), 8,25-8,19 (м, 2H), 8,12 (д, *J*=8,5 Гц, 1H), 8,06 (д, *J*=8,5 Гц, 2H), 7,76 (дд, *J*=8,5, 2,4 Гц, 1H), 7,39-7,32 (м, 1H), 7,16-7,00 (м, 3H), 4,00 (с, 2H), 3,30 (с, 3H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 385,0 [M+H]+.

Соединение **424**: ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ 11,98 (с, 1H), 7,48 (с, 1H), 7,32-7,44 (м, 2H), 7,08-7,25 (м, 3H), 3,35 (с, 3H), 3,18 (с, 3H), 2,78-2,84 (м, 2H), 2,48-2,54 (м, 2H), 1,89 (с, 3H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 391,0 [M+H]+.

Соединение **425**: ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,48 (шир. с, 1H), 8,35 (с, 1H), 8,29 (д, J= 6 Гц, 1H), 8,11 (д, J= 8,4 Гц, 1H), 7,78 (дд, J=2 Гц, 8,4 Гц, 1H), 7,29-7,39 (м, 1H),7,08-7,18 (м, 2H), 6,98-7,07 (м, 1H), 6,95 (д, J=6 Гц, 1H), 3,99 (с, 2 H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 325,1 [M+H]+.

Соединение **426**: ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,29 (шир. с, 1H), 8,85 (д, *J*=2,4 Гц, 1H), 8,32 (д, *J*=1,9 Гц, 1H), 8,02 (т, *J*=2,2 Гц, 1H), 7,92 (д, *J*=9,7 Гц, 1H), 7,39-7,32 (м, 2H), 7,31-7,27 (м, 1H), 7,27-7,21 (м, 1H), 7,07 (д, *J*=9,7 Гц, 1H), 4,01 (с, 2H), 3,79 (с, 3H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 355,0 [M+H]+.

Соединение **427**: ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,48 (с, 1H), 8,65 (д, *J*=2,4 Гц, 1H), 8,19 (д, *J*=3,2 Гц, 1H), 8,07 (д, *J*=8,8 Гц, 1H), 7,98 (дд, *J*=9,2, 2,4 Гц, 1H), 7,86 (дд, *J*=8,8, 2,4 Гц, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,73 (д, *J*=10,0 Гц, 1H), 7,57 (дд, *J*=8,8, 2,8 Гц, 1H), 6,43 (д, *J*=9,6 Гц, 1H), 5,25 (с, 2H), 3,50 (с, 3H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 379,0 [M+H]+.

Соединение **428**: ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,53 (с, 1H), 9,23 (д, *J*=1,2 Гц, 1H), 8,58 (дд, *J*=8,4, 2,0 Гц, 1H), 8,51(с, 1H), 8,32 (дд, *J*=14,0, 8,0 Гц, 2H), 8,02 (дд, *J*=8,4, 2,0 Гц, 1H), 7,37(т, *J*=9,2 Гц, 1H), 7,32(дд, *J*=6,0, 2,8 Гц, 1H), 7,08-7,04(м, 1H), 5,15 (с, 2H), 3,95 (с, 3H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 416,0 [M+H]+.

Соединение **429**: ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,17 (с, 1H), 9,39 (с, 1H), 8,65 (д, *J*=7,2 Гц, 1H), 8,53 (с, 1H), 8,37 (д, *J*=2,0 Гц, 1H), 8,12 (д, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,76 (дд, *J*=8,4, 2,0 Гц, 1H), 7,45-7,25 (м, 5H), 4,00 (с, 2H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 364,0 [M+H]+.

Соединение **430**: ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,33 (с, 1H), 7,89 (дд, J1=4,0 Гц, J2=9,6 Гц, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,31-7,39 (м, 2H), 7,17-7,19 (м, 2H), 7,05-7,09 (м, 2H), 4,62 (с, 2H), 3,78 (с, 3H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 388,0 [M+H]+.

Соединение **431**: ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,66 (шир. с, 1H), 8,73 (д, *J*=1,2 Гц, 1H), 8,00 (дд, *J*=9,6, 2,4 Гц, 1H), 7,36 (дт, *J*=8,8, 2,4 Гц, 1H), 7,32 (с, 1H), 7,25-7,22 (м, 1H), 6,45(д, *J*=9,2 Гц, 1H), 4,41 (с, 2H), 3,49 (с, 3H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 379,0 [M+H]+.

Соединение **432**: ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,59 (д, *J*=9,6 Гц, 1H), 7,30-7,28 (т, *J*=8,2 Гц, 1H), 7,10-7,08 (т, *J*=2,1 Гц, 1H), 7,03-6,93 (м, 3H), 4,79-4,68 (м, 1H), 4,01-3,89 (м, 1H), 3,80 (д, *J*=14,3 Гц, 1H), 3,65 (с, 3H), 3,46-3,44 (м, 2H), 1,98 (с, 2H), 1,63 (с, 2H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 348,1 [M+H]+.

Соединение **433**: ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,83 (д, *J*=2,6 Гц, 1H), 7,31 (тдд, *J*=20,0, 13,0, 6,9 Гц, 3H), 7,15 (дд, *J*=17,6, 8,9 Гц, 2H), 7,05 (т, *J*=8,6 Гц, 1H), 6,59 (д, *J*=9,0 Гц, 1H), 4,49 (д, *J*=5,8 Гц, 2H), 3,34 (с, 3H), 2,87 (т, *J*=8,5 Гц, 2H), 2,55 (т, *J*=7,5 Гц, 2H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 357,1 [M+H]+.

Соединение **434**: ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,96 (с, 1H), 7,72 (д, *J*=10,0 Гц, 1H), 7,29-7,33 (м, 1H), 7,24-7,25 (м, 2H), 7,13 (д, *J*=7,6 Гц, 1H), 6,92 (д, *J*=10,0 Гц, 1H), 6,82 (д, J= 8,0 Гц, 1H), 3,51 (с, 3H), 3,38-3,42 (м, 1H), 2,48-2,51 (м, 2H), 1,86-1,89 (м, 2H), 1,62-1,65 (м, 2H), 1,48-1,53 (м, 1H),1,02-1,14 (м, 4H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 375,1 [M+H]+.

Соединение **435**: ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,66-9,75 (м, 1H), 8,37 (д, *J*=1,2 Гц, 1H), 8,28 (д, *J*=1,6 Гц, 1H), 8,01 (д, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,69 (дд, J1=2,0 Гц, J2=8,4 Гц, 1H), 7,52 (дд, J1=2,0 Гц, J2=8,4 Гц, 1H), 7,16 (д, *J*=8,4 Гц, 1H), 3,92 (с, 2H), 3,34 (с, 3H), 2,83 (т, *J* =8,4 Гц, 2H), 2,45-2,56 (м, 2H) , 2,40 (с, 3H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 338,1 [M+H]+.

Соединение **436**: ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,69(с, 1H), 8,27 (д, *J*=2,0 Гц, 1H), 8,00 (д, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,68 (дд, J1=2,4 Гц, J2=8,4 Гц, 1H), 7,23-7,26(м, 1H), 7,18 (с, 1H), 7,10-7,14(м, 2H), 5,13 (т, *J*=5,6 Гц, 1H), 4,34 (д, *J*=5,2 Гц, 2H), 3,93 (с, 2H), 3,35 (с, 3H), 2,84 (т, *J* =8,4 Гц, 2H), 2,50-2,53 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 353,2 [M+H]+.

Соединение **437**: ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,71 (с, 1H), 8,29-8,32 (м, 2H), 8,25 (д, *J*=1,2 Гц, 1H), 8,02 (д, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,71 (дд, J1=2,4 Гц, J2=8,4 Гц, 1H), 7,46 (с, 1H), 3,93 (с, 2H), 3,48 (с, 3H), 2,84 (т, *J* =8,4 Гц, 2H), 2,48-2,53 (м, 2H), 2,24 (с, 3H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 338,1 [M+H]+.

Соединение **438**: ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,72(с, 1H), 8,22 (д, *J*=2,0 Гц, 1H), 8,02 (д, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,67 (дд, J1=2,4 Гц, J2=8,8 Гц, 1H), 7,30-7,35(м, 1H), 7,06-7,10 (м, 2H), 6,99-7,04 (м, 1H), 3,93 (с, 2H), 3,85 (т, *J* =4,4 Гц, 1H), 3,19-3,23 (м, 1H), 3,14 (с, 3H), 3,00 (дд, J1=4,8 Гц, J2=10,0 Гц, 1H), 2,40-2,43 (м, 2H), 2,35(с, 3H), 1,84 (дд, J1=4,4 Гц, J2=13,6 Гц, 1H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 344,2 [M+H]+.

Соединение **439**: ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,83 (с, 1H), 8,23 (д, *J*=1,6 Гц, 1H), 7,68-7,72 (м, 2H), 7,63 (с, 1H), 7,50-7,53 (д, *J*=10,0 Гц, 1H), 7,12-7,15 (м, 1H), 6,54-6,57 (д, *J*=9,2 Гц, 1H), 4,51-4,52 (д, *J*=6,4 Гц, 2H), 3,32-3,34 (д, *J*=6,0 Гц, 3H), 2,78-2,82 (м, 2H), 2,46-2,48 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 381,1 [M+H]+.

Соединение **440**: ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,97 (с, 1H), 9,71 (с, 1H), 8,32 (д, *J*=2,4 Гц, 1H), 8,02 (д, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,72-7,77 (м, 3H), 7,62 (д, *J*=7,6 Гц, 1H), 7,53-7,56 (м, 1H), 4,06 (с, 2H), 3,35 (с, 3H), 2,84 (т, *J* =8,4 Гц, 2H), 2,49-2,53 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 351,1 [M+H]+.

Соединение **441**: ^{1}H ЯМР (400 МГц, TFA) δ 8,80 (д, *J*=4,4 Гц, 1H), 8,78 (д, *J*=4,8 Гц, 1H), 8,74 (д, *J*=2,8 Гц, 1H), 8,42 (д, *J*=9,6 Гц, 1H), 8,22 (с, 1H), 8,07 (д, *J*=8,0 Гц, 1H), 8,00 (т, *J*=9,2 Гц, 2H), 5,85 (с, 2H), 4,58 (с, 3H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 380,0 [M+H]+.

Соединение **442**: ^{1}H ЯМР (500 МГц, CDCl3) δ 10,71 (с, 1H), 8,60-8,38 (м, 3H), 8,22 (с, 1H), 7,83 (дд, *J*=8,8, 1,8 Гц, 1H), 7,48 (д, *J*=8,3 Гц, 1H), 4,14 (с, 2H), 3,50 (с, 3H), 2,96 (т, *J*=8,6 Гц, 2H), 2,62 (т, *J*=8,6 Гц, 2H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 342,1 [M+H]+.

Соединение **443**: ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 10,41 (с, 1H), 9,07 (с, 2H), 7,42-7,20 (м, 4H), 4,21 (с, 2H), 3,38 (с, 3H), 2,84 (т, *J*=8,5 Гц, 2H), 2,53 (д, *J*=8,5 Гц, 2H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 358,1 [M+H]+.

Соединение **444**: ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ 9,68 (с, 1H), 8,21 (д, *J*=1,5 Гц, 1H), 8,02 (д, J= 8 Гц, 1H), 7,68-7,74 (м, 1H), 5,77-5,88 (м, 1H), 4,93-5,06 (м, 2H), 3,36 (с, 3H), 2,86 (т, J=8,5 Гц, 2H), 2,68 (т, J=7,5 Гц, 2H), 2,51-2,56 (м, 2H), 2,30-2,38 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 287,1 [M+H]+.

Соединение **445**: ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ 9,75 (с, 1H), 8,34 (д, *J*=1,5 Гц, 1H), 8,00-8,10 (м, 2H), 7,70-7,81 (м, 2H), 7,65 (д, J= 7,5 Гц, 1H), 4,21 (с, 2H), 3,36 (с, 3H), 2,85 (т,

J=8,5 Гц, 2H), 2,52 (т, J=8,5 Гц, 2H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 392,2 [M+H]+.

Соединение **446**: ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ 10,08-10,20(м, 1H), 8,24 (д, *J*=2,0 Гц, 1H), 7,98-8,01 (м, 1H),7,65-7,68 (м, 1H), 7,33 (дд, J1=7,5 Гц, J2=15,0 Гц, 1H), 7,09-7,11(м, 2H), 7,02-7,05(м, 1H), 4,29-4,34 (м, 1H), 3,97-3,97 (м, 3H), 3,62 (дд, J1=5,5 Гц, J2=10,5 Гц, 1H), 3,26-3,35 (м, 1H), 3,18-3,24 (м, 3H), 2,45-2,51 (м, 1H), 1,87-1,89(м, 1H), 1,40 (с,3H), 1,25-1,28 (м, 6H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 430,2 [M+H]+.

Соединение **447**: ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ 10,20(с, 1H), 8,23 (д, *J*=2,0 Гц, 1H), 8,03 (д, *J*=8,5 Гц, 1H), 7,66 (дд, J1=2,0 Гц, J2=9,0 Гц, 1H), 7,32-7,36(м, 1H), 7,08-7,11(м, 2H),7,01-7,05 (м, 1H), 3,94 (с, 2H), 3,85-3,87 (м, 1H), 3,73-3,75 (м, 1H), 3,11 (с, 3H), 3,00-3,03 (м, 1H), 2,90-2,92(м, 1H), 2,10-2,15(м, 1H), 2,02-2,05(с, 1H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 330,2 [M+H]+.

Соединение **448**: ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ 10,27 (с, 1H), 8,34 (д, *J*=2,0 Гц, 1H), 8,19 (д, *J*=8,5 Гц, 1H), 8,10 (дд, *J*=8,5, 4,0 Гц, 1H), 7,91 (т, *J*=9,0 Гц, 1H), 7,78 (дд, *J*=8,5, 2,0 Гц, 1H), 7,35 (дд, *J*=14,5, 8,0 Гц, 1H), 7,14-7,02 (м, 3H), 3,99 (с, 2H), 2,59 (д, *J*=3,0 Гц, 3H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 340,1 [M+H]+.

Соединение **449**: ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ 10,51-10,52 (м, 1H), 8,67 (д, *J*=2,0 Гц, 1H), 8,39 (д, *J*=1,5 Гц, 1H), 8,29 (д, *J*=2,0 Гц, 1H), 8,05 (д, *J*=8,5 Гц, 1H), 7,98 (дд, J1=2,0 Гц, J2=9,5 Гц, 1H), 7,67 (дд, J1=2,0 Гц, J2=8,5 Гц, 1H),7,53 (дд, J1=2,0 Гц, J2=8,5 Гц, 1H), 7,18 (д, *J*=8,0 Гц, 1H), 6,43 (д, *J* =9,0 Гц, 1H), 3,93 (с, 2H), 3,49 (с, 3H), 2,42 (с, 3H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 335,1 [M+H]+.

Соединение **450**: ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ 10,54 (с, 1H), 8,67 (д, *J*=2,5 Гц, 1H), 8,31-8,34 (м, 2H), 8,27 (д, *J*=1,5 Гц, 1H), 8,06 (д, *J*=8,5 Гц, 1H), 7,98(дд, J1=3,0 Гц, J2=9,5 Гц, 1H), 7,69(дд, J1=2,0 Гц, J2=8,5 Гц, 1H), 7,47(с, 1H), 6,43 (д, *J*=9,5 Гц, 1H), 3,94 (с, 2H), 3,50(с, 3H), 2,26 (с, 3H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 335,1 [M+H]+.

Соединение **451**: ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ 10,56(с, 1H), 8,38 (с, 1H), 8,26 (д, *J*=8,5 Гц, 1H), 8,19 (д, *J*=8,5 Гц, 1H), 8,11 (д, *J*=9,0 Гц, 1H), 7,80 (д, J= 8,0 Гц, 1H), 7,33-7,38 (м, 2H), 7,25-7,29 (м, 2H), 4,00 (с, 2H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 369,2 [M+H]+.

Соединение **452**: ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ 10,63 (с, 1H), 8,69 (д, *J*=2,7 Гц, 1H), 8,45 (д, *J*=2,3 Гц, 1H), 8,16 (д, *J*=8,6 Гц, 1H), 7,99 (дд, *J*=9,5, 2,7 Гц, 1H), 7,90 (дд, *J*=8,6, 2,4 Гц, 1H), 7,20-7,10 (м, 2H), 7,08-7,00 (м, 2H), 6,44 (д, *J*=9,5 Гц, 1H), 5,08 (с, 2H), 3,51 (с, 3H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 354,1 [M+H]+.

Соединение **453**: ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ 10,70 (с, 1H), 8,68 (д, *J*=2,6 Гц, 1H), 8,52-8,43 (м, 2H), 8,36 (д, *J*=2,0 Гц, 1H), 8,06-7,96 (м, 2H), 7,80 (дд, *J*=8,6, 2,3 Гц, 1H), 7,71 (д, *J*=9,8 Гц, 1H), 6,44 (д, *J*=9,5 Гц, 1H), 4,06 (с, 2H), 3,51 (с, 3H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 339,1 [M+H]+.

Соединение **454**: ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ 10,73(с, 1H), 8,49 (дд, J1=9,0 Гц, J2=19,0 Гц, 2H), 8,40 (д, *J*=2,0 Гц, 1H), 8,18 (д, *J*=8,5 Гц, 1H),7,82 (дд, J1=2,0 Гц, J2=8,5 Гц, 1H), 7,34-7,38 (м, 2H), 7,26-7,30 (м, 2H), 4,02 (с, 3H), 4,01(с, 2H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 383,2 [M+H]+.

Соединение **455**: ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ 10,76 (с, 1H), 8,32 (с, 1H), 8,02 (д,

J=8,4 Гц, 1H), 7,72-7,70 (м, 1H), 7,35-7,33 (м, 1H), 7,12-7,10 (м, 3H), 7,04-7,01 (т, *J*=8,9 Гц, 1H), 5,52 (с, 2H), 3,98 (с, 2H), 3,79 (с, 3H), 3,69 (с, 3H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 447,2 [M+H]+.

Соединение **456**: ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ 10,76 (с, 1H), 8,33 (с, 1H), 8,02 (д, *J*=8,6 Гц, 1H), 7,72-7,70 (д, *J*=9,1 Гц, 1H), 7,39-7,30 (м, 2H), 7,28-7,26 (д, *J*=8,1 Гц, 1H), 7,23-7,20 (д, *J*=7,4 Гц, 1H), 7,13 (д, *J*=8,5 Гц, 2H), 6,85-6,83 (д, *J*=8,6 Гц, 2H), 6,77 (с, 1H), 5,52 (с, 2H), 3,97 (с, 2H), 3,79 (с, 3H), 3,69 (с, 3H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 463,1 [M+H]+.

Соединение **457**: ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ 10,87 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,21 (д, *J*=2,1 Гц, 1H), 8,12-7,92 (м, 2H), 7,86 (дд, *J*=9,3, 2,4 Гц, 1H), 7,37 (дд, *J*=14,4, 7,8 Гц, 1H), 7,25-7,02 (м, 3H), 6,49 (д, *J*=9,4 Гц, 1H), 3,77 (с, 2H), 3,50 (с, 3H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 338,1 [M+H]+.

Соединение **458**: ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ 10,91 (с, 1H), 8,29 (д, *J*=2,3 Гц, 1H), 8,03 (д, *J*=8,5 Гц, 1H), 7,71 (дд, *J*=8,5, 2,4 Гц, 1H), 7,39-7,28 (м, 1H), 7,16-7,06 (м, 2H), 7,06-6,99 (м, 1H), 4,63-4,53 (м, 1H), 4,44 (т, *J*=9,0 Гц, 1H), 4,27-4,18 (м, 1H), 3,96 (с, 2H), 2,75 (с, 3H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 330,1 [M+H]+.

Соединение **459**: ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ 11,09 (с, 1H), 8,36 (д, *J*=1,8 Гц, 1H), 8,01 (д, *J*=8,5 Гц, 1H), 7,75 (дд, *J*=8,5, 2,2 Гц, 1H), 7,35 (д, *J*=6,4 Гц, 1H), 7,11 (т, *J*=7,3 Гц, 2H), 7,04 (с, 1H), 6,27 (с, 1H), 3,99 (с, 2H), 3,71 (с, 3H), 3,44 (с, 3H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 341,0 [M+H]+.

Соединение **460**: ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ 11,13 (с, 1H), 8,37 (д, *J*=2,0 Гц, 1H), 8,02 (д, *J*=8,5 Гц, 1H), 7,76 (дд, *J*=8,5, 2,3 Гц, 1H), 7,35 (дд, *J*=9,6, 5,6 Гц, 2H), 7,28 (д, *J*=8,3 Гц, 1H), 7,24 (д, *J*=7,6 Гц, 1H), 6,32 (с, 1H), 3,99 (с, 2H), 3,74 (с, 3H), 3,48 (с, 3H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 357,1 [M+H]+.

Соединение **461**: ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ 12,65 (шир. с, 1H), 8,73 (с, 1H), 8,01 (дд, *J*=9,5, 3,0 Гц, 1H), 7,41 (дд, *J*=14,0, 3,0 Гц, 1H), 7,22-7,19 (м, 2H), 7,12 (тд, *J*=9,5, 2,0 Гц, 1H), 6,46 (д, *J*=9,5 Гц, 1H), 4,40 (с, 2H), 3,51 (с, 3H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 345,1 [M+H]+.

Соединение **462**: ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ 12,65 (шир. с, 1H), 8,74 (с, 1H), 8,01 (дд, *J*=9,5, 3,0 Гц, 1H), 7,45 (с, 1H), 7,41-7,32 (м, 3H), 6,46(д, *J*=9,5 Гц, 1H), 4,40 (с, 2H), 3,51 (с, 3H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 361,1 [M+H]+.

Соединение **463**: ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ 12,78 (с, 1H), 10,92 (с, 1H), 8,73 (д, *J*=1,5 Гц, 1H), 8,33 (д, *J*=2,5 Гц, 1H), 8,18 (д, *J*=2,0 Гц, 1H), 8,10 (д, *J*=8,5 Гц, 1H), 7,72 (дд, *J*=8,5 Гц, *J*=2,5 Гц,1H), 7,33-7,37 (м, 1H), 7,11-7,13 (м, 2H), 7,03 (тд, *J*=8,5 Гц, 2,0 Гц, 1H), 3,99 (с, 2H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 365,0 [M+H]+.

Соединение **464**: ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ 8,01 (д, *J*=2,4 Гц, 1H), 7,50-7,48 (м, 1H), 7,31-7,30 (т, *J*=8,2 Гц, 1H), 7,10-7,08 (т, *J*=2,1 Гц, 1H), 7,04-6,91 (м, 2H), 6,40 (д, *J*=9,3 Гц, 1H), 4,86-4,60 (м, 1H), 3,79 (с, 2H), 3,46 (с, 3H), 3,40-3,25 (м, 2H), 1,97-1,95 (м, 2H), 1,69-1,48 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 347,0 [M+H]+.

Соединение **465**: ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ 8,35 (д, *J*=7,5 Гц, 1H),7,89 (дд, J1=2,5 Гц, J2=9,5 Гц, 1H), 7,81 (д, *J*=7,0 Гц, 1H), 7,31-7,34 (м, 1H), 7,25-7,26 (м, 2H), 7,15 (д, *J* =7,0 Гц, 1H), 6,40 (д, *J* =9,5 Гц, 1H), 3,89 (дд, J1=3,5 Гц, J2=7,5 Гц, 1H), 3,50 (с, 3H), 2,51-2,61 (м, 2H), 1,72-1,75 (м, 1H), 1,65-1,70 (м, 2H), 1,51-1,55 (м, 2H), 1,41-1,48 (м, 4H); ЖХМС

(ИЭР) m/z: 359,1 [M+H]+.

Соединение **466**: ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ 8,36 (д, *J*=2,0 Гц, 1H), 8,00 (д, *J*=7,5 Гц, 1H), 7,88 (дд, *J*=9,5, 2,5 Гц, 1H), 7,31 (т, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,03-6,93 (м, 3H), 6,39 (д, *J*=9,5 Гц, 1H), 4,62 (с, 1H), 3,87 (с, 1H), 3,48 (с, 3H), 1,94 (д, *J*=5,0 Гц, 2H), 1,66 (т, *J*=11,0 Гц, 6H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 361,1 [M+H]+.

Соединение **467**: ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ 9,43 (т, *J*=6,5 Гц, 1H), 8,90 (д, *J*=2,0 Гц, 1H), 8,39 (д, *J*=3,0 Гц, 1H), 8,19 (дд, *J*=8,5, 2,0 Гц, 1H), 8,07 (д, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,97 (дд, *J*=9,5, 3,0 Гц, 1H), 7,38-7,34 (м, 1H), 7,17 (д, *J*=7,5 Гц, 1H), 7,14 (д, *J*=10,0 Гц, 1H), 7,08-7,04 (м, 1H), 6,54 (д, *J*=9,0 Гц, 1H), 4,52 (д, *J*=6,5 Гц, 2H), 3,54 (с, 3H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 338,0 [M+H]+.

Соединение **468**: ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ 9,65 (с, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,03 (д, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,76 (д, *J*=8,4 Гц, 1H), 3,36 (с, 3H), 2,86 (т, *J*=8,5 Гц, 2H), 2,62-2,38 (м, 5H), 1,07-0,87 (м, 1H), 0,58-0,39 (м, 2H), 0,21 (к, *J*=4,7 Гц, 2H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 287,2 [M+H]+.

Соединение **469**: ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ 9,70 (с, 1H), 8,33 (д, *J*=5,0 Гц, 1H), 8,29 (д, *J*=2,0 Гц, 1H), 8,01 (д, *J*=8,5 Гц, 1H), 7,75 (дд, *J*=8,5, 2,0 Гц, 1H), 7,15 (с, 1H), 7,05 (д, *J*=4,5 Гц, 1H), 4,03 (с, 2H), 3,36 (с, 3H), 2,84 (т, *J*=8,3 Гц, 2H), 2,52 (т, *J*=7,8 Гц, 2H), 2,27 (с, 3H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 338,2 [M+H]+.

Соединение **470**: ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ 9,74 (с, 1H), 8,33 (д, *J*=2,0 Гц, 1H), 8,03 (д, *J*=8,5 Гц, 1H), 7,86 (т, *J*=7,5 Гц, 1H), 7,75 (дд, *J*=8,5, 2,0 Гц, 1H), 7,49 (д, *J*=10,5 Гц, 1H), 7,33 (д, *J*=8,0 Гц, 1H), 4,07 (с, 2H), 3,36 (с, 3H), 2,85 (т, *J*=8,5 Гц, 2H), 2,53 (д, *J*=8,5 Гц, 2H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 366,1 [M+H]+.

Соединение **471**: ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ 9,88 (с, 1H), 7,92-7,78 (м, 4H), 7,40-7,26 (м, 4H), 3,88 (с, 2H), 2,78 (т, *J*=8,5 Гц, 2H), 2,48 (д, *J*=8,5 Гц, 2H); (ИЭР) m/z: 372,1 [M-ТФУ+H]+.

Соединение **472**: ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ 9,95 (с, 1H), 8,20 (д, *J*=1,9 Гц, 1H), 7,89 (дд, *J*=8,8, 2,0 Гц, 1H), 7,66 (д, *J*=8,8 Гц, 1H), 7,40-7,18 (м, 4H), 4,07-3,82 (м, 5H), 3,83-3,65 (м, 2H), 2,49-2,43 (м, 1H), 1,00 (д, *J*=6,2 Гц, 3H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 346,1 [M+H]+.

Соединение **474**: ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,76 (с, 1H), 8,67 (д, *J*=4Гц, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,05 (д, *J*=6,8Гц, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,78-7,80 (м, 2H), 7,60 (д, *J*=3,6 Гц, 1H), 4,13 (с, 2H), 3,36 (с, 3H), 2,83-2,86 (м, 2H), 2,52-2,54 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 392,1 [M+H]+.

Соединение **475**: ^{1}H ЯМР (500 МГц, Диметилсульфоксид-d6) δ 10,17 (с, 1H), 9,23 (с, 1H), 8,46 (с, 1H), 7,46-7,16 (м, 4H), 4,14 (с, 2H), 3,36 (с, 3H), 2,86 (т, *J*=8,4 Гц, 2H), 2,53 (т, *J*=8,4 Гц, 2H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 358,1 [M+H]+.

Пример 239. Данные о характеристиках соединений по данному изобретению

Следующие ниже соединения были синтезированы методами, аналогичными описанным выше.

Соед. №	**Характеристические данные**

476	ЖХМС (ИЭР) m/z: 315,1 $[M+H]^+$.	^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,63 (с, 1H), 9,63 (с, 1H), 8,14 (д, *J*=1,8 Гц, 1H), 8,05 (д, *J*=8,5 Гц, 1H), 7,73 (дд, *J*=8,5, 2,1 Гц, 1H), 5,91 (с, 1H), 3,65 (с, 3H), 2,47 (д, *J*=7,1 Гц, 2H), 1,63 (дд, *J*=25,7, 11,7 Гц, 5H), 1,54-1,44 (м, 1H), 1,22-1,08 (м, 3H), 0,92 (к, *J*=12,0 Гц, 2H).
477	ЖХМС (ИЭР) m/z: 327,1 $[M+H]^+$.	^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,76 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,06 (д, *J*=8,5 Гц, 1H), 7,70 (дд, *J*=8,6, 2,0 Гц, 1H), 6,19 (с, 1H), 2,86 (т, *J*=8,5 Гц, 2H), 2,54 (д, *J*=8,5 Гц, 2H), 2,34-2,29 (м, 2H), 2,26-2,25 (м, 2H), 1,66-1,44 (м, 6H).
478	ЖХМС (ИЭР) m/z: 351,1 $[M+H]^+$.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,36 (с, 1H), 9,23 (с, 1H), 8,54 (дд, *J*=8,1, 1,7 Гц, 1H), 8,39 (с, 1H), 8,21 (д, *J*=8,1 Гц, 1H), 8,13 (д, *J*=8,5 Гц, 1H), 7,79 (дд, *J*=8,5, 1,7 Гц, 1H), 7,17-7,00 (м, 3H), 4,01 (с, 2H).
479	ЖХМС (ИЭР) для $C_{19}H_{17}ClN_4O_2$ $[M+H]^+$: 369,1	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,29 (с, 1H), 9,27 (с, 2H), 8,36 (с, 1H), 8,13 (д, *J*=8,5 Гц, 1H), 7,76 (д, *J*=8,6 Гц, 1H), 7,45-7,15 (м, 4H), 4,66 (с, 2H), 4,01 (с, 2H), 3,40 (с, 3H).
480	ЖХМС (ИЭР) m/z: 341,2 $[M+H]^+$.	^{1}H ЯМР (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,40 (с, 1H), 8,21-8,11 (м, 2H), 7,54 (дд, J=8,5, 2,2 Гц, 1H), 7,05-6,83 (м, 4H), 5,57-5,52 (м, 1H), 4,14 (д, J=4 Гц, 2H), 3,97 (с, 2H), 2,97 (с, 2H).
481	ЖХМС (ИЭР) m/z: 338,0 $[M+H]^+$.	^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,20 (с, 1H), 9,08 (д, *J*=2,0 Гц, 1H), 8,75 (д, *J*=1,7 Гц, 1H), 8,53-8,31 (м, 2H), 8,11 (д, *J*=8,5 Гц, 1H), 7,77 (дд, *J*=8,6, 2,3 Гц, 1H), 7,36 (дд, *J*=14,4, 8,0 Гц, 1H), 7,13 (т, *J*=7,9 Гц, 2H), 7,05 (д, *J*=2,5 Гц, 1H), 4,65 (с, 2H), 4,00 (с, 2H).
482	ЖХМС (ИЭР) m/z: 364,0 $[M+H]^+$.	1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,36 (с, 1H), 9,23 (д, *J*=1,9 Гц, 1H), 8,54 (дд, *J*=8,1, 2,2 Гц, 1H), 8,41 (д, *J*=2,0 Гц, 1H), 8,21 (д, *J*=8,1 Гц, 1H), 8,15 (д, *J*=8,5 Гц, 1H), 7,85 (дд, *J*=8,6, 2,2 Гц, 1H), 7,06 (т, *J*=8,0 Гц, 1H), 6,61 (т, *J*=2,0 Гц, 1H), 6,57-6,53 (м, 2H), 4,31 (с, 2H).

483	ЖХМС (ИЭР) m/z: 354,1 $[M+H]^+$.	1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,28 (с, 1H), 9,13 (д, *J*=1,8 Гц, 1H), 8,80 (д, *J*=1,5 Гц, 1H), 8,48 (д, *J*=16,8 Гц, 1H), 8,37 (д, *J*=2,0 Гц, 1H), 8,12 (д, *J*=8,5 Гц, 1H), 7,80 (дд, *J*=8,5, 2,3 Гц, 1H), 7,36 (дд, *J*=12,7, 4,7 Гц, 2H), 7,31-7,20 (м, 2H), 4,67 (с, 2H), 3,99 (с, 2H).
484	ЖХМС (ИЭР) m/z: 341,5 [M+H]+.	1H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-*d*) δ 10,55 (с, 1H), 8,41-8,20 (м, 3H), 7,58 (ддд, *J*=8,6, 3,0, 0,6 Гц, 2H), 6,81-6,57 (м, 3H), 3,97 (с, 2H), 2,86 (с, 3H).
485	ЖХМС (ИЭР) m/z: 341,5 [M+H]+.	1H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-*d*) δ 10,42 (с, 1H), 8,95 (д, *J*=5,0 Гц, 1H), 8,37 (дд, *J*=8,5, 0,8 Гц, 1H), 8,25 (дт, *J*=2,5, 0,7 Гц, 1H), 8,01 (дд, *J*=5,0, 0,7 Гц, 1H), 7,57 (ддд, *J*=8,5, 2,4, 0,6 Гц, 1H), 7,20-6,84 (м, 3H), 3,96 (с, 2H), 2,85 (д, *J*=0,6 Гц, 3H).
486	ЖХМС (ИЭР) m/z: 357,5 [M+H]+.	1H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-d) δ 10,17 (с, 1H), 8,83 (д, J=4,8 Гц, 1H), 8,35 (д, J=8,5 Гц, 1H), 8,23 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,85 (дд, J=4,8, 1,4 Гц, 1H), 7,57 (дд, J=8,5, 2,4 Гц, 1H), 7,20-6,83 (м, 2H), 4,16 (с, 3H), 3,95 (с, 2H).
487	ЖХМС (ИЭР) m/z: 370,0 $[M+H]^+$.	^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,57 (с, 1H), 8,80 (с, 1H), 8,37 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,20-7,97 (м, 2H), 7,80 (дд, J=9,7, 2,9 Гц, 1H), 7,35 (т, J=8,2 Гц, 1H), 7,18 (т, J=2,2 Гц, 1H), 7,05 (дд, J=8,1, 2,1 Гц, 2H), 6,43 (д, J=9,7 Гц, 1H), 5,33 (с, 2H), 3,45 (с, 3H).
488	ЖХМС (ИЭР) m/z: 388,0 $[M+H]^+$.	^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,57 (с, 1H), 8,80 (с, 1H), 8,37 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,13 (дт, J=8,1, 4,9 Гц, 2H), 7,79 (дд, J=9,7, 2,8 Гц, 1H), 7,51-7,29 (м, 2H), 7,08 (дт, J=9,1, 3,5 Гц, 1H), 6,43 (д, J=9,7 Гц, 1H), 5,31 (с, 2H), 3,45 (с, 3H).
489	ЖХМС (ИЭР) m/z: 357,1/359,0 [M+H]+.	^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,60 (шир. с, 1H), 9,58 (с, 1H), 8,29 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,07 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,78 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,36-7,32 (м, 2H), 7,28-7,23 (м, 2H), 5,90 (с, 1H), 4,02-3,97 (м, 4H), 1,32 (т, J=7,0 Гц, 3H);
490	ЖХМС (ИЭР) m/z: 389,0 $[M+H]^+$.	^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,47 (с, 1H), 9,25 (с, 2H), 8,34 (с, 1H), 8,17 (д, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,79 (дд, *J*=8,5, 2,2 Гц, 1H), 7,44-7,26 (м, 1H), 7,13 (дд, *J*=12,0, 5,0 Гц, 2H), 7,04 (тд, *J*=8,7, 2,3 Гц, 1H), 4,00 (с, 2H).

491	ЖХМС (ИЭР) m/z: 391,1 $[M+H]^+$.	^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,14 (с, 1H), 9,13 (д, *J*=1,5 Гц, 1H), 8,43 (дд, *J*=8,0, 2,0 Гц, 1H), 8,36 (д, *J*=2 Гц, 1H), 8,13 (д, *J*=8,5 Гц, 1H), 7,73-7,78(м, 2H), 7,22-7,38 (м, 4H), 3,99 (с, 2H), 1,74 (с, 6H).
492	ЖХМС (ИЭР) m/z: 365,0 $[M+H]^+$.	^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,43 (с, 1H), 9,24 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,66-8,45 (м, 2H), 8,23 (т, J=7,5 Гц, 2H), 7,98 (дд, J=8,6, 2,2 Гц, 1H), 7,34 (т, J=8,2 Гц, 1H), 7,20-6,93 (м, 3H), 5,17 (с, 2H).
493	ЖХМС (ИЭР) m/z: 351,1 $[M+H]^+$.	^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,40 (с, 1H), 9,22 (д, *J*=1,2 Гц, 1H), 8,62 (дд, *J*=8,1, 2,0 Гц, 1H), 8,38 (д, *J*=1,9 Гц, 1H), 8,32 (д, *J*=8,1 Гц, 1H), 8,19 (д, *J*=8,5 Гц, 1H), 7,82 (дд, *J*=8,5, 2,2 Гц, 1H), 7,11-6,99 (м, 3H), 4,00 (с, 2H).
494	ЖХМС (ИЭР) m/z: 355,0/357,0 $[M+H]^+$.	^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,25(с, 2H), 8,35(д, *J*=2,5 Гц, 1H), 8,13(д, *J*=8,5 Гц, 1H), 7,75(дд, J_1= 2,0 Гц, J_2= 8,5 Гц, 1H), 7,36-7,33 (м, 2H), 7,28-7,23 (м, 2H), 5,47(шир. с, 1H), 4,68 (с, 2H), 3,99 (с, 2H);
495	ЖХМС (ИЭР) m/z: 339,1 [M+H]+.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,53 (с, 1H), 8,65 (с, 1H), 8,12-8,02 (м, 2H), 7,93-7,82 (м, 1H), 7,33-7,30 (дд, *J*=8,3, 5,7 Гц, 2H), 7,14-7,10 (т, J=8,8 Гц, 2H), 7,04-7,01 (д, J=9,9 Гц, 1H), 4,10 (с, 2H), 3,60 (с, 3H).
496	ЖХМС (ИЭР) m/z: 338,0 [M+H]+.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,47 (с, 1H), 8,64 (с, 1H), 8,33 (д, *J*=2,6 Гц, 1H), 8,02 (д, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,92-7,82 (м, 1H), 7,76-7,73 (дд, *J*=9,7, 2,7 Гц, 1H), 7,32-7,30 (дд, *J*=8,3, 5,7 Гц, 2H), 7,14-7,10 (т, *J*=8,8 Гц, 2H), 6,41 (д, *J*=9,7 Гц, 1H), 4,06-4,03 (д, *J*=24,4 Гц, 2H), 3,43 (с, 3H).
497	ЖХМС (ИЭР) m/z: 338,0 $[M+H]^+$.	^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,50 (с, 1H), 8,68 (д, *J*=5,0 Гц, 1H), 8,35 (д, *J*=2,0 Гц, 1H), 8,22 (д, *J*=8,5 Гц, 1H), 8,18 (д, *J*=0,7 Гц, 1H), 7,81 (дд, *J*=8,5, 2,3 Гц, 1H), 7,68-7,60 (м, 1H), 7,41-7,31 (м, 1H), 7,13 (дд, *J*=11,4, 4,8 Гц, 2H), 7,06-7,03 (м, 1H), 4,68 (с, 2H), 4,00 (м, 2H).
498	ЖХМС (ИЭР) m/z: 364,0 $[M+H]^+$.	^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,43 (с, 1H), 9,22 (д, *J*=1,2 Гц, 1H), 8,62 (дд, *J*=8,1, 1,9 Гц, 1H), 8,41 (д, *J*=1,6 Гц, 1H), 8,33 (д, *J*=8,1 Гц, 1H), 8,21 (д, *J*=8,5 Гц, 1H), 7,89 (дд, *J*=8,5, 2,0 Гц, 1H), 7,06 (т, *J*=8,0 Гц, 1H), 6,70-6,46 (м, 4H), 4,31 (с, 2H).

499	ЖХМС (ИЭР) m/z: 418,0 $[M+H]^+$.	^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,15 (с, 1H), 9,16 (д, *J*=1,8 Гц, 1H), 8,44 (дд, *J*=8,4, 2,3 Гц, 1H), 8,36 (д, *J*=2,0 Гц, 1H), 8,14 (д, *J*=8,5 Гц, 1H), 7,84 (д, *J*=8,3 Гц, 1H), 7,75 (дд, *J*=8,5, 2,3 Гц, 1H), 7,40-7,32 (м, 2H), 7,22-7,28 (м, 2H), 6,76 (с, 1H), 6,39 (с, 1H), 3,99 (с, 2H).
500	ЖХМС (ИЭР) m/z: 334,0 $[M+H]^+$.	^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,63 (с, 1H), 9,54 (с, 2H), 8,36 (с, 1H), 8,16 (д, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,80 (д, *J*=8,1 Гц, 1H), 7,35 (дд, *J*=14,5, 7,8 Гц, 1H), 7,13 (т, *J*=8,6 Гц, 2H), 7,05 (дд, *J*=12,7, 4,6 Гц, 1H), 4,00 (с, 2H).
501	ЖХМС (ИЭР) m/z: 379,1 $[M+H]^+$.	^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,74 (с, 1H), 8,34 (д, *J*=1,9 Гц, 1H), 8,09 (д, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,94 (д, *J*=9,7 Гц, 1H), 7,82-7,63 (м, 2H), 7,40-7,31 (м, 2H), 7,30-7,20 (м, 2H), 7,14 (д, *J*=9,7 Гц, 1H), 5,92-5,68 (м, 2H), 3,98 (с, 2H).
502	ЖХМС (ИЭР) m/z: 366,1/368,0 [M+H]+.	^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,42 (с, 1H), 9,22 (д, *J*=1,5 Гц, 1H), 8,55 (дд, *J*=8,0, 1,5 Гц, 1H), 8,35 (д, *J*=1,0 Гц, 1H), 8,30 (д, *J*=8,0 Гц, 1H), 8,20 (д, *J*=8,5 Гц, 1H), 7,79 (дд, *J*=8,0, 1,5 Гц, 1H), 7,36-7,32 (м, 2H), 7,28-7,24 (м, 2H), 3,98 (с, 2H), 2,7 (с, 3H);
503	ЖХМС (ИЭР) m/z: 356,0 $[M+H]^+$.	^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,25 (с, 1H), 9,13 (с, 1H), 8,79 (с, 1H), 8,48 (с, 1H), 8,37 (д, *J*=1,9 Гц, 1H), 8,12 (д, *J*=8,5 Гц, 1H), 7,85-7,72 (м, 1H), 7,47-7,32 (м, 3H), 7,13 (д, *J*=1,9 Гц, 1H), 4,68 (с, 2H), 3,98 (с, 2H).
504	ЖХМС (ИЭР) m/z: 327,1 $[M+H]^+$.	^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,46 (с, 1H), 9,14 (с, 2H), 8,35 (с, 1H), 8,17 (д, *J*=8,3 Гц, 1H), 7,79 (дд, *J*=8,5, 2,2 Гц, 1H), 7,46-7,30 (м, 1H), 7,13 (дд, *J*=12,0, 4,9 Гц, 2H), 7,04 (тд, *J*=8,7, 2,3 Гц, 1H), 4,00 (с, 2H).
505	ЖХМС (ИЭР) m/z: 308,3 [M+H]+.	1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*6) δ 11,11 (с, 1H), 8,84-8,63 (м, 2H), 8,35 (дд, *J*=2,5, 0,8 Гц, 1H), 8,11 (дд, *J*=8,4, 0,8 Гц, 1H), 8,01-7,82 (м, 2H), 7,83-7,48 (м, 4H), 7,35 (тд, *J*=8,0, 6,3 Гц, 1H), 7,21-6,97 (м, 3H), 3,99 (с, 2H).
506	ЖХМС (ИЭР) m/z: 349,3 [M+H]+.	1H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-*d*) δ 10,32 (с, 1H), 8,85 (д, *J*=4,9 Гц, 1H), 8,42-8,31 (м, 1H), 8,27 (дд, *J*=2,4, 0,8 Гц, 1H), 7,93 (д, *J*=4,9 Гц, 1H), 7,59 (дд, *J*=8,5, 2,4 Гц, 1H), 7,39-7,21 (м, 2H), 7,09-6,80 (м, 3H), 2,46-2,28 (м, 1H), 1,33-1,11 (м, 4H).

507	ЖХМС (ИЭР) m/z: 368,1 [M+H]+.	^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,41 (с, 1H), 9,22 (с, 1H), 8,55 (д, *J*=8,0 Гц, 1H), 8,34(с, 1H), 8,31 (д, *J*=8,0 Гц, 1H), 8,20 (д, *J*=8,5 Гц, 1H), 7,79 (д, *J*=8,5 Гц, 1H), 7,39-7,33 (м, 2H), 7,12 (с, 1H), 3,97 (с, 2H), 2,70 (с, 3H); .
508	ЖХМС (ИЭР) m/z: 346,1 $[M+H]^+$.	^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,90 (с, 1H), 8,32 (д, *J*=2,1 Гц, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,99 (д, *J*=8,5 Гц, 1H), 7,71 (дд, *J*=8,6, 2,3 Гц, 1H), 7,42-7,30 (м, 2H), 7,11 (с, 1H), 3,95 (с, 2H), 3,35 (с, 3H).
509	ЖХМС (ИЭР) m/z: 346,1 $[M+H]^+$.	^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,91 (с, 1H), 8,35 (д, *J*=1,5 Гц, 1H), 8,15 (с, 1H), 8,00 (д, *J*=8,5 Гц, 1H), 7,75 (дд, *J*=8,5, 2,0 Гц, 1H), 7,06 (м, 3H), 3,98 (с, 2H), 3,35 (с, 3H).
510	ЖХМС (ИЭР) m/z: 368,1/370,1 [M+H]+.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,37 (с, 1H), 8,71 (д, *J*=1,6 Гц, 1H), 8,34 (д, *J*=2,0 Гц, 1H), 8,21 (д, *J*=8,4 Гц, 1H), 8,16 (д, *J*=8,0 Гц, 1H), 8,05 (дд, *J*=8,0, 2,0 Гц, 1H), 7,78 (дд, *J*=8,4, 2,4 Гц, 1H), 7,36 (д, *J*=1,6 Гц, 1H), 7,33 (д, *J*=7,6 Гц, 1H), 7,28-7,24 (м, 2H), 5,55 (д, *J*=4,4 Гц, 1H), 4,93-4,91 (м, 1H), 3,98 (с, 2H), 1,40 (д, *J*=6,8 Гц, 3H);
511	ЖХМС (ИЭР) m/z: 370,2 [M+H]+.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,38 (с, 1H), 8,71 (д, *J*=1,6 Гц, 1H), 8,33 (д, *J*=2,0 Гц, 1H), 8,21 (д, *J*=8,4 Гц, 1H), 8,16 (д, *J*=8,0 Гц, 1H), 8,05 (дд, *J*=8,0, 2,0 Гц, 1H), 7,78 (дд, *J*=8,4, 2,4 Гц, 1H), 7,41-7,33 (м, 2H), 7,14-7,11 (м, 1H), 5,55 (д, *J*=4,0 Гц, 1H), 4,95-4,89 (м, 1H), 3,97 (с, 2H), 1,40 (д, *J*=6,4 Гц, 3H);
512	ЖХМС (ИЭР) m/z: 369,1/371,1 [M+H]+.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,38-8,35 (м, 2H), 8,18 (д, *J*=8,4 Гц, 1H), 8,05 (д, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,80 (дд, *J*=8,4, 2,4 Гц, 1H), 7,37-7,33 (м, 2H), 7,29-7,25 (м, 2H), 5,85 (д, *J*=4,0 Гц, 1H), 5,14-5,11 (м, 1H), 4,00 (с, 2H), 1,50 (д, *J*=6,4 Гц, 3H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 369,1/371,1 $[M+H]^+$.
513	ЖХМС (ИЭР) m/z: 370,0 $[M+H]^+$.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,02 (с, 1H), 9,05 (д, *J*=2,0 Гц, 1H), 8,34(т, *J*=5,2, 2H), 8,13 (д, *J*=8,4Гц, 1H), 7,74-7,67 (м, 1H), 7,63(д, *J*=4,0 Гц, 1H), 7,10-7,04(м, 3H), 5,54 (с, 1H), 4,82-4,77 (м, 1H), 3,99 (с, 2H), 1,39 (д, *J*=6,0 Гц, 3H).

514	ЖХМС (ИЭР) m/z: 370,0 $[M+H]^+$.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,01 (с, 1H), 9,05 (д, *J*=1,8 Гц, 1H), 8,47-8,29 (м, 2H), 8,13 (д, *J*=8,5 Гц, 1H), 7,73 (дд, *J*=8,6, 2,4 Гц, 1H), 7,63 (д, *J*=8,2 Гц, 1H), 7,47-7,29 (м, 2H), 7,17-7,06 (м, 1H), 5,54 (д, *J*=4,7 Гц, 1H), 4,88-4,65 (м, 1H), 3,97 (с, 2H), 1,39 (д, *J*=6,6 Гц, 3H).
515	ЖХМС (ИЭР) m/z: 356,1 $[M+H]^+$.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,94 (с, 1H), 8,33 (с, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,77 (д, *J*=40,6 Гц, 2H), 7,37 (с, 2H), 7,03 (д, *J*=68,1 Гц, 2H), 6,61 (с, 1H), 3,96 (с, 2H), 3,40 (с, 3H).
516	ЖХМС (ИЭР) m/z: 369,1 [M+H]+.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,66 (шир. с, 1H), 8,50 (д, *J*=8,4 Гц, 1H), 8,40 (д, *J*=2,0 Гц, 1H), 8,36 (д, *J*=8,8 Гц, 1H), 8,18 (д, *J*=8,8 Гц, 1H), 7,82 (дд, *J*=8,4, 2,4 Гц, 1H), 7,42-7,34 (м, 2H), 7,15-7,13 (м, 1H), 3,99 (с, 2H), 2,85 (с, 3H);
517	ЖХМС (ИЭР) m/z: 367,0/369,1 [M+H]+.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,75 (с, 1H), 8,50 (д, *J*=8,8 Гц, 1H), 8,40 (д, *J*=2,0 Гц, 1H), 8,36 (д, *J*=8,8 Гц, 1H), 8,18 (д, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,82 (дд, *J*=8,4, 2,4 Гц, 1H), 7,38-7,33 (м, 2H), 7,29-7,25 (м, 2H), 4,01 (с, 2H), 2,85 (с, 3H);.
518	ЖХМС (ИЭР) m/z: 405,0 $[M+H]^+$.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,47 (с, 1H), 9,25 (с, 2H), 8,34 (с, 1H), 8,17 (д, *J*=8,3 Гц, 1H), 7,79 (дд, *J*=8,5, 2,1 Гц, 1H), 7,38 (ддд, *J*=19,4, 7,6, 5,3 Гц, 2H), 7,13 (д, *J*=2,0 Гц, 1H), 3,97 (с, 2H).
519	ЖХМС (ИЭР) m/z: 368,0 $[M+H]^+$.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,02 (с, 1H), 9,05(д, *J*=1,6 Гц, 1H), 8,36-8,40 (м, 2H), 8,13 (д, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,75-7,72 (м, 1H), 7,63 (д, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,37-7,33(м, 2H), 7,29-7,24 (м, 2H), 5,54 (д, *J*=4,4 Гц, 1H),4,81-4,78 (м, 1H), 3,98 (с, 2H),1,39 (д, *J*=6,8 Гц, 3H).
520	ЖХМС (ИЭР) m/z: 368,0 $[M+H]^+$.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,02 (с, 1H), 9,05(д, *J*=1,6 Гц, 1H), 8,36-8,40 (м, 2H), 8,13 (д, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,75-7,72 (м, 1H), 7,63 (д, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,37-7,33(м, 2H), 7,29-7,24 (м, 2H), 5,54 (д, *J*=4,4 Гц, 1H),4,81-4,78 (м, 1H), 3,98 (с, 2H),1,40 (д, *J*=6,8 Гц, 3H).
521	ЖХМС (ИЭР) m/z: 364,9 $[M+H]^+$.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,27 (с, 1H), 9,47 (с, 2H), 9,28 (д, *J*=9,2 Гц, 1H), 8,95 (д, *J*=9,6 Гц, 1H), 8,40 (с, 1H), 8,09 (д, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,83 (дд, *J*=8,5, 2,3 Гц, 1H), 7,38-7,33 (м, 2H), 7,30-7,28 (м, 2H), 4,01 (с, 2H).

522	ЖХМС (ИЭР) m/z: 385,9 $[M+H]^+$.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,02 (с, 1H), 9,05 (с, 1H), 8,35 (с, 2H), 8,13 (д, *J*=8,3 Гц, 1H), 7,73 (д, *J*=8,5 Гц, 1H), 7,63 (д, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,53 (д, *J*=7,2 Гц, 1H), 7,42-7,20 (м, 2H), 5,55 (с, 1H), 4,80 (д, *J*=6,0 Гц, 1H), 3,97 (с, 2H), 1,39 (д, *J*=6,4 Гц, 3H).
523	ЖХМС (ИЭР) m/z: 371,0 $[M+H]^+$.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,02 (с, 1H), 8,33 (д, *J*=1,8 Гц, 1H), 8,08 (д, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,88 (д, *J*=1,2 Гц, 1H), 7,75 (дд, *J*=8,5, 2,4 Гц, 1H), 7,36-7,33 (м, 2H), 7,12 (с, 1H), 3,96 (с, 2H), 3,79 (с, 3H), 2,17 (д, J=1,1 Гц, 3H).
524	ЖХМС (ИЭР) m/z: 371,0 $[M+H]^+$.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,07 (с, 1H), 8,35 (д, *J*=4,0 Гц, 1H), 8,09 (д, *J*=8,5 Гц, 1H), 7,89 (д, *J*=1,2 Гц, 1H), 7,78 (дд, *J*=8,5, 2,4 Гц, 1H), 7,14-6,96 (м, 3H), 3,99 (с, 2H), 3,80 (с, 3H), 2,17 (д, *J*=1,1 Гц, 3H).
525	ЖХМС (ИЭР) m/z: 352,0 $[M+H]^+$.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,43(с, 2H), 8,36(д, *J*=2,0 Гц, 1H), 8,12(д, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,77(дд, J_1= 2,0 Гц, J_2= 8,4 Гц, 1H), 7,40-7,33(м, 2H), 7,13-7,12(м, 1H), 3,97(с, 2H);
526	ЖХМС (ИЭР) m/z: 351,1 [M+H]+.	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,30 (с, 1H), 9,26 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,76 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,56-8,59 (к, J=3,6 Гц, 1H), 7,96-8,14 (м, 3H), 7,08-7,12 (м, 3H), 4,16 (с, 2H).
527	ЖХМС (ИЭР) m/z: 399,0 $[M+H]^+$.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,64 (с, 1H), 9,14 (с, 1H), 8,83 (с, 1H), 8,40 (д, *J*=1,9 Гц, 1H), 8,12 (д, *J*=8,5 Гц, 1H), 7,78 (дд, *J*=8,5, 2,3 Гц, 1H), 7,40-7,31 (м, 1H), 7,14 (т, *J*=8,0 Гц, 2H), 7,06 (д, *J*=8,4 Гц, 1H), 4,01 (с, 2H).
528	ЖХМС (ИЭР) m/z: 391,0 $[M+H]^+$.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,15 (с, 1H), 8,36 (д, *J*=1,9 Гц, 1H), 8,09 (д, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,95 (д, *J*=9,7 Гц, 1H), 7,78 (дд, *J*=8,5, 2,3 Гц, 1H), 7,50-7,38 (м, 2H), 7,08 (д, *J*=9,7 Гц, 1H), 3,97 (с, 2H), 3,79 (с, 3H).
529	ЖХМС (ИЭР) m/z: 352,0 $[M+H]^+$.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d$_6$) δ 11,02 (с, 1H), 9,06 (т, *J*=8,4 Гц, 1H), 8,40-8,33 (м, 2H), 8,13 (д, *J*=8,5 Гц, 1H), 7,73 (дд, *J*=8,5, 2,3 Гц, 1H), 7,63 (д, *J*=8,2 Гц, 1H), 7,41-7,27 (м, 1H), 7,20-7,09 (м, 2H), 7,06-7,02 (м, 1H), 5,55 (с, 1H), 4,80 (к, *J*=6,5 Гц, 1H), 3,99 (с, 2H), 1,40 (д, *J*=6,6 Гц, 3H).

530	ЖХМС (ИЭР) m/z: 371,1 [M+H]+.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,58 (с, 1H), 8,38-8,35 (м, 2H), 8,18 (д, *J*=8,8 Гц, 1H), 8,05 (д, *J*=8,8 Гц, 1H), 7,80 (дд, *J*=8,4, 2,4 Гц, 1H), 7,42-7,34 (м, 2H), 7,15-7,12 (м, 1H), 5,86 (д, *J*=4,8 Гц, 1H), 5,13-5,11 (м, 1H), 3,98 (с, 2H), 1,50 (д, *J*=6,8 Гц, 3H);
531	ЖХМС (ИЭР) m/z: 367,1 $[M+H]^+$.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,07 (с, 1H), 8,33 (д, *J*=1,9 Гц, 1H), 8,09 (д, *J*=8,5 Гц, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,76 (дд, *J*=8,5, 2,3 Гц, 1H), 7,38-7,35 (м, 1H), 7,21-7,09 (м, 2H), 7,08-7,03 (м, 1H), 3,99 (с, 2H), 3,80 (с, 3H), 2,57-2,53 (м, 2H), 1,16 (т, *J*=7,4 Гц, 3H).
532	ЖХМС (ИЭР) m/z: 357,1 $[M+H]^+$.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,15 (с, 1H), 8,36 (д, *J*=2,0 Гц, 1H), 8,22 (дт, *J*=14,0, 6,4 Гц, 3H), 7,78 (дд, *J*=8,5, 2,3 Гц, 1H), 7,13-7,00 (м, 3H), 3,99 (с, 2H), 3,84 (с, 3H).
533	ЖХМС (ИЭР) m/z: 356,1 $[M+H]^+$.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,94 (с, 1H), 8,36 (д, *J*=2,0 Гц, 1H), 8,06 (д, *J*=8,5 Гц, 1H), 7,81 (д, *J*=7,0 Гц, 1H), 7,75 (дд, *J*=8,5, 2,3 Гц, 1H), 7,14-7,00 (м, 3H), 6,95 (д, *J*=1,7 Гц, 1H), 6,61 (дд, *J*=7,0, 1,9 Гц, 1H), 3,99 (с, 2H), 3,47 (с, 3H).
534	ЖХМС (ИЭР) m/z: 358,1 $[M+H]^+$.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,40 (с, 1H), 9,21 (д, *J*=1,0 Гц, 1H), 8,62 (дд, *J*=8,0, 1,9 Гц, 1H), 8,37 (д, *J*=1,8 Гц, 1H), 8,32 (д, *J*=8,2 Гц, 1H), 8,18 (д, *J*=8,5 Гц, 1H), 7,90 (дд, *J*=6,2, 2,0 Гц, 1H), 7,81 (дд, *J*=8,5, 2,0 Гц, 1H), 7,77-7,64 (м, 1H), 7,47 (т, *J*=8,0 Гц, 1H), 4,03 (с, 2H).
535	ЖХМС (ИЭР) m/z: 358,0 [M+H]+.	H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,34 (с, 1H), 9,22 (с, 1H), 8,53 (дд, *J* =8,0, 2,0 Гц, 1H), 8,40 (д, *J*=2,0 Гц, 1H), 8,20 (д, *J*=8,4 Гц, 1H), 8,13 (д, *J*=8,8 Гц, 1H), 7,80 (дд, *J* =8,8, 2,4 Гц, 1H), 7,73-7,69 (м, 2H), 7,59 (д, *J*=9,6 Гц, 1H), 4,06 (с, 2H);
536	ЖХМС (ИЭР) m/z: 358,0 [M+H]+.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,41 (с, 1H), 9,22 (дд, *J* = 2,0, 0,8 Гц, 1H), 8,62 (дд, *J* =8,0, 2,0 Гц, 1H), 8,40 (д, *J*=2,0 Гц, 1H), 8,32 (дд, *J* =8,4, 0,8 Гц, 1H), 8,19 (д, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,84 (дд, *J* =8,8, 2,4 Гц, 1H), 7,72-7,70 (м, 2H), 7,61-7,58 (м, 1H), 4,06 (с, 2H);

537	ЖХМС (ИЭР) m/z: 357,0 $[M+H]^+$.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,15 (с, 1H), 8,29 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,08 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,95 (д, J=9,7 Гц, 1H), 7,70 (дд, J=8,5, 2,2 Гц, 1H), 7,41 (дд, J=15,4, 8,7 Гц, 1H), 7,29-7,19 (м, 1H), 7,06 (дд, J=13,5, 6,1 Гц, 2H), 3,98 (с, 2H), 3,79 (с, 3H).
538	ЖХМС (ИЭР) m/z: 356,0 $[M+H]^+$.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,58 (с, 1H), 8,67 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,27 (с, 1H), 8,11-7,89 (м, 2H), 7,73-7,58 (м, 1H), 7,41 (дд, J=15,5, 8,6 Гц, 1H), 7,29-7,18 (м, 1H), 7,07 (т, J=8,3 Гц, 1H), 6,43 (д, J=9,5 Гц, 1H), 3,96 (с, 2H), 3,50 (с, 3H).
539	ЖХМС (ИЭР) m/z: 357,1 $[M+H]^+$.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,14 (с, 1H), 8,31 (с, 1H), 8,09 (д, *J*=8,5 Гц, 1H), 7,95 (д, *J*=9,7 Гц, 1H), 7,73 (д, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,24 (тд, *J*=8,9, 4,8 Гц, 2H), 7,19-7,00 (м, 2H), 3,99 (с, 2H), 3,79 (с, 3H).
540	ЖХМС (ИЭР) m/z: 341,0 $[M+H]^+$.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,74 (с, 1H), 8,33 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,03 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,71 (дд, J=8,6, 2,3 Гц, 1H), 7,35 (дд, J=14,3, 8,0 Гц, 1H), 7,19 (с, 1H), 7,15-7,08 (м, 2H), 7,04 (дд, J=12,0, 5,5 Гц, 1H), 4,41 (с, 2H), 4,04 (с, 3H), 3,98 (с, 2H).
541	ЖХМС (ИЭР) m/z: 351,1 $[M+H]^+$.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,32(с, 1H), 9,22(д, *J* =1,6 Гц, 1H), 8,53(дд, J_1= 2,0 Гц, J_2= 8,4 Гц, 1H), 8,36(д, *J* =2,4 Гц, 1H), 8,20(дд, J_1= 0,4 Гц, J_2= 8,0 Гц, 1H), 8,12(д, J =8,8 Гц, 1H), 7,75(дд, J_1= 2,4 Гц, J_2= 8,8 Гц, 1H), 7,40-7,33(м, 2H), 7,13-7,10(м, 1H), 3,97(с, 2H);
542	ЖХМС (ИЭР) m/z: 351,0 $[M+H]^+$.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,29 (с, 1H), 8,94 (д, *J*=5,0 Гц, 1H), 8,53 (с, 1H), 8,37 (д, *J*=2,1 Гц, 1H), 8,20 (дд, *J*=5,1, 1,7 Гц, 1H), 8,11 (д, *J*=8,5 Гц, 1H), 7,76 (дд, *J*=8,5, 2,4 Гц, 1H), 7,47-7,28 (м, 2H), 7,13 (с, 1H), 3,98 (с, 2H).
543	ЖХМС (ИЭР) m/z: 390,0 $[M+H]^+$.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,54 (с, 1H), 8,67 (д, *J*=2,6 Гц, 1H), 8,33 (д, *J*=2,1 Гц, 1H), 8,06 (д, *J*=8,5 Гц, 1H), 7,98 (дд, *J*=9,5, 2,7 Гц, 1H), 7,72 (дд, *J*=8,6, 2,3 Гц, 1H), 7,42 (ддд, *J*=12,9, 6,5, 1,8 Гц, 2H), 6,43 (д, *J*=9,5 Гц, 1H), 3,95 (с, 2H), 3,50 (с, 3H).
544	ЖХМС (ИЭР) m/z: 339,1 $[M+H]^+$.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,53(с, 1H), 8,97(с, 2H), 8,34(д, *J*=1,6 Гц, 1H), 8,19(д, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,80(дд, J_1= 2,0 Гц, J_2= 8,4 Гц, 1H), 7,38-7,32(м, 1H), 7,14-7,11(м, 2H), 7,04(тд, J_1= 2,4 Гц, J_2= 8,8 Гц, 1H), 4,68(с, 2H), 4,00(с, 2H);

545	ЖХМС (ИЭР) m/z: 370,2 $[M+H]^+$.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6)δ 10,53 (с, 1H), 10,53 (с, 1H), 8,66 (д, *J*=2,6 Гц, 1H), 8,66 (д, *J* =2,6 Гц, 1H), 8,31 (д, *J*=2,1 Гц, 1H), 8,31 (д, *J*=2,1 Гц, 1H), 8,06 (д, *J*=8,5 Гц, 1H), 7,98 (дд, *J*=9,5, 2,7 Гц, 1H), 7,69 (дд, *J*=8,6, 2,4 Гц, 1H), 7,50-7,37 (м, 4H), 7,00 (т, *J*=56,0 Гц, 1H), 6,43 (д, *J*=9,5 Гц, 1H), 4,03 (с, 2H), 4,03 (с, 2H), 3,50 (с, 3H), 3,50 (с, 3H).
546	ЖХМС (ИЭР) m/z: 339,0 $[M+H]^+$.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,12 (с, 1H), 8,33 (д, *J*=1,9 Гц, 1H), 8,25-8,20 (м, 2H), 8,18 (д, *J*=8,5 Гц, 1H), 7,75 (дд, *J*=8,5, 2,2 Гц, 1H), 7,35 (дд, *J*=14,3, 8,0 Гц, 1H), 7,16-7,08 (м, 2H), 7,04 (тд, *J*=8,6, 2,3 Гц, 1H), 3,98 (с, 2H), 3,83 (с, 3H).
547	ЖХМС (ИЭР) m/z: 357,0 $[M+H]^+$.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,13 (с, 1H), 8,33 (д, *J*=2,0 Гц, 1H), 8,22 (к, *J*=4,3 Гц, 2H), 8,18 (д, *J*=8,5 Гц, 1H), 7,75 (дд, *J*=8,5, 2,2 Гц, 1H), 7,42-7,29 (м, 2H), 7,15-7,07 (м, 1H), 3,96 (с, 2H), 3,84 (с, 3H).
548	ЖХМС (ИЭР) m/z: 357,1 $[M+H]^+$.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,15 (с, 1H), 8,54 (д, *J*=6,5 Гц, 1H), 8,36 (д, *J*=1,9 Гц, 1H), 8,11 (д, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,78 (дд, *J*=8,5, 2,3 Гц, 1H), 7,46-7,29 (м, 2H), 7,17-7,08 (м, 1H), 7,04 (д, J=6,5 Гц, 1H), 3,97 (с, 2H), 3,54 (с, 3H).
549	ЖХМС (ИЭР) m/z: 352,0 $[M+H]^+$.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,62 (с, 1H), 9,54 (с, 2H), 8,36 (с, 1H), 8,16 (д, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,79 (дд, *J*=8,5, 2,0 Гц, 1H), 7,37 (дт, *J*=19,4, 5,6 Гц, 2H), 7,13 (с, 1H), 3,98 (с, 2H).
550	ЖХМС (ИЭР) m/z: 363,1 $[M+H]^+$.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,54 (с, 1H), 8,66 (д, *J*=2,6 Гц, 1H), 8,32 (д, *J*=2,0 Гц, 1H), 8,06 (д, *J*=8,5 Гц, 1H), 7,98 (дд, *J*=9,5, 2,7 Гц, 1H), 7,88 (дд, *J*=6,3, 2,2 Гц, 1H), 7,70 (дд, *J*=8,0, 2,2 Гц, 2H), 7,47 (т, *J*=8,0 Гц, 1H), 6,43 (д, *J*=9,0 Гц, 1H), 4,00 (с, 2H), 3,50 (с, 3H).
551	ЖХМС (ИЭР) m/z: 357,2 $[M+H]^+$.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,14 (с, 1H), 8,30 (т, J=10,6 Гц, 1H), 8,09 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,95 (д, J=9,7 Гц, 1H), 7,72 (дд, J=8,5, 2,1 Гц, 1H), 7,31 (дт, J=7,7, 6,8 Гц, 1H), 7,25-7,13 (м, 2H), 7,08 (д, J=9,7 Гц, 1H), 4,06 (с, 2H), 3,79 (с, 3H).

552	ЖХМС (ИЭР) m/z: 356,2 $[M+H]^+$.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,55 (с, 1H), 8,67 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,29 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,07 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,98 (дд, J=9,5, 2,6 Гц, 1H), 7,66 (дд, J=8,6, 2,2 Гц, 1H), 7,42-7,25 (м, 1H), 7,24-7,08 (м, 2H), 6,43 (д, J=9,5 Гц, 1H), 4,04 (с, 2H), 3,50 (с, 3H).
553	ЖХМС (ИЭР) m/z: 353,1 $[M+H]^+$.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,46(с, 1H), 9,17(с, 2H), 8,36(д, *J*=2,0 Гц, 1H), 8,20(д, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,81(дд, J_1= 2,0 Гц, J_2= 8,4 Гц, 1H), 7,09-7,04(м, 3H), 6,87(дд, J_1= 11,6 Гц, J_2= 18,0 Гц, 1H), 6,31(д, *J*=18,0 Гц, 1H), 5,68(д, J=10,8 Гц, 1H), 4,00(с, 2H);
554	ЖХМС (ИЭР) m/z: 371,0 $[M+H]^+$.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,41 (с, 1H), 9,54-9,07 (м, 3H), 8,36 (д, *J*=1,9 Гц, 1H), 8,17 (д, *J*=8,5 Гц, 1H), 7,80 (дд, *J*=8,5, 2,2 Гц, 1H), 7,43-7,30 (м, 2H), 7,13 (шир. с, 1H), 3,98 (с, 2H).
555	ЖХМС (ИЭР) m/z: 365,1 $[M+H]^+$.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,54 (с, 1H), 9,65 (с, 1H), 9,26 (с, 1H), 8,73 (с, 1H), 8,40 (с, 1H), 8,12 (д, *J*=8,5 Гц, 1H), 7,77 (дд, *J*=8,5, 2,3 Гц, 1H), 7,36 (тд, *J*=8,0, 6,4 Гц, 1H), 7,14 (дд, *J*=10,4, 4,3 Гц, 2H), 7,05 (тд, *J*=8,6, 2,3 Гц, 1H), 4,01 (с, 2H).
556	ЖХМС (ИЭР) m/z: 381,0 $[M+H]^+$.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,53 (с, 1H), 9,64 (с, 1H), 9,26 (с, 1H), 8,73 (с, 1H), 8,40 (д, *J*=1,7 Гц, 1H), 8,12 (д, *J*=8,5 Гц, 1H), 7,77 (дд, *J*=8,5, 2,1 Гц, 1H), 7,42-7,32 (м, 2H), 7,31-7,22 (м, 2H), 4,01 (с, 2H).
557	ЖХМС (ИЭР) m/z: 380. 0 $[M+H]^+$.	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD-d_4) δ 8,98 (д, *J*=2,0 Гц, 1H), 8,38-8,22 (м, 2H), 8,15 (д, *J*=8,5 Гц, 1H), 7,90 (д, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,69 (дд, *J*=8,5, 2,3 Гц, 1H), 7,10-7,25 (м, 4H), 4,01 (с, 2H), 1,45 (дд, *J*=7,5, 4,4 Гц, 2H), 1,28 (дд, *J*=7,5, 4,4 Гц, 2H).
558	ЖХМС (ИЭР) m/z: 382,0 $[M+H]^+$.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,14 (с, 1H), 8,36 (д, *J*=1,7 Гц, 1H), 8,09 (д, *J*=8,5 Гц, 1H), 7,95 (д, *J*=9,7 Гц, 1H), 7,90-7,81 (м, 1H), 7,81-7,73 (м, 2H), 7,08 (д, *J*=9,7 Гц, 1H), 4,01 (с, 2H), 3,79 (с, 3H).
559	ЖХМС (ИЭР) m/z: 357,1 $[M+H]^+$.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,49(с, 1H), 8,97(с, 2H), 8,36(д, *J*=2,0 Гц, 1H), 8,19(д, J=8,4 Гц, 1H), 7,81(дд, J_1= 2,0 Гц, J_2= 8,4 Гц, 1H), 7,06-7,04(м, 3H), 5,63 (т, *J*=5,7 Гц, 1H), 4,68(д, *J*=6,0 Гц, 2H), 4,00(с, 2H);

560	ЖХМС (ИЭР) m/z: 341,0 $[M+H]^+$.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,46 (с, 1H), 8,28 (д, *J*=2,1 Гц, 1H), 8,09 (д, *J*=8,5 Гц, 1H), 7,72 (дд, *J*=8,5, 2,2 Гц, 1H), 7,34 (дд, *J*=14,3, 8,0 Гц, 1H), 7,18-7,09 (м, 2H), 7,06-7,02 (м, 1H), 6,75 (с, 1H), 5,43 (д, *J*=5,1 Гц, 1H), 4,55 (д, *J*=4,7 Гц, 2H), 3,97 (д, *J*=5,8 Гц, 2H), 3,91 (с, 3H).
561	ЖХМС (ИЭР) m/z: 371,0 $[M+H]^+$.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,12 (с, 1H), 8,34 (д, *J*=1,9 Гц, 1H), 8,09 (д, *J*=8,5 Гц, 1H),7,95 (д, *J*=9,7 Гц, 1H), 7,75 (дд, *J*=8,5, 2,3 Гц, 1H), 7,44-7,25 (м, 4H), 7,15-6,82(т, *J*=56,0 Гц, 1H), 7,10 (д, *J*=9,6Гц, 1H), 4,05 (с, 2H), 3,79 (с, 3H).
562	ЖХМС (ИЭР) m/z: 388,9 $[M+H]^+$.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,15 (с, 1H), 8,37 (д, *J*=1,9 Гц, 1H), 8,10 (д, *J*=8,5 Гц, 1H), 7,95 (д, *J*=9,7 Гц, 1H), 7,83-7,75 (м, 1H), 7,36 (д, *J*=12,8 Гц, 2H), 7,28 (д, *J*=8,8 Гц, 1H), 7,16-6,88 (м, 2H), 4,06 (с, 2H), 3,79 (с, 3H).
563	ЖХМС (ИЭР) m/z: 351,0 $[M+H]^+$.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,29 (с, 1H), 8,94 (д, *J*=5,0 Гц, 1H), 8,53 (с, 1H), 8,37 (д, *J*=2,1 Гц, 1H), 8,20 (дд, *J*=5,1, 1,7 Гц, 1H), 8,11 (д, *J*=8,5 Гц, 1H), 7,76 (дд, *J*=8,5, 2,4 Гц, 1H), 7,47-7,28 (м, 2H), 7,13 (с, 1H), 3,98 (с, 2H).
564	ЖХМС (ИЭР) m/z: 364,1 $[M+H]^+$.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,13 (с, 1H), 8,35 (с, 1H), 8,08 (д, *J*=8,5 Гц, 1H), 7,95 (д, *J*=9,6 Гц, 1H), 7,89 (д, *J*=4,7 Гц, 1H), 7,76 (д, *J*=8,2 Гц, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,47 (т, *J*=9,0 Гц, 1H), 7,08 (д, *J*=9,6 Гц, 1H), 4,02 (с, 2H), 3,79 (с, 3H).
565	ЖХМС (ИЭР) m/z: 356,1 $[M+H]^+$.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,54 (с, 1H), 8,67 (д, *J*=2,6 Гц, 1H), 8,29 (д, *J*=2,0 Гц, 1H), 8,06 (д, *J*=8,5 Гц, 1H), 7,98 (дд, *J*=9,5, 2,7 Гц, 1H), 7,67 (дд, *J*=8,6, 2,2 Гц, 1H), 7,25 (ддд, *J*=14,1, 7,1, 3,9 Гц, 2H), 7,14 (тд, *J*=8,2, 4,5 Гц, 1H), 6,43 (д, *J*=9,5 Гц, 1H), 3,97 (с, 2H), 3,50 (с, 3H).
566	ЖХМС (ИЭР) m/z: 356,1 $[M+H]^+$.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,55 (с, 1H), 8,66 (д, *J*=2,6 Гц, 1H), 8,24 (д, *J*=1,9 Гц, 1H), 8,05 (д, *J*=8,6 Гц, 1H), 7,97 (дд, *J*=9,5, 2,7 Гц, 1H), 7,60 (дд, *J*=8,5, 2,2 Гц, 1H), 7,38 (т, *J*=8,3 Гц, 1H), 7,13 (т, *J*=7,9 Гц, 2H), 6,42 (д, *J*=9,5 Гц, 1H), 3,99 (с, 2H), 3,49 (с, 3H).

567	ЖХМС (ИЭР) m/z: 365,1 $[M+H]^+$.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,48 (с, 1H), 8,77-8,78 (д, J=4,4 Гц, 1H), 8,72 (с, 1H), 8,62 (с, 1H), 8,50-8,51 (д, J=5,2 Гц, 1H), 8,15-8,17 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,96-7,99 (м, 1H), 7,52-7,54 (м, 1H), 7,34-7,40 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,15-7,21(м, 2H), 7,06-7,09(м, 2H), 4,15 (с, 2H), 2,81-2,82 (д, J=4,8 Гц, 3H).
568	ЖХМС (ИЭР) m/z: 353,1 $[M+H]^+$.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,45(с, 1H), 9,17(с, 2H), 8,34(д, J=1,6 Гц, 1H), 8,19(д, J=8,4 Гц, 1H), 7,78(дд, J_1= 2,0 Гц, J_2= 8,4 Гц, 1H), 7,40-7,33(м, 2H), 7,14-7,11(м, 1H), 6,87(дд, J_1= 11,2 Гц, J_2= 17,6 Гц, 1H), 6,31(д, J=18,0 Гц, 1H), 5,68(д, J=11,2 Гц, 1H), 3,97(с, 2H);
569	ЖХМС (ИЭР) m/z: 336,2 $[M+H]^+$.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,56 (с, 1H), 8,80 (с, 1H), 8,37 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,23-8,03 (м, 2H), 7,80 (дд, J=9,7, 2,8 Гц, 1H), 7,32 (дд, J=8,6, 7,4 Гц, 2H), 7,19-6,90 (м, 3H), 6,43 (д, J=9,7 Гц, 1H), 5,27 (д, J=17,1 Гц, 2H), 3,45 (с, 3H).
570	ЖХМС (ИЭР) m/z: 366,0 $[M+H]^+$.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,33 (с, 1H), 8,90 (д, J=5,0 Гц, 1H), 8,54 (д, J=0,8Гц, 1H), 8,37 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,16 (дд, J=5,0, 1,7 Гц, 1H), 8,12 (д, J=8,5 Гц, 1H),7,76 (дд, J=8,5, 2,3 Гц, 1H), 7,36 (тд, J=8,0, 6,4 Гц, 1H), 7,18-7,09 (м, 2H), 7,04 (тд, J=8,4, 2,1 Гц, 1H), 4,00 (с, 2H), 3,93 (с, 3H).
571	ЖХМС (ИЭР) m/z: 391,0 $[M+H]^+$.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,15 (с, 1H), 8,30 (с, 1H), 8,08 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,95 (д, J=9,7 Гц, 1H), 7,69 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,47 (дд, J=17,8, 8,8 Гц, 1H), 7,30 (дд, J=8,5, 4,2 Гц, 1H), 7,08 (д, J=9,7 Гц, 1H), 4,11 (с, 2H), 3,79 (с, 3H).
572	ЖХМС (ИЭР) m/z: 390,0 $[M+H]^+$.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,55 (с, 1H), 8,67 (д, J=2,6 Гц, 1H), 8,27 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,06 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,98 (дд, J=9,5, 2,7 Гц, 1H), 7,63 (дд, J=8,6, 2,4 Гц, 1H), 7,47 (дд, J=18,3, 8,5 Гц, 1H), 7,33-7,23 (м, 1H), 6,43 (д, J=9,5 Гц, 1H), 4,09 (с, 2H), 3,50 (с, 3H).
573	ЖХМС (ИЭР) m/z: 359,2 $[M+H]^+$.	^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,34 (с, 1H), 8,31 (д, J=2,9 Гц, 1H), 8,22 (дд, J=9,1, 1,6 Гц, 1H), 7,97 (дд, J=9,7, 1,5 Гц, 1H), 7,75 (дт, J=9,0, 2,2 Гц, 1H), 7,17-6,93 (м, 2H), 6,83 (дт, J=8,6, 2,0 Гц, 2H), 3,80 (с, 3H);

574	ЖХМС (ИЭР) m/z: 381,1 $[M+H]^+$.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,56 (с, 1H), 8,68 (с, 1H), 8,34 (с, 1H), 8,06 (д, *J*=8,5 Гц, 1H), 7,98 (дд, *J*=9,5, 2,4 Гц, 1H), 7,90-7,80 (м, 1H), 7,73 (м, 2H), 6,43 (д, *J*=9,5 Гц, 1H), 3,99 (с, 2H), 3,50 (с, 3H).
575	ЖХМС (ИЭР) m/z: 389,0 $[M+H]^+$.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,34 (д, *J*=2,0 Гц, 1H), 8,09 (д, *J*=8,5 Гц, 1H), 7,95 (д, *J*=9,7 Гц, 1H), 7,75 (дд, *J*=8,5, 2,4 Гц, 1H), 7,52 (дд, *J*=11,6, 6,0 Гц, 2H), 7,33 (д, *J*=11,9 Гц, 1H),7,18 (т, *J*=56,0 Гц, 1H),7,08 (д, *J*=9,7 Гц, 1H), 4,03 (с, 2H), 3,79 (с, 3H).
576	ЖХМС (ИЭР) m/z: 351,9 $[M+H]^+$.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,79 (с, 1H), 8,63 (д, *J*=8,7 Гц, 1H), 8,56 (д, *J*=8,7 Гц, 1H), 8,39 (с, 1H), 8,14 (д, *J*=8,5 Гц, 1H), 7,81 (дд, *J*=8,5, 2,3 Гц, 1H), 7,37 (м, 2H), 7,14 (с, 1H), 3,99 (с, 2H).
577	ЖХМС (ИЭР) m/z: 374,9 $[M+H]^+$.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,66 (с, 1H), 8,29 (д, *J*=14,3 Гц, 1H), 7,90 (д, *J*=9,7 Гц, 1H), 7,79 (дд, *J*=10,6, 1,6 Гц, 1H), 7,51-7,30 (м, 2H), 7,27-7,12 (м, 1H), 7,06 (д, *J*=9,7 Гц, 1H), 4,04 (с, 2H), 3,78 (с, 3H).
578	ЖХМС (ИЭР) m/z: 365,0 $[M+H]^+$.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,30 (с, 1H), 8,88 (д, *J*=4,9 Гц, 1H), 8,81 (д, *J*=5,0 Гц, 1H), 8,48 (д, *J*=1,0 Гц, 1H), 8,36 (д, *J*=2,0 Гц, 1H), 8,14-8,06 (м, 2H), 7,75 (дд, *J*=8,6, 2,4 Гц, 1H), 7,41-7,31 (м, 1H), 7,13 (т, *J*=7,0 Гц, 2H), 7,05 (т, *J*=8,6 Гц, 1H), 4,00 (с, 2H), 2,85 (д, *J*=4,8 Гц, 3H).
579	ЖХМС (ИЭР) m/z: 333,1 $[M+H]^+$.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,24 (с, 1H), 9,31 (с, 1H), 9,20 (с, 1H), 8,83 (д, *J*=1,9 Гц, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,12 (д, *J*=8,5 Гц, 1H), 7,76 (д, *J*=8,6 Гц, 1H), 7,36 (дд, *J*=14,3, 6,5 Гц, 1H), 7,20-7,09 (м, 2H), 7,04 (т, *J*=8,6 Гц, 1H), 4,0 (с, 2H).
580	ЖХМС (ИЭР) m/z: 356,0 $[M+H]^+$.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,18 (с, 1H), 9,08 (д, *J*=11,2 Гц, 1H), 8,75 (д, *J*=11,4 Гц, 1H), 8,39 (дд, *J*=25,3, 11,2 Гц, 2H), 8,10 (дд, *J*=12,6, 8,5 Гц, 1H), 7,80 (д, *J*=9,2 Гц, 1H), 7,04 (с, 3H), 4,65 (д, *J*=12,6 Гц, 2H), 3,99 (д, *J*=12,4 Гц, 2H).
581	ЖХМС (ИЭР) m/z: 341,1 $[M+H]^+$.	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,21 (с, 1H), 9,18 (с, 2H), 8,37 (д, *J*=1,9 Гц, 1H), 8,13 (д, *J*=8,5 Гц, 1H), 7,77 (дд, *J*=8,5, 2,3 Гц, 1H), 7,06 (дд, *J*=11,5, 4,5 Гц, 3H), 4,00 (с, 2H), 2,70 (с, 3H).

582	ЖХМС (ИЭР) m/z: 370,0 $[M+H]^+$.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,63 (с, 1H), 8,64 (д, *J*=2,6 Гц, 1H), 8,31 (д, *J*=1,9 Гц, 1H), 8,06 (д, *J*=8,5 Гц, 1H), 7,94 (дд, *J*=9,5, 2,7 Гц, 1H), 7,69 (дд, *J*=8,6, 2,4 Гц, 1H), 7,44-7,30 (м, 2H), 7,19-7,00 (м, 1H), 6,43 (д, *J*=9,5 Гц, 1H), 3,97 (дд, *J*=13,4, 6,2 Гц, 4H), 1,27 (т, *J*=7,1 Гц, 3H).
583	ЖХМС (ИЭР) m/z: 370,0 $[M+H]^+$.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,64 (с, 1H), 8,65 (д, *J*=2,6 Гц, 1H), 8,33 (д, *J*=2,0 Гц, 1H), 8,07 (д, *J*=8,6 Гц, 1H), 7,94 (дд, *J*=9,5, 2,7 Гц, 1H), 7,72 (дд, *J*=8,6, 2,4 Гц, 1H), 7,06 (дд, *J*=12,9, 4,5 Гц, 3H), 6,43 (д, *J*=9,5 Гц, 1H), 4,05-3,91 (м, 4H), 1,28 (т, *J*=7,1 Гц, 3H).
584	ЖХМС (ИЭР) m/z: 337,3 $[M+H]^+$.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,23 (с, 1H), 8,48 (т, J=9,8 Гц, 1H), 8,19 (д, J=8,6 Гц, 1H), 8,08-7,85 (м, 2H), 7,45-7,20 (м, 2H), 7,14-6,88 (м, 4H), 5,12 (с, 2H), 3,80 (с, 3H).
585	ЖХМС (ИЭР) m/z: 361,0 $[M+H]^+$.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,61 (с, 1H), 8,37 (дд, *J*=5,5, 3,3 Гц, 2H), 8,20 (д, *J*=8,9 Гц, 1H), 8,14 (д, *J*=8,5 Гц, 1H), 7,79 (дд, *J*=8,5, 2,3 Гц, 1H), 7,38 (ддт, *J*=14,0, 11,0, 5,3 Гц, 2H), 7,17-7,08 (м, 1H), 3,98 (с, 2H).
586	ЖХМС (ИЭР) m/z: 359,2 [M+H]+.	^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,34 (с, 1H), 8,37-8,30 (м, 1H), 8,30-8,16 (м, 1H), 7,96 (д, *J*=9,7 Гц, 1H), 7,74 (дд, *J*=9,0, 3,0 Гц, 1H), 7,24 (дт, *J*=8,7, 2,1 Гц, 1H), 7,09 (д, *J*=9,7 Гц, 1H), 6,99 (дт, *J*=8,5, 2,3 Гц, 2H), 3,80 (с, 3H);
587	ЖХМС (ИЭР) m/z: 358,2 [M+H]+.	^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,66 (с, 1H), 8,67 (д, *J*=2,7 Гц, 1H), 8,27-8,11 (м, 2H), 7,99 (дд, *J*=9,6, 2,7 Гц, 1H), 7,60 (дд, *J*=9,0, 3,0 Гц, 1H), 7,47 (дт, *J*=10,5, 9,2 Гц, 1H), 7,28 (ддд, *J*=11,8, 6,8, 3,0 Гц, 1H), 6,90 (дтд, *J*=9,2, 3,3, 1,8 Гц, 1H), 6,44 (д, *J*=9,5 Гц, 1H), 3,50 (с, 3H);
588	ЖХМС (ИЭР) m/z: 358,3 [M+H]+.	^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,71 (с, 1H), 8,68 (д, *J*=2,7 Гц, 1H), 8,28 (дд, *J*=3,0, 0,6 Гц, 1H), 8,21 (дд, *J*=9,0, 0,7 Гц, 1H), 8,00 (дд, *J*=9,6, 2,7 Гц, 1H), 7,69 (дд, *J*=9,0, 3,0 Гц, 1H), 7,03 (тт, *J*=9,4, 2,3 Гц, 1H), 6,87-6,75 (м, 2H), 6,44 (д, *J*=9,5 Гц, 1H), 3,57 (с, 3H), 3,50 (с, 3H).

589	ЖХМС (ИЭР) m/z: 374,1 $[M+H]^+$.	^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,71 (с, 1H), 8,68 (д, *J*=2,6 Гц, 1H), 8,28 (дд, *J*=3,0, 0,7 Гц, 1H), 8,21 (дд, *J*=9,1, 0,7 Гц, 1H), 8,00 (дд, *J*=9,5, 2,7 Гц, 1H), 7,69 (дд, *J*=9,1, 3,0 Гц, 1H), 7,22 (дт, *J*=8,7, 2,1 Гц, 1H), 7,04-6,90 (м, 2H), 6,44 (д, *J*=9,5 Гц, 1H), 3,50 (с, 3H);
590	ЖХМС (ИЭР) m/z: 357,1 $[M+H]^+$.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,16 (с, 1H), 8,55 (д, *J*=6,5 Гц, 1H), 8,38 (д, *J*=1,9 Гц, 1H), 8,12 (д, *J*=8,5 Гц, 1H), 7,81 (дд, *J*=8,5, 2,3 Гц, 1H), 7,16-6,93 (м, 4H), 4,00 (с, 2H), 3,54 (с, 3H).
591	ЖХМС (ИЭР) m/z: 352,1 $[M+H]^+$.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,49(с, 1H), 9,43(д, *J*=1,6 Гц, 1H), 9,39(д, *J*=1,6 Гц, 1H), 8,36(д, *J*=2,0 Гц, 1H), 8,13(д, J=8,8 Гц, 1H), 7,80(дд, J_1= 2,4 Гц, J_2= 8,4 Гц, 1H), 7,41-7,33(м, 2H), 7,14-7,11(м, 1H), 3,98(с, 2H);
592	ЖХМС (ИЭР) m/z: 361,1 $[M+H]^+$.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,20 (с, 1H), 9,15 (д, *J*=1,8 Гц, 1H), 8,92 (д, *J*=4,8 Гц, 1H), 8,50 (дд, *J*=8,1, 2,1 Гц, 1H), 8,36 (д, *J*=1,9 Гц, 1H), 8,13 (дд, *J*=8,3, 2,0 Гц, 2H), 7,75 (дд, *J*=8,5, 2,3 Гц, 1H), 7,43-7,14 (м, 4H), 3,99 (с, 2H), 2,85 (д, *J*=4,8 Гц, 3H).
593	ЖХМС (ИЭР) m/z: 383,1 $[M+H]^+$.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,22 (с, 1H), 9,15 (с, 1H), 8,94 (д, *J*=4,7 Гц, 1H), 8,50 (д, *J*=8,1 Гц, 1H), 8,35 (с, 1H), 8,13 (д, *J*=8,0 Гц, 2H), 7,75 (д, *J*=8,5 Гц, 1H), 7,37 (дд, *J*=18,9, 8,5 Гц, 2H), 7,13 (с, 1H), 3,98 (с, 2H), 2,85 (д, *J*=4,5 Гц, 3H).
594	ЖХМС (ИЭР) m/z: 350,1 $[M+H]^+$.	^{1}H ЯМР (400 МГц, CF_3COOD) δ 9,01 (с, 1H), 8,81 (с, 1H), 8,46-8,42 (м, 2H), 7,89 (д, *J*=8,8 Гц, 1H), 7,55-7,50 (м, 2H), 7,42 (д, *J*=8,8 Гц, 1H), 4,67 (к, *J*=7,6 Гц, 2H), 4,36 (с, 2H), 1,78 (т, *J*=7,2 Гц, 3H);
595	ЖХМС (ИЭР) m/z: 348,1 $[M+H]^+$.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,20 (с, 1H), 9,18 (с, 2H), 8,39 (д, *J*=2,4 Гц, 1H), 8,13 (д, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,79 (дд, *J*=8,4, 2,4 Гц, 1H), 7,72-7,69 (м, 2H), 7,60-7,57 (м, 1H), 4,05 (с, 2H), 2,70 (с, 3H);
596	ЖХМС (ИЭР) m/z: 387,1 $[M+H]^+$.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,06 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,10 (д, *J*=8,5 Гц, 1H), 7,79 (дд, *J*=8,0, 2,1 Гц, 1H), 7,26 (с, 1H), 7,06-7,03 (м, 3H), 3,99 (с, 2H), 3,93 (с, 3H), 3,78 (с, 3H).

597	ЖХМС (ИЭР) m/z: 369,1 $[M+H]^+$.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6)δ 10,11 (с, 1H), 8,32 (д, *J*=2,1 Гц, 1H), 8,08 (д, *J*=8,5 Гц, 1H), 7,95 (д, *J*=9,7 Гц, 1H), 7,74 (дд, *J*=8,5, 2,3 Гц, 1H), 7,23-7,00 (м, 3H), 6,83-6,77 (м, 1H), 3,95 (д, *J*=10,9 Гц, 2H), 3,81 (с, 3H), 3,79 (с, 3H).
598	ЖХМС (ИЭР) m/z: 375,2 $[M+H]^+$.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,82 (с, 1H), 8,45 (с, 1H), 8,14 (д, J=8,5 Гц, 1H), 8,02-7,77 (м, 1H), 7,37 (дд, J=19,7, 9,6 Гц, 1H), 7,20 (ддд, J=12,5, 6,9, 3,0 Гц, 1H), 6,88 (д, J=9,0 Гц, 1H), 5,10 (с, 2H), 3,37 (с, 3H), 2,86 (т, J=8,4 Гц, 2H), 2,54 (д, J=8,5 Гц, 2H).
599	ЖХМС (ИЭР) m/z: 355,3 $[M+H]^+$.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6)) δ 10,23 (с, 1H), 8,48 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,19 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,97 (дд, J=9,1, 3,3 Гц, 2H), 7,35-6,85 (м, 5H), 5,10 (с, 2H), 3,80 (с, 3H).
600	ЖХМС (ИЭР) m/z: 336,2 $[M+H]^+$.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,64 (с, 1H), 8,69 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,47 (с, 1H), 8,16 (д, J=8,6 Гц, 1H), 8,06-7,79 (м, 2H), 7,31 (т, J=7,8 Гц, 2H), 7,16-6,89 (м, 3H), 6,44 (д, J=9,5 Гц, 1H), 5,11 (с, 2H), 3,51 (с, 3H).
601	ЖХМС (ИЭР) m/z: 394,0 $[M+H]^+$.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,23 (с, 1H), 8,92 (д, *J*=2,1 Гц, 1H), 8,66 (д, *J*=2,1 Гц, 1H), 8,38 (д, *J*=1,9 Гц, 1H), 8,11 (д, *J*=8,5 Гц, 1H), 7,77 (дд, *J*=8,5, 2,3 Гц, 1H), 7,22-6,86 (м, 3H), 4,00 (с, 2H).
602	ЖХМС (ИЭР) m/z: 361,0/363,0 $[M+H]^+$.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,28(с, 1H), 9,14(с, 1H), 8,97(с, 1H), 8,35(с, 1H), 8,14(д, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,79(д, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,40-7,32(м, 2H), 7,13(шир. с, 1H), 3,97(с, 2H);
603	ЖХМС (ИЭР) m/z: 357,1 $[M+H]^+$.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,48(с, 1H), 8,96(с, 2H), 8,33(д, *J*=1,6 Гц, 1H), 8,18(д, J=8,4 Гц, 1H), 7,78(дд, J_1= 2,0 Гц, J_2= 8,4 Гц, 1H), 7,40-7,32(м, 2H), 7,13-7,10(м, 1H), 5,63 (шир. с, 1H), 4,68(с, 2H), 3,97(с, 2H);
604	ЖХМС (ИЭР) m/z: 371,1 $[M+H]^+$.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,47(с, 1H), 9,00(с, 2H), 8,33(д, *J*=2,0 Гц, 1H), 8,18(д, J=8,8 Гц, 1H), 7,78(дд, J_1= 2,0 Гц, J_2= 8,4 Гц, 1H), 7,40-7,32(м, 2H), 7,13-7,10(м, 1H), 5,66 (д, *J*=4,4 Гц, 1H), 4,96-4,93(м, 1H), 1,44 (д, *J*=6,4 Гц, 3H), 3,97(с, 2H);

605	ЖХМС (ИЭР) m/z: 384,0/386,0 $[M+H]^+$.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,99(с, 1H), 9,05(д, J=2,0 Гц, 1H), 8,33(дд, J_1= 2,0 Гц, J_2= 8,4 Гц, 2H), 8,12(д, J=8,4 Гц, 1H), 7,73(дд, J_1= 2,4 Гц, J_2= 8,4 Гц, 1H), 7,60(д, J=8,0 Гц, 1H), 7,36-7,32(м, 2H), 7,28-7,23(м, 2H), 5,57(д, J=4,4 Гц, 1H), 4,77 (м, 1H), 4,66-4,64 (м, 1H), 3,98(с, 2H), 3,73-3,70 (м, 1H), 3,54-3,50 (м, 1H);
606	ЖХМС (ИЭР) m/z: 362,1 $[M+H]^+$.	^{1}H ЯМР (500 МГц, ТФУ) δ 9,15 (с, 1H), 9,04 (с, 1H), 8,99 (д, J=9,0 Гц, 1H), 8,62 (д, J=8,9 Гц, 1H), 8,04 (с, 1H), 8,00 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,90 (д, J=8,7 Гц, 1H), 4,87 (с, 2H), 3,68 (с, 3H), 3,61 (с, 3H).
607	ЖХМС (ИЭР) m/z: 375,2 $[M+H]^+$.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,83 (с, 1H), 8,45 (с, 1H), 8,14 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,95 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,31 (дт, J=8,8, 7,4 Гц, 2H), 7,04 (с, 1H), 5,16 (с, 2H), 3,37 (с, 3H), 2,86 (т, J=8,5 Гц, 2H), 2,54 (д, J=8,5 Гц, 2H).
608	ЖХМС (ИЭР) m/z: 385,0 $[M+H]^+$.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,37 (с, 1H), 9,15 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,76 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,39 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,12 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,79 (дд, J=8,5, 2,3 Гц, 1H), 7,20-6,98 (м, 3H), 4,01 (с, 2H).
609	ЖХМС (ИЭР) m/z: 378,1 $[M+H]^+$.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,05 (с, 1H), 8,36 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,09 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,79 (дд, J=8,0, 2,3 Гц, 1H), 7,70-7,68 (м, 2H), 7,58 (д, J=9,9 Гц, 1H), 4,05 (с, 2H), 3,79 (с, 3H), 2,17 (с, 3H).
610	ЖХМС (ИЭР) m/z: 378,1 $[M+H]^+$.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,04 (с, 1H), 8,34 (с, 1H), 8,08 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,88-7,85 (м, 2H), 7,76 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,69 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,47 (т, J=8,0 Гц, 1H), 4,02 (с, 2H), 3,79 (с, 3H), 2,17 (с, 3H).
611	ЖХМС (ИЭР) m/z: 359,9 $[M+H]^+$.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,56 (с, 1H), 8,66 (с, 1H), 8,30-8,40 (м, 2H), 8,09-8,16 (м, 1H), 7,70-7,81 (м, 1H), 7,30-7,41 (м, 1H), 7,00-7,18 (м, 3H), 3,99 (с, 2H).
612	ЖХМС (ИЭР) m/z: 376,0 $[M+H]^+$.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,44 (с, 1H), 9,41 (д, J=2,0 Гц, 1H), 9,08 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,41 (т, J=14,1 Гц, 1H), 8,13 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,80 (дд, J=8,6, 2,3 Гц, 1H), 7,20-7,00 (м, 3H), 4,01 (с, 2H).

613	ЖХМС (ИЭР) m/z: 351,1 $[M+H]^+$.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,54 (с, 1H), 8,67 (д, *J*=2,6 Гц, 1H), 8,31 (д, *J*=2,0 Гц, 1H), 8,14-8,03 (м, 2H), 7,98 (дд, *J*=9,5, 2,6 Гц, 1H), 7,69 (дд, *J*=8,5, 2,3 Гц, 1H), 6,96-6,84 (м, 1H), 6,71 (с, 1H), 6,43 (д, *J*=9,5 Гц, 1H), 3,92 (с, 2H), 3,82 (с, 3H), 3,50 (с, 3H).
614	ЖХМС (ИЭР) m/z: 364,0 $[M+H]^+$.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,16 (с, 1H), 8,33 (д, *J*=1,9 Гц, 1H), 8,10 (д, *J*=8,5 Гц, 1H), 7,95 (д, *J*=9,7 Гц, 1H), 7,89-7,80 (м, 1H), 7,74 (дд, *J*=11,2, 4,2 Гц, 2H), 7,39 (т, *J*=7,7 Гц, 1H), 7,08 (д, *J*=9,7 Гц, 1H), 4,08 (с, 2H), 3,79 (с, 3H).
615	ЖХМС (ИЭР) m/z: 371,2 $[M+H]^+$.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,24 (с, 1H), 8,51 (с, 1H), 8,20 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,98 (дд, J=12,4, 5,9 Гц, 2H), 7,45 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,39-7,25 (м, 2H), 7,09 (д, J=9,7 Гц, 1H), 6,99 (дд, J=10,6, 4,3 Гц, 1H), 5,23 (с, 2H), 3,80 (с, 3H).
616	ЖХМС (ИЭР) m/z: 365,1 $[M+H]^+$.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,25 (с, 1H), 9,05 (с, 1H), 8,47 (с, 1H), 8,37 (с, 1H),8,24-8,03 (м, 1H), 7,78 (д, *J*=8,5 Гц, 1H), 7,06 (дд, *J*=14,7, 8,8 Гц, 3H), 4,27-3,81 (м, 2H), 2,57 (с, 3H).
617	ЖХМС (ИЭР) m/z: 379,0/381,0 $[M+H]^+$.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,55(с, 1H), 8,67(д, *J*=2,8 Гц, 1H), 8,32(д, *J*=2,0 Гц, 1H), 8,06(д, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,97(дд, J_1= 2,8 Гц, J_2= 9,6 Гц, 1H), 7,94(д, *J*=2,0 Гц, 1H), 7,72-7,62(м, 3H), 8,42(д, *J*=9,6 Гц, 1H), 4,00 (с, 2H), 3,49(с, 3H), ;
618	ЖХМС (ИЭР) m/z: 379,0/381,0 $[M+H]^+$.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,56(с, 1H), 8,67(д, *J*=2,4 Гц, 1H), 8,35(д, *J*=2,0 Гц, 1H), 8,06(д, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,97(дд, J_1= 2,4 Гц, J_2= 9,6 Гц, 1H), 7,90(т, *J*=1,6 Гц, 1H), 7,80(т, *J*=1,6 Гц, 1H), 7,77-7,72(м, 2H), 6,43(д, *J*=9,6 Гц, 1H), 4,01 (с, 2H), 3,49(с, 3H);
619	ЖХМС (ИЭР) m/z: 374,1 $[M+H]^+$.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,07 (с, 1H), 8,80 (д, *J*=1,9 Гц, 1H), 8,36 (с, 2H), 8,12 (д, *J*=8,5 Гц, 1H), 7,76 (дд, *J*=8,5, 2,2 Гц, 1H), 7,22-6,96 (м, 3H), 4,00 (с, 2H), 2,41 (с, 3H).
620	ЖХМС (ИЭР) m/z: 363,0 $[M+H]^+$.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,94 (с, 1H), 8,38 (д, *J*=2,0 Гц, 1H), 8,06 (д, *J*=8,5 Гц, 1H), 7,81 (д, *J*=7,0 Гц, 1H), 7,77 (дд, *J*=8,5, 2,3 Гц, 1H), 7,74-7,64 (м, 2H), 7,58 (д, *J*=9,8 Гц, 1H), 6,94 (д, *J*=1,8 Гц, 1H), 6,61 (дд, *J*=7,0, 2,0 Гц, 1H), 4,05 (с, 2H), 3,46 (с, 3H).

621	ЖХМС (ИЭР) m/z: 327,2 $[M+H]^+$.	1H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-*d*) δ 9,68 (дд, *J*=2,4, 1,2 Гц, 1H), 9,48 (дд, *J*=5,3, 1,3 Гц, 1H), 8,70 (с, 1H), 8,30 (д, *J*=8,5 Гц, 1H), 8,19 (д, *J*=2,3 Гц, 1H), 7,93 (дд, *J*=5,3, 2,4 Гц, 1H), 7,61 (дд, *J*=8,5, 2,4 Гц, 1H), 7,24-6,80 (м, 2H), 3,96 (с, 2H).
622	ЖХМС (ИЭР) m/z: 327,2 $[M+H]^+$.	1H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-d) δ 9,68 (дд, J=2,4, 1,2 Гц, 1H), 9,48 (дд, J=5,3, 1,2 Гц, 1H), 8,66 (с, 1H), 8,31 (д, J=8,5 Гц, 1H), 8,24-8,14 (м, 1H), 7,93 (дд, J=5,3, 2,4 Гц, 1H), 7,62 (дд, J=8,6, 2,4 Гц, 1H), 6,70 (ддт, J=10,1, 4,5, 2,3 Гц, 3H), 3,98 (с, 2H).
623	ЖХМС (ИЭР) m/z: 352,1 $[M+H]^+$.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,46 (с, 1H), 8,55 (д, *J*=2,5 Гц, 1H), 8,30 (д, *J*=2,1 Гц, 1H), 8,06 (д, *J*=8,5 Гц, 1H), 7,93-7,88 (м, 1H), 7,69 (дд, *J*=8,6, 2,4 Гц, 1H), 7,30-7,36 (м, 1H), 7,10-7,16 (м, 2H), 6,95-7,08 (м, 1H), 3,97 (с, 2H), 3,51 (с, 3H), 2,05 (с, 3H).
624	ЖХМС (ИЭР) m/z: 353,1 $[M+H]^+$.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,33 (д, *J*=2,0 Гц, 1H), 8,21-8,14 (м, 2H), 7,75 (дд, *J*=8,5, 2,3 Гц, 1H), 7,35 (тд, *J*=8,0, 6,3 Гц, 1H), 7,15-7,08 (м, 2H), 7,03 (тд, *J*=8,4, 2,3 Гц, 1H), 3,98 (с, 2H), 3,78 (с, 3H), 2,40 (с, 3H).
625	ЖХМС (ИЭР) m/z: 357,0 $[M+H]^+$.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,15 (с, 1H), 8,29 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,08 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,95 (д, J=9,7 Гц, 1H), 7,70 (дд, J=8,5, 2,2 Гц, 1H), 7,41 (дд, J=15,4, 8,7 Гц, 1H), 7,29-7,19 (м, 1H), 7,06 (дд, J=13,5, 6,1 Гц, 2H), 3,98 (с, 2H), 3,79 (с, 3H).
626	ЖХМС (ИЭР) m/z: 380,0/382,0 $[M+H]^+$.	^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,47(с, 1H), 8,30(д, *J*=8,8 Гц, 1H), 8,20(с, 1H), 8,05(д, *J*=9,6 Гц, 1H), 7,55-7,52(м, 2H), 7,40(с, 1H), 7,36(с, 1H), 7,04(д, *J*=10,0 Гц, 1H), 3,99 (с, 2H), 3,89(с, 3H);
627	ЖХМС (ИЭР) m/z: 334,0 $[M+H]^+$.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,95 (с, 1H), 9,29-9,16 (м, 2H), 8,72 (д, *J*=1,7 Гц, 1H), 8,14 (д, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,97 (дд, *J*=8,0, 2,1 Гц, 1H), 7,45-7,32 (м, 1H), 7,25-7,13 (м, 2H), 7,09-7,04 (м, 1H), 4,15 (с, 2H).
628	ЖХМС (ИЭР) m/z: 363,1 $[M+H]^+$.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,08 (с, 1H), 9,01 (д, *J*=2,1 Гц, 1H), 8,69 (д, *J*=1,9 Гц, 1H), 8,38 (д, *J*=2,0 Гц, 1H), 8,26 (д, *J*=2,0 Гц, 1H), 8,13 (д, *J*=8,5 Гц, 1H), 7,78 (дд, *J*=8,6, 2,4 Гц, 1H), 7,74-7,66 (м, 2H), 7,62-7,55 (м, 1H), 5,49 (с, 1H), 4,62 (с, 2H), 4,05 (с, 2H).

629	ЖХМС (ИЭР) m/z: 351,1 $[M+H]^+$.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,32(с, 1H), 9,22(д, J=1,6 Гц, 1H), 8,53(дд, J_1= 2,4 Гц, J_2= 8,4 Гц, 1H), 8,34(д, J=1,6 Гц, 1H), 8,20(д, J=8,0 Гц, 1H), 8,12(д, J=8,4 Гц, 1H), 7,73(дд, J_1= 2,4 Гц, J_2= 8,4 Гц, 1H), 7,28-7,21(м, 2H), 7,15-7,12(м, 1H), 3,99(с, 2H);
630	ЖХМС (ИЭР) m/z: 356,1 $[M+H]^+$.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,95 (с, 1H), 8,32 (д, J=1,5 Гц, 1H), 8,05 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,81 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,70 (дд, J=8,5, 2,0 Гц, 1H), 7,35-7,19 (м, 2H), 7,14 (дд, J=7,8, 3,8 Гц, 1H), 6,94 (д, J=1,5 Гц, 1H), 6,61 (дд, J=7,0, 1,8 Гц, 1H), 3,99 (с, 2H), 3,46 (с, 3H).
631	ЖХМС (ИЭР) m/z: 389,0 $[M+H]^+$.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,72 (с, 1H), 8,91 (д, J=6,0 Гц, 2H), 8,70 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,12 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,96 (дд, J=8,0, 2,1 Гц, 1H), 7,46-7,34 (м, 1H), 7,25-7,12 (м, 2H), 7,09-7,04 (м, 1H), 4,14 (с, 2H).
632	ЖХМС (ИЭР) m/z: 393,9 $[M+H]^+$.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,90 (с, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,33 (д, J=1,5 Гц, 1H), 8,09 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,75 (дд, J=8,5, 1,9 Гц, 1H), 7,35 (дд, J=14,4, 7,9 Гц, 1H), 7,12 (т, J=7,4 Гц, 2H), 7,04 (дд, J=11,9, 5,3 Гц, 1H), 3,98 (с, 2H).
633	ЖХМС (ИЭР) m/z: 314,1 $[M+H]^+$.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,90 (с, 1H), 9,28 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,61 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,32 (с, 1H), 8,14 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,76 (дд, J=8,4, 1,9 Гц, 1H), 7,35 (дд, J=14,3, 7,9 Гц, 1H), 7,23-7,08 (м, 2H), 7,04 (т, J=7,6 Гц, 1H), 3,98 (с, 2H).
634	ЖХМС (ИЭР) m/z: 373,0 $[M+H]^+$.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,28 (с, 1H), 9,14 (д, J=1,2 Гц, 1H), 8,97 (д, J=1,2 Гц, 1H), 8,35 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,14 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,79 (дд, J=8,4, 2,2 Гц, 1H), 7,20-7,03 (м, 2H), 6,86-6,71 (м, 1H), 3,95 (с, 2H), 3,82 (с, 3H).
635	ЖХМС (ИЭР) m/z: 361,0 $[M+H]^+$.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,30 (с, 1H), 9,15 (д, J=1,2 Гц, 1H), 8,97 (д, J=1,2 Гц, 1H), 8,38 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,16 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,82 (дд, J=8,4, 2,4 Гц, 1H), 7,16-6,97 (м, 3H), 4,00 (с, 2H).
636	ЖХМС (ИЭР) m/z: 351,1 $[M+H]^+$.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,87 (с, 1H), 9,03 (с, 1H), 8,67 (д, J=10,1 Гц, 1H), 8,34 (с, 1H), 8,12 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,78 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,35 (дд, J=14,4, 7,9 Гц, 1H), 7,19-6,96 (м, 3H), 3,99 (с, 2H).

637	ЖХМС (ИЭР) m/z: 326,1 $[M+H]^+$.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,05 (с, 1H), 9,06 (д, *J*=1,9 Гц, 1H), 8,36 (дд, *J*=8,2, 2,3 Гц, 1H), 8,27 (д, *J*=2,2 Гц, 1H), 8,17 (д, *J*=8,6 Гц, 1H), 7,74 (дд, *J*=8,6, 2,3 Гц, 1H), 7,59 (д, *J*=8,2 Гц, 1H), 6,32 (с, 1H), 5,61 (с, 1H), 4,64 (с, 2H), 3,69 (т, *J*=5,4 Гц, 2H), 3,60 (т, *J*=5,5 Гц, 2H), 2,47 (т, *J*=5,4 Гц, 2H), 2,36 (т, *J*=5,0 Гц, 2H).
638	ЖХМС (ИЭР) m/z: 364,1 $[M+H]^+$.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,48 (с, 1H), 9,44 (д, *J*=1,2 Гц, 1H), 9,39 (д, *J*=1,2 Гц, 1H), 8,37 (д, *J*=1,8 Гц, 1H), 8,14 (д, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,80 (дд, *J*=8,5, 2,2 Гц, 1H), 7,12 (м, 2H), 6,80 (м, 1H), 3,95 (с, 2H), 3,82 (с, 3H).
639	ЖХМС (ИЭР) m/z: 352,0 $[M+H]^+$.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,50 (с, 1H), 9,44 (с, 1H), 9,39 (с, 1H), 8,39 (с, 1H), 8,15 (д, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,83 (д, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,05 (д, *J*=8,6 Гц, 3H), 4,01 (с, 2H).
640	ЖХМС (ИЭР) m/z: 339,0 $[M+H]^+$.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,27 (с, 1H), 8,98 (с, 1H), 8,35 (д, *J*=1,9 Гц, 1H), 8,07 (д, *J*=8,5 Гц, 1H), 7,76 (дд, *J*=8,5, 2,2 Гц, 1H), 7,35 (дд, *J*=14,3, 8,0 Гц, 1H), 7,13 (т, *J*=7,4 Гц, 2H), 7,04 (т, *J*=8,6 Гц, 1H), 3,99 (с, 2H).
641	ЖХМС (ИЭР) m/z: 364,0 $[M+H]^+$.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ10,16 (с, 1H), 8,33 (д, *J*=2,0 Гц, 1H), 8,09 (д, *J*=8,5Гц, 1H), 7,99-7,96 (м, 1H), 7,95 (д, *J*=9,8 Гц, 1H), 7,89-7,81 (м, 1H), 7,74 (дд, *J*=8,5, 2,2 Гц, 1H), 7,50-7,39 (м, 1H), 7,08 (д, *J*=9,7 Гц, 1H), 4,05 (с, 2H), 3,79 (с, 3H).
642	ЖХМС (ИЭР) m/z: 341,1 [M+H]+.	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,41(с,1H), 8,28(д, *J*= 1,6Гц, 1H), 7,99(д, *J*= 8,8Гц, 1H),7,77(с,1H), 7,66(дд, J_1= 2,4Гц, J_2= 8,8Гц, 1H), 7,35(дд, J_1= 7,6Гц, J_2= 14,0Гц, 1H), 7,10-7,13(м, 2H), 7,01-7,06(м, 1H), 3,96(с, 2H), 3,38(с, 3H),3,22(с, 3H);.
643	ЖХМС (ИЭР) m/z: 359,0 [M+H]+.	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,41(с,1H), 8,27(д, *J*= 2,0Гц, 1H), 7,99(д, *J*= 8,4Гц, 1H),7,77(с,1H), 7,65(дд, J_1= 2,0Гц, J_2= 8,4Гц, 1H), 7,33-7,39(м, 2H), 7,09-7,12(м, 1H), 3,93(с, 2H), 3,38(с, 3H),3,22(с, 3H);
644	ЖХМС (ИЭР) m/z: 359,1 [M+H]+.	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,42(с,1H), 8,30(д, *J*= 2,0Гц, 1H), 8,00(д, *J*= 8,4Гц, 1H),7,78(с,1H), 7,69(дд, J_1= 2,0Гц, J_2= 8,4Гц, 1H), 7,03-7,10(м, 3H), 3,96(с, 2H), 3,38(с, 3H),3,22(с, 3H);

645	ЖХМС (ИЭР) m/z: 332,1 $[M+H]^+$.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,08 (с, 1H), 9,00 (с, 1H), 8,33 (д, *J*=1,9 Гц, 1H), 8,04 (д, *J*=8,5 Гц, 1H), 7,74 (дд, *J*=8,5, 2,3 Гц, 1H), 7,35 (тд, *J*=8,0, 6,4 Гц, 1H), 7,12 (дд, *J*=10,5, 4,4 Гц, 2H), 7,04 (тд, *J*=8,7, 2,4 Гц, 1H), 3,98 (с, 2H).
646	ЖХМС (ИЭР) m/z: 368,1 $[M+H]^+$.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,30 (с, 1H), 9,14 (д, *J*=1,6 Гц, 1H), 8,97 (д, *J*=1,6 Гц, 1H), 8,40 (д, *J*=2,0 Гц, 1H), 8,15 (д, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,84 (дд, *J*=8,4, 2,4 Гц, 1H), 7,70-7,72 (м, 2H), 7,58-7,61 (м, 1H), 4,01 (с, 2H).
647	ЖХМС (ИЭР) m/z: 382,0 $[M+H]^+$.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,56 (с, 1H), 8,67 (д, *J*=2,5 Гц, 1H), 8,26 (д, *J*=2,0 Гц, 1H), 8,06 (д, *J*=8,6 Гц, 1H), 7,98 (дд, *J*=9,5, 2,5 Гц, 1H), 7,73 (дд, *J*=8,7, 2,4 Гц, 1H), 7,44-7,24 (м, 2H), 7,09 (шир. с, 1H), 6,43 (д, *J*=9,5 Гц, 1H), 3,50 (с, 3H), 1,31 (с, 4H).
648	ЖХМС (ИЭР) m/z: 363,1 $[M+H]^+$.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,56 (с, 1H), 8,67 (д, *J*=2,6 Гц, 1H), 8,30 (д, *J*=2,1Гц, 1H), 8,07 (д, *J*=8,6 Гц, 1H), 8,01-7,92 (м, 2H), 7,85- 7,72 (м, 1H), 7,68 (дд, *J*=8,6, 2,3 Гц, 1H), 7,48-7,40 (м, 1H), 6,43 (д, *J*=9,5 Гц, 1H), 4,03 (с, 2H), 3,50 (с, 3H).
649	ЖХМС (ИЭР) m/z: 355,0 $[M+H]^+$.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,06 (с, 1H), 9,14 (с, 2H), 8,34 (д, *J*=2,2 Гц, 1H), 8,11 (д, *J*=8,5 Гц, 1H), 7,73 (дд, *J*=8,5, 2,3 Гц, 1H), 7,35 (дд, *J*=9,4, 6,0 Гц, 2H), 7,30-7,20 (м, 2H), 4,00 (с, 3H), 3,98 (с, 2H).
650	ЖХМС (ИЭР) m/z: 326,2 $[M+H]^+$.	1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ 11,60 (шир. с, 1H), 9,58 (с, 1H), 8,29 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,07 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,78 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,36-7,32 (м, 2H), 7,28-7,23 (м, 2H), 5,90 (с, 1H), 4,02-3,97 (м, 4H), 1,32 (т, J=7,0 Гц, 3H);
651	ЖХМС (ИЭР) m/z: 326,2 $[M+H]^+$.	1H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-d) δ 9,08-8,77 (м, 2H), 8,74 (с, 1H), 8,34 (дд, J=8,6, 0,8 Гц, 1H), 8,15 (дд, J=2,3, 0,8 Гц, 1H), 7,88-7,68 (м, 2H), 7,60 (дд, J=8,5, 2,4 Гц, 1H), 6,70 (дк, J=7,2, 3,1, 2,4 Гц, 3H), 3,96 (с, 2H).
652	ЖХМС (ИЭР) m/z: 355,0 $[M+H]^+$.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,73 (с, 1H), 9,06 (д, *J*=3,3 Гц, 1H), 8,99 (д, *J*=3,3 Гц, 1H), 8,32 (д, *J*=2,0 Гц, 1H), 8,06 (д, *J*=8,5 Гц, 1H), 7,71 (дд, *J*=8,6, 2,4 Гц, 1H), 7,39-7,31 (м, 2H), 7,27 (ддд, J=13,7, 7,8, 4,3 Гц, 2H), 3,97 (с, 2H), 3,51 (с, 3H).

653	ЖХМС (ИЭР) m/z: 383,1 $[M+H]^+$.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,15 (с, 1H), 8,29 (д, *J*=2,1 Гц, 1H), 8,08 (д, *J*=8,6 Гц, 1H), 7,95 (д, *J*=9,7 Гц, 1H), 7,79 (дд, *J*=8,6, 2,4 Гц, 1H), 7,39-7,28 (м, 2H), 7,05-7,12 (м, 2H), 3,79 (с, 3H), 1,32 (с, 4H).
654	ЖХМС (ИЭР) m/z: 359,1 $[M+H]^+$.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,50 (с, 1H), 9,42 (с, 1H), 9,40 (с, 1H), 8,39 (с, 1H), 8,14 (д, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,90 (д, *J*=5,8 Гц, 1H), 7,82 (д, *J*=8,2 Гц, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,48 (т, J=8,8 Гц, 1H), 4,04 (с, 2H).
655	ЖХМС (ИЭР) m/z: 359,1 $[M+H]^+$.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,51 (с, 1H), 9,44 (д, J=1,4 Гц, 1H), 9,40 (д, *J*=1,4 Гц, 1H), 8,41 (д, *J*=2,0 Гц, 1H), 8,15 (д, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,85 (дд, *J*=8,4, 2,4 Гц, 1H), 7,71 (дд, *J*=8,0, 2,0 Гц, 2H), 7,66-7,53 (м, 1H), 4,06 (с, 2H).
656	ЖХМС (ИЭР) m/z: 334,0 $[M+H]+$.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,41 (с, 1H), 9,64 (с, 1H), 9,47 (д, *J*=5,2 Гц, 1H), 8,41 (с, 1H), 8,14-8,12 (м, 2H), 7,81 (д, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,73-7,70 (м, 2H), 7,59 (д, *J*=9,2 Гц, 1H), 4,06 (с, 2H);
657	ЖХМС (ИЭР) m/z: 361,0 $[M+H]^+$.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,43 (с, 1H), 9,61 (с, 1H), 8,39 (с, 2H), 8,11 (д, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,80 (д, *J*=6,4 Гц, 1H), 7,10-7,04 (м, 3H), 4,01 (с, 2H).
658	ЖХМС (ИЭР) m/z: 373,0 $[M+H]^+$.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,26 (с, 1H), 8,50 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,20 (д, J=8,5 Гц, 1H), 8,05-7,87 (м, 2H), 7,09 (д, J=9,7 Гц, 1H), 6,98-6,69 (м, 3H), 5,16 (с, 2H), 3,80 (с, 3H).
659	ЖХМС (ИЭР) m/z: 377,0 $[M+H]^+$.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,30 (с, 1H), 9,15 (с, 1H), 8,97 (с, 1H), 8,38 (д, *J*=1,6 Гц, 1H), 8,16 (д, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,83 (дд, *J*=8,8, 2,0 Гц, 1H), 7,26-7,29 (м, 2H), 7,18 (д, *J*=10,0, 1H), 4,00 (с, 2H).
660	ЖХМС (ИЭР) m/z: 411,1 $[M+H]^+$.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,29 (с, 1H), 8,62 (д, *J*=2,5 Гц, 1H), 7,98 (дд, *J*=9,5, 2,6 Гц, 1H), 7,94 (д, *J*=8,8 Гц, 1H), 7,68 (д, *J*=2,8 Гц, 1H), 7,35 (т, *J*=8,2 Гц, 1H), 7,08-7,04 (м, 1H), 7,02 (дд, *J*=8,9, 2,9 Гц, 1H), 6,98 (т, *J*=2,1 Гц, 1H), 6,89 (дд, *J*=8,3, 1,9 Гц, 1H), 6,42 (д, *J*=9,5 Гц, 1H), 5,25-5,19 (м, 1H), 4,39-4,35 (м, 2H), 3,83 (дд, *J*=8,6, 3,9 Гц, 2H), 3,49 (с, 3H).

661	ЖХМС (ИЭР) m/z: 368,1 $[M+H]^+$.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,51 (с, 1H), 9,44 (д, *J*=1,4 Гц, 1H), 9,40 (д, *J*=1,4 Гц, 1H), 8,40 (д, *J*=2,0 Гц, 1H), 8,15 (д, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,84 (дд, *J*=8,4, 2,4 Гц, 1H), 7,35-7,22 (м, 2H), 7,23-7,13 (м, 1H), 4,01 (с, 2H).
662	ЖХМС (ИЭР) m/z: 352,0 $[M+H]^+$.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,50 (с, 1H), 9,88 (д, *J*=2,1 Гц, 1H), 8,82 (д, *J*=2,1 Гц, 1H), 8,40 (д, *J*=2,0 Гц, 1H), 8,13 (д, *J*=8,5 Гц, 1H), 7,81 (дд, *J*=8,5, 2,4 Гц, 1H), 7,22-6,90 (м, 3H), 4,01 (с, 2H).
663	ЖХМС (ИЭР) m/z: 372,1 $[M+H]^+$.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,26 (с, 1H), 9,04 (д, *J*=1,5 Гц, 1H), 8,47 (д, *J*=1,3 Гц, 1H), 8,40 (д, *J*=1,8 Гц, 1H), 8,13 (д, *J*=8,5 Гц, 1H), 7,80 (дд, *J*=8,5, 2,3 Гц, 1H), 7,72-7,69 (м, 2H), 7,59 (д, *J*=9,8 Гц, 1H), 4,06 (с, 2H), 2,57 (с, 3H).
664	ЖХМС (ИЭР) m/z: 372,9 $[M+H]^+$.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,25 (с, 1H), 8,49 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,19 (д, J=8,5 Гц, 1H), 8,08-7,84 (м, 2H), 7,38 (дд, J=19,8, 9,4 Гц, 1H), 7,21 (ддд, J=12,3, 6,6, 2,8 Гц, 1H), 7,09 (д, J=9,7 Гц, 1H), 6,94-6,82 (м, 1H), 5,12 (с, 2H), 3,80 (с, 3H).
665	ЖХМС (ИЭР) m/z: 381,1 $[M+H]^+$.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,09 (с, 1H), 8,80 (д, *J*=2,2 Гц, 1H), 8,37 (дд, *J*=9,5, 1,9 Гц, 2H), 8,12 (д, *J*=8,5 Гц, 1H), 7,78 (дд, *J*=8,5, 2,4 Гц, 1H), 7,70 (д, *J*=5,3 Гц, 2H), 7,59 (д, *J*=9,9 Гц, 1H), 4,05 (с, 2H), 2,41 (с, 3H).
666	ЖХМС (ИЭР) m/z: 368,1/370,0 $[M+H]^+$.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,36 (с, 1H), 9,10 (д, *J*=4,8 Гц, 1H), 8,41 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,15-8,13 (м, 2H), 7,84 (дд, J = 8,4, 2,4 Гц, 1H), 7,72-7,70 (м, 2H), 7,61-7,58 (м, 1H), 4,07 (с, 2H);
667	ЖХМС (ИЭР) m/z: 388,9 $[M+H]^+$.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,24 (с, 1H), 8,50 (с, 1H), 8,20 (д, J=8,6 Гц, 1H), 8,06-7,88 (м, 2H), 7,50 (т, J=8,9 Гц, 1H), 7,20 (дд, J=11,4, 2,7 Гц, 1H), 7,09 (д, J=9,7 Гц, 1H), 6,94 (д, J=11,4 Гц, 1H), 5,15 (с, 2H), 3,80 (с, 3H).
668	ЖХМС (ИЭР) m/z: 375,0/377,0 $[M+H]^+$.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,42(с,1H), 8,30(д, *J*= 2,4 Гц, 1H), 8,00(д, *J*= 8,4 Гц, 1H), 7,77(с,1H), 7,69(дд, J_1= 2,4 Гц, J_2= 8,4 Гц, 1H), 7,28 (дт, J_1= 2,4 Гц, J_2= 8,8 Гц, 1H), 7,24-(с, 1H), 7,18-7,15 (м, 1H), 3,96(с, 2H), 3,38(с, 3H),3,22(с, 3H);

669	ЖХМС (ИЭР) m/z: 350,1 $[M+H]^+$.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,40 (с, 1H), 9,64 (с, 1H), 9,47 (д, *J*=5,3 Гц, 1H), 8,41 (д, *J*=1,7 Гц, 1H), 8,14 (дд, *J*=8,3, 3,6 Гц, 2H), 7,90 (с, 1H), 7,80 (т, *J*=10,2 Гц, 3H), 4,05 (с, 2H).
670	ЖХМС (ИЭР) m/z: 371,2 $[M+H]^+$.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,23 (с, 1H), 8,48 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,19 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,97 (дд, J=9,1, 3,4 Гц, 2H), 7,43-7,28 (м, 2H), 7,18-6,92 (м, 3H), 5,12 (с, 2H), 3,80 (с, 3H).
671	ЖХМС (ИЭР) m/z: 396,0 $[M+H]^+$.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,27 (с, 1H), 8,51 (с, 1H), 8,21 (д, *J*=8,5 Гц, 1H), 7,98 (т, *J*=8,4 Гц, 2H), 7,68-7,53 (м, 3H), 7,09 (д, *J*=9,6 Гц, 1H), 5,23 (с, 2H), 3,80 (с, 3H).
672	ЖХМС (ИЭР) m/z: 357,1 $[M+H]^+$.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,79 (с, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,32 (с, 1H), 8,14 (д, *J*=8,4 Гц, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,78 (д, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,05 (дд, *J*=14,7, 8,8 Гц, 3H), 3,98 (с, 2H), 3,55 (с, 3H).
673	ЖХМС (ИЭР) m/z: 357,1 $[M+H]^+$.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,78 (с, 1H), 8,62 (с, 1H), 8,30 (с, 1H), 8,13 (д, *J*=8,5 Гц, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,80-7,71 (м, 1H), 7,36 (дд, *J*=19,3, 8,6 Гц, 2H), 7,12- 7,04 (м, 1H), 3,95 (с, 2H), 3,55 (с, 3H).
674	ЖХМС (ИЭР) m/z: 384,0 $[M+H]^+$.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,31 (с, 1H), 9,15 (с, 1H), 8,98 (д, *J*=1,2 Гц, 1H), 8,40 (д, *J*=1,6 Гц, 1H), 8,16 (д, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,79-7,91 (м, 4H), 4,05 (с, 2H).
675	ЖХМС (ИЭР) m/z: 383,1 $[M+H]^+$.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,87 (д, *J*=4,8 Гц, 1H), 8,82 (д, *J*=5,0 Гц, 1H), 8,50 (с, 1H), 8,21 (т, *J*=5,6 Гц, 2H), 8,10 (дд, *J*=5,0, 1,5 Гц, 1H), 7,63 (д, *J*=6,8 Гц, 1H), 7,54 (дд, *J*=9,0, 3,0 Гц, 1H), 7,39 (д, *J*=7,7 Гц, 1H), 7,27 (д, *J*=7,6 Гц, 1H), 7,18 (д, *J*=8,1 Гц, 1H), 2,86 (д, *J*=4,8 Гц, 3H).
676	ЖХМС (ИЭР) m/z: 370,1 $[M+H]^+$.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,48 (с, 1H), 8,55 (д, *J*=1,9 Гц, 1H), 8,32 (с, 1H), 8,07 (д, *J*=8,5 Гц, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,72 (дд, *J*=8,5, 1,9 Гц, 1H), 7,05 (дд, *J*=12,5, 4,6 Гц, 3H), 3,97 (с, 2H), 3,51 (с, 3H), 2,05 (с, 3H).
677	ЖХМС (ИЭР) m/z: 374,9 $[M+H]^+$.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,50 (с, 1H), 9,44 (с, 1H), 9,40 (с, 1H), 8,42 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,94-7,74 (м, 4H), 4,06 (с, 2H).

678	ЖХМС (ИЭР) m/z: 383,1 $[M+H]^+$.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ10,39 (с, 1H), 8,78 (д, *J*=4,4 Гц, 1H), 8,62 (с, 1H), 8,54 (д, *J*=2,5 Гц, 1H), 8,51 (д, *J*=5,1 Гц, 1H), 8,23 (д, *J*=8,7 Гц, 1H), 7,71 (д, *J*=7,7 Гц, 1H), 7,57-7,46 (м, 3H), 7,39 (дд, *J*=14,9, 7,2 Гц, 2H), 2,82 (д, *J*=4,4 Гц, 3H).
679	ЖХМС (ИЭР) m/z: 370,1 $[M+H]^+$.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,46 (с, 1H), 8,55 (д, *J*=2,2 Гц, 1H), 8,30 (с, 1H), 8,06 (д, *J*=8,5 Гц, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,69 (дд, *J*=8,6, 2,1 Гц, 1H), 7,37 (дд, *J*=10,6, 8,5 Гц, 2H), 7,12 (с, 1H), 3,94 (с, 2H), 3,51 (с, 3H), 2,05 (с, 3H).
680	ЖХМС (ИЭР) m/z: 391,0 $[M+H]^+$.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,17 (с, 1H), 8,33 (с, 1H), 8,09 (д, *J*=8,5 Гц, 1H), 7,95 (д, *J*=9,7 Гц, 1H), 7,73 (дд, *J*=8,0, 2,0 Гц, 1H), 7,47-7,42 (м, 1H), 7,26 (д, *J*=8,9 Гц, 1H), 7,08 (д, *J*=9,7 Гц, 1H), 4,14 (с, 2H), 3,79 (с, 3H).
681	ЖХМС (ИЭР) m/z: 383,0 $[M+H]^+$.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,58 (с, 1H), 8,41 (с, 1H), 7,93 (д, *J*=8,3 Гц, 1H), 7,80 (дд, *J*=8,5, 2,4 Гц, 1H), 7,47-7,32 (м, 2H), 7,32-7,16 (м, 2H), 4,00 (с, 2H).
682	ЖХМС (ИЭР) m/z: 401,0 $[M+H]^+$.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,82 (с, 1H), 11,36 (с, 1H), 10,35 (с, 1H), 8,36 (д, *J*=2,0 Гц, 1H), 7,94 (д, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,77 (дд, *J*=8,0, 2,3 Гц, 1H), 7,35-7,30 (м, 2H), 7,28-7,23 (м, 2H), 3,99 (с, 2H).
683	ЖХМС (ИЭР) m/z: 341,1 $[M+H]^+$.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,50 (с, 1H), 9,28 (с, 1H), 8,36 (д, *J*=2,0 Гц, 1H), 8,04 (д, *J*=8,5 Гц, 1H), 7,77 (дд, *J*=8,5, 2,3 Гц, 1H), 7,05 (дд, *J*=9,6, 4,4 Гц, 3H), 3,99 (с, 2H).

Пример 240. Стеароил-КоА-десатураза (SCD) является мишенью для соединений по данному изобретению

А. Материалы и методы: Методы установления профиля соединений

Штаммы, экспрессирующие SCD1 или SCD5 в качестве единственной десатуразы, гены SCD1 и SCD5 человека использовали для оценки ингибирования SCD1/SCD5 с использованием снижения роста в качестве суррогата ингибирования SCD. Эти дрожжевые штаммы экспрессируют SCD1 или SCD5 человека из плазмиды, содержащейся в штамме, в котором ген *OLE1* дрожжей удален.

Все эксперименты по установлению профиля соединений проводили с использованием одного и того же основного протокола. Дрожжи культивировали стандартными методами в полной синтетической среде без урацила, содержащей дрожжевое азотистое основание с добавлением 2% (масс. /об.) глюкозы (SD-Ura). Стартовые культуры высевали в 3 мл среды SD-Ura, содержащей 0,01% твина и 0,2 мМ пальмитолеиновой и олеиновой кислоты. Культуры инкубировали в течение ночи при 30°C

в шейкер-инкубаторе (225 об./мин). Насыщенные утренние культуры центрифугировали, промывали в среде SD-Ura без твина-20 и жирных кислот, а затем разбавляли 1:20 в свежей среде SD-Ura, также не содержащей твина-20 и жирных кислот. Клетки выращивали в течение 6 ч до OD_{600} (оптическая плотность) ~ 0,4-0,8 при 30°C при встряхивании.

Исходные смеси (10 мМ в 100% ДМСО) помещали в 384-луночные планшеты из полипропилена с v-образным дном и разбавляли в соответствии с указанными факторами разбавления. Введение соединения выполняли в два отдельных этапа. Сначала 15 мкл SD-Ura вносили в прозрачные 384-луночные аналитические планшеты с использованием дозатора реагентов MULTIDROP™ Combi. Затем планшеты с разбавленным исходным соединением наносили на планшеты для анализа с использованием автоматизированной рабочей станции (Perkin Elmer JANUS™), оснащенной 384-контактным инструментом, содержащим пропазованные штифты, которые доставляют 100 нл соединения. Описанные выше культуры центрифугировали и промывали средой без твина-20 или олеиновой и пальмитолеиновой кислот. Затем культуры ресуспендировали при 2-кратной концентрации OD600 0,02 (конечная OD_{600} равная 0,0,01) в SD-Ura. Затем 15 мкл разведенной культуры было внесено в закрепленную на штифте аналитический планшет, чтобы получить 30 мкл раствора 1x OD_{600} культуры (0,01) и максимальная концентрация лекарственного средства составляет 33,3 мкМ.

После доставки дрожжей аналитические планшеты инкубировали в условиях влажности при 30 °C в течение 40 ч. Рост дрожжей контролировали, считывая OD_{600} каждой лунки с помощью считывающего устройства для микропланшетов (Perkin Elmer EnVision™). Данные анализировали следующим образом. Необработанные данные были обработаны путем вычитания фона и преобразования значений в процент от необработанного состояния для этого штамма [(EXP-0,035)/(ДМСО-0,035) x 100%].

B. Результаты

Используя методы, описанные выше, было протестировано ингибирование SCD1 и SCD5 для соединений по данному изобретению. Результаты проиллюстрированы в Таблице 3.

Таблица 3. Ингибирование SCD1 и SCD5 соединениями по данному изобретению

Соединение №	**SCD1 IC50 (мкМ)**	**SCD5 IC50 (мкМ)**
1	>45,00	5,16
2	>45,00	2,65
3	0,99	0,45
4	1,73	0,58
5	3,34	1,87
6	>45,00	1,02
7	2,07	0,02

8	>45,00	4,20
9	3,04	0,56
10	9,54	0,50
11	2,74	0,08
12	1,60	0,21
13	>45,00	1,54
14	17,28	3,74
15	>45,00	0,45
16	>45,00	13,28
17	>45,00	0,77
18	8,57	1,60
19	>45,00	4,69
20	0,22	0,03
21	>45,00	1,78
22	>45,00	0,46
23	>45,00	2,49
24	10,80	0,29
25	4,03	0,53
26	>45,00	1,95
27	>45,00	0,39
28	1,95	0,02
29	11,86	0,05
30	>45,00	3,53
31	6,28	0,05
32	26,43	0,31
33	>45,00	17,98
34	>45,00	0,71
35	>45,00	0,30
36	16,89	0,38
37	10,25	0,05
38	15,66	0,89
39	>45,00	0,92
40	0,11	0,01
41	0,19	0,01

42	2,41	0,08
43	4,06	0,21
44	14,12	0,78
45	15,39	0,43
46	0,06	0,01
47	1,10	0,13
48	0,15	0,01
49	>45,00	21,22
50	1,53	0,02
51	>45,00	1,56
52	8,21	0,13
53	0,28	0,01
54	12,02	0,58
55	1,21	0,16
56	0,02	0,01
57	0,56	0,01
58	>45,00	35,65
59	0,31	0,01
60	4,38	0,65
61	7,52	0,60
62	2,34	2,06
63	0,38	0,32
64	0,56	0,06
65	1,21	0,14
66	1,44	0,01
67	0,44	0,12
68	1,65	0,26
69	>45,00	0,27
70	2,90	0,49
71	>45,00	3,91
72	4,70	0,39
73	8,08	0,17
74	0,25	0,01
75	1,49	0,01

76	0,01	0,01
77	>45,00	6,73
78	>45,00	0,64
79	5,19	0,01
80	27,88	1,57
81	>45,00	2,42
82	>45,00	0,03
83	>45,00	0,42
84	6,66	0,37
85	3,21	0,30
86	9,69	0,07
87	>45,00	0,28
88	0,65	0,02
89	0,11	0,01
90	18,02	0,62
91	0,01	0,01
92	0,11	0,02
93	0,55	0,02
94	0,03	0,01
95	>45,00	0,01
96	1,08	0,13
97	1,10	0,02
98	2,96	0,04
99	0,14	0,01
100	1,74	0,02
101	1,08	0,02
102	10,35	0,08
103	0,16	0,08
104	0,04	0,04
105	>45,00	0,83
106	>45,00	1,24
107	>45,00	1,06
108	7,61	1,40
109	0,37	0,28

110	3,94	0,22
111	0,01	0,01
112	0,01	0,01
113	0,08	0,01
114	0,05	0,01
115	>45,00	0,05
116	0,01	0,01
117	0,63	0,07
118	>45,00	0,44
119	0,01	0,01
120	>45,00	0,03
121	0,02	0,02
122	0,01	0,01
123	>45,00	8,94
124	>45,00	10,05
125	0,01	0,01
126	0,83	0,23
127	3,12	0,22
128	0,18	0,01
129	>45,00	0,05
130	>45,00	0,04
131	0,01	0,01
132	0,01	0,01
133	>45,00	0,23
134	0,09	0,01
135	14,14	0,15
136	1,26	0,49
137	0,01	0,01
138	0,55	0,08
139	4,93	0,06
140	0,29	0,01
141	>45,00	0,16
142	>45,00	0,01
143	0,51	0,37

144	0,01	0,01
145	1,71	0,10
146	0,19	0,01
147	0,31	0,04
148	0,01	0,01
149	0,23	0,01
150	0,02	0,01
151	1,34	0,08
152	>45,00	1,99
153	5,30	7,60
154	>45,00	14,64
155	24,70	7,80
156	>45,00	28,15
157	>45,00	6,65
158	10,48	6,19
159	>45,00	8,04
160	>45,00	3,07
161	>45,00	1,64
162	>45,00	1,79
163	>45,00	0,24
164	>45,00	6,22
165	14,15	3,31
166	14,73	9,36
167	25,90	0,93
168	>45,00	1,72
169	>45,00	2,48
170	>45,00	1,07
171	>45,00	0,86
172	2,29	0,37
173	1,72	0,15
174	7,56	0,08
175	>45,00	20,08
176	>45,00	2,66
177	>45,00	5,49

178	6,67	0,77
179	>45,00	1,03
180	6,02	0,91
181	>45,00	1,22
182	>45,00	13,26
183	10,67	1,41
184	>45,00	28,93
185	>45,00	8,59
186	>45,00	12,59
187	>45,00	6,51
188	4,40	0,19
189	>45,00	5,07
190	>45,00	33,00
191	>45,00	2,68
192	11,87	1,31
193	>45,00	2,29
194	>45,00	1,54
195	15,91	2,31
196	5,58	1,56
197	2,75	0,37
198	>45,00	7,18
199	>45,00	5,80
200	>45,00	0,44
201	0,59	0,19
202	0,02	0,02
203	4,24	3,72
204	>45,00	27,91
205	>45,00	29,42
206	3,36	2,51
207	0,09	0,01
208	0,13	0,05
209	1,69	2,45
210	0,38	1,31
211	14,56	2,94

212	0,15	0,04
213	0,39	0,38
214	14,54	1,75
215	1,28	4,02
216	0,01	0,02
217	3,69	2,38
218	2,73	0,36
219	1,58	1,35
220	0,66	0,52
221	>45,00	>45,00
222	7,45	2,51
223	>45,00	11,28
224	0,31	0,22
225	2,07	1,96
226	7,27	5,71
227	0,44	0,36
228	0,34	0,32
229	0,14	0,11
230	2,88	3,80
231	8,93	3,17
232	0,14	0,07
233	1,63	0,87
234	6,30	1,44
235	1,88	1,77
236	0,01	0,01
237	7,21	3,20
238	4,06	3,96
239	0,25	0,01
240	4,39	0,31
241	2,03	0,07
242	0,05	0,01
243	0,06	0,01
244	0,01	0,01
245	>45,00	>45,00

246	6,45	1,59
247	>45,00	2,02
248	0,20	0,01
249	>45,00	6,75
250	>45,00	9,75
251	>45,00	0,15
252	0,69	0,13
253	>45,00	4,75
254	>45,00	3,53
255	>45,00	4,74
256	0,75	0,04
257	>45,00	4,36
258	3,86	0,18
259	5,37	0,57
260	4,58	0,17
261	1,42	0,05
262	3,98	0,26
263	>45,00	0,17
264	>45,00	8,84
265	23,25	0,35
266	1,85	0,40
267	>45,00	10,56
268	>45,00	3,04
269	>45,00	0,03
270	>45,00	6,88
271	>45,00	14,78
272	>45,00	12,96
273	>45,00	3,25
274	>45,00	0,76
275	>45,00	3,02
276	>45,00	0,95
277	>45,00	13,40
278	39,92	2,03
279	21,48	1,96

280	0,13	0,02
281	>45,00	2,75
282	0,21	0,02
283	2,96	0,27
284	>45,00	4,52
285	9,41	1,43
286	4,00	0,24
287	0,86	0,14
288	>45,00	2,52
289	>45,00	9,20
290	0,01	0,01
291	22,53	4,91
292	2,07	0,01
293	0,08	0,04
294	>45,00	0,30
295	22,49	0,34
296	>45,00	0,86
297	>45,00	1,20
298	2,75	0,34
299	>45,00	3,79
300	>45,00	5,60
301	>45,00	5,22
302	>45,00	3,34
303	4,18	0,97
304	>45,00	2,70
305	27,05	6,94
306	3,86	2,11
307	1,17	0,57
308	22,84	3,12
309	0,54	0,05
310	0,14	0,01
311	1,02	0,01
312	1,82	0,03
313	1,86	0,02

314	0,10	0,02
315	0,01	0,01
316	0,01	0,01
317	0,98	0,10
318	0,13	0,05
319	>45,00	0,46
320	>45,00	1,58
321	0,01	0,01
322	12,65	6,07
323	10,68	0,81
324	>45,00	1,13
325	16,45	0,66
326	>45,00	4,71
327	>45,00	1,32
328	1,76	0,01
329	0,10	0,01
330	0,57	0,01
331	0,13	0,01
332	1,68	0,48
333	0,11	0,18
334	>45,00	9,39
335	15,40	0,69
336	>45,00	4,27
337	>45,00	9,87
338	>45,00	16,30
339	>45,00	17,74
340	0,09	0,12
341	>45,00	2,70
342	>45,00	20,94
343	3,14	3,42
344	>45,00	26,31
345	3,95	2,52
346	0,34	0,55
347	0,68	0,71

348	7,37	4,96
349	>45,00	32,30
350	2,60	5,42
351	>45,00	35,45
352	>45,00	35,46
353	1,94	1,36
354	6,78	0,28
355	0,54	0,16
356	0,12	0,04
357	4,06	0,05
358	6,05	0,17
359	18,66	3,27
360	32,56	6,59
361	>45,00	2,63
362	>45,00	14,53
363	3,16	0,13
364	0,71	0,02
365	25,81	4,00
366	0,02	0,02
367	25,84	2,98
368	1,37	0,24
369	>45,00	14,02
370	>45,00	6,65
371	0,12	0,01
372	>45,00	0,77
373	0,30	0,03
374	38,46	7,04
375	0,01	0,01
376	>45,00	>45,00
377	>45,00	>45,00
378	>45,00	>45,00
379	>45,00	>45,00
380	>45,00	>45,00
381	>45,00	>45,00

382	>45,00	>45,00
383	>45,00	>45,00
384	>45,00	>45,00
385	>45,00	>45,00
386	>45,00	>45,00
387	>45,00	>45,00
388	17,63	>45,00
389	>45,00	>45,00
390	>45,00	>45,00
391	1,24	>45,00
392	>45,00	>45,00
393	>45,00	>45,00
394	>45,00	>45,00
395	>45,00	>45,00
396	>45,00	>45,00
397	>45,00	>45,00
398	>45,00	>45,00
399	>45,00	>45,00
400	>45,00	>45,00
401	>45,00	>45,00
402	>45,00	>45,00
403	>45,00	>45,00
404	>45,00	>45,00
405	>45,00	>45,00
406	>45,00	>45,00
407	>45,00	>45,00
408	>45,00	>45,00
409	>45,00	>45,00
410	>45,00	>45,00
411	>45,00	>45,00
412	>45,00	>45,00
413	>45,00	>45,00
414	25,02	>45,00
415	>45,00	>45,00

416	>45,00	>45,00
417	>45,00	>45,00
418	>45,00	>45,00
419	>45,00	>45,00
420	>45,00	>45,00
421	>45,00	>45,00
422	>45,00	>45,00
423	>45,00	>45,00
424	>45,00	>45,00
425	>45,00	>45,00
426	>45,00	>45,00
427	>45,00	>45,00
428	>45,00	>45,00
429	>45,00	>45,00
430	>45,00	>45,00
431	1,07	>45,00
432	>45,00	>45,00
433	>45,00	>45,00
434	>45,00	>45,00
435	>45,00	>45,00
436	6,24	>45,00
437	>45,00	>45,00
438	>45,00	>45,00
439	>45,00	>45,00
440	>45,00	>45,00
441	>45,00	>45,00
442	>45,00	>45,00
443	>45,00	>45,00
444	>45,00	>45,00
445	>45,00	>45,00
446	>45,00	>45,00
447	>45,00	>45,00
448	>45,00	>45,00
449	>45,00	>45,00

450	>45,00	>45,00
451	1,40	>45,00
452	>45,00	>45,00
453	0,18	>45,00
454	1,93	>45,00
455	>45,00	>45,00
456	>45,00	>45,00
457	>45,00	>45,00
458	>45,00	>45,00
459	>45,00	>45,00
460	>45,00	>45,00
461	>45,00	>45,00
462	>45,00	>45,00
463	>45,00	>45,00
464	>45,00	>45,00
465	>45,00	>45,00
466	>45,00	>45,00
467	>45,00	>45,00
468	>45,00	>45,00
469	>45,00	>45,00
470	>45,00	>45,00
471	>45,00	>45,00
472	>45,00	>45,00
473	>45,00	>45,00
474	Не тестировали (NT)	Не тестировали (NT)
475	Не тестировали (NT)	Не тестировали (NT)
476	>45,00	7,6
477	>45,00	18
478	2,1	0,019
479	12	0,68
480	3,5	0,23
481	0,12	0,027
482	4,8	0,62
483	0,075	0,017

484	0,53	0,014
485	0,21	0,021
486	7,8	0,11
487	4,6	0,31
488	5,8	0,109
489	>45,00	0,544
490	>45,00	2,2
491	25	6,5
492	>45,00	5,8
493	32	0,043
494	0,01	0,01
495	0,56	0,015
496	0,222	0,01
497	0,01	0,01
498	2,7	5,2
499	10	0,82
500	>45,00	0,01
501	0,01	0,01
502	>45,00	0,01
503	0,012	0,01
504	2,8	0,26
505	Не тестировали (NT)	Не тестировали (NT)
506	1,5	0,014
507	0,98	1,2
508	2,6	0,45
509	0,43	0,12
510	0,1	0,077
511	0,143	0,19
512	0,049	0,06
513	0,77	0,17
514	2,6	0,32
515	5,9	0,32
516	0,96	0,77
517	0,18	0,14

518	>45,00	1,7
519	0,88	0,22
520	0,36	0,09
521	2,5	5,3
522	0,36	0,06
523	>45,00	0,11
524	>45,00	0,029
525	>45,00	0,55
526	0,099	0,01
527	>45,00	1,3
528	0,06	0,01
529	1,1	0,67
530	0,16	0,19
531	1,3	0,34
532	0,01	0,01
533	0,22	0,01
534	6	0,2
535	>45,00	0,48
536	1	0,11
537	17	0,49
538	1,6	0,18
539	3,5	0,17
540	0,06	0,01
541	6,6	0,22
542	18	0,01
543	0,037	0,01
544	0,01	0,96
545	0,71	0,1
546	0,32	0,027
547	0,24	0,01
548	>45,00	3
549	>45,00	0,89
550	2,4	0,37
551	>45,00	1,2

552	1,9	0,36
553	Не тестировали (NT)	Не тестировали (NT)
554	3,2	8,8
555	0,74	0,01
556	2,3	0,01
557	>45,00	1,9
558	43	0,064
559	0,01	0,01
560	0,25	0,022
561	6,7	0,2
562	1	0,01
563	1,1	0,57
564	1,4	0,062
565	2,7	0,02
566	>45,00	5,6
567	0,01	0,01
568	3,9	0,88
569	>45,00	1,2
570	10	0,43
571	0,52	0,01
572	0,017	0,01
573	>45,00	2,3
574	Не тестировали (NT)	Не тестировали (NT)
575	0,37	0,01
576	>45,00	0,4
577	23	6,4
578	>45,00	0,37
579	>45,00	0,74
580	0,019	0,01
581	0,68	0,062
582	4,3	0,28
583	Не тестировали (NT)	Не тестировали (NT)
584	>45,00	1,2
585	>45,00	0,38

586	>45,00	1,3
587	17	1,1
588	6,2	0,53
589	2,3	0,15
590	30	0,47
591	2,2	0,018
592	>45,00	0,276
593	>45,00	0,43
594	3,1	0,12
595	35	0,42
596	1,08	0,026
597	2,6	0,07
598	39	0,15
599	>45,00	0,94
600	28	1,6
601	>45,00	0,034
602	>45,00	0,066
603	0,01	0,01
604	0,037	0,042
605	0,28	0,32
606	0,61	0,17
607	>45,00	0,58
608	0,91	0,027
609	>45,00	0,284
610	3,4	0,6
611	>45,00	0,371
612	4,4	1,2
613	3,4	0,6
614	>45,00	2,5
615	>45,00	0,079
616	0,522	0,01
617	0,22	0,039
618	0,51	0,022
619	28	0,15

620	0,2	0,2
621	0,035	0,025
622	0,023	0,016
623	0,232	0,019
624	>45,00	0,054
625	4,8	0,31
626	>45,00	0,014
627	0,327	0,01
628	0,19	0,03
629	3,3	0,25
630	1,1	0,32
631	0,65	2,2
632	>45,00	0,07
633	1,8	0,27
634	>45,00	0,28
635	>45,00	0,062
636	>45,00	0,142
637	12	8,1
638	3,2	0,098
639	0,49	0,039
640	3,2	1,3
641	>45,00	0,54
642	0,092	0,01
643	0,072	0,01
644	0,042	0,01
645	1,3	0,21
646	>45,00	0,14
647	9,3	2,4
648	>45,00	0,99
649	1,4	0,48
650	0,17	0,056
651	0,09	0,024
652	1,9	0,086
653	>45,00	1,4

654	1,9	0,056
655	0,36	0,035
656	0,22	0,11
657	0,01	0,01
658	1,6	0,18
659	0,35	0,055
660	>45,00	8,9
661	0,18	0,01
662	0,3	0,18
663	>45,00	0,039
664	31	0,9
665	>45,00	0,49
666	3,6	0,29
667	>45,00	0,31
668	0,01	0,01
669	0,22	0,073
670	>45,00	1,8
671	>45,00	2
672	0,5	0,42
673	3,1	0,36
674	Не тестировали (NT)	Не тестировали (NT)
675	>45,00	12
676	0,083	0,01
677	>45,00	0,079
678	0,32	0,38
679	0,57	0,01
680	2,7	0,025
681	>45,00	2,1
682	0,1	0,2
683	8,1	3,9

“NT” означает не тестировали

Другие варианты осуществления

Хотя настоящее изобретение было описано со ссылкой на то, что в настоящее время считается предпочтительными примерами, следует понимать, что изобретение не ограничивается раскрытыми примерами. Напротив, изобретение предназначено для охвата

разнообразных модификаций и эквивалентных устройств, включенных в сущность и объем прилагаемой формулы изобретения.

Все публикации, патенты и патентные заявки включены в настоящий документ посредством ссылки во всей их полноте в той же степени, как если бы каждая отдельная публикация, патент или патентная заявка были специально и индивидуально указаны для включения в качестве ссылки во всей своей полноте. В тех случаях, когда в документе, включенном в настоящий документ посредством ссылки, термин в настоящей заявке определяется по-другому, приведенное в данном документе определение должно служить определением для термина.

Другие варианты осуществления указаны в формуле изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, имеющие структуру любого из соединений 476-683 в Таблице 2.

2. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение или его фармацевтически приемлемую соль по п. 1 и фармацевтически приемлемый эксципиент.

3. Способ лечения неврологического расстройства у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли по п. 1 или фармацевтической композиции по п. 2.

4. Способ ингибирования токсичности в клетке, связанной с белком, включающий введение эффективного количества соединения по п. 1 или фармацевтической композиции по п. 2.

5. Способ по п. 4, отличающийся тем, что токсичность представляет собой токсичность, связанную с α синуклеином.

6. Способ по п. 4, отличающийся тем, что токсичность представляет собо токсичность, связанную с ApoE4.

7. Способ по любому из пп. 4-6, отличающийся тем, что клетка представляет собой нервную клетку млекопитающего.

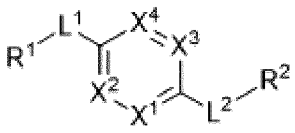
8. Способ лечения расстройства, связанного со стеароил-КоА-десатуразой (SCD) у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли по п. 1 или фармацевтической композиции по п. 2.

9. Способ по п. 8, отличающийся тем, что расстройство, связанное с SCD, представляет собой расстройство, связанное с SCD5.

10. Способ ингибирования SCD5, включающий приведение клетки в контакт с эффективным количеством соединения по п. 1 или фармацевтической композиции по п. 2.

11. Способ ингибирования SCD1, включающий приведение клетки в контакт с эффективным количеством соединения по п. 1 или фармацевтической композиции по п. 2.

12. Способ лечения первичного рака головного мозга у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение эффективного количества соединения, имеющего структуру **формулы I**:

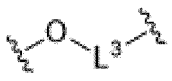
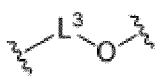
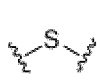


Формула I,

где

R^1 представляет собой необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный C_6-C_{10} арил, необязательно замещенный C_3-C_{10} карбоциклил, необязательно замещенный C_2-C_9 гетероарил или необязательно замещенный C_2-C_9 гетероциклил;

L^1 представляет собой необязательно замещенный C_1-C_6 алкилен, необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкилен, необязательно замещенный C_2-C_6 алкенилен,

необязательно замещенный C_2-C_6 алкинилен, необязательно замещенный C_3-C_6 карбоциклилен,  ,  ,  ,  или  ;

R^a представляет собой H или необязательно замещенный C_1-C_6 алкил;

L^3 представляет собой необязательно замещенный C_2-C_9 гетероциклилен;

каждый из X^1, X^2, X^3 и X^4 независимо представляет собой N или CH;

L^2 представляет собой необязательно замещенный C_1-C_6 алкилен или необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкилен; и

R^2 представляет собой необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкил, необязательно замещенный C_3-C_{10} карбоциклил, необязательно замещенный C_2-C_9 гетероциклил, необязательно замещенный C_6-C_{10} арил или необязательно замещенный C_2-C_9 гетероарил,

или его фармацевтически приемлемая соль.

13. Способ по п. 12, отличающийся тем, что соединение, или его фармацевтически приемлемая соль, имеет структуру любого из соединений 1-475 в Таблице 1 или любого из соединений 476-683 в Таблице 2.

14. Способ по пп. 12 или 13, отличающийся тем, что первичный рак головного мозга представляет собой глиому.

15. Способ по п. 14, отличающийся тем, что глиома представляет собой астроцитому.

16. Способ по п. 15, отличающийся тем, что астроцитома представляет собой глиобластому.

17. Способ по любому из пп. 12-16, отличающийся тем, что рак определен как устойчивый или по прогнозам может быть устойчивым к одному или более химиотерапевтических агентов.

18. Способ по любому из пп. 12-17, отличающийся тем, что рак не ответил на один или более химиотерапевтических агентов.

19. Способ по пп. 17 или 18, отличающийся тем, что один или более химиотерапевтических агентов выбран из группы, состоящей из темозоломида, кармустина, бевацизумаба, ломустина, эверолимуса, винкристина или прокарбазина.

20. Способ по п. 19, отличающийся тем, что один или более химиотерапевтических агентов представляет собой темозоломид.

21. Способ по любому из пп. 12-20, отличающийся тем, что субъекту дополнительно проводят одно или более дополнительных терапевтических вмешательств.

22. Способ по п. 21, отличающийся тем, что одно или более дополнительных терапевтических вмешательств включает хирургию, лучевую терапию и/или один или более дополнительных химиотерапевтических агентов.

23. Способ по п. 22, отличающийся тем, что одно или более дополнительных терапевтических вмешательств представляет собой применение одного или более химиотерапевтических агентов.

24. Способ по п. 23, отличающийся тем, что один или более химиотерапевтических агентов выбран из группы, состоящей из темозоломида, кармистина, бевацизимаба, ломустина, эверолимуса, винкристина или прокарбазина.

25. Способ по п. 24, отличающийся тем, что один или более химиотерапевтических агентов представляет собой темозоломид.

По доверенности