

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202291909 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.11.29(22) Дата подачи заявки
2020.12.16

(51) Int. Cl. C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61K 31/5025 (2006.01)
A61K 31/541 (2006.01)
A61P 21/00 (2006.01)
A61P 25/30 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)

(54) ПРОИЗВОДНОЕ НА ОСНОВЕ ТРИАЗОЛОПИРИДАЗИНА, СПОСОБ ЕГО
ПОЛУЧЕНИЯ, ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ НА ЕГО ОСНОВЕ И ЕГО
ПРИМЕНЕНИЕ

(31) 201911296884.9

(32) 2019.12.16

(33) CN

(86) PCT/CN2020/136998

(87) WO 2021/121294 2021.06.24

(71) Заявитель:

ШАНХАЙ СИМР
БИОТЕКНОЛОДЖИ КО.,
ЛТД.; ШАНХАЙ СИМРД
БИОТЕКНОЛОДЖИ КО., ЛТД. (CN)

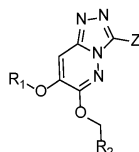
(72) Изобретатель:

Цзинь Юнь, Ван Фэй, У Цзиньхуа,
Чэнь Наньян, Сунь Юн, Ли Шуай
(CN)

(74) Представитель:

Кузнецова С.А. (RU)

(57) Предусмотрены производное триазолопиридазина, способ его получения, фармацевтическая композиция на его основе и его применение. Производное триазолопиридазина представлено формулой I. Производное триазолопиридазина обладает превосходной обратной агонистической активностью, термодинамической растворимостью, биологической доступностью и фармакокинетическими свойствами; таким образом, обладая многообещающими перспективами применения.



A1

202291909

202291909

A1

F0094009RU

**ПРОИЗВОДНОЕ ТРИАЗОЛОПИРИДАЗИНА, СПОСОБ ЕГО ПОЛУЧЕНИЯ,
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ НА ЕГО ОСНОВЕ И ЕГО
ПРИМЕНЕНИЕ**

[0001] Настоящая заявка испрашивает приоритет по заявке на патент Китая 201911296884.9, поданной 16 декабря 2019 г. Данная заявка ссылается на полный текст вышеупомянутой заявки на патент Китая.

Область техники

[0002] Настоящее изобретение относится к производным триазолопиридазина с регуляторной функцией на рецепторе $\alpha 5$ -GABA_A, способу их получения, фармацевтическим композициям, содержащим производные триазолопиридазина, и их применению в качестве лекарственного препарата.

Уровень техники

[0003] γ -аминомасляная кислота (GABA) является важным ингибирующим нейротрансмиттером в центральной нервной системе млекопитающих. В природе существует два класса рецепторов GABA. Один из них представляет собой рецептор GABA_A, который является членом суперсемейства лиганд-управляемых ионных каналов, а другой представляет собой рецептор GABA_B, который является членом суперсемейства рецепторов, связанных с G-белком. Установлено, что в рецепторе GABA_A млекопитающих содержится несколько субъединиц, включая $\alpha 1$ -6, $\beta 1$ -4, $\gamma 1$ -3, δ , ϵ , θ и $\rho 1$ -2, среди которых субъединица α , субъединица β и субъединица γ являются обязательными для образования полного и функционального рецептора GABA_A, а

субъединица α имеет решающее значение для комбинации бензодиазепина и рецептора GABA_A.

[0004] Доля рецепторов GABA_A, содержащих субъединицу $\alpha 5$ (рецептор $\alpha 5$ -GABA_A) в рецепторах GABA_A головного мозга млекопитающих составляет менее 5 %. Уровень экспрессии рецептора $\alpha 5$ -GABA_A в коре головного мозга является очень низким, в то время как доля рецепторов GABA_A в ткани гиппокампа составляет более 20%. В других областях мозга экспрессия практически отсутствует. Учитывая специфическое распределение и функциональные исследования рецептора $\alpha 5$ -GABA_A в ткани гиппокампа, большое количество фармацевтических компаний, включая Roche, проводят работы касательно рецептора $\alpha 5$ -GABA_A. Многие соединения были синтезированы постепенно, особенно обратные агонисты рецептора $\alpha 5$ -GABA_A в ткани гиппокампа, и среди них $\alpha 5$ IA и MRK-016 продемонстрировали хорошие терапевтические эффекты при лечении заболеваний, связанных с когнитивными функциями, на животных моделях. Широко распространено мнение, что обратные агонисты рецептора $\alpha 5$ -GABA_A могут быть использованы для лечения заболеваний, связанных с когнитивными функциями, особенно болезни Альцгеймера. В заявке на патент США 20110224278 A1 раскрыты обратные агонисты рецептора $\alpha 5$ -GABA_A, которые могут быть использованы для лечения мультиинфарктной деменции и заболеваний, связанных с инсультом.

[0005] Исследования последнего десятилетия продемонстрировали, что гематоэнцефалический барьер повреждается при некоторых болезненных состояниях, особенно при таких нейродегенеративных заболеваниях, как болезнь Альцгеймера и инсульт (Zlokovic *et al. Nat Rev Neurosci.*; 12(12): 723-738). В результате даже те

вещества, которые не могут попасть в головной мозг, также могут оказывать соответствующий фармакологический эффект. Следовательно, обратные агонисты рецепторов $\alpha 5$ -GABA_A, которые не могут преодолевать гематоэнцефалический барьер, также могут быть использованы для лечения болезни Альцгеймера и инсульта.

[0006] В 2002 г. лаборатория Xu Zhang сообщила, что рецептор $\alpha 5$ -GABA_A в основном экспрессируется в мелких нейронах, а уровень его экспрессии увеличивается в модели перерезания нерва (Xiao HS *et al.*, «Identification of gene expression profile of dorsal root ganglion in the rat peripheral axotomy model of neuropathic pain.» *Proc Natl Acad Sci США*. 11 июня 2002 г.; 99(12)). В заявке на патент Китая 103239720А раскрыто, что рецептор $\alpha 5$ -GABA_A также экспрессируется в периферической нервной системе, и его экспрессия резко возрастает в модели частичного повреждения нерва. Обратные агонисты рецептора $\alpha 5$ -GABA_A подавляют различные боли путем избирательного связывания с рецептором $\alpha 5$ -GABA_A периферической нервной системы. Данные на животных моделях показывают, что чем сильнее обратный агонизм обратного агониста, тем лучше эффект подавления боли.

[0007] Существует множество исследований по определению того, является ли соединение обратным агонистом или антагонистом рецепторов $\alpha 5$ -GABA_A. Например, в международных заявках WO92/22652 и WO9413799 для обнаружения связывания соединения и рецептора использовали комбинацию $\alpha 5$, $\beta 3$ и $\gamma 2$ рецептора GABA_A. В процессе скрининга лекарственных средств широко используется метод, разработанный Goeders et al. (Goeders N E and Kuhar M J (1985) Benzodiazepine binding in vivo with [³H]RO15–1788. *Life Sci* 37: 345-355). Существует также много исследований по определению того, является ли лиганд, который может связываться с рецептором

$\alpha 5$ -GABA_A, агонистом, антагонистом или обратным антагонистом рецепторов $\alpha 5$ -GABA_A, которые можно отнести к методу, описанному в Wafford et al (Wafford K A, Whiting P J and Kemp J A (1993) Differences in affinity and efficacy of benzodiazepine receptor ligands on recombinant GABA.sub.A receptor subtypes. *Mol. Pharmacol* 43: 240-244).

[0008] Метод скрининга проникновения лекарственных средств через гематоэнцефалический барьер является относительно широким. Сообщалось, что соединение подавляет связывание (³H) RO-15-1788 (специфический обратный агонист, меченый рецептором $\alpha 5$ -GABA_A) в головном мозге. MRK016 может эффективно подавлять связывание (³H)RO-15-1788 в центральной нервной системе, в то время как MRK016-M3 почти не может подавлять связывание (³H)RO-15-1788 в центральной нервной системе. Это также можно обнаружить путем обнаружения лекарственных средств в различных тканях, например, определить, могут ли лекарственные средства эффективно проникать через гематоэнцефалический барьер путем определения соотношения распределения лекарственных средств в головном мозге и плазме.

[0009] Предыдущие исследования показали, что подавление или снижение экстраинаптического подавления, опосредованного рецептором $\alpha 5$ -GABA_A, с помощью лекарственных средств или генетических методов может улучшить когнитивные способности и способность к обучению, но также может вызвать легкое тревожное поведение. (Brickley, S.G. & Mody, I. Extrasynaptic GABA_A receptors: their function in the CNS and implications for disease. *Neuron* 73, 23–34 (2012); Harris, D. et al. Selective influence on contextual memory: physiochemical properties associated with selectivity of benzodiazepine ligands at GABA_A receptors containing the alpha5 subunit. *J.*

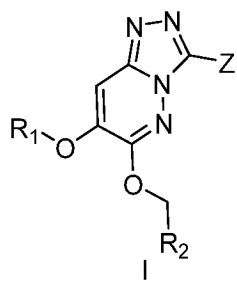
Med. Chem. 51, 3788–3803 (2008).; Savic', M.M. et al. PWZ-029, a compound with moderate inverse agonist functional selectivity at GABAA receptors containing $\alpha 5$ subunits, improves passive, but not active, avoidance learning in rats. Brain Res. 1208, 150–159 (2008); Clément, Y. et al. Gabra5-gene haplotype block associated with behavioral properties of the full agonist benzodiazepine chlordiazepoxide. Behav. Brain Res. 233 474-482 (2012)).

Существуют также исследования, показывающие, что характерные черты страха и беспокойства коррелируют с уменьшением уровня мРНК Gabra5. (Heldt, S.A. & Ressler, K.J. Training-induced changes in the expression of GABAA-associated genes in the amygdala after the acquisition and extinction of Pavlovian fear. Eur. J. Neurosci. 26, 3631–3644 (2007); Tasan, R.O. et al. Altered GABA transmission in a mouse model of increased trait anxiety. Neuroscience 183, 71–80 (2011).) Paolo Botta et al. продемонстрировали, что рецептор $\alpha 5$ -GABA_A вовлечен в механизм возникновения чувства страха и тревожности. Избирательное подавление экспрессии рецептора $\alpha 5$ -GABA_A в некоторых областях мозга может вызывать страх и тревожное поведение у животных. Таким образом, раскрытый ранее обратный агонист $\alpha 5$ -GABA_A может обуславливать побочные эффекты в виде страха и тревожности при попадании в головной мозг, что является не приемлемым для применения в области фармацевтики и требует модификации.

Содержание настоящего изобретения

[0010] В настоящем изобретении предусмотрены производное триазолопиридазина, способ его получения, фармацевтическая композиция на его основе и его применение. Данный класс соединений характеризуется хорошей обратной агонистической активностью, термодинамической растворимостью, биологической доступностью и фармакокинетическими свойствами в отношении $\alpha 5$ -GABA_A.

[0011] В настоящем изобретении предусмотрено соединение, представленное формулой I, его *цис-транс*-изомер, его энантиомер, его диастереомер, его рацемат, его сольват, его гидрат, его фармацевтически приемлемая соль или пролекарство на его основе,



[0012] где Z представляет собой 5- или 6-членное гетероароматическое кольцо, содержащее 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из кислорода, азота и серы, и при этом гетероароматическое кольцо необязательно замещено одним или более R₃;

[0013] R₃ независимо представляет собой галоген, циано, C₁₋₆алкил, C₁₋₆алкокси(C₁₋₆алкил), C₃₋₆циклоалкил(C₁₋₆)алкокси, C₃₋₆циклоалкил(C₁₋₆)алкокси(C₁₋₆)алкил, C₃₋₇гетероциклоалкил или C₃₋₇гетероциклоалкил(C₁₋₆)алкил, и каждый из которых необязательно замещен 1-4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидроксила, C₁₋₆алкила и C₁₋₆алкиламино;

[0014] R₁ представляет собой H, C₁₋₆алкил, C₃₋₆циклоалкил, C₃₋₇гетероциклоалкил, C₃₋₆циклоалкил(C₁₋₆)алкил или C₁₋₆алкокси(C₁₋₆)алкил, и каждый из которых необязательно замещен 1-4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидроксила, C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкокси и C₁₋₆алкиламино;

[0015] R₂ представляет собой гетероциклил, фенил или гетероарил, и каждый из

которых необязательно замещен 1-4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, оксо, -R, -OR, -C(O)R, -NHR, C₃₋₆циклоалкенила, -NR₄R₅, -C(O)NR₄R₅, -COOH, -SO₂-C₁₋₆алкила и -SO₂NR₆R₇;

[0016] R независимо представляет собой H, C₁₋₆алкил, C₁₋₆алкенил, C₃₋₆циклоалкил, C₃₋₆циклоалкенил, гетероциклил, арил или гетероарил, и каждый из которых необязательно замещен 1-3 R¹;

[0017] R¹ независимо представляет собой галоген, циано, гидроксил, C₃₋₆циклоалкил, C₁₋₆алкиламино, C₁₋₆алкил, (C₁₋₆)алкокси, C₁₋₃алкил, замещенный циано или галогеном, C₁₋₆алкилсульфурил, гетероциклил, гетероарил, 5–10-членный гетероарил, замещенный 1-3 R¹⁻¹, -(C=O)NR₈R₉, C₃₋₆циклоалкил, замещенный 1-3 циано, -(C=O)R², C₆₋₁₈арил или 3–9-членный гетероциклил, замещенный 1-3 R¹⁻³, - SO₂R₁₀;

[0018] R¹⁻¹ независимо представляет собой C₁₋₆алкил;

[0019] R₈ и R₉ независимо представляют собой H или C₁₋₆алкил или R₈ и R₉ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членный гетероциклил, и при этом гетероатом выбран из одного или нескольких N, S и O, и число гетероатомов составляет 1, 2 или 3;

[0020] R¹⁻² представляет собой C₃₋₆циклоалкил или C₁₋₆алкил;

[0021] R¹⁻³ независимо представляет собой C₁₋₆алкил;

[0022] R₁₀ представляет собой C₁₋₆алкил;

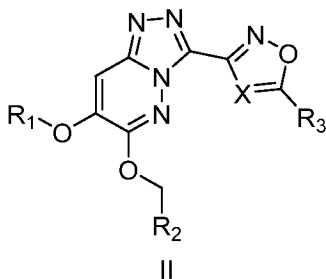
[0023] R₄ и R₅ независимо представляют собой H, C₁₋₆алкил или C₃₋₆циклоалкил или R₄ и R₅ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5- или

6-членный гетероциклоалкил, и при этом гетероатом выбран из одного или нескольких N, S и O, и число гетероатомов составляет 1, 2 или 3; каждый из R_4 и R_5 необязательно замещен 1-5 заместителями, независимо выбранными из amino, галогена, гидроксила, C_{1-6} алкила и C_{1-6} алкокси;

[0024] R_6 и R_7 независимо представляют собой C_{1-6} алкил.

[0025] В одном варианте осуществления в соединении I, его *цис-транс*-изомере, его энантиомере, его диастереомере, его рацемате, его сольвате, его гидрате, его фармацевтически приемлемой соли или пролекарстве на его основе некоторые группы могут быть определены следующим образом (не снабженные аннотацией определения являются такими, как описано в любом из приведенных выше вариантов осуществления, далее именуемых вариантом осуществления):

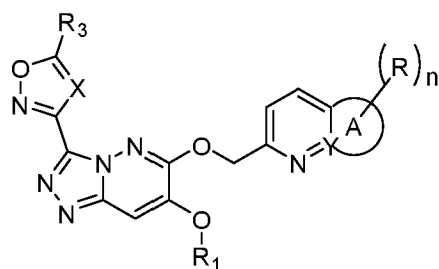
[0026] формула I может быть дополнительно представлена формулой II,



[0027] где X представляет собой N или CH;

[0028] предпочтительно формула II представлена формулой III, IV или V:

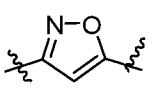
9

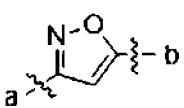


III

[0029] где Y представляет собой C или N; A представляет собой 5–6-членное гетероциклическое кольцо, 5–6-членное гетероароматическое кольцо или отсутствует, и при этом гетероатомы в 5–6-членном гетероциклическом кольце и 5–6-членном гетероароматическом кольце независимо представляют собой N, и число гетероатомов составляет 1 или 2; n представляет собой любое целое число от 0 до 4.

[0030] В одном варианте осуществления если Z представляет собой 5-членное гетероароматическое кольцо, содержащее 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из кислорода, азота и серы, 5-членное гетероароматическое кольцо, содержащее 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из кислорода, азота и серы, представляет собой, например, 5-членное гетероароматическое кольцо, содержащее 2 гетероатома, независимо выбранных из кислорода, азота и серы, например, изоксазол, в

качестве другого примера представляет собой , в качестве еще одного

примера представляет собой , его конец b присоединен к R₃.

[0031] В одном варианте осуществления если R₃ несколько, R₃ являются одинаковыми или разными.

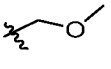
[0032] В одном варианте осуществления число R₃ составляет, например, 1 или 2.

[0033] В одном варианте осуществления если R_3 представляет собой C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкил представляет собой, например, C_{1-3} алкил, в качестве другого примера представляет собой метил, этил, *n*-пропил или изопропил, и в качестве еще одного примера представляет собой метил.

[0034] В одном варианте осуществления если R_3 представляет собой C_{1-6} алкокси C_{1-6} алкил, его алкильный конец может быть присоединен к Z .

[0035] В одном варианте осуществления если R_3 представляет собой C_{1-6} алкокси C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси представляет собой, например, C_{1-4} алкокси (такой как метокси, этокси, *n*-пропокси, изопропокси, *n*-бутокси, изобутокси, *втор*-бутокси или *трет*-бутокси), в качестве другого примера представляет собой C_{1-3} алкокси (такой как метокси, этокси, *n*-пропокси, изопропокси), и в качестве еще одного примера представляет собой метокси.

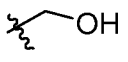
[0036] В одном варианте осуществления если R_3 представляет собой C_{1-6} алкокси C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкил представляет собой, например, C_{1-4} алкил (метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, изобутил, *втор*-бутил или *трет*-бутил), в качестве другого примера представляет собой C_{1-3} алкил (метил, этил, *n*-пропил, изопропил), и в качестве еще одного примера представляет собой метил.

[0037] В одном варианте осуществления если R_3 представляет собой C_{1-6} алкокси C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси C_{1-6} алкил представляет собой, например, C_{1-3} алкокси C_{1-3} алкил, и в качестве другого примера представляет собой .

[0038] В одном варианте осуществления если R_3 замещен 1-4 заместителями, число заместителей составляет, например, 1, 2, 3 или 4, и в качестве другого примера

составляет 1 или 2.

[0039] В одном варианте осуществления если R_3 представляет собой C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкил представляет собой, например, C_{1-4} алкил (такой как метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, изобутил, *втор*-бутил или *трет*-бутил), в качестве другого примера представляет собой C_{1-3} алкил (такой как метил, этил, *n*-пропил, изопропил), и в качестве еще одного примера представляет собой метил.

[0040] В одном варианте осуществления если R_3 представляет собой C_{1-6} алкил, замещенный гидроксилом, R_3 представляет собой, например, .

[0041] В одном варианте осуществления если R_1 представляет собой C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкил представляет собой, например, C_{1-4} алкил, в качестве другого примера представляет собой метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, изобутил, *втор*-бутил или *трет*-бутил.

[0042] В одном варианте осуществления если R_1 замещен галогеном, галоген представляет собой, например, фтор, хлор, бром или йод, и в качестве другого примера представляет собой фтор.

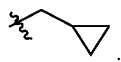
[0043] В одном варианте осуществления если R_1 замещен 1-4 заместителями, число заместителей составляет, например, 1, 2, 3 или 4, и в качестве другого примера составляет 1 или 2.

[0044] В одном варианте осуществления если R_1 представляет собой C_{1-6} алкил, и C_{1-6} алкил замещен 1-4 заместителями, R_1 представляет собой, например, метил, замещенный двумя атомами галогена, и в качестве другого примера представляет собой

дифторметил.

[0045] В одном варианте осуществления если R_1 представляет собой C_{3-6} циклоалкил(C_{1-6})алкил, C_{1-6} алкил представляет собой, например, C_{1-4} алкил, в качестве другого примера представляет собой метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, изобутил, *втор*-бутил или *трет*-бутил, и в качестве еще одного примера представляет собой метил.

[0046] В одном варианте осуществления если R_1 представляет собой C_{3-6} циклоалкил(C_{1-6})алкил, C_{3-6} циклоалкил представляет собой, например, циклопропил, циклобутил, цикlopентил или циклогексил, и в качестве другого примера представляет собой циклопропил или циклобутил.

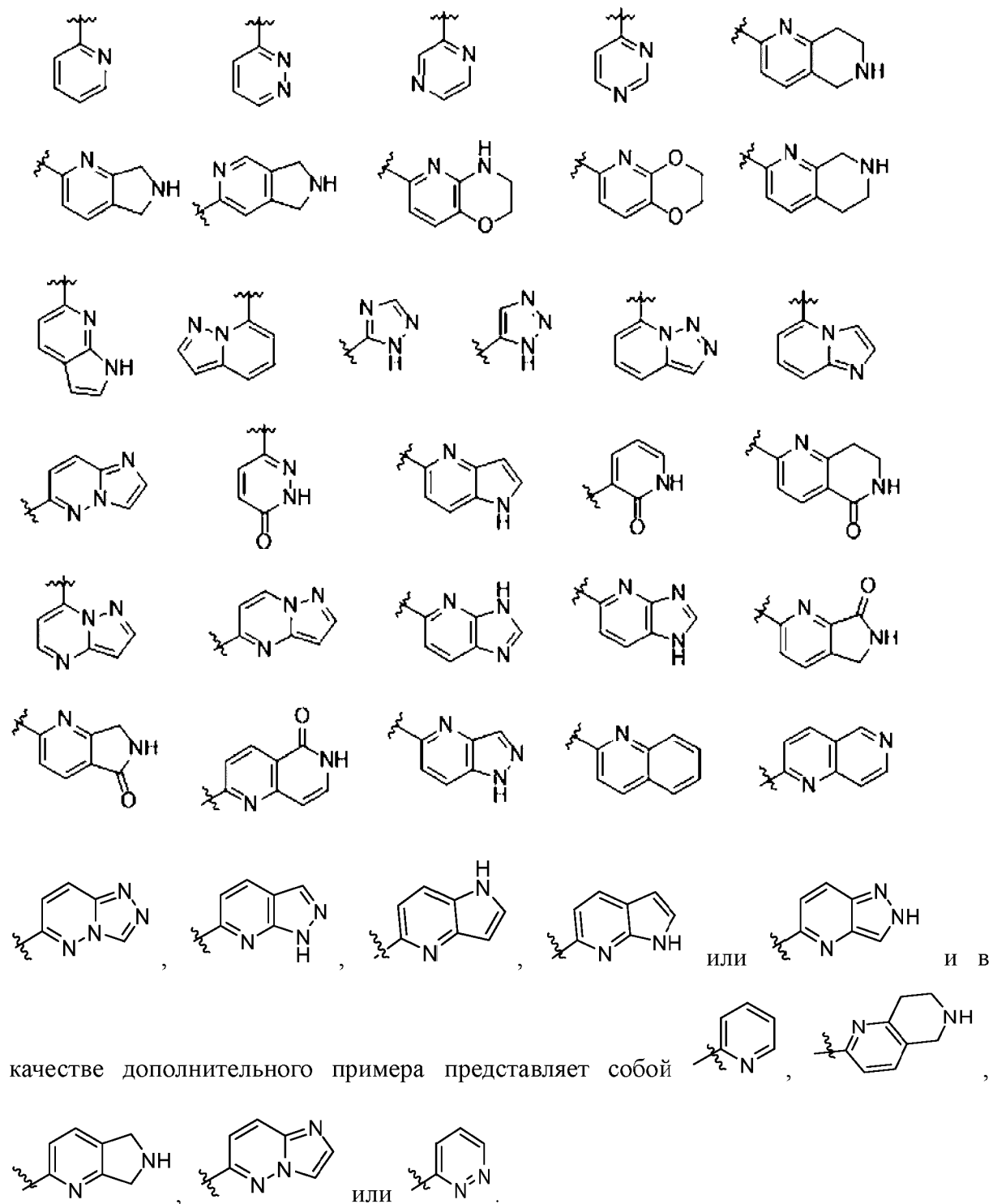
[0047] В одном варианте осуществления если R_1 представляет собой C_{3-6} циклоалкил(C_{1-6})алкил, C_{3-6} циклоалкил(C_{1-6})алкил представляет собой, например, C_3 циклоалкил(C_{1-3})алкил, и в качестве другого примера представляет собой .

[0048] В одном варианте осуществления если R_2 замещен 1-4 заместителями, и атом углерода, соединяющий заместитель, и R_2 представляет собой хиральный атом углерода, тогда хиральный атом углерода представляет собой, например, атом углерода *R*-конфигурации или атом углерода *S*-конфигурации.

[0049] В одном варианте осуществления если R_2 представляет собой гетероарил, гетероарил представляет собой, например, 5–10-членный гетероарил, где гетероатомы представляют собой азот и/или кислород, и число гетероатомов составляет 1-4; в качестве другого примера представляет собой 5–6-членный моноциклический гетероарил или 9–10-членный бициклический гетероарил (9–10-членный

бициклический гетероарил представляет собой, например, бициклический гетероарил из 5–6-членного гетероарила, конденсированного с 5–6-членным гетероарилом, или бициклический гетероарил из 5–6-членного гетероарила, конденсированного с 5–6-членным гетероциклилом), в качестве еще одного примера представляет собой триазолил, пиридил, пиридазинил, пиримидинил, пиазинил, пиазолопиридил, пирролопиридил, пиридопирролонил, нафтиридинил, хинолил, имидазопиридил, диоксинопиридил, пиридооксазинил, пиазолопиримидинил, пиридопиразолил, пиридопирролил, пиридопиразолил, пиридонил, пиридоимидазолил, пиридотриазолил, пиридинил, пиридотриазолил, пиридазинонил, гетеронафтил, нафтиридинонил, имидазопиридазинил, индолил, диазанафтил, тетрагидронафтиридинил или нафтиридинил, в качестве еще одного примера представляет собой

14



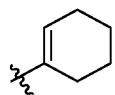
[0050] В одном варианте осуществления если R_2 представляет собой 9–10-членный бициклический гетероарил, образованный 5–6-членным гетероарилом, конденсированным с 5–6-членным гетероциклом, положение замещения заместителя находится при гетероатоме в 5–6-членном гетероцикле.

[0051] В одном варианте осуществления если R_2 замещен 1-4 заместителями, число заместителей составляет, например, 1, 2, 3 или 4, и в качестве другого примера составляет 1 или 2.

[0052] В одном варианте осуществления если R_2 замещен 2, 3 или 4 заместителями, заместители являются, например, одинаковыми или разными.

[0053] В одном варианте осуществления если R_2 замещен галогеном, галоген представляет собой, например, фтор, хлор, бром или йод, и в качестве другого примера представляет собой фтор или хлор.

[0054] В одном варианте осуществления если R_2 замещен C_{3-6} -циклоалкенилом, C_{3-6} -циклоалкенил представляет собой, например, циклопропенил, циклобутенил, циклопентенил или циклогексенил, и в качестве другого примера представляет собой

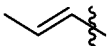
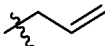


[0055] В одном варианте осуществления если R_2 замещен $-SO_2-C_{1-6}$ -алкилом, C_{1-6} -алкил представляет собой, например, C_{1-4} -алкил (такой как метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, изобутил, *втор*-бутил или *трет*-бутил), в качестве другого примера представляет собой C_{1-3} -алкил (такой как метил, этил, *n*-пропил, изопропил), и в качестве еще одного примера представляет собой метил и этил.

[0056] В одном варианте осуществления если R независимо представляет собой C_{1-6} -алкил, C_{1-6} -алкил представляет собой, например, C_{1-4} -алкил, в качестве другого примера представляет собой метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, изобутил, *втор*-бутил или *трет*-бутил, в качестве еще одного примера представляет собой метил,

этил, *n*-пропил, изопропил или *трет*-бутил.

[0057] В одном варианте осуществления если R независимо представляет собой C₁₋₆алкенил, C₁₋₆алкенил представляет собой, например, C₂₋₃алкенил, и в качестве

другого примера представляет собой этенил, ,  или .

[0058] В одном варианте осуществления если R независимо представляет собой C₃₋₆циклоалкил, C₃₋₆циклоалкил представляет собой циклопропил, циклобутил, цикlopентил или циклогексил, например, циклобутил или циклопропил.

[0059] В одном варианте осуществления если R независимо представляет собой гетероциклил, гетероциклил представляет собой, например, 3–10-членный гетероциклил, где гетероатомы представляют собой азот и/или кислород, и число гетероатомов составляет 1, 2 или 3, в качестве другого примера представляет собой 5–6-членный моногетероциклил или 7–8-членный гетероспироциклил, где гетероатомы представляют собой азот и/или кислород, и число гетероатомов составляет 1 или 2, и в качестве еще одного примера представляет собой морфолинил, пирролидинил, азетидинил, оксетанил, пиперидинил, тетрагидропиранил, тетрагидрофуранил или

2-оксо-[3,3]гептил, в качестве еще одного примера представляет собой , ,

, , , , ,  или , в качестве

дополнительного примера представляет собой , ,  или .

[0060] В одном варианте осуществления если R представляет собой C₃₋₆циклоалкенил, C₃₋₆циклоалкенил представляет собой, например, циклогексенил, циклопропенил или

циклобутенил, в качестве другого примера представляет собой .

[0061] В одном варианте осуществления если R представляет собой арил, арил представляет собой, например, C₆₋₁₄арил, в качестве другого примера представляет собой фенил, нафтил, фенантринил или антранил, и в качестве еще одного примера представляет собой фенил.

[0062] В одном варианте осуществления если R представляет собой гетероарил, гетероарил представляет собой, например, 5–10-членный гетероарил, где гетероатом представляет собой азот и/или кислород, и число гетероатомов составляет 1, 2 или 3, в качестве другого примера представляет собой 5-членный моноциклический гетероарил, где гетероатом представляет собой азот и/или кислород, и число гетероатомов составляет 2 или 3, в качестве еще одного примера представляет собой пиримидинил,

оксадиазолил или изоксазолил, в качестве другого примера представляет собой .



[0063] В одном варианте осуществления если R' независимо представляет собой галоген, галоген представляет собой, например, фтор, хлор, бром или йод, и в качестве другого примера представляет собой фтор.

[0064] В одном варианте осуществления если R' представляет собой C₃₋₆циклоалкил, C₃₋₆циклоалкил представляет собой, например, циклопропил, циклобутил, цикlopентил или циклогексил, например, циклопропил.

[0065] В одном варианте осуществления если R' независимо представляет собой

C₁₋₆алкиламино, C₁₋₆алкиламино представляет собой, например, C₁₋₃алкиламино, в качестве другого примера представляет собой этиламино, в качестве еще одного примера представляет собой -NHEt.

[0066] В одном варианте осуществления если R' независимо представляет собой C₁₋₆алкил, C₁₋₆алкил представляет собой, например, C₁₋₄алкил (такой как метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, изобутил, *втор*-бутил или *трет*-бутил), в качестве другого примера представляет собой C₁₋₃алкил (метил, этил, *n*-пропил, изопропил), и в качестве еще одного примера представляет собой метил.

[0067] В одном варианте осуществления если R' независимо представляет собой C₁₋₆алкокси, C₁₋₆алкокси представляет собой, например, C₁₋₄алкокси (метокси, этокси, *n*-пропокси, изопропокси, *n*-бутокси, изобутокси, *втор*-бутокси или *трет*-бутокси), в качестве другого примера представляет собой C₁₋₃алкокси (метокси, этокси, *n*-пропокси, изопропокси), и в качестве еще одного примера представляет собой метокси.

[0068] В одном варианте осуществления если R' независимо представляет собой C₁₋₃алкил, замещенный циано или галогеном, C₁₋₃алкил представляет собой, например, метил, этил, *n*-пропил или изопропил, в качестве другого примера представляет собой метил.

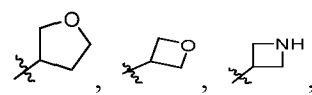
[0069] В одном варианте осуществления если R' независимо представляет собой C₁₋₃алкил, замещенный циано или галогеном, R' представляет собой, например, .

[0070] В одном варианте осуществления если R' независимо представляет собой C₁₋₆алкилсульфурил, C₁₋₆алкил представляет собой, например, C₁₋₄алкил (метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, изобутил, *втор*-бутил или *трет*-бутил), в качестве

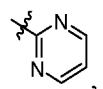
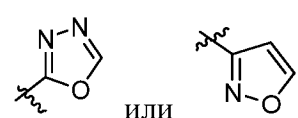
другого примера представляет собой C_{1-3} алкил (метил, этил, *n*-пропил, изопропил), и в качестве еще одного примера представляет собой метил.

[0071] В одном варианте осуществления если R' независимо представляет собой C_{1-6} алкилсульфурил, C_{1-6} алкилсульфурил представляет собой, например, $-SO_2Me$, $-CH_2CH_2SO_2Me$, и в качестве другого примера представляет собой $-SO_2Me$.

[0072] В одном варианте осуществления если R' независимо представляет собой гетероциклил, гетероциклил представляет собой, например, 3–6-членный моноциклический гетероциклил, где гетероатом представляет собой азот и/или кислород, и число гетероатомов составляет 1 или 2, в качестве другого примера представляет собой тетрагидрофуранил, оксетанил, азетидинил, морфолинил или

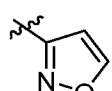
пиперазинил, в качестве еще одного примера представляет собой , , в качестве еще одного примера представляет собой .

[0073] В одном варианте осуществления если R' представляет собой гетероарил, гетероарил представляет собой, например, 5–10-членный гетероарил, где гетероатом представляет собой азот и/или кислород, и число гетероатомов составляет 1, 2 или 3, в качестве другого примера представляет собой 5-членный моноциклический гетероарил, где гетероатом представляет собой азот и/или кислород, и число гетероатомов составляет 2 или 3, в качестве еще одного примера представляет собой пиримидинил,

оксадиазолил или изоксазолил, в качестве другого примера представляет собой , .

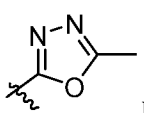
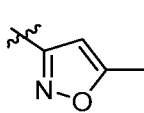
[0074] В одном варианте осуществления если R' независимо представляет собой 5–

10-членный гетероарил, замещенный 1-3 R'^1 , гетероарил представляет собой, например, 5-6-членный гетероарил, где гетероатомы представляют собой азот и/или кислород, и число гетероатомов составляет 1, 2 или 3, например, оксадиазолил или оксадиазолил, в

качестве другого примера представляет собой  или .

[0075] В одном варианте осуществления если R'^1 независимо представляет собой C_{1-6} алкил, то C_{1-6} алкил представляет собой, например, C_{1-4} алкил (такой как метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, изобутил, *втор*-бутил или *трет*-бутил), в качестве другого примера представляет собой C_{1-3} алкил (такой как метил, этил, *n*-пропил, изопропил), и в качестве еще одного примера представляет собой метил.

[0076] В одном варианте осуществления если R' независимо представляет собой 5-10-членный гетероарил, замещенный R'^1 , 5-10-членный гетероарил, замещенный R'^1 ,

представляет собой, например,  или .

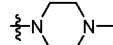
[0077] В одном варианте осуществления если R' независимо представляет собой C_{3-6} циклоалкил, замещенный 1-3 циано, C_{3-6} циклоалкил представляет собой, например, 5-членный бициклический мостиковый циклоалкил, в качестве другого примера

представляет собой .

[0078] В одном варианте осуществления если R' независимо представляет собой C_{6-14} арил, C_{6-14} арил представляет собой, например, фенил, нафтил, фенантрин или антринил, в качестве другого примера представляет собой фенил.

[0079] В одном варианте осуществления если R' независимо представляет собой 3–6-членный гетероциклил, замещенный 1-3 R'³, 3–6-членный гетероциклил представляет собой, например, 4–6-членный моногетероциклил, где гетероатомы представляют собой азот и/или кислород, и число гетероатомов составляет 1 или 2, в качестве другого примера представляет собой пиперазинил или оксетанил, в качестве еще одного примера представляет собой  или .

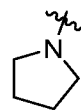
[0080] В одном варианте осуществления если R'³ независимо представляет собой C₁₋₆алкил, C₁₋₆алкил представляет собой, например, C₁₋₄алкил (такой как метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, изобутил, *втор*-бутил или *трет*-бутил), в качестве другого примера представляет собой C₁₋₃алкил (такой как метил, этил, *n*-пропил, изопропил), и в качестве еще одного примера представляет собой метил.

[0081] В одном варианте осуществления если R' независимо представляет собой 3–6-членный гетероциклил, замещенный 1-3 R'³, 3–6-членный гетероциклил, замещенный 1-3 R'³, представляет собой, например,  или .

[0082] В одном варианте осуществления если R₈ и R₉ независимо представляют собой C₁₋₆алкил, C₁₋₆алкил представляет собой, например, C₁₋₄алкил (такой как метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, изобутил, *втор*-бутил или *трет*-бутил), в качестве другого примера представляет собой C₁₋₃алкил (такой как метил, этил, *n*-пропил или изопропил), и в качестве еще одного примера представляет собой метил.

[0083] В одном варианте осуществления если R₈ и R₉ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членный гетероциклил, 5- или

6-членный гетероцикл представляет собой, например,



[0084] В одном варианте осуществления если R_{10} представляет собой C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкил представляет собой, например, C_{1-4} алкил (такой как метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, изобутил, *втор*-бутил или *трет*-бутил), в качестве другого примера представляет собой C_{1-3} алкил (такой как метил, этил, *n*-пропил, изопропил), и в качестве еще одного примера представляет собой метил.

[0085] В одном варианте осуществления если R_4 и R_5 независимо представляют собой C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкил представляет собой, например, C_{1-4} алкил, в качестве другого примера представляет собой метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, изобутил, *втор*-бутил или *трет*-бутил, в качестве еще одного примера представляет собой метил, этил и *n*-пропил.

[0086] В одном варианте осуществления если R_4 и R_5 независимо представляют собой C_{3-6} циклоалкил, C_{3-6} циклоалкил представляет собой, например, циклопропил, циклобутил, цикlopентил или циклогексил, и в качестве другого примера представляет собой циклогексил.

[0087] В одном варианте осуществления если R_4 и R_5 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членный гетероциклоалкил, 5- или

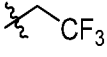
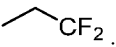
6-членный гетероциклоалкил представляет собой, например,



[0088] В одном варианте осуществления если R_4 и R_5 замещены 1-5 заместителями, и заместители независимо представляют собой галоген, галоген представляет собой, например, фтор, хлор, бром или йод, и в качестве другого примера представляет собой

фтор.

[0089] В одном варианте осуществления если R_4 и R_5 замещены 1-5 заместителями, число заместителей составляет, например, 1, 2, 3, 4 или 5, и в качестве другого примера составляет 1, или 2, или 3.

[0090] В одном варианте осуществления если R_4 и R_5 независимо замещены 1-5 заместителями, R_4 и R_5 независимо представляют собой, например,  или .

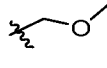
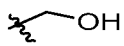
[0091] В одном варианте осуществления если R_6 и R_7 независимо представляют собой C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкил представляет собой, например, C_{1-4} алкил (такой как метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, изобутил, *втор*-бутил или *трет*-бутил), в качестве другого примера представляет собой C_{1-3} алкил (такой как метил, этил, *n*-пропил, изопропил), и в качестве еще одного примера представляет собой метил.

[0092] В одном варианте осуществления если R_2 замещен 1-4 заместителями, и заместители представляют собой -R, -R представляет собой - C_{1-6} алкил, - C_{1-6} алкенил, - C_{3-6} циклоалкил, -гетероциклил, -арил или -гетероарил.

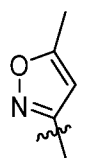
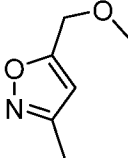
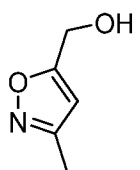
[0093] В одном варианте осуществления если R_2 замещен 1-4 заместителями, и заместители представляют собой -OR, -OR представляет собой -O- C_{1-6} алкил или -O-гетероциклил.

[0094] В одном варианте осуществления если R_2 замещен 1-4 заместителями, и заместители представляют собой -C(O)R, -C(O)R представляет собой -C(O)- C_{1-6} алкил, -C(O)- C_{1-6} алкенил, -C(O)- C_{3-6} циклоалкил или -C(O)-арил.

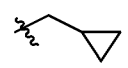
[0095] В одном варианте осуществления R_3 независимо представляет собой C_{1-6} алкил или C_{1-6} алкокси(C_{1-6})алкил; R_3 необязательно замещен 1-4 гидроксилами.

[0096] В одном варианте осуществления R_3 представляет собой метил,  или .

[0097] В одном варианте осуществления $-Z$ представляет собой 5-членное гетероароматическое кольцо, содержащее 2 гетероатома, независимо выбранных из кислорода и азота.

[0098] В одном варианте осуществления $-Z$ представляет собой ,  или .

[0099] В одном варианте осуществления R_1 представляет собой C_{1-6} алкил или C_{3-6} циклоалкил(C_{1-6})алкил, где R_1 необязательно замещен 1-4 атомами галогена.

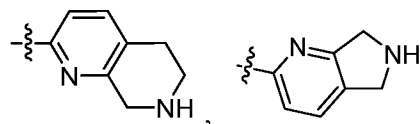
[0100] В одном варианте осуществления R_1 представляет собой метил,  этил, или .

[0101] В одном варианте осуществления R_2 представляет собой фенил или гетероарил; гетероарил представляет собой 5–10-членный гетероарил, где гетероатомы представляют собой азот и/или кислород, и число гетероатомов составляет 1-4; предпочтительно 5–6-членный моноциклический гетероарил или 9–10-членный

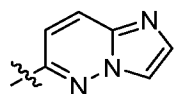
бициклический гетероарил.

[0102] В одном варианте осуществления R_2 представляет собой фенил, триазилил, пиридил, пиридазинил, пиримидинил, пиразинил, пиазолопиридил, пирролопиридил, пиридопирролонил, нафтиридинил, хинолил, имидазопиридил, диоксинопиридил, пиридооксазинил, пиазолопиримидинил, пиридопиазолил, пиридопирролил, пиридопиазолил, пиридонил, пиридоимидазолил, пиридотриазолил, пиридинил, пиридотриазолил, пиридазинонил, гетеронафтил, нафтиридинонил, имидазопиридазинил, индолил или диазанафтил,

[0103] предпочтительно пиридил, пиридазинил,

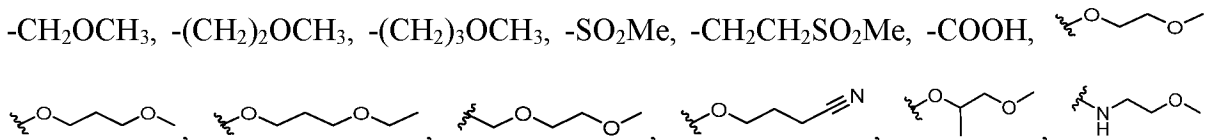


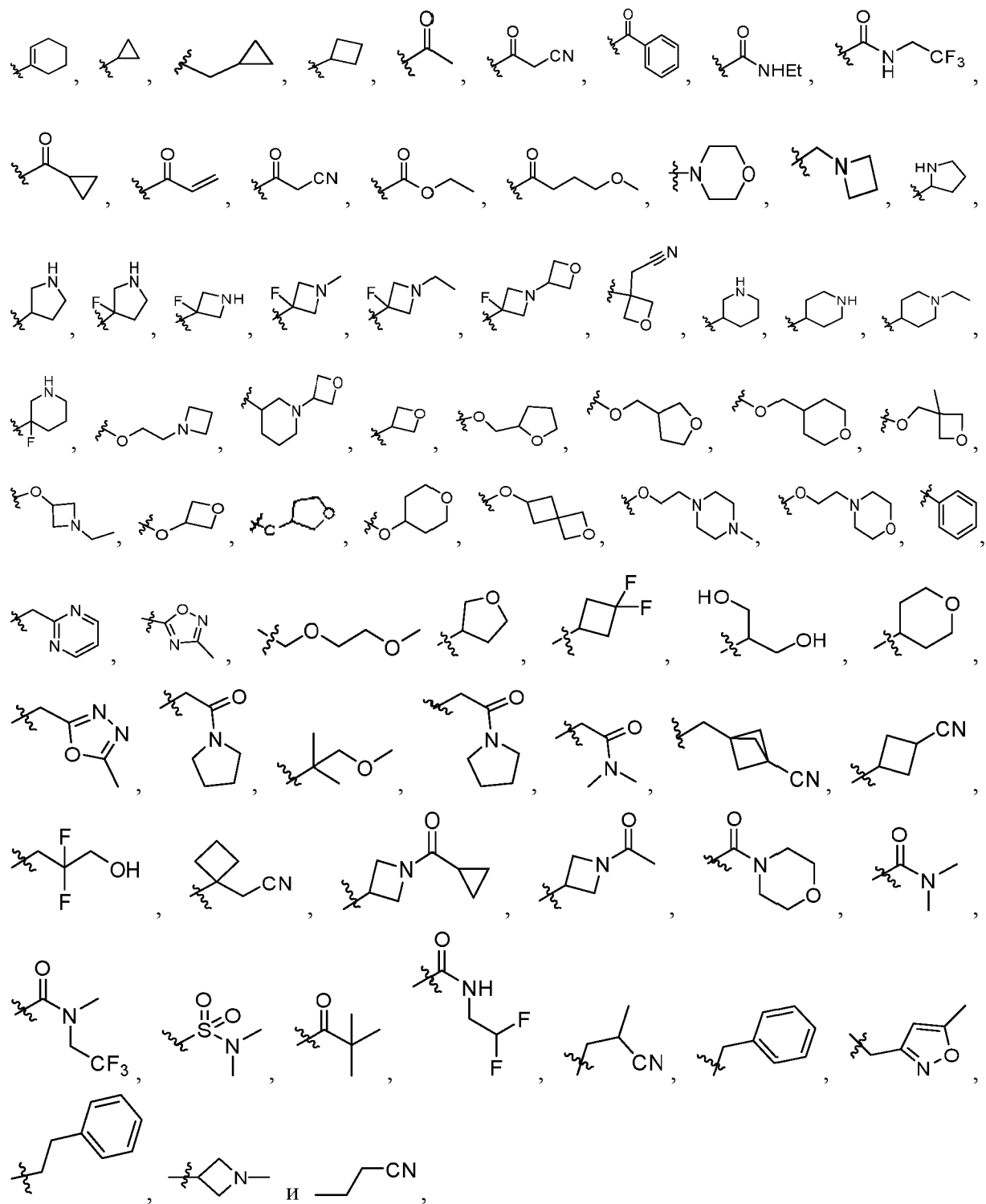
или



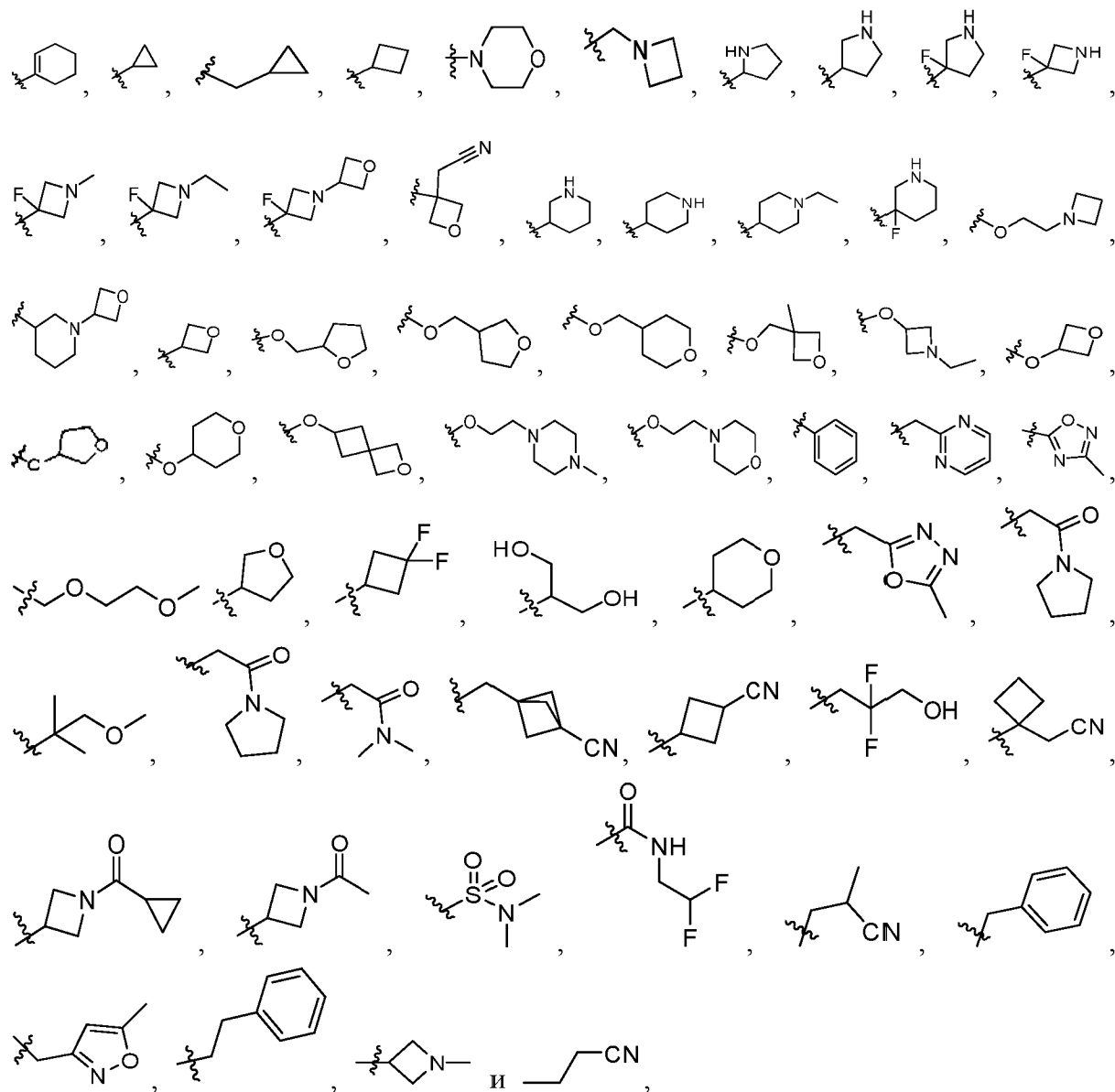
[0104] В одном варианте осуществления R_2 необязательно замещен 1-4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, оксо, -R, -OR, -NHR, C_{3-6} циклоалкенила, $-NR_4R_5$, $-SO_2-C_{1-6}$ алкила и $-SO_2NR_6R_7$, предпочтительно циано, -R и -OR.

[0105] В одном варианте осуществления R_2 замещен 1-4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из Me, -Et, -iPr, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, -Cl, -F, -CN, -OMe, -OEt, $-NMe_2$, $-CH_2CF_3$, $-(CH_2)_2CN$, $-(CH_2)_3CN$, $-CH_2NHEt$, $-OCHF_2$, $-OCH(CH_3)_2$, $-CH_2OCH_3$, $-(CH_2)_2OCH_3$, $-(CH_2)_3OCH_3$, $-SO_2Me$, $-CH_2CH_2SO_2Me$, $-COOH$,

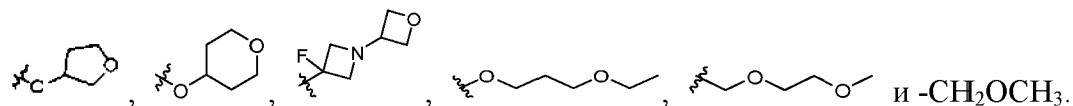




[0106] предпочтительно Me, -Et, -iPr, -CF₃, -OCF₃, -OCHF₂, -Cl, -F, -CN, -OMe, -OEt, -NMe₂, -CH₂CF₃, -(CH₂)₂CN, -(CH₂)₃CN, -CH₂NHEt, -OCHF₂, -OCH(CH₃)₂, -CH₂OCH₃, -(CH₂)₂OCH₃, -(CH₂)₃OCH₃, -SO₂Me, -CH₂CH₂SO₂Me, -COOH, , , , , , , , 



[0107] более предпочтительно Me, -CN, , , , ,

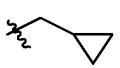


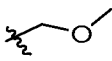
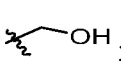
[0108] В одном варианте осуществления R_3 представляет собой C_{1-6} алкил или C_{1-6} алкокси(C_{1-6})алкил и R_3 необязательно замещен 1-4 гидроксилами;

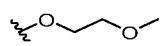
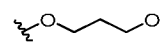
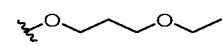
[0109] R₁ представляет собой C₁₋₆алкил или C₃₋₆циклоалкил(C₁₋₆)алкил и R₁

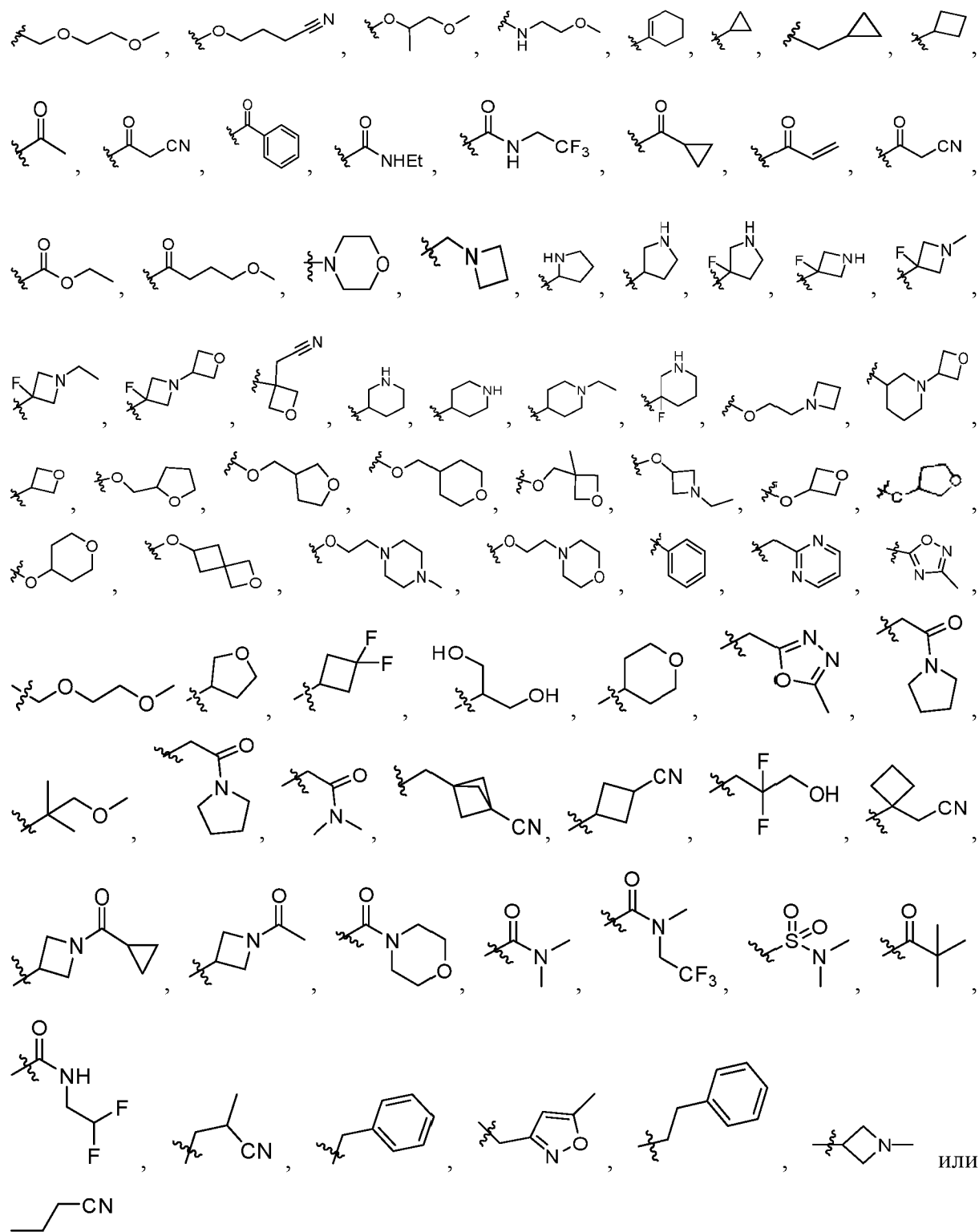
необязательно замещен 1-4 атомами галогена;

[0110] R_2 представляет собой фенил или гетероарил; R_2 необязательно замещен 1-4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, оксо, -R, -OR, -C(O)R, C_{3-6} циклоалкенила, $-NR_4R_5$, $-C(O)NR_4R_5$, -COOH, $-SO_2-C_{1-6}$ алкила и $-SO_2NR_6R_7$; при этом -R представляет собой $-C_{1-6}$ алкил, $-C_{1-6}$ алкенил, $-C_{3-6}$ циклоалкил, -гетероцикл, -арил или -гетероарил; -OR представляет собой $-O-C_{1-6}$ алкил или $-O$ -гетероцикл; -C(O)R представляет собой $-C(O)-C_{1-6}$ алкил, $-C(O)-C_{1-6}$ алкенил, $-C(O)-C_{3-6}$ циклоалкил или $-C(O)$ -арил.

[0111] В одном варианте осуществления R_1 представляет собой метил, этил,  или  ;

[0112] R_3 представляет собой метил,  или  ;

[0113] R_2 представляет собой фенил, триазилил, пиридил, пиридазинил, пиримидинил, пиазинил, пиазолопиридил, пирролопиридил, пиридопирролонил, нафтиридинил, хинолил, имидазопиридил, диоксинопиридил, пиридооксазинил, пиазолопиримидинил, пиридопиазолол, пиридопиррол, пиридопиазолол, пиридонил, пиридоимидазол, пиридотриазол, пиридонил, пиридотриазол, пиридазинонил, гетеронафтил, нафтиридинонил, имидазопиридазинил, индолил или диазанафтил, и R_2 необязательно замещен 1-4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из Me, -Et, -iPr, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, -Cl, -F, -CN, -OMe, -OEt, -NMe₂, $-CH_2CF_3$, $-(CH_2)_2CN$, $-(CH_2)_3CN$, $-CH_2NHEt$, $-OCHF_2$, $-OCH(CH_3)_2$, $-CH_2OCH_3$, $-(CH_2)_2OCH_3$, $-(CH_2)_3OCH_3$, $-SO_2Me$, $-CH_2CH_2SO_2Me$, -COOH,  ,  ,  ,



[0114] В одном варианте осуществления R_3 представляет собой C_{1-6} алкил или C_{1-6} алкокси(C_{1-6})алкил и R_3 необязательно замещен 1-4 гидроксилами;

[0115] R₁ представляет собой C₁₋₆алкил или C₃₋₆циклоалкил(C₁₋₆)алкил и R₁

необязательно замещен 1-4 атомами галогена;

[0116] R_2 представляет собой фенил или гетероарил; R_2 необязательно замещен 1-4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, оксо, -R, -OR, C_{3-6} циклоалкенила, $-NR_4R_5$, $-SO_2-C_{1-6}$ алкила и $-SO_2NR_6R_7$; при этом -R представляет собой $-C_{1-6}$ алкил, $-C_{1-6}$ алкенил, $-C_{3-6}$ циклоалкил, -гетероциклил, -арил или -гетероарил; -OR представляет собой $-O-C_{1-6}$ алкил или -гетероциклил; $-C(O)R$ представляет собой $-C(O)-C_{1-6}$ алкил, $-C(O)-C_{1-6}$ алкенил, $-C(O)-C_{3-6}$ циклоалкил или $-C(O)$ -арил.

[0117] В одном варианте осуществления R_3 представляет собой C_{1-6} алкил или C_{1-6} алкокси(C_{1-6})алкил и R_3 необязательно замещен 1-4 гидроксилами;

[0118] R_1 представляет собой C_{1-6} алкил или C_{3-6} циклоалкил(C_{1-6})алкил и R_1 необязательно замещен 1-4 атомами галогена;

[0119] R_2 представляет собой фенил или гетероарил, и гетероарил представляет собой 5–6-членный моноциклический гетероарил или 9–10-членный бициклический гетероарил, и 9–10-членный бициклический гетероарил представляет собой гетероарил из 5–6-членного гетероарила, конденсированного с 5–6-членным гетероарилом;

[0120] R_2 необязательно замещен 1-4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, оксо, -R, -OR, C_{3-6} циклоалкенила, $-NR_4R_5$, $-SO_2-C_{1-6}$ алкила и $-SO_2NR_6R_7$; при этом -R представляет собой $-C_{1-6}$ алкил, $-C_{1-6}$ алкенил, $-C_{3-6}$ циклоалкил, -гетероциклил, -арил или -гетероарил; -OR представляет собой $-O-C_{1-6}$ алкил или -гетероциклил; $-C(O)R$ представляет собой $-C(O)-C_{1-6}$ алкил, $-C(O)-C_{1-6}$ алкенил, $-C(O)-C_{3-6}$ циклоалкил или $-C(O)$ -арил.

[0121] В одном варианте осуществления R_3 представляет собой C_{1-6} алкил;

[0122] R_1 представляет собой C_{1-6} алкил;

[0123] R_2 представляет собой гетероарил, где гетероарил представляет собой бициклический 9–10-членный гетероарил из 5–6-членного гетероарила, конденсированного с 5–6-членным гетероциклилом;

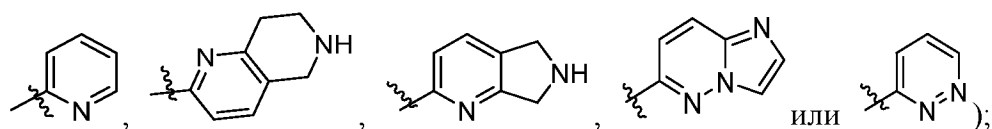
[0124] R_2 необязательно замещен 1-4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, оксо, -R, -OR, C_{3-6} циклоалкенила, $-NR_4R_5$, $-SO_2-C_{1-6}$ алкила и $-SO_2NR_6R_7$; при этом -R представляет собой $-C_{1-6}$ алкил, $-C_{1-6}$ алкенил, $-C_{3-6}$ циклоалкил, -гетероциклил, -арил или -гетероарил; -OR представляет собой -O- C_{1-6} алкил или -гетероциклил; $-C(O)R$ представляет собой $-C(O)-C_{1-6}$ алкил, $-C(O)-C_{1-6}$ алкенил, $-C(O)-C_{3-6}$ циклоалкил или $-C(O)$ -арил.

[0125] В одном варианте осуществления R_1 представляет собой C_{1-6} алкил (такой как метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, изобутил, *втор*-бутил или *трет*-бутил);

[0126] R_3 представляет собой C_{1-6} алкил (такой как метил, этил, *n*-пропил или изопропил, в качестве другого примера представляет собой метил);

[0127] R_2 представляет собой гетероарил; гетероарил представляет собой 5–10-членный гетероарил, гетероатом представляет собой N, и число гетероатомов составляет 1, 2 или 3 (например, 5–6-членный моноциклический гетероарил или 9–10-членный бициклический гетероарил; в качестве другого примера представляет собой пиридил, пиразолопиридил, тетрагидронафтиридирил, пирролопиридил, пиридазинил или имидазопиридазинил, и в качестве еще одного примера представляет собой

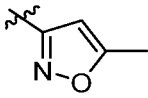
32



[0128] R_2 необязательно замещен 1-4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из циано, -R или -OR;

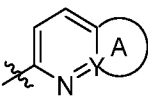
[0129] R независимо представляет собой C_{1-6} алкил (например, метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, изобутил, *втор*-бутил или *трет*-бутил, в качестве другого примера представляет собой метил, этил, *n*-пропил, изопропил или *трет*-бутил) или гетероциклил R (в качестве другого примера представляет собой 3–10-членный гетероциклил, где гетероатом представляет собой азот и/или кислород, и число гетероатомов составляет 1, 2 или 3, в качестве другого примера представляет собой 5–6-членный моногетероциклил или 7–8-членный гетероспироциклил, где гетероатомы представляют собой азот и/или кислород, и число гетероатомов составляет 1 или 2, и в качестве еще одного примера представляет собой морфолинил, пирролидинил, азетидинил, оксетанил, пиперидинил, тетрагидропиранил, тетрагидрофуранил или 2-оксо-[3,3]гептил, в качестве еще одного примера представляет собой , , или , R необязательно замещен 1-3 R' ;

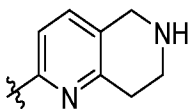
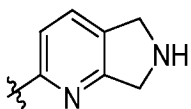
[0130] R' независимо представляет собой галоген, гидроксил, 3–9-членный гетероциклил, замещенный 1-3 R'^3 (например, 4–6-членный моногетероциклил, где гетероатомы представляют собой азот и/или кислород, и число гетероатомов составляет 1 или 2, в качестве другого примера представляет собой пиперазинил или оксетанил, в качестве еще одного примера представляет собой , 5–10-членный гетероарил,

замещенный R^{1-1} (например, ) или (C_{1-6}) алкокси (например, метокси, этокси, *n*-пропокси, изопропокси, *n*-бутокс, изобутокс, *втор*-бутокс или *трет*-бутокс, в качестве другого примера представляет собой метокси, этокси, *n*-пропокси или изопропокси, и в качестве еще одного примера представляет собой метокси).

[0131] В одном варианте осуществления R_1 представляет собой C_{1-6} алкил (такой как метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, изобутил, *втор*-бутил или *трет*-бутил);

[0132] R_3 представляет собой C_{1-6} алкил (такой как метил, этил, *n*-пропил или изопропил, в качестве другого примера представляет собой метил);

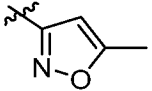
[0133] R_2 представляет собой ; Y представляет собой C или N; A представляет собой 5–6-членное гетероциклическое кольцо, и при этом гетероатом в 5–6-членном гетероциклическом кольце представляет собой N, и число гетероатомов

составляет 1 или 2 (например,  или );

[0134] R_2 необязательно замещен 1-4 заместителями, выбранными из C_{1-6} алкила или гетероциклила (гетероциклил представляет собой, например, 3–10-членный гетероциклил, где гетероатом представляет собой азот и/или кислород, и число гетероатомов составляет 1, 2 или 3, в качестве другого примера представляет собой 5–6-членный моногетероциклил или 7–8-членный гетероспироциклил, где гетероатомы представляют собой азот и/или кислород, и число гетероатомов составляет 1 или 2, и в качестве еще одного примера представляет собой морфолинил, пирролидинил, азетидинил, оксетанил, пиперидинил, тетрагидропиранил, тетрагидрофуранил или

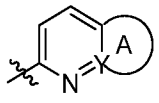
2-оксо-[3,3]гептил, в качестве еще одного примера представляет собой , , или );

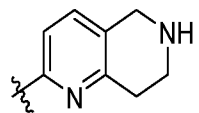
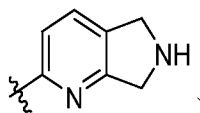
[0135] R' независимо представляет собой гидроксил или 5–10-членный гетероарил,

замещенный 1-3 R'⁻¹ (например, ).

[0136] В одном варианте осуществления R₁ представляет собой C₁₋₆алкил (такой как метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, изобутил, *втор*-бутил или *трет*-бутил);

[0137] R₃ представляет собой C₁₋₆алкил (такой как метил, этил, *n*-пропил или изопропил, в качестве другого примера представляет собой метил);

[0138] R₂ представляет собой ; Y представляет собой C или N; A представляет собой 5–6-членное гетероциклическое кольцо, и гетероатом в 5–6-членном гетероциклическом кольце представляет собой N, и число гетероатомов

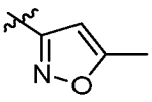
составляет 1 или 2 (например,  или );

[0139] R₂ необязательно замещен 1-4 заместителями, выбранными из C₁₋₆алкила или гетероциклила (гетероциклил представляет собой, например, 3–10-членный гетероциклил, где гетероатом представляет собой азот и/или кислород, и число гетероатомов составляет 1, 2 или 3, в качестве другого примера представляет собой 5–6-членный моногетероциклил или 7–8-членный гетероспироциклил, где гетероатомы представляют собой азот и/или кислород, и число гетероатомов составляет 1 или 2, и в

качестве еще одного примера представляет собой морфолинил, пирролидинил, азетидинил, оксетанил, пиперидинил, тетрагидропиранил, тетрагидрофуранил или

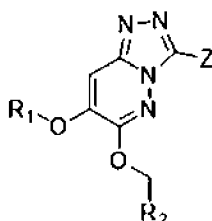
2-оксо-[3,3]гептил, в качестве еще одного примера представляет собой , , или );

[0140] R' независимо представляет собой гидроксил или 5–10-членный гетероарил,

замещенный 1-3 R¹ (например, ).

[0141] Если R₂ необязательно замещен 1-4 C₁₋₆алкилом или гетероциклилом, положение замещения находится при гетероатоме кольца A.

[0142] В одном варианте осуществления в соединении I, его *цис-транс*-изомере, энантиомере, его диастереомере, его рацемате, его сольвате, его гидрате, его фармацевтически приемлемой соли или пролекарстве на его основе некоторые группы могут быть определены следующим образом (не снабженные аннотацией определения описаны в любом из приведенных выше вариантов осуществления):



(I),

[0143] где Z представляет собой 5- или 6-членное гетероароматическое кольцо, содержащее 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из кислорода, азота и серы, и при этом гетероароматическое кольцо необязательно замещено одним или более R₃;

[0144] R_3 выбран из галогена, циано, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси(C_{1-6} алкил), C_{3-6} циклоалкил(C_{1-6})алкокси, C_{3-6} циклоалкил(C_{1-6})алкокси(C_{1-6})алкила, C_{3-7} гетероциклоалкила, C_{3-7} гетероциклоалкил(C_{1-6})алкила, и каждый из которых необязательно замещен 1-4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидроксила, C_{1-6} алкила и C_{1-6} алкиламино;

[0145] R_1 выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{3-6} циклоалкила, C_{3-7} гетероциклоалкила, C_{3-6} циклоалкил(C_{1-6})алкила, C_{1-6} алкокси(C_{1-6})алкила, и каждый из которых необязательно замещен 1-4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидроксила, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси и C_{1-6} алкиламино;

[0146] R_2 представляет собой гетероциклил, фенил или гетероарил;

[0147] R_2 необязательно замещен 1-4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, оксо, -R, -OR, -C(O)R, -NHR, C_{3-6} циклоалкенила, -NR₄R₅, -C(O)NR₄R₅, -COOH, -SO₂- C_{1-6} алкила;

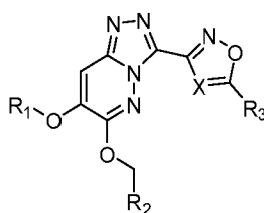
[0148] R выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкенила, C_{3-6} циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила, и каждый из которых необязательно замещен 1-3 R';

[0149] R' выбран из галогена, циано, гидроксила, C_{3-6} циклоалкила, C_{1-6} алкиламино, C_{1-6} алкила, (C_{1-6})алкокси, циано или C_{1-3} алкила, замещенного галогеном, C_{1-6} алкилсульфурила, гетероциклила, гетероарила;

[0150] R_4 или R_5 независимо представляет собой H или C_{1-6} алкил, и каждый из которых необязательно замещен 1-5 заместителями, при этом заместители независимо выбраны из амино, галогена, гидроксила, C_{1-6} алкила и C_{1-6} алкокси.

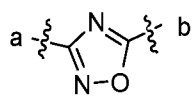
[0151] В одном варианте осуществления в соединении I, его *цис-транс*-изомере, его энантиомере, его диастереомере, его рацемате, его сольвате, его гидрате, его фармацевтически приемлемой соли или пролекарстве на его основе некоторые группы могут быть определены следующим образом (не снабженные аннотацией определения описаны в любом из приведенных выше вариантов осуществления):

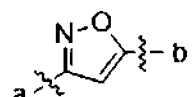
[0152] формула I может быть дополнительно представлена формулой II:



(II).

[0153] В одном варианте осуществления если Z представляет собой 5-членное гетероароматическое кольцо, содержащее 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из кислорода, азота и серы, 5-членное гетероароматическое кольцо, содержащее 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из кислорода, азота и серы, представляет собой, например, 5-членное гетероароматическое кольцо, содержащее 2 гетероатома, независимо выбранных из кислорода, азота и серы, например, изоксазол, в

качестве другого примера представляет собой , в качестве еще одного

примера представляет собой , его конец b присоединен к R₃.

[0154] В одном варианте осуществления если R₃ представляет собой C₁₋₆алкил, C₁₋₆алкил представляет собой, например, C₁₋₃алкил, в качестве другого примера

представляет собой метил, этил, *n*-пропил или изопропил, и в качестве еще одного примера представляет собой метил.

[0155] В одном варианте осуществления если R_3 представляет собой C_{1-6} алкокси C_{1-6} алкил, его алкильный конец может быть присоединен к Z .

[0156] В одном варианте осуществления если R_3 представляет собой C_{1-6} алкокси C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси представляет собой, например, C_{1-3} алкокси, в качестве другого примера представляет собой метокси, этокси, *n*-пропокси, изопропокси, и в качестве еще одного примера представляет собой метокси.

[0157] В одном варианте осуществления если R_3 представляет собой C_{1-6} алкокси C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкил представляет собой, например, C_{1-3} алкил, в качестве другого примера представляет собой метил, этил, *n*-пропил или изопропил, и в качестве еще одного примера представляет собой метил.

[0158] В одном варианте осуществления если R_3 представляет собой C_{1-6} алкил, замещенный гидроксильной группой, C_{1-6} алкил представляет собой C_{1-3} алкил, в качестве другого примера представляет собой метил, этил, *n*-пропил или изопропил, и в качестве еще одного примера представляет собой метил.

[0159] В одном варианте осуществления если R_3 замещен одним или более заместителями, число заместителей составляет, например, 1, 2, 3, 4 или 5, и в качестве другого примера составляет 1 или 2.

[0160] В одном варианте осуществления если Z замещен одним или более R_3 , число заместителей составляет, например, 1, 2, 3, 4 или 5, и в качестве другого примера составляет 1 или 2.

[0161] В одном варианте осуществления если R_1 представляет собой C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкил представляет собой, например, C_{1-3} алкил, в качестве другого примера представляет собой метил, этил, *n*-пропил или изопропил, и в качестве еще одного примера представляет собой метил или этил.

[0162] В одном варианте осуществления если R_1 представляет собой C_{3-6} циклоалкил(C_{1-6})алкил, C_{1-6} алкил представляет собой, например, C_{1-3} алкил, в качестве другого примера представляет собой метил, этил, *n*-пропил или изопропил, и в качестве еще одного примера представляет собой метил.

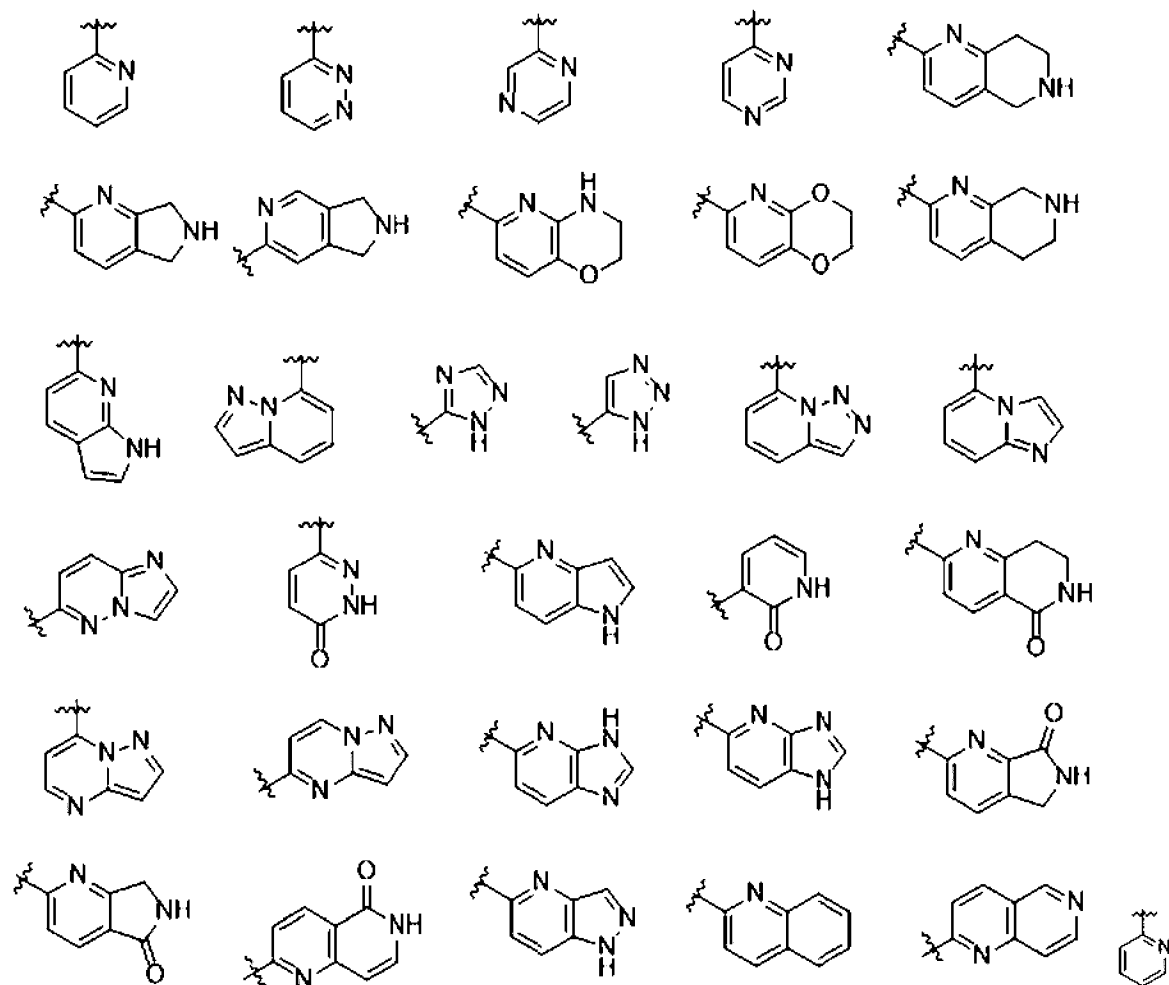
[0163] В одном варианте осуществления если R_1 представляет собой C_{3-6} циклоалкил(C_{1-6})алкил, C_{3-6} циклоалкил представляет собой, например, циклопропил, циклобутил, цикlopентил или циклогексил, и в качестве другого примера представляет собой циклопропил или циклобутил.

[0164] В одном варианте осуществления если R_1 замещен галогеном, галоген представляет собой, например, фтор, хлор, бром или йод, и в качестве другого примера представляет собой фтор.

[0165] В одном варианте осуществления если R_1 замещен 1-4 группами, число заместителей составляет, например, 1, 2, 3, 4 или 5, и в качестве другого примера составляет 1 или 2.

[0166] В одном варианте осуществления если R_2 представляет собой гетероарил, гетероарил представляет собой, например, триазол, пиридин, пиримидин, пиримидинил, пиридопирролонил, пиридопирролил, пиридопиразол, пиридонил, пиридоимидазол, пиридоотриазол, пиридооксазинил, диоксинопиридин, пиридазинил, пиразинил, пиримидинил,

пиридазинонил, пиазолопириимидинил, гетеронафтил, нафтиридинонил, имидазопиридазинил, нафтиридинил, хинолил, такой как 1,2,4-триазилил, диазанафтил, например,



[0167] В одном варианте осуществления если R_2 замещен 1-4 заместителями, число заместителей составляет, например, 1, 2, 3, 4 или 5, и в качестве другого примера составляет 1 или 2.

[0168] В одном варианте осуществления если R_2 замещен галогеном, галоген представляет собой, например, фтор, хлор, бром или йод, и в качестве другого примера представляет собой фтор или хлор.

[0169] В одном варианте осуществления если R_2 замещен $-SO_2-C_{1-6}$ алкилом, C_{1-6} алкил

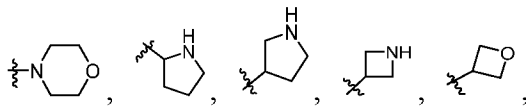
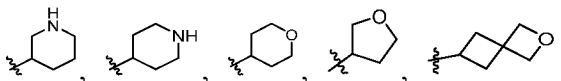
представляет собой, например, C₁₋₃алкил, в качестве другого примера представляет собой метил и этил.

[0170] В одном варианте осуществления если R представляет собой C₁₋₆алкил, C₁₋₆алкил представляет собой, например, C₁₋₃алкил, в качестве другого примера представляет собой метил, этил, *n*-пропил или изопропил.

[0171] В одном варианте осуществления если R представляет собой C₁₋₆алкокси, C₁₋₆алкокси представляет собой, например, C₁₋₃алкокси, в качестве другого примера представляет собой метокси, этокси, *n*-пропокси, изопропокси, и в качестве еще одного примера представляет собой метокси.

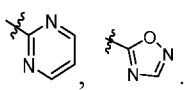
[0172] В одном варианте осуществления если R представляет собой C₁₋₆алкенил, C₁₋₆алкенил представляет собой, например, C₁₋₃алкенил, и в качестве другого примера представляет собой этенил или пропенил.

[0173] В одном варианте осуществления если R представляет собой гетероциклил, гетероциклил представляет собой, например, морфолинил, пирролидинил, азетидинил, оксетанил, пиперидинил, тетрагидропиранил, тетрагидрофуранил, спирокольцо, в

качестве другого примера представляет собой , .

[0174] В одном варианте осуществления если R представляет собой C₃₋₆циклоалкил, C₃₋₆циклоалкил представляет собой, например, циклогексенил, циклопропил, циклобутенил, в качестве другого примера представляет собой .

[0175] В одном варианте осуществления если R представляет собой гетероарил, гетероарил представляет собой, например, пиримидинил, оксадиазолил, и в качестве

другого примера представляет собой .

[0176] В одном варианте осуществления если R замещен 1-3 R', число заместителей составляет, например, 1, 2, 3, 4 или 5, и в качестве другого примера составляет 1, 2 или 3.

[0177] В одном варианте осуществления если R' представляет собой C₁₋₆алкокси, C₁₋₆алкокси представляет собой, например, C₁₋₃алкокси, в качестве другого примера представляет собой метокси, этокси, *n*-пропокси, изопропокси, и в качестве еще одного примера представляет собой метокси.

[0178] В одном варианте осуществления если R' представляет собой C₁₋₆алкиламино, C₁₋₆алкиламино представляет собой, например, C₁₋₃алкиламино, в качестве другого примера представляет собой этиламино, в качестве еще одного примера представляет собой NHEt.

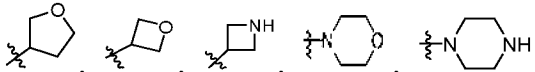
[0179] В одном варианте осуществления если R' представляет собой галоген, галоген представляет собой, например, фтор, хлор, бром или йод, и в качестве другого примера представляет собой фтор.

[0180] В одном варианте осуществления если R' представляет собой C₃₋₆циклоалкил, C₃₋₆циклоалкил представляет собой, например, циклопропил.

[0181] В одном варианте осуществления если R' представляет собой гетероарил, гетероарил представляет собой, например, пиримидинил, и в качестве другого примера

представляет собой .

[0182] В одном варианте осуществления если R' представляет собой гетероциклил, гетероциклил представляет собой, например, тетрагидрофуранил, оксетанил, азетидинил, морфолинил, пиперазинил, и в качестве другого примера представляет

собой .

[0183] В одном варианте осуществления если R' представляет собой C₁₋₆алкилсульфурил, C₁₋₆алкилсульфурил представляет собой, например, -SO₂Me, -CH₂CH₂SO₂Me, и в качестве другого примера представляет собой -SO₂Me.

[0184] В одном варианте осуществления если R₄ или R₅ представляет собой C₁₋₆алкил, C₁₋₆алкил представляет собой, например, C₁₋₃алкил, в качестве другого примера представляет собой метил, этил, *n*-пропил или изопропил, и в качестве еще одного примера представляет собой метил, этил или *n*-пропил.

[0185] В одном варианте осуществления если R₄ или R₅ представляет собой галоген, галоген представляет собой, например, фтор, хлор, бром или йод, и в качестве другого примера представляет собой фтор.

[0186] В одном варианте осуществления если R₄ и R₅ замещены 1-5 заместителями, заместители представляют собой, например, галоген, в качестве другого примера представляет собой фтор, хлор, бром или йод, и в качестве еще одного примера представляет собой фтор.

[0187] В одном варианте осуществления если R₄ или R₅ необязательно замещены 1-5 заместителями, число заместителей составляет, например, 1, 2, 3, 4 или 5, и в качестве

другого примера составляет 1, или 2, или 3.

[0188] В одном варианте осуществления X представляет собой N или CH;

[0189] R₁ выбран из C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкила, замещенного галогеном, C₁₋₆алкила, замещенного C₃₋₆циклоалкилом;

[0190] R₃ выбран из C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкила, замещенного гидроксилом, и C₁₋₆алкила, замещенного C₁₋₆алкокси.

[0191] R₂ представляет собой фенил или гетероарил;

[0192] R₂ необязательно замещен 1-4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, оксо, -R, -OR, -C(O)R, -NHR, C₃₋₆циклоалкенила, -NR₄R₅, -C(O)NR₄R₅, -COOH, -SO₂-C₁₋₆алкила;

[0193] R выбран из H, C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкенила, C₃₋₆циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила, и каждый из которых необязательно замещен 1-3 R'.

[0194] R' выбран из галогена, циано, гидроксила, C₃₋₆циклоалкила, C₁₋₆алкиламино, C₁₋₆алкила, (C₁₋₆)алкокси, C₁₋₃алкила, замещенного циано или галогеном, C₁₋₆алкилсульфурила, гетероциклила, гетероарила;

[0195] R₄ или R₅ независимо представляет собой H или C₁₋₆алкил, и при этом C₁₋₆алкил может быть замещен 1-5 заместителями, причем заместители независимо выбраны из amino, галогена, C₁₋₆алкокси, замещенного галогеном, гидроксила и C₁₋₆алкокси.

[0196] В одном варианте осуществления X представляет собой N или CH;

[0197] R₁ выбран из C₁₋₃алкила, C₁₋₃алкила, замещенного фтором, или C₁₋₃алкила,

замещенного C₃₋₆циклоалкилом;

[0198] R₃ выбран из C₁₋₃алкила, C₁₋₃алкила, замещенного гидроксилом, или C₁₋₃алкила, замещенного C₁₋₃алкокси.

[0199] R₂ представляет собой фенил или гетероарил;

[0200] R₂ необязательно замещен 1-4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, оксо, -R, -OR, -C(O)R, -NHR, C₃₋₆циклоалкенила, -NR₄R₅, -C(O)NR₄R₅, -COOH, -SO₂-C₁₋₆алкила;

[0201] R выбран из H, C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкенила, C₃₋₆циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила, и каждый из которых необязательно замещен 1-3 R'.

[0202] R' выбран из галогена, циано, гидроксила, C₃₋₆циклоалкила, C₁₋₆алкиламино, C₁₋₆алкила, (C₁₋₆)алкокси, циано или C₁₋₃алкила, замещенного галогеном, C₁₋₆алкилсульфурила, гетероциклила, гетероарила;

[0203] R₄ или R₅ независимо представляет собой H или C₁₋₆алкил, и при этом C₁₋₆алкил может быть замещен 1-5 заместителями, и причем заместители независимо выбраны из amino, галогена, C₁₋₆алкокси, замещенного галогеном, гидроксила и C₁₋₆алкокси.

[0204] В одном варианте осуществления X представляет собой N или CH;

[0205] R₁ выбран из метила, этила, циклопропилметила, дифторметила;

[0206] R₃ выбран из метила, гидроксиметила, метоксиметила;

[0207] R₂ представляет собой фенил или гетероарил;

[0208] R₂ необязательно замещен 1-4 заместителями, независимо выбранными из

группы, состоящей из галогена, циано, оксо, -R, -OR, -C(O)R, -NHR, C₃₋₆циклоалкенила, -NR₄R₅, -C(O)NR₄R₅, -COOH, -SO₂-C₁₋₆алкила;

[0209] R выбран из H, C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкенила, C₃₋₆циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила, и каждый из которых необязательно замещен 1-3 R'.

[0210] R' выбран из галогена, циано, гидроксила, C₃₋₆циклоалкила, C₁₋₆алкиламино, C₁₋₆алкила, (C₁₋₆)алкокси, циано или C₁₋₃алкила, замещенного галогеном, C₁₋₆алкилсульфурила, гетероциклила, гетероарила;

[0211] R₄ или R₅ независимо представляет собой H или C₁₋₆алкил, и при этом C₁₋₆алкил может быть замещен 1-5 заместителями, причем заместители независимо выбраны из amino, галогена, C₁₋₆ алкокси, замещенного галогеном, гидроксила и C₁₋₆алкокси.

[0212] В одном варианте осуществления X представляет собой N или CH;

[0213] R₁ выбран из C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкила, замещенного галогеном, C₁₋₆алкила, замещенного C₃₋₆циклоалкилом;

[0214] R₃ выбран из C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкила, замещенного гидроксидом, и C₁₋₆алкила, замещенного C₁₋₆алкокси;

[0215] R₂ выбран из фенила, триазиола, пиридила, триазолопиридила, пиридинонила, пиридазинила, пиридазинонила, пиазинила, пиримидинила, пиазолопиримидинила, пирролопиридила, дигидропирролопиридила, дигидропирролидинопиридила, пиазолопиридила, имидазопиридила, имидазопиридазинила, пиридооксазинила, 1,4-диоксинопиридила, имидазопиридазинила, гетеронафтила, нафтиридинила, нафтиридинонила, дигидронафтиридинонила, хинолила;

[0216] R_2 необязательно замещен 1-4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, оксо, -R, -OR, -C(O)R, -NHR, C_{3-6} циклоалкенила, -NR₄R₅, -C(O)NR₄R₅, -COOH, -SO₂-C₁₋₆алкила;

[0217] R выбран из C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкенила, C₃₋₆циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила, и каждый из которых необязательно замещен 1-3 R';

[0218] R' выбран из галогена, циано, C₃₋₆циклоалкила, C₁₋₆алкиламино, C₁₋₆алкила, (C₁₋₆)алкокси, циано или C₁₋₃алкила, замещенного галогеном, C₁₋₆алкилсульфурила, гетероциклила, гетероарила;

[0219] R₄ или R₅ независимо выбран из H, C₁₋₆алкила, замещенного 1-5 атомами галогена.

[0220] В одном варианте осуществления X представляет собой N или CH;

[0221] R₁ выбран из C₁₋₃алкила, C₁₋₃алкила, замещенного фтором, или C₁₋₃алкила, замещенного C₃₋₆циклоалкилом;

[0222] R₃ выбран из C₁₋₃алкила, C₁₋₃алкила, замещенного гидроксилом, и C₁₋₃алкила, замещенного C₁₋₃алкокси.

[0223] R₂ выбран из фенила, триазиолила, пиридила, триазолопиридила, пиридонила, пиридазинила, пиридазинонила, пиразинила, пиримидинила, пиразолопиримидинила, пирролопиридила, дигидропирролопиридила, дигидропирролидинопиридила, пиразолопиридила, имидазопиридила, имидазопиридазинила, пиридооксазинила, 1,4-диоксинопиридила, имидазопиридазинила, гетеронафтила, нафтиридинила, нафтиридинонила, дигидронафтиридинонила, хинолила;

[0224] R_2 необязательно замещен 1-4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, оксо, -R, -OR, -C(O)R, -NHR, C_{3-6} циклоалкенила, -NR₄R₅, -C(O)NR₄R₅, -COOH, -SO₂-C₁₋₆алкила;

[0225] R выбран из C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкенила, C₃₋₆циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила, и каждый из которых необязательно замещен 1-3 R';

[0226] R' выбран из галогена, циано, C₃₋₆циклоалкила, C₁₋₆алкиламино, C₁₋₆алкила, (C₁₋₆)алкокси, C₁₋₃алкила, замещенного циано или галогеном, C₁₋₆алкилсульфурила, гетероциклила, гетероарила;

[0227] R₄ или R₅ независимо выбран из H, C₁₋₆алкила, замещенного 1-5 атомами галогена.

[0228] В одном варианте осуществления X представляет собой N или CH;

[0229] R₁ выбран из метила, этила, циклопропилметила, диформетила;

[0230] R₃ выбран из метила, гидроксиметила, метоксиметила.

[0231] R₂ выбран из фенила, триазила, пиридила, триазолопиридила, пиридонила, пиридазинила, пиридазинонила, пиазанила, пиаимидинила, пиазолопиаимидинила, пиаролопиридила, дигидропиаролопиридила, дигидропиаролидинопиридила, пиазолопиридила, имидазопиридила, имидазопиридазинила, пиадооксазинила, 1,4-диоксинопиридила, имидазопиридазинила, гетеронафтила, нафтиридинила, нафтиридинонила, дигидронафтиридинонила, хинолила;

[0232] R_2 необязательно замещен 1-4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, оксо, -R, -OR, -C(O)R, -NHR, C_{3-6} циклоалкенила,

$-\text{NR}_4\text{R}_5$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_4\text{R}_5$, $-\text{COOH}$, $-\text{SO}_2-\text{C}_{1-6}$ алкила;

[0233] R выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкенила, C_{3-6} циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила, и каждый из которых необязательно замещен 1-3 R' ;

[0234] R' выбран из галогена, циано, C_{3-6} циклоалкила, C_{1-6} алкиламино, C_{1-6} алкила, (C_{1-6}) алкокси, C_{1-3} алкила, замещенного циано или галогеном, C_{1-6} алкилсульфурила, гетероциклила, гетероарила;

[0235] R_4 или R_5 независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, замещенного 1-5 атомами галогена.

[0236] В одном варианте осуществления X представляет собой N или CH;

[0237] R_1 выбран из C_{1-3} алкила, C_{1-3} алкила, замещенного фтором, или C_{1-3} алкила, замещенного C_{3-6} циклоалкилом;

[0238] R_3 выбран из C_{1-3} алкила, C_{1-3} алкила, замещенного гидроксилем, или C_{1-3} алкила, замещенного C_{1-3} алкокси;

[0239] R_2 выбран из фенила, триазила, пиридила, триазолопиридила, пиридонила, пиридазинила, пиридазинонила, пиразинила, пиримидинила, пиразолопиримидинила, пирролопиридила, дигидропирролопиридила, дигидропирролидинопиридила, пиразолопиридила, имидазопиридила, имидазопиридазинила, пиридооксазинила, 1,4-диоксинопиридила, имидазопиридазинила, гетеронафтила, нафтиридинила, нафтиридинонила, дигидронафтиридинонила, хинолила;

[0240] R_2 необязательно замещен 1-2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, оксо, -R, -OR, $-\text{C}(\text{O})\text{R}$, -NHR, циклогексенила,

-NR₄R₅, -C(O)NR₄R₅, -COOH, -SO₂-C₁₋₃алкила;

[0241] R выбран из C₁₋₃алкила, C₁₋₃алкенила, циклопропила, циклобутила, морфолинила, пирролидинила, азетидинила, оксетанила, пиперидинила, тетрагидропиранила, тетрагидрофуранила, спирокольца, арила, пиримидинила, оксадиазолила, и каждый из которых необязательно замещен 1-3 R';

[0242] R' выбран из галогена, циано, циклопропила, C₁₋₃алкиламино, C₁₋₃алкила, C₁₋₃алкокси, C₁₋₃алкила, замещенного циано или галогеном, C₁₋₃алкилсульфурила, тетрагидрофуранила, оксетанила, азетидинила, морфолинила, пиперазинила, метилпиперазинила, пиримидинила;

[0243] R₄ или R₅ выбран из H, C₁₋₃алкила, замещенного 1-3 атомами фтора.

[0244] В одном варианте осуществления X представляет собой N или CH;

[0245] R₁ выбран из метила, этила, циклопропилметила, дифторметила;

[0246] R₃ выбран из метила, гидроксиметила, метоксиметила.

[0247] R₂ выбран из фенила, триазолила, пиридила, триазолопиридила, пиридонила, пиридазинила, пиридазинонила, пиразинила, пиримидинила, пиразолопиримидинила, пирролопиридила, дигидропирролопиридила, дигидропирролидинопиридила, пиразолопиридила, имидазопиридила, имидазопиридазинила, пиридооксазинила, 1,4-диоксанопиридила, имидазопиридазинила, гетеронафтила, нафтиридинила, нафтиридинонила, дигидронафтиридинонила, хиолинила;

[0248] R₂ необязательно замещен 1-2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, оксо, -R, -OR, -C(O)R, -NHR, циклогексенила,

-NR₄R₅, -C(O)NR₄R₅, -COOH, -SO₂-C₁₋₃алкила;

[0249] R выбран из C₁₋₃алкила, C₁₋₃алкенила, циклопропила, циклобутила, морфолинила, пирролидинила, азетидинила, оксетанила, пиперидинила, тетрагидропиранила, тетрагидрофуранила, спирокольца, арила, пиримидинила, оксадиазолила, и каждый из которых необязательно замещен 1-3 R';

[0250] R' выбран из галогена, циано, циклопропила, C₁₋₃алкиламино, C₁₋₃алкила, C₁₋₃алкокси, C₁₋₃алкила, замещенного циано или галогеном, C₁₋₃алкилсульфурила, тетрагидрофуранила, оксетанила, азетидинила, морфолинила, пиперазинила, метилпиперазинила, пиримидинила;

[0251] R₄ или R₅ выбран из H, C₁₋₃алкила, замещенного 1-3 атомами фтора.

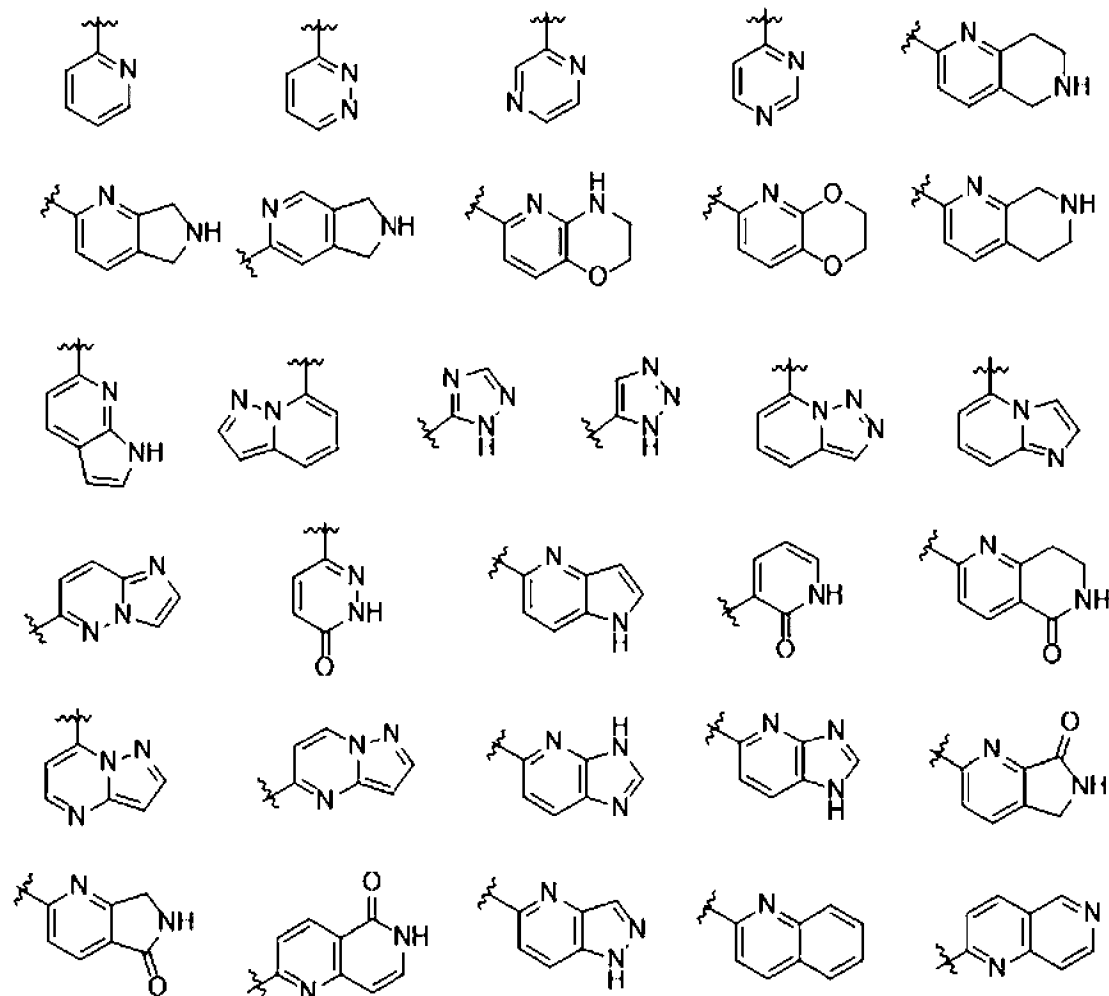
[0252] В одном варианте осуществления X представляет собой N или CH;

[0253] R₁ выбран из метила, этила, циклопропилметила, дифторметила;

[0254] R₃ выбран из метила, гидроксиметила, метоксиметила.

[0255] R₂ выбран из фенила и следующих заместителей:

52



[0256] R_2 необязательно замещен 1-2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, оксо, -R, -OR, -C(O)R, -NHR, циклогексенила, -NR₄R₅, -C(O)NR₄R₅, -COOH, -SO₂-C₁₋₃алкила;

[0257] R выбран из C₁₋₃алкила, C₁₋₃алкенила, циклопропила, циклобутила, морфолинила, пирролидинила, азетидинила, оксетанила, пиперидинила, тетрагидропиридила, тетрагидрофуридила, спирокольца, арила, пиримидинила, оксадиазолила, и каждый из которых необязательно замещен 1-3 R';

[0258] R' выбран из галогена, циано, циклопропила, C₁₋₃алкиламино, C₁₋₃алкила, C₁₋₃алкокси, C₁₋₃алкила, замещенного циано или галогеном, C₁₋₃алкилсульфурила, тетрагидрофуридила, оксетанила, азетидинила, морфолинила, пиперазинила,

метилпиперазинила, пиримидинила;

[0259] R_4 или R_5 выбран из H, C_{1-3} -алкила, замещенного 1-3 атомами фтора.

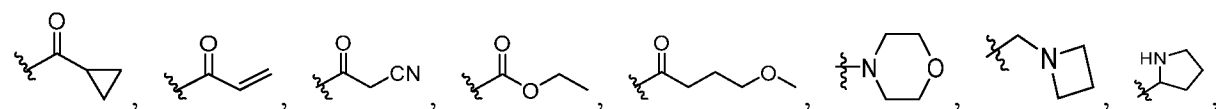
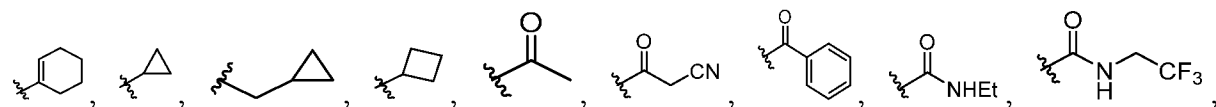
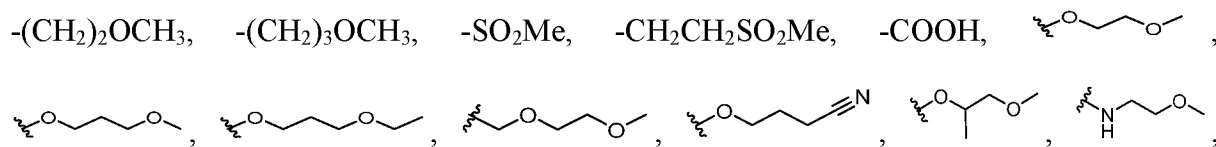
[0260] В одном варианте осуществления X представляет собой N или CH;

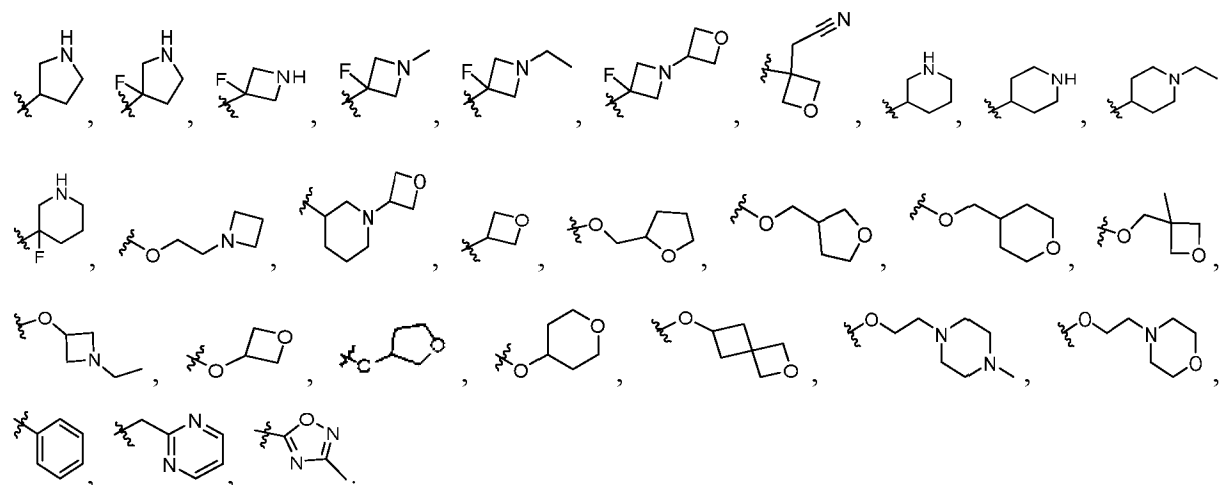
[0261] R_1 выбран из метила, этила, циклопропилметила, дифторметила;

[0262] R_3 выбран из метила, гидроксиметила, метоксиметила.

[0263] R_2 выбран из фенила, триазиола, пиридила, триазолопиридила, пиридонила, пиридазинила, пиридазинонила, пиазинила, пиримидинила, пиазолопиримидинила, пирролопиридила, дигидропирролопиридила, дигидропирролидинопиридила, пиазолопиридила, имидазопиридила, имидазопиридазинила, пиридооксазинила, 1,4-диоксинопиридила, имидазопиридазинила, гетеронафтила, нафтиридинила, нафтиридинонила, дигидронафтиридинонила, хинолила;

[0264] R_2 необязательно замещен 1-4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -Me, -Et, -iPr, -CF₃, -OCF₃, -OCHF₂, -Cl, -F, -CN, -OMe, -OEt, -NMe₂, -CH₂CF₃, -(CH₂)₂CN, -(CH₂)₃CN, -CH₂NHEt, -OCHF₂, -OCH(CH₃)₂, -CH₂OCH₃, -(CH₂)₂OCH₃, -(CH₂)₃OCH₃, -SO₂Me, -CH₂CH₂SO₂Me, -COOH,





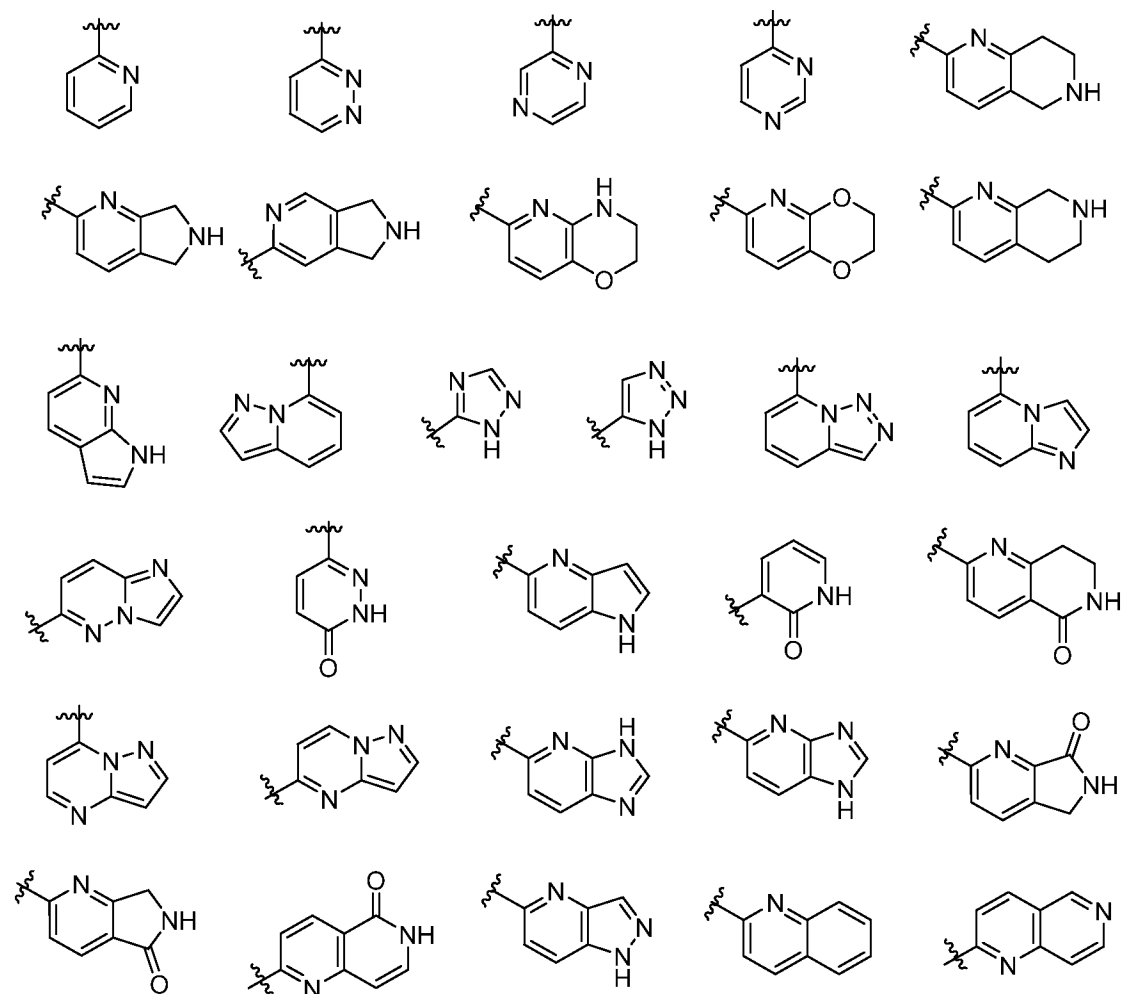
[0265] В одном варианте осуществления X представляет собой N или CH;

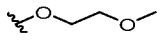
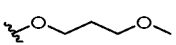
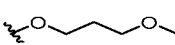
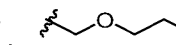
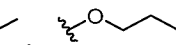
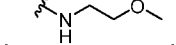
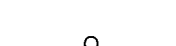
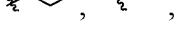
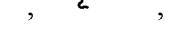
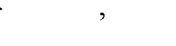
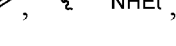
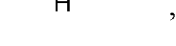
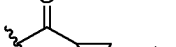
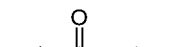
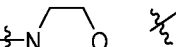
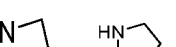
[0266] R₁ выбран из метила, этила, циклопропилметила, дифторметила;

[0267] R₃ выбран из метила, гидроксиметила, метоксиметила;

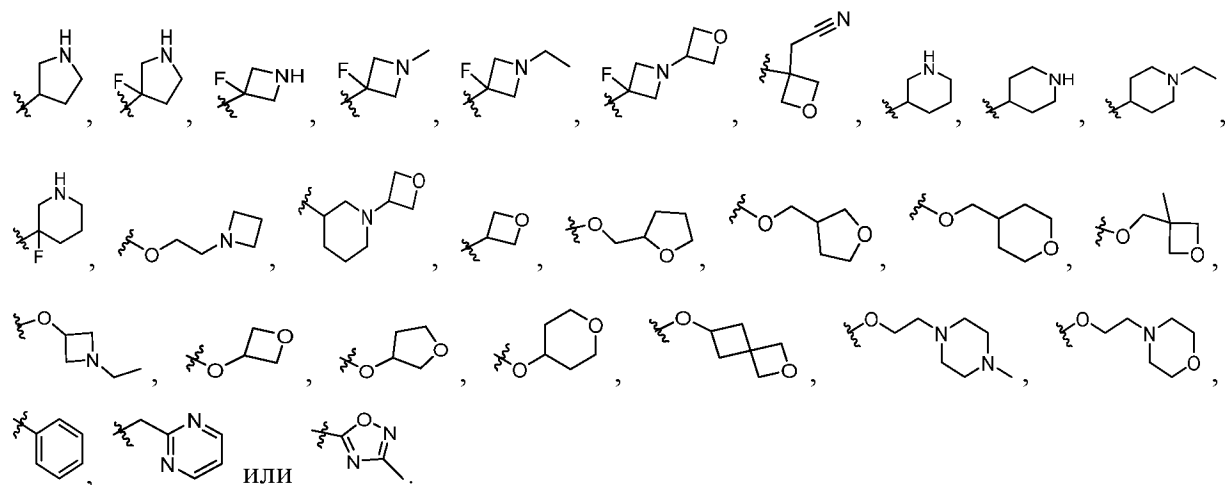
[0268] R₂ выбран из фенила и следующих заместителей:

55



[0269] R_2 необязательно замещен 1-4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -Me, -Et, ^{i} Pr, -CF₃, -OCF₃, -OCHF₂, -Cl, -F, -CN, -OMe, -OEt, -NMe₂, -CH₂CF₃, -(CH₂)₂CN, -(CH₂)₃CN, -CH₂NHEt, -OCHF₂, -OCH(CH₃)₂, -CH₂OCH₃, -(CH₂)₂OCH₃, -(CH₂)₃OCH₃, -SO₂Me, -CH₂CH₂SO₂Me, -COOH, , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , 

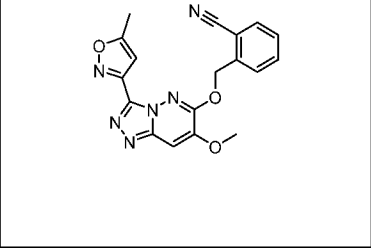
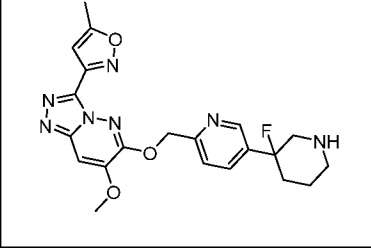
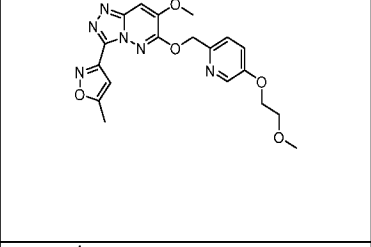
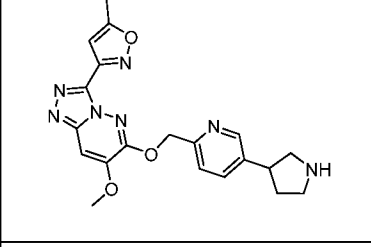
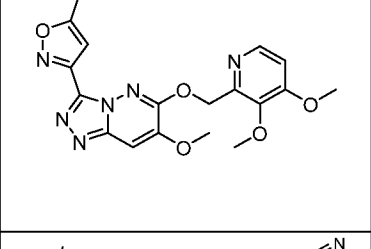
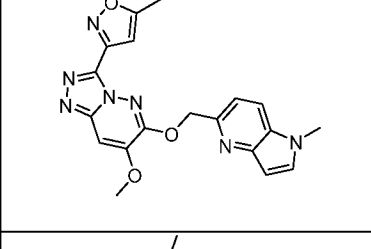
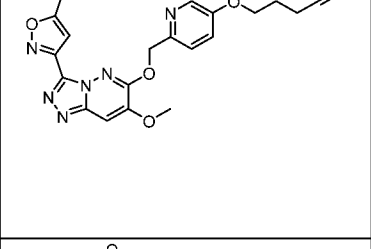
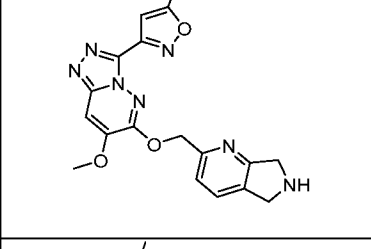
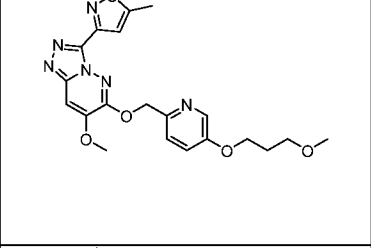
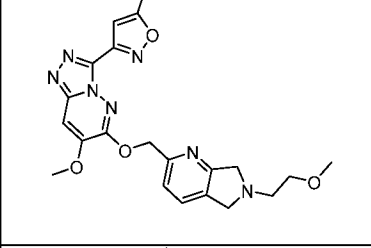
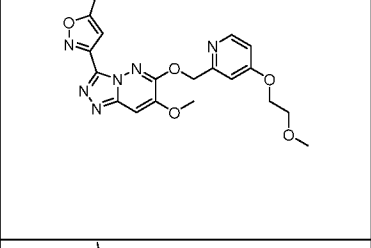
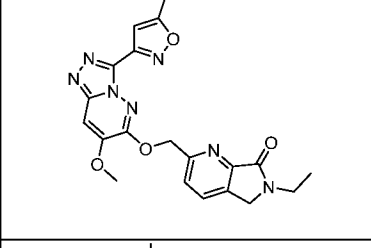
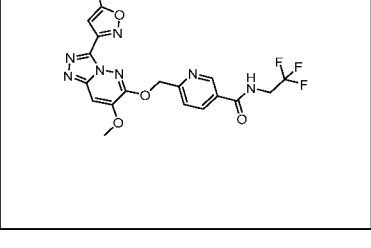
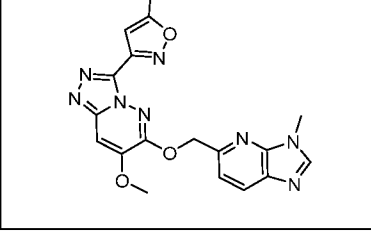
56

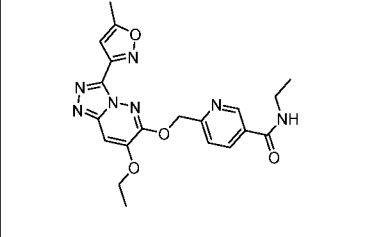
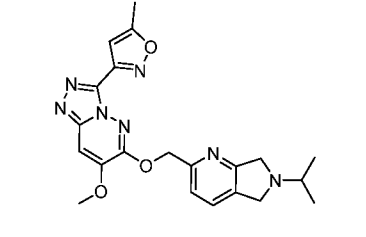
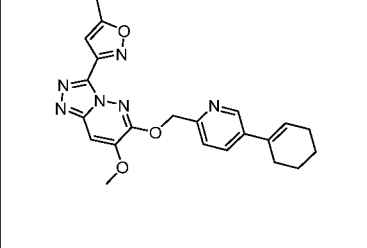
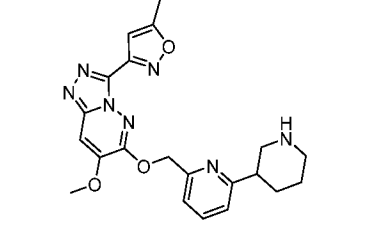
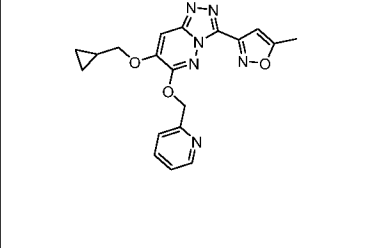
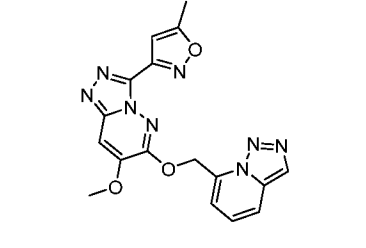
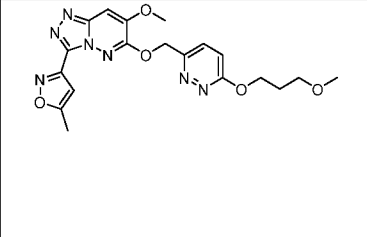
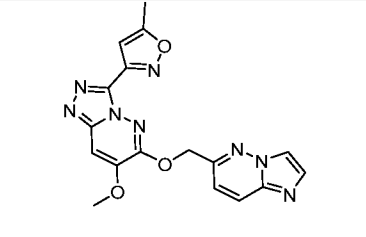
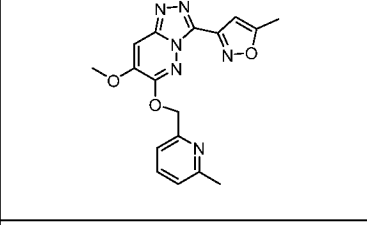
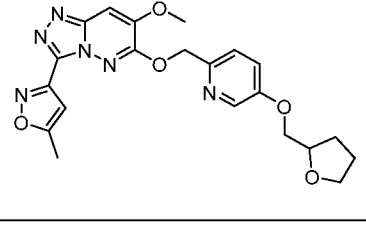
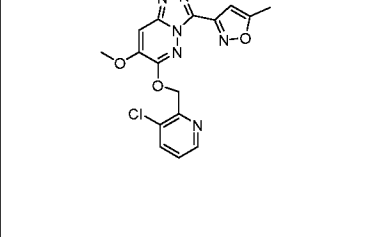
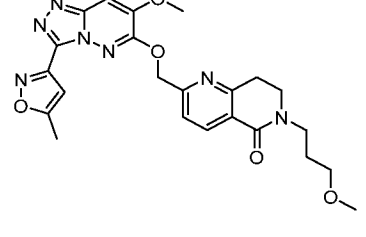
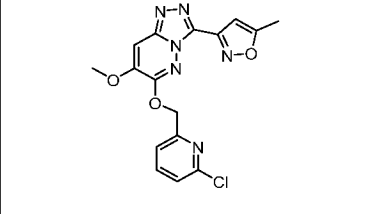
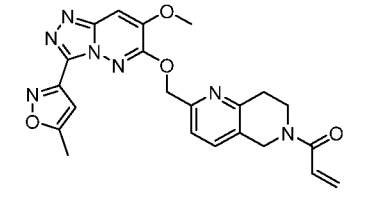


[0270] В одном варианте осуществления соединение I представляет собой любое из следующих соединений:

Вариант осуществления	Структура	Вариант осуществления	Структура
1		91	
2		92	
3		93	
4		94	

57

5		95	
6		96	
7		97	
8		98	
9		99	
10		100	
11		101	

12		102	
13		103	
14		104	
15		105	
16		106	
17		107	
18		108	

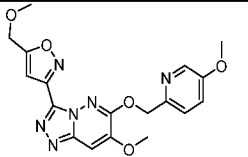
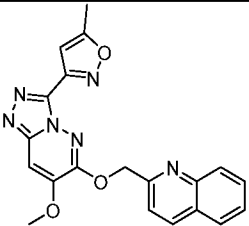
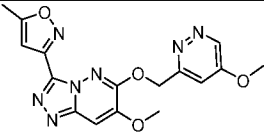
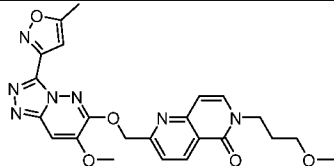
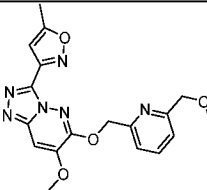
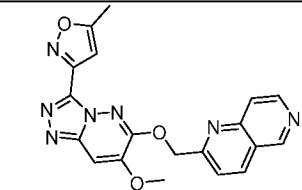
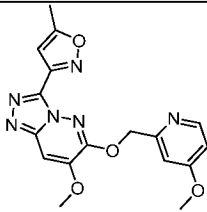
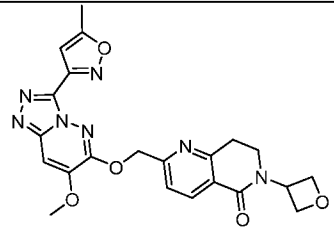
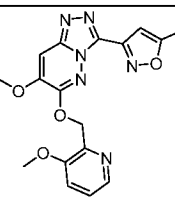
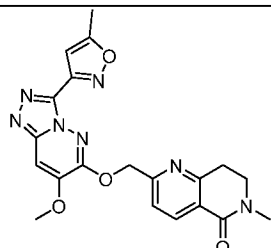
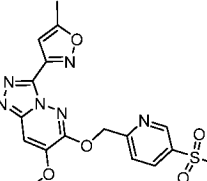
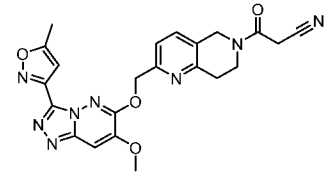
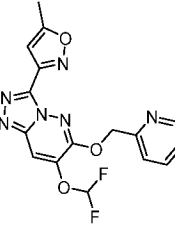
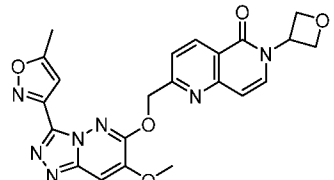
19		109	
20		110	
21		111	
22		112	
23		113	
24		114	
25		115	

26		116	
27		117	
28		118	
29		119	
30		120	
31		121	
32		122	

33		123	
34		124	
35		125	
36		126	
37		127	
38		128	
39		129	
40		130	

62

41		131	
42		132	
43		133	
44		134	
45		135	
46		136	
47		137	

48		138	
49		139	
50		140	
51		141	
52		142	
53		143	
54		144	

55		145	
56		146	
57		147	
58		148	
59		149	
60		150	
61		151	
62		152	

65

63		153	
64		154	
65		155	
66		156	
67		157	
68		158	
69		159	

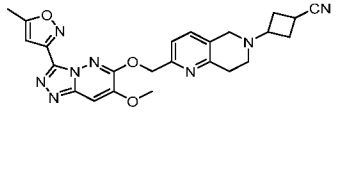
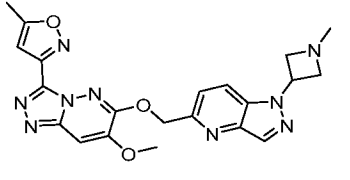
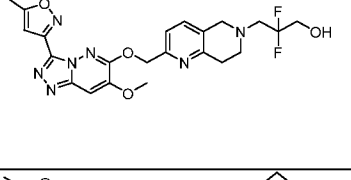
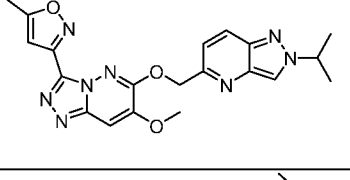
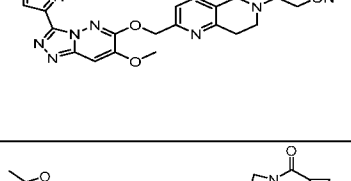
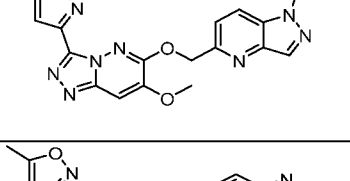
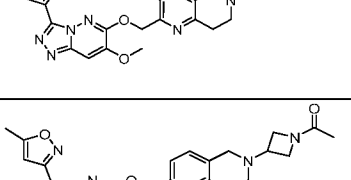
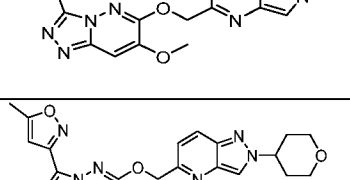
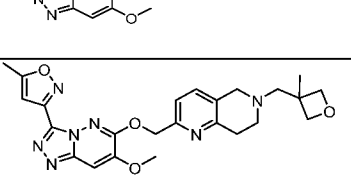
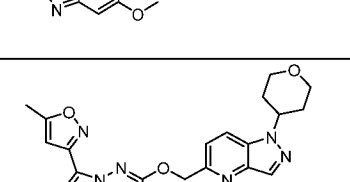
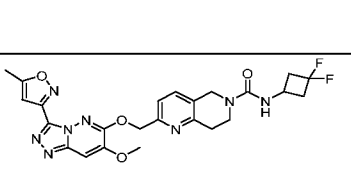
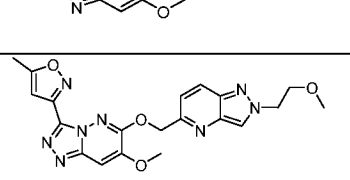
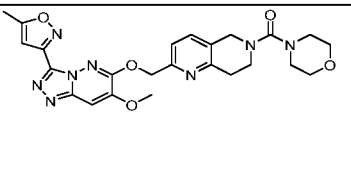
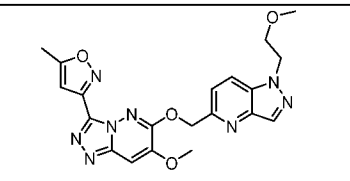
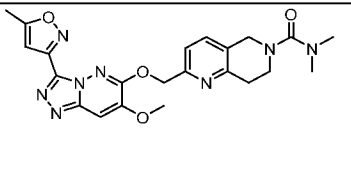
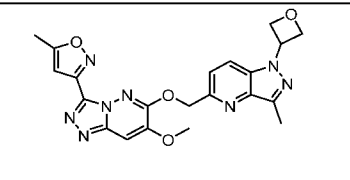
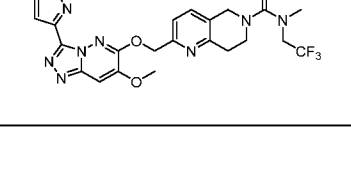
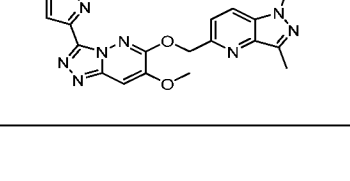
70		160	
71		161	
72		162	
73		163	
74		164	
75		165	
76		166	
77		167	

67

78		168	
79		169	
80		170	
81		171	
82		172	
83		173	
84		174	
85		175	

86		176	
87		177	
88		178	
89		179	
90		180	
181		220	
182		221	
183		222	

184		223	
185		224	
186		225	
187		226	
188		227	
189		228	
190		229	
191		230	
192		231	
193		232	
194		233	

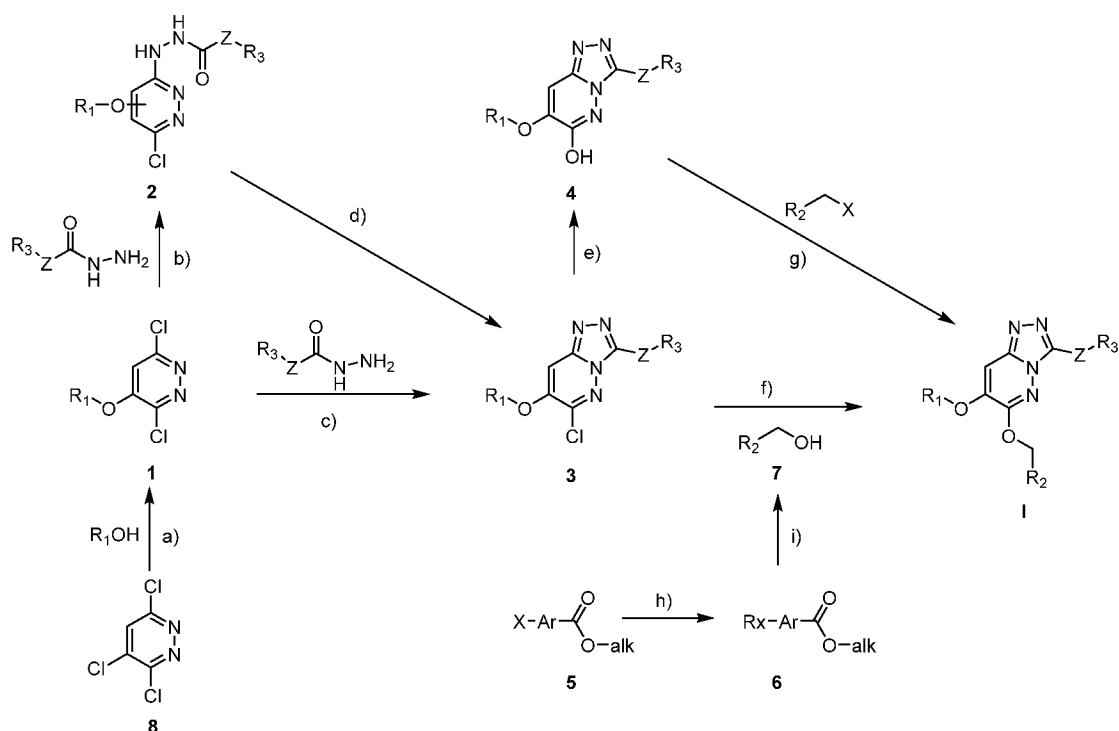
195		234	
196		235	
197		236	
198		237	
199		238	
200		239	
201		240	
202		241	
203		242	
204		243	

205		244	
206		245	
207		246	
208		247	
209		248	
210		249	
211		250	
212		251	
213		252	
214		253	

215		254	
216		255	
217		256	
218		257	
219		258	

[0271] В настоящем изобретении также предусмотрен способ получения вышеуказанного соединения, представленного формулой I или II, при этом способ включает:

73



[0272] 1) обычно соединение 1 получают из исходного коммерческого материала, соединение 1 с определенной структурой можно получить с помощью реакции замещения соответствующего спирта с соединением 8 на стадии а, обычно осуществляя реакцию в эфирах или соответствующих спиртовых растворителях в присутствии щелочного реагента, такого как металлический натрий, гидрид натрия, *трет*-бутанол калия и т. д.;

[0273] 2) соединение 3 можно получить с помощью стадии с, непосредственно нагревая соответствующий гидразид и соединение 1 в различных эфирных и спиртовых растворителях в условиях кислотного катализа, таких как *n*-толуолсульфоновая кислота и т. д., при этом могут быть получены различные региоизомеры, которые необходимо разделить; альтернативно для субстрата со слабой реакционной способностью гидразид могут вводить в реакцию с соединением 1 на стадии b в условиях, аналогичных условиям на стадии с, и затем путем разделения может быть получено соединение 2,

затем путем нагревания и циклизации в спиртах, уксусной кислоте и других растворителях на стадии d дополнительно может быть получено соединение 3, после чего следует разделение изомеров;

[0274] 3) соединение 7 может быть получено из соответствующего сложноэфирного соединения 6 путем восстановления, например, боргидрида натрия и алюмогидрида лития в эфирах, спиртах и других растворителях на стадии i; кроме того, сложноэфирное соединение 6 со сложной структурой может быть получено из соответствующего сложного эфира галогенированного гетероарила или сложного эфира гетероарила, замещенного фенольным гидроксилем, посредством стадии h, замещения, сочетания и других реакций;

[0275] соединение (I) может быть получено непосредственно реакцией замещения соединения 3 и соединения 7 на стадии f, соответствующей щелочным условиям, таким как присутствие карбоната цезия, фосфата калия и т. д., при взаимодействии в различных растворителях, таких как DMF, ацетонитрил и т. д.; альтернативно соединение (I) может быть получено путем превращения соединения 3 в соответствующее фенольное соединение 4 в щелочных условиях, таких как присутствие гидроксида натрия, гидроксида калия и т. д., на стадии e, а затем замещения соответствующими коммерчески доступными галогенированными соединениями на стадии g в щелочных условиях, таких как присутствие карбоната серебра, карбоната цезия и т. д.

[0276] Настоящее изобретение также относится к соединению общей формулы (I) или (II), как описано выше, которое получено способом, как описано выше.

[0277] Если способ получения не описан в вариантах осуществления, то соединения,

представленные общей формулой (I) или (II), и их промежуточные продукты могут быть получены в соответствии с аналогичным способом или способом, описанным выше. Известный исходный материал в данной области техники может быть коммерчески доступным или может быть получен известными способами или аналогичным способом, основанным на известных в данной области техники способах.

[0278] Понятно, что соединения общей формулы (I) или (II) по настоящему изобретению могут быть дериватизированы по функциональной группе с получением производных, которые можно превратить в исходное соединение *in vivo*.

[0279] Если способ получения не описан в вариантах осуществления, то соединения, представленные общей формулой (I) или (II), и их промежуточные продукты могут быть получены в соответствии с аналогичным способом или способом, описанным выше. Известный исходный материал в данной области техники может быть коммерчески доступным или может быть получен известными способами или аналогичным способом, основанным на известных в данной области техники способах.

[0280] В настоящем изобретении предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая соединение, представленное формулой I, его *цис-транс*-изомер, его энантиомер, его диастереомер, его рацемат, его сольват, его гидрат, его фармацевтически приемлемую соль или пролекарство на его основе, а также фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

[0281] В настоящем изобретении также предусмотрено применение соединения, представленного формулой I, его *цис-транс*-изомера, его энантиомера, его диастереомера, его рацемата, его сольвата, его гидрата, его фармацевтически приемлемой соли, или пролекарства на его основе, или фармацевтической композиции в

изготовлении лекарственного препарата.

[0282] В одном варианте осуществления лекарственный препарат применяют для лечения, предупреждения или облегчения заболевания, связанного с рецептором $\alpha 5$ -GABA_A. Заболевание, связанное с рецептором $\alpha 5$ -GABA_A, представляет собой, например, одно или более из заболеваний, связанных с когнитивными функциями, болезни Альцгеймера, дисмнезии, синдрома Дауна, бокового амиотрофического склероза (ALS), привыкания к лекарственному средству, синдрома беспокойных ног, дефицита когнитивных функций, мультиинфарктной деменции, боли, инсульта и отсутствия концентрации внимания, в качестве другого примера представляет собой боль.

[0283] В одном варианте осуществления лекарственный препарат применяется для лечения, предупреждения или облегчения одного или более из следующих заболеваний: заболеваний, связанных с когнитивными функциями, болезни Альцгеймера, дисмнезии, синдрома Дауна, бокового амиотрофического склероза (ALS), привыкания к лекарственному средству, синдрома беспокойных ног, дефицита когнитивных функций, мультиинфарктной деменции, боли, инсульта и отсутствия концентрации внимания, в качестве другого примера представляет собой боль.

[0284] В предпочтительном варианте осуществления боль представляет собой одно или более из нейропатической боли, воспалительной боли и боли при раке.

[0285] В предпочтительном варианте осуществления боль выбрана из головной боли, лицевой боли, боли в шее, боли в плече, боли в спине, боли в грудной клетке, боли в животе, боли в спине, боли в пояснице, боли в нижних конечностях, боли в мышцах и костях, сосудистой боли, подагры, боли при артрите, висцеральной боли, боли,

вызванной инфекционными заболеваниями (например, боли при СПИДе и постгерпетической невралгии), боли в костях, боли, связанной с серповидно-клеточной анемией, боли, связанной с аутоиммунным заболеванием, боли, связанной с рассеянным склерозом или боли, связанной с воспалением, хронической боли, вызванной травмой или хирургическим вмешательством, ноцицептивной боли, боли, обусловленной диабетом, невралгии тройничного нерва, радикулопатии поясницы или шеи, глоссофарингеальной невралгии, рефлекторной боли вегетативных нервов, боли, связанной с рефлекторной симпатической дистрофией, боли, связанной с авульсией нервного корешка, боли, связанной с раком, боли, связанной с химическим ожогом, боли, связанной с токсинами, боли, связанной с дефицитом питания, боли, связанной с вирусной или бактериальной инфекцией, и боли, связанной с дегенеративной остеоартропатией.

[0286] В настоящем изобретении также предусмотрено применение вышеописанного соединения, представленного формулой I, его *цис-транс*-изомера, его энантиомера, его диастереомера, его рацемата, его сольвата, его гидрата, его фармацевтически приемлемой соли, или пролекарства на его основе, или вышеописанной фармацевтической композиции в изготовлении лекарственного препарата для лечения или предупреждения заболевания, связанного с рецептором $\alpha 5$ -GABA_A. В данном документе описано заболевание, связанное с рецептором $\alpha 5$ -GABA_A.

[0287] В настоящем изобретении также предусмотрено применение вышеописанного соединения, представленного формулой I, его *цис-транс*-изомера, его энантиомера, его диастереомера, его рацемата, его сольвата, его гидрата, его фармацевтически приемлемой соли, или пролекарства на его основе, или вышеописанной

фармацевтической композиции в изготовлении лекарственного препарата для лечения или предупреждения заболевания, где заболевание представляет собой одно или более из боли, болезни Альцгеймера, мультиинфарктной деменции и инсульта. В данном документе боль описана в описании изобретения.

[0288] В настоящем изобретении предусмотрен способ лечения или предупреждения заболевания, связанного с рецептором $\alpha 5$ -GABA_A, включающий введение пациенту эффективной дозы вышеописанного соединения, представленного формулой I, его *цис-транс*-изомера, его энантиомера, его диастереомера, его рацемата, его сольвата, его гидрата, его фармацевтически приемлемой соли, или пролекарства на его основе, или вышеописанной фармацевтической композиции.

[0289] В одном варианте осуществления в композиции, применении или способе по настоящему изобретению вышеуказанное соединение, представленное формулой I, его *цис-транс*-изомер, его энантиомер, его диастереомер, его рацемат, его сольват, его гидрат, его фармацевтически приемлемая соль или пролекарство на его основе могут быть в эффективной дозе.

[0290] В одном варианте осуществления в композиции, применении или способе по настоящему изобретению вышеуказанное соединение, представленное формулой I, его *цис-транс*-изомер, его энантиомер, его диастереомер, его рацемат, его сольват, его гидрат, его фармацевтически приемлемая соль или пролекарство на его основе могут применяться в комбинации с другими лекарственными препаратами.

[0291] В настоящем изобретении также предусмотрено применение соединения или композиции, описанной в данном документе, в изготовлении лекарственного препарата для лечения или предупреждения следующих заболеваний: боли, заболевания

Альцгеймера, мультиинфарктной деменции и инсульта.

[0292] В настоящем изобретении также предусмотрен способ лечения или предупреждения заболевания, включающий введение пациенту эффективной дозы вышеуказанного соединения, представленного формулой I, его *цис-транс*-изомера, его энантиомера, его диастереомера, его рацемата, его сольвата, его гидрата, его фармацевтически приемлемой соли, или пролекарства на его основе, или вышеуказанной фармацевтической композиции, где заболевание представляет собой одно или более из боли, болезни Альцгеймера, мультиинфарктной деменции и инсульта. В данном документе боль описана в описании изобретения.

[0293] В данном документе если не указано иное, следующие определения применяют для иллюстрации и определения значения и объема различных терминов, применяемых в описании настоящего изобретения.

[0294] Следующие определения общих терминов применяются независимо от того, используются ли эти термины по отдельности или в комбинации.

[0295] Номенклатура, используемая в настоящем изобретении, основана на систематической номенклатуре IUPAC, полученной с помощью ChemDraw. Наличие любой связи с открытой валентностью у атома углерода, кислорода, серы или азота в представленных в данном документе структурах указывает на присутствие атома водорода.

[0296] Некоторые соединения по настоящему изобретению могут содержать асимметричные атомы углерода (оптические центры) или двойные связи. Рацематы, диастереомеры, геометрические изомеры и отдельные изомеры включены в объем

настоящего изобретения.

[0297] Термин «замещенный», если специально не указано иное, означает, что указанная группа или фрагмент могут содержать 1, 2, 3, 4, 5 или 6 заместителей. Если какая-либо группа содержит несколько заместителей, и предусмотрено множество возможных заместителей, заместители выбираются независимо и необязательно должны быть одинаковыми.

[0298] Термин «незамещенный» означает, что указанная группа не содержит заместителей.

[0299] Термин «необязательно замещенный» означает, что указанная группа является незамещенной или замещена одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из группы возможных заместителей.

[0300] При указании числа заместителей термин «один или более» означает от одного заместителя до максимально возможного числа замещений, т.е. от замены одного водорода до замены всех атомов водорода заместителями. 1, 2, 3, 4 или 5 заместителей являются предпочтительными, если специально не указано иное.

[0301] Термин «галоген» относится к фтору, хлору, бром и йоду.

[0302] Термин «циклоалкил» относится к одновалентной насыщенной циклической углеводородной группе, содержащей мостиковые и спирокольца, предпочтительно содержащие 3-7 атомов углерода в кольце, такой как циклопропил, циклобутил, цикlopентил или циклогексил, а также тем группам, которые конкретно приведены в настоящем документе ниже в качестве примеров.

[0303] Термин «гетероцикл» или «гетероциклил» относится к циклическому углеводороду, в котором от 1 до 4 атомов углерода заменены гетероатомами, независимо выбранными из N, N(R), S, S(O), S(O) и O. Гетероцикл может быть насыщенным или ненасыщенным, но не ароматическим. Гетероциклил может также содержать 1, 2 или 3 кольца, включая структуры мостикового кольца и спирокольца. Примеры подходящего гетероциклила включают без ограничения азетидинил, тетрагидрофуранил, тетрагидротиенил, пирролидинил, 2-оксопирролидинил, пирролинил, пиранил, диоксоланил, пиперидинил, 2-оксопиперидинил, пиразолинил, имидазолинил, тиазолинил, дитиоциклопентадиенил, оксатиоциклопентадиенил, диоксанил, диоксенил, диоксазолил, оксатиозолил, оксазолонил, пиперазинил, морфолино, тиоморфолинил, 3-оксоморфолинил, дитианил, тритианил и оксазинил.

[0304] Термин соединение мостикового кольца относится к одному или более атомам (т. е., C, O, N или S), соединяющим два несмежных атома углерода или азота. Предпочтительные мостиковые кольца включают без ограничения один атом углерода, два атома углерода, один атом азота, два атома азота и одну группу углерод-азот. Стоит отметить, что мостик всегда превращает моноциклическое кольцо в тройное кольцо. В мостиковых кольцах заместители в кольце также могут появляться на мостике.

[0305] Термин соединение спирокольца относится к полициклическому соединению, в котором два моноциклических кольца содержат общий атом углерода, при этом общий атом углерода называется спироатомом.

[0306] Термин «арил» относится к одновалентной ароматической карбоциклической кольцевой системе, содержащей от 6 до 14, в частности от 6 до 10, атомов углерода и содержащей по меньшей мере одно ароматическое кольцо или несколько

конденсированных колец, в которых по меньшей мере одно кольцо является ароматическим. Примерами арила являются фенил, нафтил, бифенил или инданил, а также те группы, которые конкретно проиллюстрированы примерами ниже в данном документе. Предпочтительный арил представляет собой фенил. Арил также может быть замещенным, например, как определено ниже и в формуле изобретения.

[0307] Термин «гетероарил» относится к устойчивому моноциклическому, бициклическому или трициклическому кольцу, содержащему не более 7 атомов в каждом кольце, где по меньшей мере одно кольцо представляет собой ароматическое кольцо, содержащее от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из O, N и S. Гетероарил в объеме данного определения включает без ограничения акридинил, карбазолил, циннолинил, хиноксалинил, хиназолинил, пиразолил, индолил, изоиндолил, 1*H*,3*H*-1-оксоизоиндолил, бензотриазолил, фуранил, тиенил, пиридоморфолинил, пиридопиперидинил, пиридопирролидинил, бензотиофенил, бензофуранил, бензодиоксанил, бензодиоксафенил, хинолил, изохинолил, оксазолил, изоксазолил, бензоксазолил, имидазолил, пиразинил, пиридазинил, пиридил, пиримидинил, пирролил, тетрагидрохинолил, тиазолил, изотиазолил, 1,2,3-триазолил, 1,2,4-триазолил, 1,2,4-оксадиазолил, 1,2,4-тиадиазолил, 1,3,5-триазилил, 1,2,4-триазилил, 1,2,4,5-тетразилил, тетразолил, ксантил, феназинил, фенотиазинил, феноксазинил, азепинил, оксазепинил и тиазонил. Конкретный гетероарил содержит 5- или 6-членное кольцо, такое как фурил, пиридил, пиридазинил, пиримидинил, пиразинил, тиенил, изоксазолил, оксазолил, диазолил, имидазолил, пирролил, пиразолил, триазолил, тетразолил, тиазолил, изотиазолил, тиадиазолил, пиридоморфолинил, пиридопиперидинил, пиридопирролидинил. Гетероарил также может быть замещен, как определено ниже и в формуле изобретения.

[0308] Соединения общей формулы (I) или (II) могут образовывать фармацевтически приемлемые соли присоединения кислот. Примерами таких фармацевтически приемлемых солей являются соли соединений формулы (I) или (II) с физиологически совместимыми неорганическими кислотами, такими как хлористоводородная кислота, серная кислота, сернистая кислота или фосфорная кислота; или с органическими кислотами, такими как метансульфоновая кислота, *n*-толуолсульфоновая кислота, уксусная кислота, молочная кислота, трифторуксусная кислота, лимонная кислота, фумаровая кислота, малеиновая кислота, винная кислота, янтарная кислота или салициловая кислота. Термин «фармацевтически приемлемая соль» относится к таким солям. Соединения формулы (I) или (II), которые содержат кислотную группу, например, группу COOH, могут дополнительно образовывать соли со щелочными металлами. Примерами таких солей являются соли щелочных металлов, соли щелочноземельных металлов и соли аммония, например, Na-, K-, Ca- и триметиламмониевая соль. Термин «фармацевтически приемлемая соль» также относится к таким солям.

[0309] Термин «пролекарство» в общем относится к дериватизации функциональной группы соединения, представленного общей формулой (I) или (II), которая легко превращается в соединение, представленное общей формулой (I) или (II) *in vivo*. Отбор и получение подходящих пролекарств можно найти, например, в Design of Prodrug, ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

[0310] Иллюстрации рацематов, амбискалемических и скалемических соединений или соединения в виде чистого энантиомера, используемых в данном документе, взяты из Maehr, J. Che. Ed. 1985, 62: 114-120. Если не указано иное, клиновидные связи и пунктирные связи используются для обозначения абсолютной конфигурации

стереоцентра. Если соединения, описанные в данном документе, содержат олефиновые двойные связи или другие геометрические асимметричные центры, если не указано иное, они включают геометрические изомеры E и Z. Подобным образом, в объем настоящего изобретения включены все таутомерные формы.

[0311] Соединение по настоящему изобретению может содержать не встречающееся в природе соотношение атомных изотопов при одном или более атомах, составляющих соединение, при этом изотопы содержат одинаковое атомное число, но их атомная масса или массовое число отличается от того, которое преимущественно существует в природе. Например, соединения могут быть мечеными радиоизотопами, такими как дейтерий (^2H), тритий (^3H), йод-125 (^{125}I) или C-14 (^{14}C). Все изотопные варианты соединения по настоящему изобретению, вне зависимости от того, являются ли они радиоактивными, включены в объем настоящего изобретения. Изотопные варианты могут улучшить некоторые терапевтические результаты, так, например, обогащение дейтерием может увеличить период полураспада *in vivo*, или уменьшить требования к дозировке, или обеспечивать соединения в качестве стандарта для характеристики биологических образцов. Обогащенные изотопом соединения в пределах общей формулы (I) могут быть получены с помощью традиционных методик, широко известных специалистам в данной области техники, или с помощью способов, подобных тем, которые описаны в способах и вариантах осуществления в данном документе, с применением подходящих обогащенных изотопами реагентов и/или промежуточных соединений без излишних экспериментов.

[0312] Как указано выше, новое соединение по настоящему изобретению, и его фармацевтически приемлемые соли, и пролекарство на его основе имеют важные

фармакологические свойства и являются обратными агонистами рецептора $\alpha 5\text{GABA}_A$. Следовательно, соединение по настоящему изобретению может использоваться отдельно или в комбинации с другими лекарственными препаратами для лечения или предупреждения заболеваний, опосредованных лигандами рецептора GABA_A , содержащими субъединицы $\alpha 5$. Такие заболевания включают без ограничения боль, болезнь Альцгеймера, мультиинфарктную деменцию и инсульт.

[0313] Следовательно, настоящее изобретение также относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение, как определено выше, и фармацевтически приемлемый носитель и/или вспомогательное вещество.

[0314] Подобным образом, в настоящем изобретении также предусмотрено соединение, как описано выше, для применения в изготовлении лекарственного препарата для лечения или предупреждения заболеваний, связанных с рецептором $\alpha 5\text{GABA}_A$, особенно для лечения или предупреждения следующих заболеваний: боль, болезнь Альцгеймера, мультиинфарктная деменция или инсульт.

[0315] Предпочтительным является лечение или предупреждение боли.

[0316] В частности предпочтительным является лечение или предупреждение нейропатической боли, воспалительной боли и боли при раке.

[0317] В контексте данного документа «боль при раке» относится к боли, возникающей во время процесса развития злокачественной опухоли. В настоящее время есть основания полагать, что существует три механизма боли при раке, т. е. боль, вызванная непосредственно развитием рака, боль, вызванная после лечения рака, и сопутствующие болезненные заболевания онкологических больных.

[0318] В контексте данного документа «нейропатическая боль» относится к боли, вызванной первичным повреждением и дисфункцией нервной системы.

[0319] В контексте данного документа «воспалительная боль» относится к боли, вызванной локальным острым воспалением или хроническим воспалением, которое стимулирует нервы.

[0320] В контексте данного документа «лечение» также включает профилактическое введение, предотвращение или устранение заболевания после развития заболевания.

[0321] В контексте данного документа «пациент» определен как любое теплокровное животное, включающее без ограничения мышей, морских свинок, собак, лошадей или людей. Предпочтительно пациентом является человек.

[0322] В контексте данного документа «острая боль» определена как боль, вызванная повреждением кожи, структур тела или внутренних органов и/или болевым стимулом при заболеваниях, или боль, вызванная аномальной функцией мышц или внутренних органов, которые не вызывают реальную травму тканей.

[0323] В контексте данного документа «хроническая боль» определена как боль, которая длится в течение периода времени, превышающего обычное течение или время излечения острых заболеваний, или которая связана с хроническими патологическими процессами, вызывающими постоянную боль, или которая повторяется в течение нескольких месяцев или лет с определенным интервалом. Если боль все еще проявляется после лечения, которое должно излечить заболевание или превышает обычное течение, такую боль можно расценивать как хроническую боль. Продолжительность боли зависит от характера боли и процесса лечения, связанного с

болью. Если боль сохраняется после обычного процесса лечения, то эта боль является хронической.

[0324] Лекарственные препараты, раскрытые в настоящем изобретении, могут обеспечивать эффективное лечение хронической боли, как она определена выше, и лекарственные препараты, раскрытые в настоящем изобретении, могут быть использованы для лечения повышенной болевой чувствительности, сопровождаемой другими заболеваниями, включая гипералгезию, аллодинию, усиление алгезии и усиление болевой памяти. Настоящее изобретение улучшит лечение боли.

[0325] В контексте данного документа «головную боль» можно разделить на первичную головную боль и вторичную головную боль. Первичная головная боль включает головную боль напряжения, мигрень и кластерную головную боль, и вторичная головная боль вызвана другими заболеваниями. Головная боль возникает, когда чувствительная к боли ткань на голове и лице подвергается повреждению или раздражению. Эти чувствительные к боли ткани располагаются на коже головы, лица, полости рта и горла, и т. д. Поскольку они в основном представляют собой мышцы и сосуды головы с обильными нервными волокнами и чувствительны к боли, при повреждении этих тканей возникает головная боль.

[0326] В контексте данного документа «лицевая боль» включает без ограничения невралгию тройничного нерва, атипичную лицевую боль, паралич лицевого нерва и лицевой спазм.

[0327] В контексте данного документа «невралгия тройничного нерва» представляет собой уникальное хроническое болезненное заболевание, также называемое тригеминальной невралгией, представляющее собой проходящую, пароксизмальную и

повторяющуюся сильную боль, подобную удару электрическим током, в области тройничного нерва или сопровождающуюся ипсилатеральным лицевым спазмом. Невралгию тройничного нерва можно разделить на два класса: первичную и вторичную. Первичная невралгия тройничного нерва означает, что клинически не выявляются неврологические признаки и органическое заболевание. Вторичная невралгия тройничного нерва означает, что клинически выявляются неврологические признаки и выявляются органические заболевания, такие как опухоль и воспаление.

[0328] В контексте данного документа «атипичная лицевая боль» относится к боли, вызванной различными заболеваниями, проявляющейся в виде постоянной жгучей боли, непрекращающейся и не зависящей от конкретного действия или стимуляции. Боль, как правило, является двусторонней и выходит за пределы области тройничного нерва – даже на кожу шеи. Этиологией может быть стимуляция назоcинусита, злокачественная опухоль, инфекция челюсти и основания черепа или боль, вызванная повреждением тройничного нерва.

[0329] В контексте данного документа «боль в шее, боль в спине, боль в плече» относятся к боли, вызванной острым или хроническим напряжением мышц, а также дегенерацией и повреждением костных суставов. К распространенным заболеваниям, вызывающим боль в шее, плечах и верхних конечностях, относятся шейно-плечевой миофасцит, шейный десмит, шейная спондилопатия, плечелопаточный периартрит, синдром грудной апертуры, наружный плечевой эпикондилит и т. д. Альтернативно эти термины относятся к боли, вызванной аутоиммунными заболеваниями, которые часто встречаются при ревматоидном артрите, анкилозирующем спондилите и ревматическом артрите. К другим заболеваниям, которые могут вызывать боли в шее, спине и плечах,

относятся к опухоли шеи и плеч, невриты, артериовенозные заболевания и различные инфекции, а также гетеротопическая боль, вызванная поражением органов грудной клетки и брюшной полости.

[0330] В контексте данного документа «боль в грудной клетке, брюшной полости и спине» относится к боли, вызванной заболеваниями органов грудной клетки и брюшной полости, тканей грудной клетки и брюшной стенки.

[0331] В контексте данного документа «боль в пояснице, боль в нижних конечностях» относится к боли в пояснице, пояснично-крестцовом отделе, крестцово-подвздошном отделе, тазобедренном суставе, ягодицах и нижних конечностях.

[0332] В контексте данного документа «мышечная и костная боль» включает без ограничения миофасциальный болевой синдром, боль, вызванную травмой, и синдром хронической региональной боли.

[0333] В контексте данного документа «боль при диабетической периферической нейропатии» относится к боли, вызванной повреждением нерва, осложненным диабетом, и повреждение нерва при диабете по меньшей мере частично вызвано снижением кровообращения и гипергликемией.

[0334] В контексте данного документа «висцеральная боль» включает без ограничения боль при синдроме воспалительного кишечника (IBS), с синдромом хронической усталости (CFS) или без него, воспалительном заболевании кишечника (IBD) и интерстициальном цистите.

[0335] В контексте данного документа «сосудистая боль» относится к боли, вызванной одним или более следующими факторами. Во-первых, ненадлежащей перфузией тканей,

приводящей к временной или стойкой ишемии, например, ишемии мышц конечностей при физической нагрузке. Во-вторых, отсроченным изменением, например, язвой или гангреной кожи или органов брюшной полости. В-третьих, внезапным и ускоренным изменением диаметра магистральных сосудов, например изменением артериальной аневризмы. В-четвертых, разрывом аорты, приводящим к кровоизлиянию и стимуляции ноцицептивных волокон в париетальных листках брюшины или плевры. В-пятых, сильными спазмами, вызванными сильной стимуляцией артериального эндотелия путем внутриаартериальной инъекции. В-шестых, повреждением венозного оттока, приводящим к большому количеству отеков быстро расширяющегося фасциального отсека (Bonica et al., The Management of Pain, Volume 1 (the 2nd version), Philadelphia; Leas & Feboger, 1990).

[0336] В контексте данного документа «рефлекторная боль вегетативных нервов» относится к боли, вызванной «синдромом рефлекторной симпатической атрофии». При синдроме симпатической атрофии после того, как тело переносит острое или хроническое повреждение возникает сильная спонтанная боль, и тело становится чувствительным к осязанию и боли.

[0337] В контексте данного документа «послеоперационная боль» относится к сложной физиологической реакции организма на само заболевание и повреждение тканей, вызванное операцией, проявляющейся неприятными психологическими и поведенческими переживаниями.

[0338] В контексте данного документа «боль при артрите» включает, помимо прочего, боль, вызванную остеоартритом, ревматоидным артритом, анкилозирующим спондилитом суставов, псориатической артропатией, подагрой, псевдоподагрой,

инфекционным артритом, тендинитом, бурситом, повреждением костей и воспалением мягких тканей суставов.

[0339] В контексте данного документа «постгерпетическая невралгия» относится к длительной подкожной сильной боли в месте высыпания после заживления высыпания при опоясывающем герпесе.

[0340] В контексте данного документа «ноцицептивная боль» относится к боли, вызванной повреждением ткани, ощущение которого обусловлено ноцицепторами, или к боли, вызванной продолжительным возбуждением ноцицепторов.

[0341] Основываясь на недопущении нарушения общеизвестных знаний в данной области техники, вышеизложенные предпочтительные условия могут быть произвольно объединены для получения предпочтительных примеров настоящего изобретения.

[0342] Все реагенты и исходные материалы, используемые в настоящем изобретении, являются коммерчески доступными.

[0343] Положительный прогрессивный эффект настоящего изобретения заключается в том, что производное триазолопиридазина в настоящем изобретении обладает хорошей обратной агонистической активностью, термодинамической растворимостью, биодоступностью и фармакокинетическими свойствами в отношении $\alpha 5$ -GABA_A.

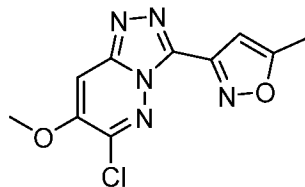
Подробное описание предпочтительного варианта осуществления

[0344] **Вариант осуществления и способ получения**

[0345] **Промежуточное соединение 1**

[0346] 3-(6-Хлор-7-метокси-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазин-3-ил)-5-метилизоксазо

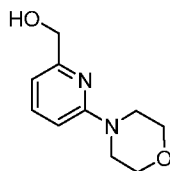
л



[0347] 3,6-Дихлор-4-метоксипиридазин (9,9 г, 55,6 ммоль) и гидразид 5-метилизоксазол-3-карбоновой кислоты (7,8 г, 55,6 ммоль) последовательно добавляли в 50 мл *n*-бутанола, подогревали и нагревали с обратным холодильником в защитной атмосфере аргона в течение 4 ч. Растворитель выпаривали до сухого состояния, и твердое вещество суспендировали с помощью дихлорметана. Нерастворимое вещество фильтровали, и органическую фазу концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле с получением 500 мг указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества с выходом 3%. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ = 7,35 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 4,07 (s, 3H). LC-MS: масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+ = 266$.

[0348] Промежуточное соединение 2

[0349] (6-Морфолинопиридин-2-ил)метанол

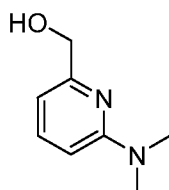


[0350] Смешивали (6-фторпиридин-2-ил)метанол (150 мг, 1,2 ммоль) и морфолин (1 мл, 12 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в закупоренной пробирке при 160°C в течение 6 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении и разделяли

посредством тонкослойной хроматографии с получением 220 мг указанного в заголовке соединения с выходом 94% в виде бледно-желтого твердого вещества. LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+ = 195$.

[0351] **Промежуточное соединение 3**

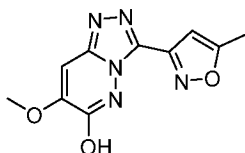
[0352] **(6-(Диметиламино)пиридин-2-ил)метанол**



[0353] Смешивали (6-фторпиридин-2-ил)метанол (150 мг, 1,2 ммоль) и раствор диметиламина в тетрагидрофуране (2 М, 3 мл, 6 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в закупоренной пробирке при 90°C в течение 16 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением 180 мг неочищенного продукта указанного в заголовке соединения, содержащего исходный материал (6-фторпиридин-2-ил)метанол в виде бледно-желтого масла. LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+ = 153$.

[0354] **Промежуточное соединение 4**

[0355] **7-Метокси-3-(5-метилизоксазол-3-ил)-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазин-6-ол**

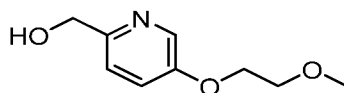


[0356] 10% раствор водный гидроксида калия (5 мл) добавляли в раствор 3-(6-хлор-7-метокси-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазин-3-ил)-5-метилизоксазола (380 мг,

1,43 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 дней. pH довели до 2 с помощью 1 н. хлористоводородной кислоты, и осажденное твердое вещество фильтровали и высушивали с получением 310 мг указанного в заголовке соединения с выходом 87,6% в виде бледно-желтого твердого вещества. LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+ = 248$.

[0357] Промежуточное соединение 5

[0358] (5-(2-Метоксиэтокси)пиридин-2-ил)метанол



[0359] Стадия 1) Получение метил 5-(2-метоксиэтокси)пиколината

[0360] Метил-5-гидроксипиколинат (2,5 г, 16,3 ммоль), 1-бром-2-метоксиэтан (2,7 г, 19,6 ммоль) и карбонат цезия (8,0 г, 24,5 ммоль) последовательно добавляли в DMF (30 мл), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Смесь выливали в ледяную воду, экстрагировали три раза дихлорметаном. Органические фазы объединяли, промывали три раза водой и один раз с помощью насыщенного солевого раствора. Органическую фазу высушивали и концентрировали с получением 3,4 г метил-5-(2-метоксиэтокси)пиколината с выходом 99%. LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+ = 212$.

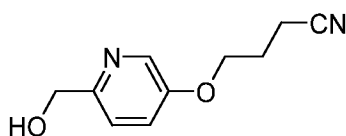
[0361] Стадия 2) Получение (5-(2-метоксиэтокси)пиридин-2-ил)метанола

[0362] Метил-5-(2-метоксиэтокси)пиколинат (3,4 г, 16,1 ммоль) растворяли в смешанном растворителе, состоящем из THF (80 мл) и MeOH (20 мл), и порциями добавляли NaBH_4 (1,2 г, 32,2 ммоль), затем реакционную смесь перемешивали при

комнатной температуре в течение 16 ч. После гашения ледяной водой смесь экстрагировали три раза с помощью дихлорметана, и органические фазы объединяли, промывали один раз водой и один раз с помощью насыщенного солевого раствора. Органическую фазу высушивали и концентрировали с получением 2,31 г неочищенного продукта указанного в заголовке соединения. LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+ = 184$.

[0363] Промежуточное соединение 6

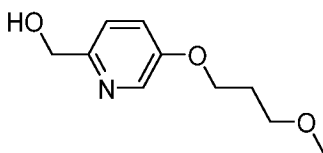
[0364] 4-((6-(Гидроксиметил)пиридин-3-ил)окси)бутаннитрил



[0365] Экспериментальная процедура была такой же, как для **промежуточного соединения 5**. Метил-5-гидроксипиколинат (150 мг, 1 ммоль), 4-бромбутиронитрил (178 мг, 1,2 ммоль) и карбонат калия (207 мг, 1,5 ммоль) последовательно добавляли в DMF (2 мл). 95 мг указанного в заголовке соединения получали путем двухстадийной реакции с выходом 49%. LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+ = 193$.

[0366] Промежуточное соединение 7

[0367] (5-(3-Метоксипропокси)пиридин-2-ил)метанол

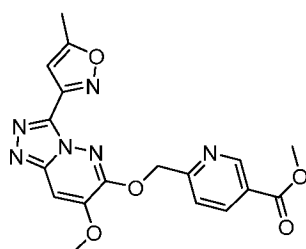


[0368] Экспериментальная процедура была такой же, как для **промежуточного соединения 5**. Метил-5-гидроксипиколинат (150 мг, 1 ммоль), 1-бром-3-метоксипропан

(184 мг, 1,2 ммоль) и карбонат цезия (489 мг, 1,5 ммоль) последовательно добавляли в DMF (2 мл). 100 мг указанного в заголовке соединения получали путем двухстадийной реакции с выходом 51%. LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+ = 198$.

[0369] Промежуточное соединение 8

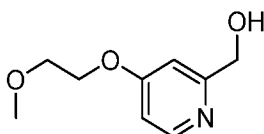
[0370] Метил-6-(((7-метокси-3-(5-метилизоксазол-3-ил)-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазин-6-ил)окси)метил)никотинат



[0371] 6-Хлор-7-метокси-3-(5-метил-изоксазол-3-ил)-[1,2,4]триазол[4,3-*b*]пиридазин (240 мг, 0,9 ммоль), метил-6-(гидроксиметил)никотинат (150 мг, 0,9 ммоль) и карбонат цезия (585 мг, 1,8 ммоль) последовательно добавляли в 10 мл ацетонитрила, затем смесь нагревали до 50°C и перемешивали в течение 2 ч. Карбонат цезия в виде твердого вещества фильтровали диатомовой землей, и органическую фазу концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной TLC (дихлорметан/метанол = 20/1) с получением 300 мг указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества с выходом 84%. LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+ = 397$.

[0372] Промежуточное соединение 9

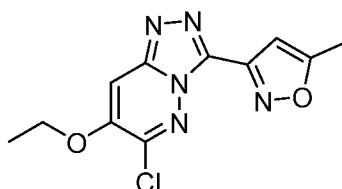
[0373] (4-(2-Метоксиэтокси)пиридин-2-ил)метанол



[0374] Экспериментальная процедура относилась к **промежуточному соединению 5** начиная с метил-4-гидроксипиридин-2-карбоксилата (150 мг, 0,98 ммоль) и 1-бром-2-метоксиэтана (180 мг, 1,29 ммоль), 47 мг указанного в заголовке соединения получали с выходом за две стадии 26,5%. LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+ = 184$.

[0375] **Промежуточное соединение 10**

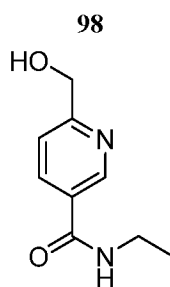
[0376] **6-Хлор-7-этокси-3-(5-метил-изоксазол-3-ил)-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазин**
н



[0377] 3,6-Дихлор-4-этокси-пиридазин (2 г, 10,4 ммоль, см. *Pharmaceutical Bulletin*, 1958, vol. 6, p. 641 для информации о синтезе), гидразид 5-метил-изоксазол-3-карбоновой кислоты (1,47 г, 10,4 ммоль) последовательно добавляли в 50 мл *n*-бутанола, и процедура синтеза была такой же, как для **промежуточного соединения 1** с получением 110 мг указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества с выходом 4%. LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+ = 280$.

[0378] **Промежуточное соединение 11**

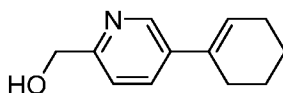
[0379] **N-Этил-6-гидроксиметил-никотинамид**



[0380] Метил-6-гидроксиметил-никотинат (10 г, 60 ммоль) растворяли в 150 мл 35 % раствора этиламина в этаноле, и пробирку герметично закрывали, и смесь нагревали до температуры образования флегмы в течение ночи. Растворитель выпаривали до сухого состояния с получением 12 г неочищенного продукта указанного в заголовке соединения, LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+ = 181$.

[0381] **Промежуточное соединение 12**

[0382] **(5-Циклогекс-1-енилпиридин-2-ил)-метанол**

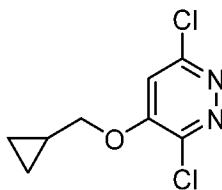


[0383] (5-Бромпиридин-2-ил)-метанол (350 мг, 1,9 ммоль), пинаколовый сложный эфир циклоэтилен-1-бороновой кислоты (350 мг, 1,9 ммоль), дихлорид $[1,1'$ -бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия и каталитическое количество карбоната цезия растворяли в 10 мл диоксана, и смесь нагревали до 100°C в течение ночи. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (дихлорметан/этилацетат = 1/2) с получением 200 мг указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества с выходом 55 % и в виде желтой жидкости. LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+ = 190$.

[0384] **Промежуточное соединение 13**

[0385] **3,6-Дихлор-4-циклопропилметоксипиридазин**

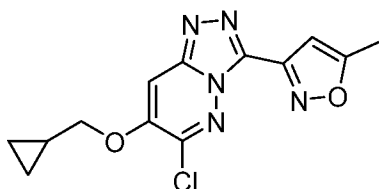
99



[0386] Циклопропилметанол (400 мг, 5,5 ммоль) растворяли в 20 мл безводного тетрагидрофурана, охлажденного до 0°C. К полученному добавляли гидрид натрия (250 мг, 5,5 ммоль), и смесь перемешивали в течение 10 минут, и затем к полученному добавляли 3,4,6-трихлорпиридазин (1 г, 5,5 ммоль), и смесь подогревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. Каплю воды добавляли для гашения реакции. Смесь концентрировали, и 20 мл воды добавляли для растворения твердого вещества, затем смесь экстрагировали дважды с помощью 20 мл дихлорметана, высушивали (безводный сульфат натрия) и выпаривали с получением 1,2 г указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества с выходом 100%. LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+ = 219$.

[0387] Промежуточное соединение 14

[0388] 6-Хлор-7-циклопропилметокси-3-(5-метилизоксазол-3-ил)-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазин

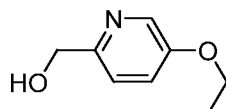


[0389] 3,6-Дихлор-4-циклопропилметоксипиридазин (1,2 г, 5,4 ммоль) и гидразид 5-метилизоксазол-3-карбоновой кислоты (770 мг, 5,4 ммоль) последовательно добавляли в 50 мл *n*-бутанола, и процедура синтеза была такой же, как для **промежуточного соединения 1**, с получением 100 мг указанного в заголовке

соединения в виде белого твердого вещества с выходом 10%. LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+ = 306$.

[0390] Промежуточное соединение 15

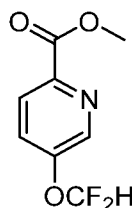
[0391] (5-Этоксипиридин-2-ил)-метанол



[0392] Метил-5-этоксипиридин-2-карбоксилат (4 г, 10 моль) растворяли в 100 мл безводного тетрагидрофурана, перемешивали до полного растворения и охлаждали до 0°C. К полученному добавляли алюмогидрид лития (380 мг, 11 ммоль), и смесь перемешивали в течение 15 минут, и затем к полученному добавляли 400 мг алюмогидрида лития, и смесь перемешивали в течение 10 минут. К полученному добавляли последовательно 0,8 мл воды, 1,5 мл 15% раствора гидроксида натрия, 2,5 мл воды, и смесь фильтровали. Фильтрат высушивали (безводный сульфат натрия) и концентрировали, и остаток очищали посредством колоночной хроматографии (дихлорметан/метанол = 30/1) с получением 850 мг указанного в заголовке соединения в виде желтой жидкости с выходом 56%. LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+ = 154$.

[0393] Промежуточное соединение 16

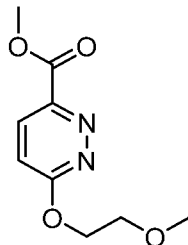
[0394] Метил-5-дифторметоксипиридин-2-карбоксилат



[0395] Метил-5-гидроксилпиридин-2-карбоксилат (1 г, 6,54 ммоль), 2-хлор-2,2-дифторацетат натрия (2 г, 13,08 ммоль) и карбонат калия (1,1 г, 7,84 ммоль) растворяли в 27 мл (*N,N*-диметилформамид/вода = 8:1) в защитной атмосфере аргона, смесь перемешивали при 100°C в течение 2 ч, реакционную смесь гасили, и затем экстрагировали дважды с помощью 100 мл этилацетата. Органические фазы объединяли и высушивали с помощью безводного сульфата натрия, концентрировали и подвергали колоночной хроматографии с получением 800 мг указанного в заголовке соединения с выходом 60% в виде белого твердого вещества. LCMS: масса/заряд $[M+H]^+ = 204$.

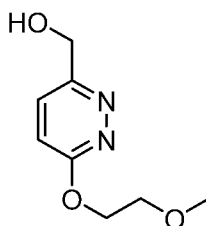
[0396] Промежуточное соединение 17

[0397] Метил-6-(2-метоксиэтокси)-пиридазин-3-карбоксилат

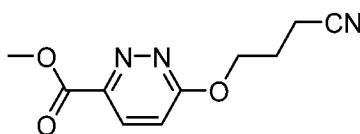


[0398] Метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоксилат (500 мг, 3,2 ммоль), метиловый эфир 2-бромэтила (541 мг, 3,9 ммоль) и карбонат серебра (1,78 г, 6,5 ммоль) последовательно добавляли в 5 мл толуола, и затем пробирку герметично закрывали, и смесь нагревали до 100°C и перемешивали в течение ночи. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной TLC (дихлорметан/метанол = 30/1) с получением 90 мг указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла с выходом 13%. LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+ = 213$.

[0399] Промежуточное соединение 18

[0400] [6-(2-Метоксиэтокси)-пиридазин-3-ил]-метанол

[0401] Метил-6-(2-метоксиэтокси)-пиридазин-3-карбоксилат (90 мг, 0,42 моль) растворяли в 10 мл безводного тетрагидрофурана, и к полученному добавляли борогидрид натрия (32 мг, 0,84 ммоль), и смесь перемешивали в течение 1 ч. 1 мл метанола добавляли для гашения, и смесь концентрировали, и остаток очищали посредством препаративной TLC (дихлорметан/метанол = 30/1) с получением 40 мг указанного в заголовке соединения в виде желтого масла с выходом 52%. LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+ = 185$.

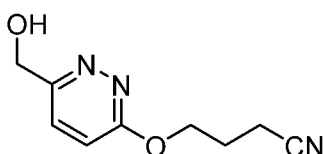
[0402] Промежуточное соединение 19**[0403] Метил-6-(3-цианопропокси)пиридазин-3-карбоксилат**

[0404] Метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоксилат (1 г, 6,4 ммоль) и 4-бромбутиронитрил (1,5 г, 11,7 ммоль) растворяли в 50 мл толуола, и добавляли карбонат серебра (3,6 г, 13,0 ммоль), затем смесь нагревали до 100°C и перемешивали в течение 5 ч. Реакционный раствор охлаждали, фильтровали, концентрировали, и остаток очищали посредством препаративной TLC (дихлорметан/метанол = 20/1) с получением 100 мг целевого соединения с выходом 7% в виде желтого масла.

[0405] LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+ = 222$.

[0406] Промежуточное соединение 20

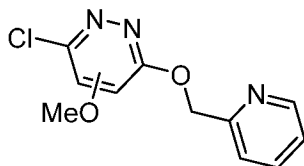
[0407] 4-((6-(Гидроксиметил)пиридазин-3-ил)окси)бутаннитрил



[0408] Метил-6-(3-цианопропокси)пиридазин-3-карбоксилат (100 мг, 0,45 моль) растворяли в 5 мл безводного тетрагидрофурана, и к полученному добавляли борогидрид натрия (34 мг, 0,90 ммоль), и смесь перемешивали в течение 1 ч. 1 мл метанола добавляли для гашения, и органическую фазу концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной TLC (дихлорметан/метанол = 20/1) с получением 20 мг указанного в заголовке соединения в виде желтого масла с выходом 23%. LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+ = 194$.

[0409] Промежуточное соединение 21

[0410] 3-Хлор-4-метокси-6-(пиридин-2-метокси)пиридазин и его изомер

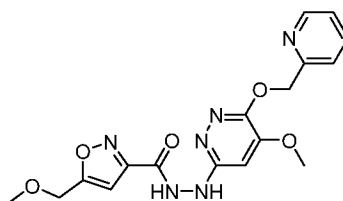


[0411] Пиридин-2-метанол (13,7 г, 83,75 ммоль) добавляли в тетрагидрофуран (250 мл), затем к полученному добавляли гидрид натрия (5,1 г, 125,6 ммоль, 60% в минеральном масле), и реакцию проводили при комнатной температуре в течение 30 минут, и затем смесь охлаждали до 0°C. К полученному добавляли 3,6-дихлор-4-метоксипиридазин

(15 г, 83,75 ммоль), и смесь перемешивали при 40°C в течение 2 ч. Реакционный раствор выливали в воду, экстрагировали с помощью этилацетата, концентрировали и подвергали колоночной хроматографии (дихлорметан/метанол = 50/1) с получением смеси 3-хлор-4-метокси-6-(пиридин-2-метокси)пиридазина и изомера 6-хлор-4-метокси-3-(пиридин-2-метокси)пиридазина (11 г, 52%). Следующую стадию реакции проводили непосредственно без дополнительной очистки. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,64-8,62 (m, 1H), 7,73-7,69 (m, 1H), 7,51-7,47 (m, 1H), 7,28-7,22 (m, 1H), 6,80 (s, 1H), 5,67(s, 2H), 3,95 (s, 3H).

[0412] Промежуточное соединение 22

[0413] N-(5-Метокси-6-(2-пиридил-метокси)пиридазин-3-ил)-5-(метоксиметил)изоксазол-3-карбогидразид



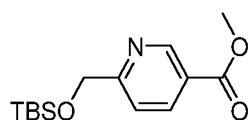
[0414] Смесь 3-хлор-4-метокси-6-(пиридин-2-метокси)пиридазина и 6-хлор-4-метокси-3-(пиридин-2-метокси)пиридазина (600 мг, 23,84 ммоль), 5-(метоксиметил)изоксазол-3-карбоксилгидразида (605 мг, 35,76 ммоль, для синтеза см. CN106854207A) и моногидрата *n*-толуолсульфоновой кислоты (453 мг, 23,84 ммоль) добавляли в диоксан (100 мл), и реакцию проводили при 120°C в течение 3 ч. Реакционный раствор разбавляли с помощью дихлорметана и метанола (10/1). К полученному добавляли насыщенный водный раствор карбоната натрия, и смесь экстрагировали с помощью дихлорметана и метанола (10/1), и органические фазы объединяли, концентрировали и затем подвергали колоночной хроматографии

105

(дихлорметан/метанол = 10/1) с получением *N*-(5-метокси-6-(2-пиридилметокси)пиридазин-3-ил)-5-(метоксиметил)изоксазол-3-карбонгидразида (120 мг, 13%). LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+ = 433$.

[0415] **Промежуточное соединение 23**

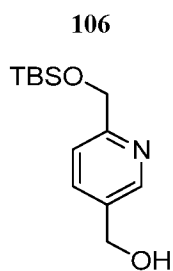
[0416] **Метил-6-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)никотинат**



[0417] 6-(Гидроксиметил)никотиновую кислоту (5,98 г, 38,8 ммоль) растворяли в дихлорметане (200 мл), затем добавляли имидазол (2,9 г, 42,7 ммоль) и хлорид *трет*-бутилдиметилсилила (6,44 г, 42,7 ммоль) соответственно; после завершения добавления реакцию проводили при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционный раствор фильтровали, промывали с помощью дихлорметана, и органическую фазу промывали с помощью воды (50 мл $\times$ 3 раза), затем промывали с помощью насыщенного раствора хлорида аммония (50 мл $\times$ 1 раз) и затем промывали с помощью насыщенного солевого раствора (50 мл $\times$ 1 раз). Органическую фазу высушивали и концентрировали с получением 2 г указанного в заголовке соединения с выходом 18,9%. LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+ = 282$.

[0418] **Промежуточное соединение 24**

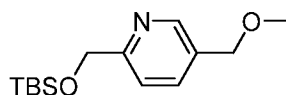
[0419] **6-(((*трет*-Бутилдиметилсилил)окси)метил)пиридин-3-ил)метанол**



[0420] Метил-6-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)никотинат (1,28 г, 4,5 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (20 мл), и к полученному добавляли борогидрид натрия (684 мг, 22 ммоль), затем реакцию проводили при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционный раствор гасили, концентрировали и разделяли с помощью хроматографической колонки с получением 325 мг указанного в заголовке соединения с выходом 28,6%. LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+ = 254,2$.

[0421] Промежуточное соединение 25

[0422] 2-(((*трет*-Бутилдиметилсилил)окси)метил)-5-(метоксиметил)пиридин

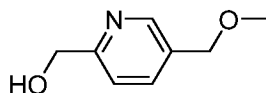


[0423] (6-(((*трет*-Бутилдиметилсилил)окси)метил)пиридин-3-ил)метанол (270 мг, 1,06 ммоль) добавляли в тетрагидрофуран (20 мл) в защитной атмосфере аргона, к полученному добавляли гидрид натрия (51 мг, 1,28 ммоль), и смесь перемешивали при 0°C в течение 10 минут. К полученному добавляли йодметан (150 мг, 1,06 ммоль); после завершения добавления реакцию проводили при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционный раствор гасили с помощью воды, экстрагировали с помощью дихлорметана (20 мл × 3 раза), и органические фазы объединяли и затем промывали с помощью насыщенного солевого раствора (15 мл × 1 раз). Органическую фазу высушивали и концентрировали с получением 300 мг указанного в заголовке

соединения с выходом 87%. LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+ = 268$.

[0424] Промежуточное соединение 26

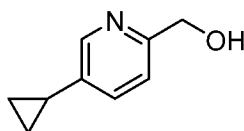
[0425] (5-(Метоксиметил)пиридин-2-ил)метанол



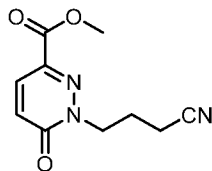
[0426] 2-(((*трет*-Бутилдиметилсилил)окси)метил)-5-(метоксиметил)пиридин (300 мг, 1,12 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (10 мл), и затем к полученному добавляли фторид тетрабутиламмония (783 мг, 3,36 ммоль), и реакцию проводили при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционный раствор концентрировали и разделяли посредством хроматографической колонки с получением 30 мг указанного в заголовке соединения с выходом 17%. LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+ = 154$.

[0427] Промежуточное соединение 27

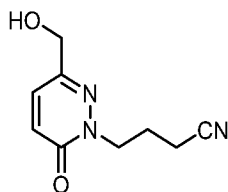
[0428] 5-Циклопропил-2-пиконол



[0429] 5-Бром-2-пиконол (1,0 г, 5,32 ммоль), циклопропилбороновую кислоту (1,37 г, 15,96 ммоль), тетракистрифенилфосфин палладия (612 мг, 0,53 ммоль) и карбонат калия (2,2 г, 15,96 ммоль) добавляли в диоксан (15 мл), и смесь перемешивали при 120°C в течение 2 ч в защитной атмосфере азота. Реакционный раствор концентрировали и подвергали колоночной хроматографии (дихлорметан/метанол = 50/1) с получением указанного в заголовке соединения (400 мг, 50 %) в виде масла. LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+ = 150$.

[0430] Промежуточное соединение 28**[0431] Метил-1-(3-цианопропил)-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоксилат**

[0432] Метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоксилат (1 г, 6,49 ммоль), 4-бромбутиронитрил (960 мг, 6,49 ммоль) и карбонат цезия (4,2 г, 13 ммоль) последовательно добавляли в 50 мл ацетонитрила, и затем смесь перемешивали при 50°C в течение двух часов. После гашения смесь фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (дихлорметан/метанол = 20/1) с получением 1 г указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества с выходом 69%. LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+ = 222$.

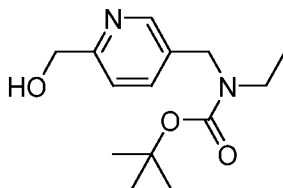
[0433] Промежуточное соединение 29**[0434] 4-(3-(Гидроксиметил)-6-оксопиридазин-1(6H)-ил)бутаннитрил**

[0435] Метил-1-(3-цианопропил)-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоксилат (400 мг, 1,8 ммоль) растворяли в 5 мл безводного тетрагидрофурана, и к полученному добавляли борогидрид натрия (102 мг, 2,7 ммоль), затем смесь перемешивали в течение 1 ч. 1 мл метанола добавляли для гашения, и смесь концентрировали, и остаток очищали посредством препаративной TLC (дихлорметан/метанол = 20/1) с получением 90 мг

указанного в заголовке соединения в виде желтого масла с выходом 26%. LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+ = 194$.

[0436] Промежуточное соединение 30

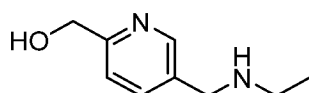
[0437] *tert*-Бутил-((6-(гидроксиметил)пиридин-3-ил)метил)карбамат



[0438] (5-((Этиламино)метил)пиридин-2-ил)метанол (800 мг неочищенного продукта, 5 ммоль), ди-*tert*-бутил дикарбонат (1,5 мл, 6 ммоль) и триэтиламин (2 мл, 10 ммоль) последовательно добавляли в 50 мл дихлорметана, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение двух часов. К полученному добавляли 50 мл воды и 50 мл водного раствора хлорида аммония, и смесь экстрагировали дважды с помощью 50 мл дихлорметана, высушивали с помощью сульфата натрия и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (дихлорметан/метанол=40/1) с получением 120 мг указанного в заголовке соединения в виде желтой жидкости с выходом 9%. LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+ = 267$.

[0439] Промежуточное соединение 31

[0440] (5-((Этиламино)метил)пиридин-2-ил)метанол



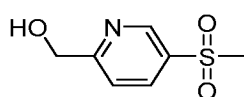
[0441] *N*-Этил-6-(гидроксиметил)никотинамид (900 мг, 5 ммоль) растворяли в 20 мл раствора борана в тетрагидрофуране, и контейнер герметично закрывали, и затем смесь

нагревали до 70°C в течение ночи. 10 мл 1 М хлористоводородной кислоты добавляли для гашения, и растворитель концентрировали с получением 800 мг неочищенного продукта указанного в заголовке соединения в виде желтой жидкости с выходом 100%.

LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+ = 167$.

[0442] Промежуточное соединение 32

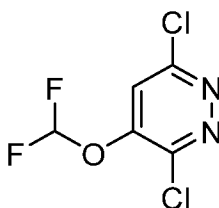
[0443] (5-(Метилсульфонил)пиридин-2-ил)метанол



[0444] Метил-5-(метилсульфонил)пиколинат (100 мг, 0,46 ммоль) и тетрагидрофуран (20 мл) добавляли в одnogорлую колбу, затем к полученному добавляли борогидрид натрия (50 мг, 1,4 ммоль), и внешнюю температуру повышали до 50°C, и реакцию проводили в течение 1 ч. Добавляли 0,5 мл воды для гашения избытка борогидрида натрия, затем смесь концентрировали, и остаток очищали посредством препаративной TLC, используя дихлорметан/метанол = 20/1 в качестве проявляющего растворителя, с получением 35 мг указанного в заголовке соединения с выходом 40,2% в виде желтого твердого вещества. LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+ = 188$.

[0445] Промежуточное соединение 33

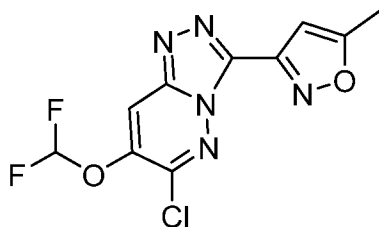
[0446] 3,6-Дихлор-4-(дифторметокси)пиридазин



[0447] 3,6-Дихлор-4-гидроксипиридазин (1,55 г, 9,5 ммоль), карбонат калия (1,54 г, 11,2 ммоль) и 2-хлор-2,2-дифторацетат натрия (2,88 г, 18,9 ммоль) добавляли в *N,N*-диметилформамид (40 мл) и воду (5 мл), и смесь перемешивали на масляной бане при 100°C в течение 3 ч. Воду добавляли в систему с последующим экстрагированием с помощью этилацетата. Органическую фазу промывали с помощью воды, затем промывали с помощью насыщенного солевого раствора, высушивали и концентрировали. Остаток разделяли посредством колоночной хроматографии с получением 0,83 г указанного в заголовке соединения с выходом 40,8% в виде бледно-желтой жидкости. LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+ = 215$.

[0448] Промежуточное соединение 34

[0449] 3-(6-Хлор-7-(дифторметокси)-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазин-3-ил)-5-метилизоксазол



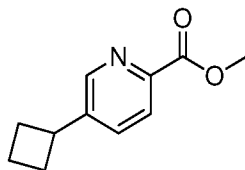
[0450] 3,6-Дихлор-4-(дифторметокси)пиридазин (0,82 г, 3,8 ммоль) и 5-метилизоксазол-3-карбоксигидразид (0,54 г, 3,8 ммоль) добавляли в *n*-бутанол (20 мл), и смесь перемешивали на масляной бане при 120°C в течение 3 ч в защитной атмосфере аргона. Нерастворимые вещества в системе отфильтровывали, и фильтрат концентрировали и разделяли посредством колоночной хроматографии. Остаток дополнительно очищали посредством препаративной TLC с получением 124 мг

указанного в заголовке соединения с выходом 10,7 % в виде желтого твердого вещества.

LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+ = 302$.

[0451] Промежуточное соединение 35

[0452] Метил-5-циклобутилпиколинат

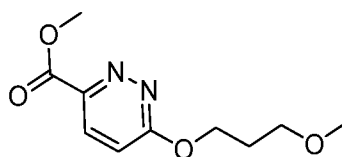


[0453] В безводной и анаэробной среде в трехгорлую колбу добавляли порошок магния (1,154 г, 48 ммоль), и к полученному добавляли THF (2 мл). При 40°C добавляли иницирующий комплекс хлорида изопропилмагния и хлорида лития (растворенный в тетрагидрофуране, 1,3 М, 0,96 мл, 0,74 ммоль). Исходный материал бромциклобутан (5,0 г, 37 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (30 мл) и постепенно добавляли в реакционный раствор. Реакцию проводили при 40°C в течение 2 ч. К полученному добавляли хлорид цинка (5,54 г, 40,7 ммоль) при 0°C, и реакцию проводили при комнатной температуре в течение 2 ч. В реакционный раствор добавляли исходные материалы, такие как метил-5-бромпиколинат (3,98 г, 18,5 ммоль), йодид меди (351,5 г, 1,85 ммоль) и дихлорид [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия (1,35 г, 1,85 ммоль). Затем в защитной атмосфере азота проводили реакцию в течение ночи при 80°C. Насыщенный раствор хлорида аммония (100 мл) добавляли в реакционный раствор, затем смесь экстрагировали с помощью этилацетата три раза, и органические фазы собирали, высушивали с помощью безводного сульфата натрия, концентрировали, и подвергали препаративной жидкостной хроматографии с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (1,04 г, 14,7%). ^1H ЯМР

(300 МГц, CDCl₃): δ 8,56 (s, 1H), 8,08 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,69 (dd, $J = 8,0$ Гц, 2,4 Гц, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,66-3,62 (m, 1H), 2,46-2,39 (m, 2H), 2,22-2,10 (m, 3H), 1,96-1,92 (m, 1H).

[0454] Промежуточное соединение 36

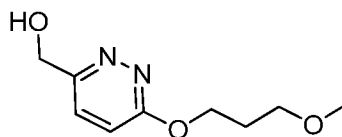
[0455] Метил-6-(3-метоксипропокси)пиридазин-3-карбоксилат



[0456] Метил-6-хлорпиридазин-3-карбоксилат (2 г, 11,63 ммоль), 3-метоксипропанол (1,25 г, 14 ммоль) и карбонат цезия (11,34 г, 34,89 ммоль) растворяли в 100 мл ацетонитрила, и смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре в защитной атмосфере аргона. Смесь фильтровали, и фильтрат экстрагировали дважды с помощью 100 мл этилацетата. Органические фазы объединяли, высушивали с помощью безводного сульфата натрия, концентрировали и разделяли посредством колоночной хроматографии с получением 0,5 г указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла с выходом 19%. LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+ = 227$.

[0457] Промежуточное соединение 37

[0458] (6-(3-Метоксипропокси)пиридазин-3-ил)метанол

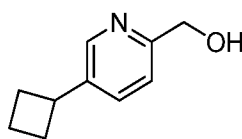


[0459] Метил-6-(3-метоксипропокси)пиридазин-3-карбоксилат (0,5 г, 2,21 ммоль) растворяли в 20 мл тетрагидрофурана, и к полученному добавляли борогидрид натрия

(160 мг, 4,21 ммоль), затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. 1 мл метанола добавляли для гашения, и смесь концентрировали и подвергали колоночной хроматографии с получением 0,3 г указанного в заголовке соединения с выходом 69% в виде бесцветного масла. LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+ = 199$.

[0460] **Промежуточное соединение 38**

[0461] **(5-Циклобутилпиридин-2-ил)метанол**

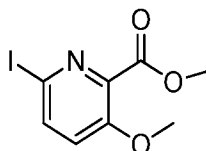


[0462] Метил-5-циклобутилпиридинат (750 мг, 3,92 ммоль) растворяли в метаноле (7 мл), и к полученному медленно добавляли борогидрид натрия (430 мг, 11,8 ммоль) при комнатной температуре, и затем реакцию проводили при комнатной температуре в течение ночи. Реакционный раствор непосредственно выливали в воду, экстрагировали с помощью этилацетата. Органическую фазу высушивали с помощью безводного сульфата натрия, концентрировали и разделяли посредством колоночной хроматографии (петролейный эфир: этилацетат = 10:1) с получением указанного в заголовке соединения (550 мг, 85%) в виде бледно-желтого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): $\delta = 8,39$ (s, 1H), 7,55 (d, $J = 6,4$ Гц, 1H), 7,19 (d, $J = 8$ Гц, 1H), 4,72 (s, 2H), 3,57-3,53 (m, 1H), 2,41-2,36 (m, 2H), 2,17-1,88 (m, 4H).

[0463] **Промежуточное соединение 39**

[0464] **Метил-6-йод-3-метоксипиридинат**

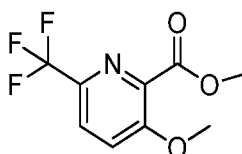
115



[0465] Метил-6-бром-3-метоксипиридин-2-карбоксилат (500 мг, 2,32 ммоль) растворяли в *N,N*-диметилформамиде (5 мл), и к полученному добавляли йодид меди (1320 мг, 6,97 ммоль), и реакцию проводили при 170°C в течение 4 ч. Реакционный раствор охлаждали и дополняли с помощью воды (30 мл), экстрагировали с помощью этилацетата (20 мл × 3 раза), и органические фазы объединяли, и затем промывали с помощью насыщенного солевого раствора (15 мл × 1 раз). Органическую фазу высушивали и концентрировали с получением 400 мг указанного в заголовке соединения с выходом 65%. LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+ = 293,9$.

[0466] Промежуточное соединение 40

[0467] Метил-3-метокси-6-(трифторметил)пиридин-2-карбоксилат

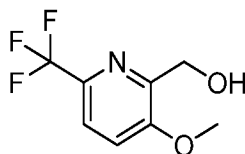


[0468] Метил-6-йод-3-метоксипиколинат (106 мг, 0,55 ммоль) растворяли в *N,N*-диметилформамиде (20 мл), затем к полученному добавляли йодид меди (106 мг, 0,55 ммоль) и дифторацетат мети фторсульфонила (500 мг, 2,6 ммоль), и реакцию проводили при 90°C в течение 1 ч. Реакционный раствор охлаждали и дополняли с помощью воды (30 мл), экстрагировали с помощью этилацетата (20 мл × 3 раза), и органические фазы объединяли, и затем промывали с помощью насыщенного солевого раствора (15 мл × 1 раз). Органическую фазу высушивали, концентрировали и

разделяли посредством колоночной хроматографии с получением 120 мг указанного в заголовке соединения с выходом 92%. LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+ = 236$.

[0469] Промежуточное соединение 41

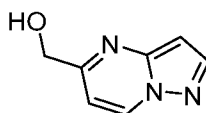
[0470] 3-Метокси-6-(трифторметил)пиридин-2-метанол



[0471] Метил-3-метокси-6-(трифторметил)пиридин-2-карбоксилат (80 мг, 0,38 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (5 мл), и к полученному добавляли борогидрид натрия (29 мг, 0,76 ммоль), затем реакцию проводили при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционный раствор гасили, концентрировали и разделяли с помощью хроматографической колонки с получением 20 мг указанного в заголовке соединения с выходом 25,3%. LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+ = 208$.

[0472] Промежуточное соединение 42

[0473] Пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-5-илметанол

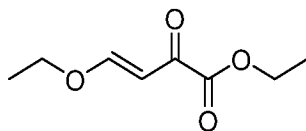


[0474] Триэтиламин (84 мг, 84 мкл, 0,834 ммоль) и изобутилхлорформиат (62 мг, 62 мкл, 0,458 ммоль) добавляли в раствор пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-5-карбоновой кислоты (68 мг, 0,417 ммоль) в THF (15 мл), и смесь тщательно перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем по каплям добавляли 1 мл водного раствора

NaBH₄ (31 мг, 0,834 ммоль). Смесь тщательно перемешивали и обеспечивали осуществление реакции при комнатной температуре в течение 0,5 ч. LCMS показала, что реакция завершена. Смесь концентрировали и очищали посредством препаративной тонкослойной хроматографии с получением 33 мг указанного в заголовке соединения с выходом 53%. LC-MS: масса/заряд [M+H]⁺ = 210,1.

[0475] Промежуточное соединение 43

[0476] Этил-(E)-4-этоксид-2-оксид-3-еноат

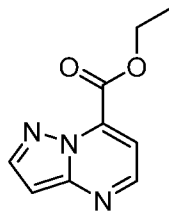


[0477] Этилвиниловый эфир (36 г, 263 ммоль) добавляли по каплям в этил-2-хлор-2-оксоацетат (10 мл, 263 ммоль) в защитной атмосфере аргона и на ледяной бане, и процесс продолжали в течение приблизительно 20 минут. Продолжали обеспечивать защиту с помощью ледяной бани в течение приблизительно 2 ч. Затем ледяную баню удаляли и соединение медленно нагревалось до комнатной температуры. После проведения реакции в течении 15 ч реакционный раствор разделяли на фракции, и продукт собирали с получением 0,5 г указанного в заголовке соединения в виде желтого масла. LC-MS: масса/заряд [M+H]⁺ = 173,1.

[0478] Промежуточное соединение 44

[0479] Этилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7-карбоксилат

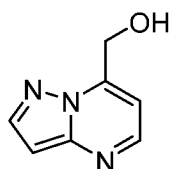
118



[0480] Этил-(*E*)-4-этокси-2-оксобут-3-еноат (300 мг, 1,74 ммоль) растворяли в 10 мл этанола, и затем к полученному добавляли 2-аминопиразол (100 мг, 1,74 ммоль). Реакционный раствор вводили в реакцию при 90°C в течение 16 ч. Реакционный раствор концентрировали, и остаток разделяли посредством препаративной хроматографии на пластине с получением 120 мг указанного в заголовке соединения. LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+ = 192,1$.

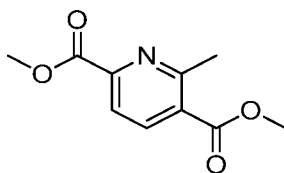
[0481] Промежуточное соединение 45

[0482] Пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-7-илметанол

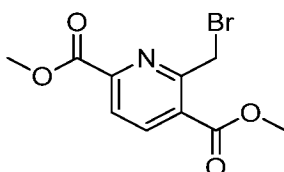


[0483] Этилпиразоло[1,5-*a*]пиримидин-7-карбоксилат (47,7 мг, 2,5 ммоль) растворяли в 5 мл тетрагидрофурана и 5 мл метанола, и затем к полученному добавляли борогидрид натрия (22,5 мг, 7,5 ммоль). Реакционный раствор вводили в реакцию при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционный раствор концентрировали, и остаток разделяли посредством препаративной хроматографии на пластине с получением 27 мг указанного в заголовке соединения. LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+ = 150,1$.

[0484] Промежуточное соединение 46

[0485] Диметил-6-метилпиридин-2,5-дикарбоксилат

[0486] 3,6-Дибром-2-пиридин (7,5 г, 30 ммоль) добавляли в метанол (100 мл), затем к полученному добавляли триэтиламин (9,1 г, 90 ммоль) и дихлорид [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия (1,1 г, 1,5 ммоль), и реакцию проводили в течение ночи при 100°C при 5 МПа в атмосфере монооксида углерода. Реакционный раствор концентрировали и разделяли посредством колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат = 10/1 - 2/1) с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого твердого вещества (4,5 г, 72%). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,31 (d, *J* = 8,1 Гц, 1H), 8,01 (d, *J* = 8,1 Гц, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 4,80 (s, 1H), 2,91 (s, 3H). LC-MS: масса/заряд [M+H]⁺ = 210,1.

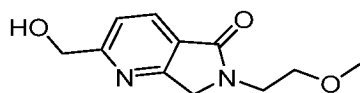
[0487] Промежуточное соединение 47**[0488] Диметил-6-(бромметил)пиридин-2,5-дикарбоксилат**

[0489] Диметил 6-метилпиридин-2,5-дикарбоксилат (5,0 г, 23,9 ммоль) добавляли в тетрахлорметан (60 мл), и к полученному добавляли *N*-бромсукцинимид (4,25 г, 23,9 ммоль) и пероксид дибензоила (291 мг, 1,2 ммоль), и смесь перемешивали при 80°C в течение ночи. Смесь разбавляли с помощью воды, экстрагировали с помощью

этилацетата; органическую фазу промывали с помощью бикарбоната натрия, промывали с помощью насыщенного солевого раствора, высушивали с помощью безводного сульфата натрия, и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (5,6 г, 81%) в виде желтого масла. LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+ = 288,0$.

[0490] Промежуточное соединение 48

[0491] 2-(Гидроксиметил)-6-(2-метоксиэтил)-6,7-дигидро-5H-пирроло[3,4-b]пиридин-5-он

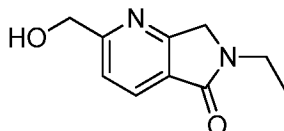


[0492] Диметил-6-(бромметил)пиридин-2,5-дикарбоксилат (1,0 г, 3,47 ммоль) растворяли в ацетонитриле (20 мл), к полученному добавляли 2-метоксиэтиламин (260 мг, 3,47 ммоль) и триэтиламин (701 мг, 6,94 ммоль), затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь разбавляли с помощью воды, экстрагировали с помощью этилацетата, промывали с помощью насыщенного солевого раствора, высушивали с помощью безводного сульфата натрия и разделяли посредством колоночной хроматографии (дихлорметан:метанол = 100:1 - 50:1) с получением 130 мг соединения в виде белого твердого вещества, которое добавляли в метанол (1,5 мл). К полученному добавляли борогидрид натрия (30 мг, 0,78 ммоль) при 0°C, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Небольшое количество воды добавляли для гашения реакции, затем смесь концентрировали и разделяли посредством колоночной хроматографии (дихлорметан:метанол = 100:1 - 20:1) с получением указанного в заголовке соединения (100 мг, выход за две стадии 13%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,07 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H),

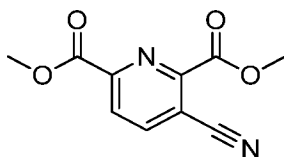
7,58 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 5,62 (t, $J = 5,6$ Гц, 1H), 4,66 (d, $J = 5,6$ Гц, 2H), 4,52 (s, 2H), 3,70 (t, $J = 5,6$ Гц, 2H), 3,57 (t, $J = 5,6$ Гц, 2H), 3,27 (s, 3H). LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+ = 223,1$.

[0493] Промежуточное соединение 49

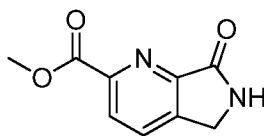
[0494] 6-Этил-2-(гидроксиметил)-6,7-дигидро-5H-пирроло[3,4-b]пиридин-5-он



[0495] Диметил-6-(бромметил)пиридин-2,5-дикарбоксилат (5,6 г, 19,4 ммоль) растворяли в ацетонитриле (60 мл), затем к полученному добавляли гидрохлорид этиламина (1,90 г, 23,28 ммоль) и триэтиламин (4,91 г, 48,6 ммоль), и смесь перемешивали при 40°C в течение 2 ч. Смесь разбавляли с помощью воды, экстрагировали с помощью этилацетата и экстрагировали с помощью дихлорметана. Органические фазы объединяли и выпаривали до сухого состояния путем ротационного выпаривания. Остаток смешивали с силикагелем, и разделяли посредством колоночной хроматографии (дихлорметан:метанол = 100:1-25:1) с получением соединения (1,0 г, 23%) в виде бледно-желтого твердого вещества, которое добавляли в метанол (15 мл). К полученному добавляли борогидрид натрия (257 мг, 6,75 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь концентрировали и разделяли посредством колоночной хроматографии (дихлорметан/метанол = 100/ 1 - 25/ 1) с получением указанного в заголовке соединения (430 мг, выход за две стадии 11%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,05 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,57 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 5,62 (t, $J = 6,0$ Гц, 1H), 4,66 (d, $J = 6,0$ Гц, 2H), 4,49 (s, 2H), 3,56 (q, $J = 7,2$ Гц, 2H), 1,18 (t, $J = 7,2$ Гц, 3H). LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+ = 193,1$.

[0496] Промежуточное соединение 50**[0497] Диметил-3-цианопиридин-1,6-дикарбоксилат**

[0498] 2,6-Дихлорникотинонитрил (10,0 г, 57,8 ммоль), хлорид [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия (4,23 г, 5,78 ммоль) и триэтиламин (17,51 г, 173,4 ммоль) последовательно добавляли в метанол (150 мл). Затем смесь вводили в реакцию в течение ночи в атмосфере монооксида углерода при 5 МПа, при 80°C. Смесь фильтровали, концентрировали и разделяли посредством колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат = 4:1-2:1) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (2,30 г, 18,1%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,41(d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 8,34 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 4,10 (s, 3H), 4,07 (s, 3H). LC-MS: масса/заряд [M+H]⁺ = 221.

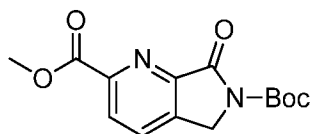
[0499] Промежуточное соединение 51**[0500] Метил-7-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[3,4-*b*]пиридин-2-карбоксилат**

[0501] Диметил-3-цианопиридин-1,6-дикарбоксилат (2,3 г, 10,5 ммоль) и никель Ренея (1,24 г, 21,0 ммоль) последовательно добавляли в метанол (300 мл). Затем смесь вводили в реакцию в течение 5 ч в атмосфере водорода при 50 фунтах/кв. дюйм при 40°C. Смесь фильтровали при пониженном давлении и концентрировали с получением

2,1 г неочищенного продукта указанного в заголовке соединения. LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+ = 193$.

[0502] Промежуточное соединение 52

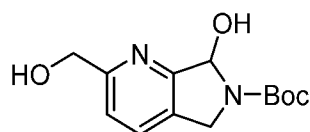
[0503] 6-трет-Бутил-2-метил-7-оксо-5H-пирроло[3,4-b]пиридин-2,6(7H)-дикарбоксилат



[0504] Метил-7-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[3,4-b]пиридин-2-карбоксилат (2,1 г, 11,0 ммоль) и 4-диметиламинопиридин (201 мг, 1,65 ммоль) последовательно добавляли в дихлорметан (20 мл). Затем к полученному добавляли по каплям исходный материал ди-трет-бутилдикарбонат (3,6 г, 16,5 ммоль), и смесь вводили в реакцию при 50°C в течение 30 минут. Смесь концентрировали и разделяли посредством колоночной хроматографии (дихлорметан/метанол = 100:1) с получением указанного в заголовке соединения (1,7 г, 53,0%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,36 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 8,03 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 4,85 (s, 2H), 4,03 (s, 3H), 1,62 (s, 9H). LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+ = 293$.

[0505] Промежуточное соединение 53

[0506] трет-Бутил-7-гидрокси-2-(гидроксиметил)-5,7-дигидро-6H-пирроло[3,4-b]пиридин-6-карбоксилат



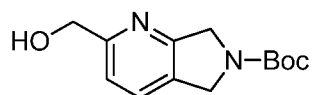
[0507] При 0°C исходный материал

6-трет-бутил-2-метил-7-оксо-5*H*-пирроло[3,4-*b*]пиридин-2,6(7*H*)-дикарбоксилат

(930 мг, 3,2 ммоль) добавляли в тетрагидрофуран (10 мл). В защитной атмосфере азота исходный материал алюмогидрид диизобутила (растворенный в тетрагидрофуране, 9,6 мл, 9,6 ммоль, 1 М) медленно добавляли по каплям в раствор. Смесь вводили в реакцию в течение ночи при комнатной температуре. Смесь дополняли водой для гашения реакции, концентрировали и разделяли посредством колоночной хроматографии (дихлорметан/метанол = 30:1- 20:1) с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества (376 мг, 44,2%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,63(d, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,32 (dd, *J* = 8,0 Гц, 4,0 Гц, 1H), 4,83 (s, 2H), 4,69-4,68 (m, 2H), 4,07-4,03 (m, 1H), 1,55 (s, 9H). LC-MS: масса/заряд [M+H]⁺ = 267.

[0508] Промежуточное соединение 54

[0509] *трет*-Бутил-2-(гидроксиметил)-5,7-дигидро-6*H*-пирроло[3,4-*b*]пиридин-6-карбоксилат

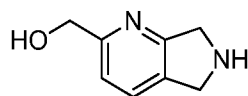


[0510] *трет*-Бутил-7-гидрокси-2-(гидроксиметил)-5,7-дигидро-6*H*-пирроло[3,4-*b*]пиридин-6-карбоксилат (376 мг, 1,4 ммоль) и цианоборгидрид натрия (97,0 мг, 1,54 ммоль) последовательно добавляли в уксусную кислоту (4 мл). Смесь вводили в реакцию при комнатной температуре в течение 1 ч. Уксусную кислоту выпаривали до сухого состояния путем ротационного выпаривания при низкой температуре, и остаток растворяли с помощью раствора дихлорметана/метанола = 10:1. pH смеси регулировали до приблизительно 9 с помощью насыщенного раствора бикарбоната натрия, и смесь

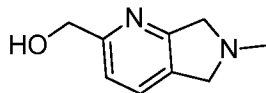
экстрагировали с помощью раствора дихлорметана/метанола = 10:1. Органическую фазу собирали, высушивали с помощью безводного сульфата натрия, выпаривали до сухого состояния путем ротационного выпаривания и подвергали колоночной хроматографии (дихлорметан/метанол = 60:1 - 40:1) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (200 мг, 57,1%) в качестве продукта реакции. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,60-7,53 (m, 1H), 7,15 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 4,78-4,77 (m, 2H), 4,71-4,68 (m, 4H), 3,43-3,37 (m, 1H), 1,53 (s, 9H). LC-MS: масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+ = 251$.

[0511] Промежуточное соединение 55

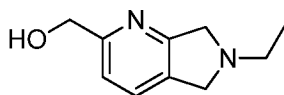
[0512] (6,7-Дигидро-5H-пирроло[3,4-b]пиридин-2-ил)метанол



[0513] *трет*-Бутил-2-(гидроксиметил)-5,7-дигидро-6H-пирроло[3,4-b]пиридин-6-карб оксилат (240 мг, 0,96 ммоль) и трифторуксусную кислоту (3 мл) последовательно добавляли в дихлорметан (3 мл). Смесь вводили в реакцию при комнатной температуре в течение 30 минут, и раствор выпаривали до сухого состояния путем ротационного выпаривания при низкой температуре, растворяли в метаноле, дополняли ионообменной смолой, и перемешивали в течение 3 ч до того, как pH раствора становился щелочным. Смесь фильтровали и концентрировали с получением 200 мг неочищенного продукта указанного в заголовке соединения в виде красновато-коричневого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7,82 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,48 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 4,70(s, 2H), 4,54 (s, 2H), 4,30 (s, 2H). LC-MS: масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+ = 151$.

[0514] Промежуточное соединение 56**[0515] (6-Метил-6,7-дигидро-5H-пирроло[3,4-b]пиридин-2-ил)метанол**

[0516] (6,7-Дигидро-5H-пирроло[3,4-b]пиридин-2-ил)метанол (150 мг, 1 ммоль, неочищенный продукт) растворяли в дихлорметане (3 мл), и добавляли 1 каплю уксусной кислоты, и затем к полученному добавляли водный раствор формальдегида (0,5 мл); смесь вводили в реакцию при комнатной температуре в течение 30 минут, и затем к полученному добавляли триацетоксиборгидрид натрия (636 мг, 3 ммоль), и смесь вводили в реакцию при комнатной температуре в течение ночи. Реакционный раствор концентрировали, растворяли в метаноле, концентрировали и разделяли посредством колоночной хроматографии (дихлорметан:метанол = 10:1) с получением указанного в заголовке соединения (80 мг, 30%) в виде коричневого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃ & CD₃OD) δ 7,63 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,37 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 4,71 (s, 2H), 4,01-3,99 (m, 4H), 2,66 (s, 3H).

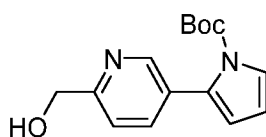
[0517] Промежуточное соединение 57**[0518] (6-Этил-6,7-дигидро-5H-пирроло[3,4-b]пиридин-2-ил)метанол**

[0519] (6,7-Дигидро-5H-пирроло[3,4-b]пиридин-2-ил)метанол (200 мг, 1,3 ммоль), йодэтан (203 мг, 1,3 ммоль) и триэтиламин (404 мг, 3,9 ммоль) последовательно добавляли в ацетонитрил (2 мл). Смесь вводили в реакцию в течение ночи при 85°C. Смесь концентрировали и разделяли посредством колоночной хроматографии

(дихлорметан/метанол = 50:1-10:1) с получением указанного в заголовке соединения (120 мг, 70,2%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7,59 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,28 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,05-3,99 (m, 4H), 2,90-2,85 (m, 2H), 1,16-1,14 (m, 3H). LC-MS: масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+ = 179$.

[0520] Промежуточное соединение 58

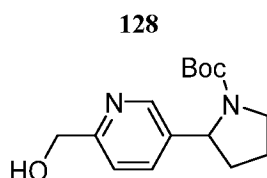
[0521] *трет*-Бутил-2-(6-(гидроксиметил)пиридин-3-ил)-1H-пиррол-1-карбоксилат



[0522] (5-Бромпиридин-2-ил)метанол (2,5 г, 13,3 ммоль), (1-(*трет*-бутоксикарбонил)-1H-пиррол-2-ил)бороновую кислоту (3,37 г, 15,96 ммоль), дихлорид $[1,1'$ -бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия (974 мг, 1,33 ммоль) и карбонат калия (2,75 г, 39,9 ммоль) добавляли в диоксан (25 мл), и к полученному добавляли воду (5 мл), затем смесь перемешивали при 100°C в течение 4 ч в защитной атмосфере азота. Смесь концентрировали и разделяли посредством колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат = 50/1 - 10/1) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла (3,5 г 96%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,56-8,55 (m, 1H), 7,70-7,67 (m, 1H), 7,40-7,39 (m, 1H), 7,26-7,24 (m, 1H), 6,27-6,24 (m, 2H), 4,79-4,78 (m, 2H), 3,67-3,64 (m, 1H), 1,41 (s, 9H). LC-MS: масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+ = 275,0$.

[0523] Промежуточное соединение 59

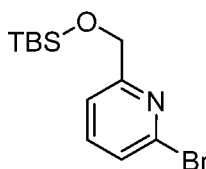
[0524] *трет*-Бутил-2-(6-(гидроксиметилпиридин-3-ил)пирролидинкарбоксилат



[0525] *трет*-Бутил-2-(6-(гидроксиметил)пиридин-3-ил)-1*H*-пиррол-1-карбоксилат (4,0 г, 3,65 ммоль) растворяли в метаноле (20 мл), затем к полученному добавляли палладий/углерод (10%, 4,0 г), и смесь вводили в реакцию в атмосфере водорода при 50 фунтах/кв. дюйм при 50°C. Смесь фильтровали, концентрировали и разделяли посредством колоночной хроматографии (дихлорметан/метанол = 100:1 - 20:1) с получением указанного в заголовке соединения (2,3 г, 57%) в виде бледно-желтого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,41 (s, 1H), 7,51-7,48 (m, 1H), 7,20-7,18 (m, 1H), 4,95-4,81 (m, 1H), 4,75 (s, 2H), 3,64-3,49 (m, 2H), 2,40-2,31 (m, 1H), 1,93-1,90 (m, 2H), 1,85-1,77 (m, 1H), 1,45-1,21 (m, 9H). LC-MS: масса/заряд [M+H]⁺ = 279,0.

[0526] Промежуточное соединение 60

[0527] 2-Бром-6-((трет-бутилдиметилсилилокси)метил)пиридин

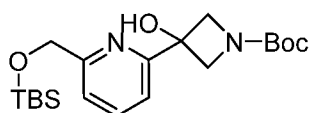


[0528] (6-Бромпиридин-2-ил)метанол (9,96 г, 53,0 ммоль) добавляли в дихлорметан (110 мл), затем начали перемешивать, и добавляли имидазол (10,82 г, 159 ммоль) в реакционный раствор. На ледяной бане медленно добавляли в реакционный раствор хлорид *трет*-бутилдиметилсилила (11,98 г, 79,5 ммоль), и реакционный раствор вводили в реакцию при комнатной температуре в течение ночи в защитной атмосфере азота. Реакционный раствор последовательно промывали с помощью насыщенного

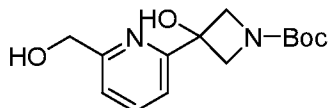
раствора хлорида аммония, насыщенного раствора бикарбоната натрия и насыщенного раствора хлорида натрия. Органическую фазу концентрировали и разделяли посредством колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = 50:1) с получением указанного в заголовке соединения (15,00 г 94%) в виде бесцветного масла. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,78 (t, J = 8 Гц, 1H), 7,52 (d, J = 8 Гц, 1H), 7,45 (d, J = 8 Гц, 1H), 4,73 (s, 2H), 0,91 (s, 9H), 0,09 (s, 6H).

[0529] Промежуточное соединение 61

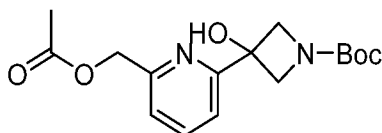
[0530] *трет*-Бутил-3-гидрокси-3-(6-((*трет*-бутилдиметилсилилокси)метил)пиридин-2-ил)азетидин-1-карбоксилат



[0531] 2-Бром-6-((*трет*-бутилдиметилсилилокси)метил)пиридин (5,0 г, 16,6 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (50 мл), затем к полученному добавляли *n*-бутиллитий (2,5 М, 7,3 мл, 18,3 ммоль) при -78°C ; смесь перемешивали при -78°C в течение 30 минут, и к полученному добавляли *трет*-бутил-3-оксоазетидин-1-карбоксилат (2,83 г, 16,6 ммоль), и смесь перемешивали при -78°C в течение 2 ч. Реакционный раствор выливали в ледяную воду, экстрагировали с помощью этилацетата, промывали с помощью насыщенного солевого раствора, высушивали с помощью безводного сульфата натрия, концентрировали и разделяли посредством колоночной хроматографии (PE:EA = 50:1-5:1) с получением указанного в заголовке соединения (3,8 г, 58%) в виде желтого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,86-7,82 (m, 1H), 7,54-7,48 (m, 2H), 5,97 (s, 1H), 4,82 (s, 2H), 4,31-4,29 (m, 2H), 4,11-4,09 (m, 2H), 1,49 (s, 9H), 0,97 (s, 9H), 0,13 (s, 6H). LC-MS: масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+ = 394,9$.

[0532] Промежуточное соединение 62**[0533] трет-Бутил-3-гидрокси-3-(6-(гидроксиметил)пиридин-2-ил)азетидин-1-карбоксилат**

[0534] *трет*-Бутил-3-гидрокси-3-(6-((*трет*-бутилдиметилсилилокси)метил)пиридин-2-ил)азетидин-1-карбоксилат (3,8 г, 9,6 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (30 мл), затем к полученному добавляли фторид тетрабутиламмония (1 М, 5,8 мл, 5,8 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. К полученному добавляли этилацетат (150 мл), и смесь промывали с помощью насыщенного раствора хлорида аммония (50 мл × 2), высушивали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (2,6 г, 96%) в виде желтого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,86-7,82 (m, 1H), 7,60-7,58 (m, 1H), 7,35-7,34 (m, 1H), 4,81 (s, 2H), 4,31-4,28 (m, 2H), 4,16-4,12 (m, 2H), 1,49 (s, 9H). LC-MS: масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+ = 281,0$.

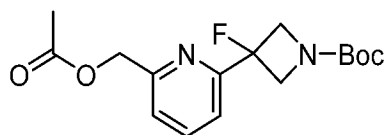
[0535] Промежуточное соединение 63**[0536] трет-Бутил-3-гидрокси-3-(6-(ацетоксиметил)пиридин-2-ил)азетидин-1-карбоксилат**

[0537] *трет*-Бутил-3-гидрокси-3-(6-(гидроксиметил)пиридин-2-ил)азетидин-1-карбоксилат (2,6 г, 9,3 ммоль) растворяли в дихлорметане (90 мл), затем к полученному

добавляли триэтиламин (1,88 г, 18,6 ммоль) и уксусный ангидрид (949 мг, 9,3 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч и затем перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. К полученному добавляли воду (100 мл), и смесь экстрагировали с помощью дихлорметана, промывали три раза с помощью насыщенного раствора хлорида натрия, высушивали и концентрировали с получением неочищенного продукта указанного в заголовке соединения (2,6 г, 87%) в виде желтого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,77-7,73 (m, 1H), 7,53-7,52 (m, 1H), 7,26-7,24 (m, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,22-4,20 (m, 2H), 4,02-3,99 (m, 2H), 2,01 (s, 3H), 1,39 (s, 9H). LC-MS: масса/заряд [M+H]⁺ = 322,9.

[0538] Промежуточное соединение 64

[0539] трет-Бутил-3-фтор-3-(6-(ацетоксиметил)пиридин-2-ил)азетидин-1-карбоксилат

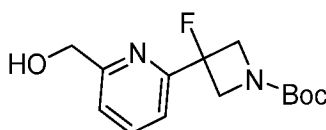


[0540] трет-Бутил-3-гидрокси-3-(6-(ацетоксиметил)пиридин-2-ил)азетидин-1-карбоксилат (2,6 г, 8 ммоль) растворяли в дихлорметане (90 мл), затем к полученному добавляли трифторид диэтиламиносеры (1,95 г, 12 ммоль) при 0°C для введения в реакцию в течение 5 минут. Реакционный раствор выливали в водный раствор (100 мл), содержащий натрий карбонат, экстрагировали с помощью дихлорметана. Органические фазы объединяли, промывали с помощью насыщенного солевого раствора, высушивали с помощью безводного сульфата натрия, концентрировали и разделяли посредством колоночной хроматографии (PE: EA = 50:1-5:1) с получением указанного в заголовке соединения (1,5 г, 57%) в виде желтого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,77-7,75 (m,

1H), 7,45-7,43 (m, 1H), 7,31-7,29 (m, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,54-4,46 (m, 2H), 4,32-4,24 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 1,49 (s, 9H). LC-MS: масса/заряд $[M+H-56]^+ = 269,0$.

[0541] Промежуточное соединение 65

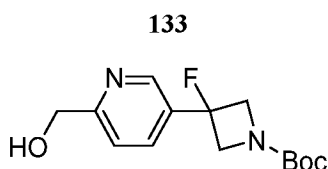
[0542] *трет*-Бутил-3-фтор-3-(6-(гидроксиметил)пиридин-2-ил)азетидин-1-карбоксилат



[0543] *трет*-Бутил-3-фтор-3-(6-(ацетоксиметил)пиридин-2-ил)азетидин-1-карбоксилат (1,5 г, 4,6 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (20 мл), и затем к полученному добавляли воду (10 мл) и моногидрат гидроксида лития (292 мг, 6,9 ммоль). Реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, выливали в воду, экстрагировали с помощью этилацетата, концентрировали и разделяли посредством колоночной хроматографии (РЕ: ЕА = 20:1-5 :1) с получением указанного в заголовке соединения (1,2 г, 92%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,76-7,72 (m, 1H), 7,44-7,42 (m, 1H), 7,23-7,21 (m, 1H), 4,79-4,78 (m, 2H), 4,52-4,45 (m, 2H), 4,35-4,27 (m, 2H), 3,68-3,69 (m, 1H), 1,48 (s, 9H). LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+ = 283,0$.

[0544] Промежуточное соединение 66

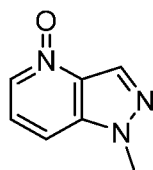
[0545] *трет*-Бутил-3-фтор-3-(6-(гидроксиметил)пиридин-3-ил)азетидин-1-карбоксилат



[0546] Начиная с (5-бромпиридин-2-ил)метанола (10,0 г, 53,4 ммоль), указанное в заголовке соединение (1,1 г, 63%) получали с помощью аналогичного способа синтеза, как **промежуточное соединение 65** в виде желтого масла, которое превращалось в желтое твердое вещество после отстаивания в течение периода времени. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,69 (s, 1H), 7,79-7,77 (m, 1H), 7,36-7,34 (m, 1H), 4,80 (s, 2H), 4,45-4,41 (m, 2H), 4,29-4,22 (m, 2H), 3,64 (s, 1H), 1,49 (s, 9H).

[0547] Промежуточное соединение 67

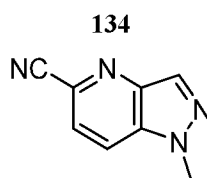
[0548] 1-Метил-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-4-оксид



[0549] 1-Метил-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин (1,03 г, 7,7 ммоль) (относится к документу US20140343065A1) и *m*-хлорпероксибензойную кислоту (1,47 г, 8,5 ммоль, 85%) последовательно добавляли в дихлорметан (40 мл), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Смесь довели до щелочной среды с помощью 4 М водного раствора гидроксида натрия, экстрагировали с помощью дихлорметана, высушивали и концентрировали с получением 904 мг указанного в заголовке соединения с выходом 75%. LC-MS: масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+ = 150$.

[0550] Промежуточное соединение 68

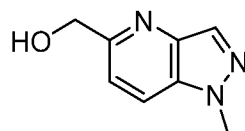
[0551] 1-Метил-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-карбонитрил



[0552] 1-Метил-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин 4-оксид (870 мг, 5,8 ммоль), триметилсилилцианид (863 мг, 8,7 ммоль) и триэтиламин (1,17 г, 11,6 ммоль) последовательно добавляли в ацетонитрил (30 мл), и реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 16 ч. Смесь концентрировали и разделяли посредством колоночной хроматографии с получением 958 мг указанного в заголовке соединения с выходом 100%. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ = 8,52 (s, 1H), 8,42 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 7,98 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 4,15 (s, 3H). LC-MS: масса/заряд [M+H]⁺ = 159.

[0553] Промежуточное соединение 69

[0554] (1-Метил-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-ил)метанол

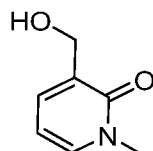


[0555] 1-Метил-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-карбонитрил (200 мг, 1,26 ммоль) и гидроксид натрия (202 мг, 5,04 ммоль) последовательно добавляли в метанол (20 мл) и воду (4 мл), и реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Смесь концентрировали, и pH остатка доводили до 3-4 с помощью 1 н. хлористоводородной кислоты. Осажденное твердое вещество фильтровали и собирали, высушивали с получением 208 мг 1-метил-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-карбоновой кислоты. 1-Метил-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-карбоновую кислоту и триметилсилилдиазометан (4,68 мл, 9,36 ммоль, 2 М раствор *n*-гексана) последовательно добавляли в дихлорметан (4 мл) и метанол (0,5 мл), и реакционную

смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь выливали в воду, экстрагировали с помощью дихлорметана, высушивали и концентрировали с получением 260 мг неочищенного продукта указанного в заголовке соединения. Неочищенный продукт и борогидрид натрия (206 мг, 5,4 ммоль) последовательно добавляли в тетрагидрофуран (6 мл) и метанол (1,5 мл), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили с помощью воды, экстрагировали с помощью этилацетата, высушивали и концентрировали с получением неочищенного продукта, и разделяли посредством тонкослойной хроматографии с получением 120 мг указанного в заголовке соединения. LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+ = 164$.

[0556] Промежуточное соединение 70

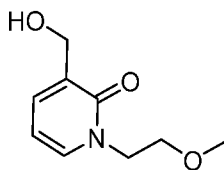
[0557] 1-Метил-3-(гидроксиметил)пиридин-2(1H)-он



[0558] 3-(Гидроксиметил)пиридин-2(1H)-он (100 мг, 0,8 ммоль), йодметан (1,1 г, 8 ммоль) и карбонат калия (442 мг, 3,2 ммоль) последовательно добавляли в метанол (4 мл), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Смесь выливали в воду, экстрагировали с помощью дихлорметана, высушивали, концентрировали и разделяли посредством тонкослойной хроматографии с получением 93 мг указанного в заголовке соединения.

[0559] Промежуточное соединение 71

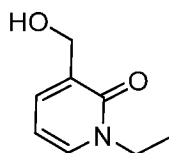
[0560] 1-(2-Метоксиэтил)-3-(гидроксиметил)пиридин-2(1H)-он



[0561] 3-(Гидроксиметил)пиридин-2(1H)-он (100 мг, 0,8 ммоль), 1-бром-2-метоксиэтан (667 мг, 4,8 ммоль) и карбонат калия (442 мг, 3,2 ммоль) последовательно добавляли в метанол (4 мл). Экспериментальная процедура была такой же, как для **промежуточного соединения 70**, и смесь разделяли посредством тонкослойной хроматографии с получением 48 мг указанного в заголовке соединения.

[0562] Промежуточное соединение 72

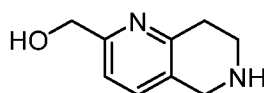
[0563] 1-Этил-3-(гидроксиметил)пиридин-2(1H)-он



[0564] 3-(Гидроксиметил)пиридин-2(1H)-он (150 мг, 1,2 ммоль), йодэтан (1,87 г, 12 ммоль) и карбонат калия (663 мг, 4,8 ммоль) последовательно добавляли в метанол (10 мл). Экспериментальная процедура была такой же, как для **промежуточного соединения 70** с получением 75 мг указанного в заголовке соединения.

[0565] Промежуточное соединение 73

[0566] (5,6,7,8-Тетрагидро-1,6-нафтиридин-2-ил)метанол

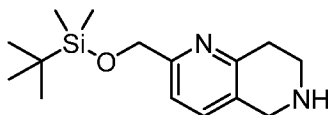


137

[0567] Трифторуксусную кислоту (10 мл) добавляли в раствор *трет*-бутил-2-(гидроксиметил)-7,8-дигидро-1,6-нафтиридин-6(5*H*)-карбоксилата (1,1 г, 4,2 ммоль) в дихлорметане (10 мл), и смесь перемешивали в течение 16 ч. Смесь концентрировали с получением 3 г указанного в заголовке соединения с выходом неочищенного продукта более 99% в виде бледно-желтого масла. LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+ = 165$.

[0568] Промежуточное соединение 74

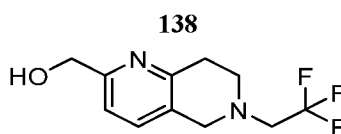
[0569] 2-(((*трет*-Бутилдиметилсилил)окси)метил)-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин



[0570] (5,6,7,8-Тетрагидро-1,6-нафтиридин-2-ил)метанол (2,9 г, 4,2 ммоль, неочищенный продукт) и диизопропилэтиламин (11,2 г, 87 ммоль) добавляли в тетрагидрофуран (80 мл), затем раствор хлорида *трет*-бутилдиметилсилила (2,64 г, 17,4 ммоль) в THF (20 мл) добавляли по каплям к вышеуказанному раствору, и смесь вводили в реакцию и перемешивали в течение ночи. Реакционный раствор разделяли посредством колоночной хроматографии с получением смеси указанного в заголовке соединения и диизопропилэтиламина (2,5 г, чистота 40%) с выходом 85% в виде желтого масла. LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+ = 279$.

[0571] Промежуточное соединение 75

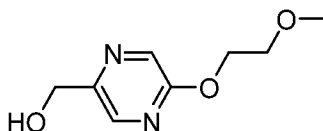
[0572] (6-(2,2,2-Трифторэтил)-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин-2-ил)метанол



[0573] 2-(((*tert*-Бутилдиметилсилил)окси)метил)-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин (500 мг, чистота 40%, 0,72 ммоль), 2,2,2-трифторэтилтрифторметансульфонат (335 мг, 1,44 ммоль) и карбонат цезия (469 мг, 1,44 ммоль) последовательно добавляли в ацетонитрил (8 мл), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Смесь выливали в воду, экстрагировали с помощью этилацетата, высушивали, концентрировали с получением 140 мг указанного в заголовке соединения. Указанное в заголовке соединение и тригидрат фторида тетрабутиламмония (246 мг, 0,78 ммоль) последовательно добавляли в дихлорметан (5 мл), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Смесь выливали в воду, экстрагировали с помощью дихлорметана, высушивали и концентрировали с получением неочищенного продукта, и разделяли посредством тонкослойной хроматографии с получением 54 мг указанного в заголовке соединения с выходом за две стадии 30,5%. LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+ = 247$.

[0574] Промежуточное соединение 76

[0575] 5-(2-Метоксипропокси)пиразин-2-ил)метанол

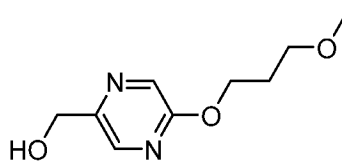


[0576] Метил-5-хлорпиразин-2-карбоксилат (1 г, 5,8 ммоль), метиловый эфир этиленгликоля (1 г, 11,6 ммоль) и карбонат цезия (5,7 г, 17,4 ммоль) последовательно добавляли в 50 мл ацетонитрила, затем смесь нагревали до 50°C и перемешивали в течение ночи. Карбонат цезия в виде твердого вещества фильтровали диатомовой

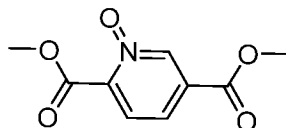
землей, и реакционный раствор разбавляли с помощью воды, экстрагировали с помощью дихлорметана, и органическую фазу концентрировали. Остаток очищали посредством колонки с силикагелем (петролейный эфир/этилацетат = 5/1) с получением 180 мг 2-метоксиэтил-5-(2-метоксиэтокси)пиразин-2-карбоксилата в виде желтой жидкости, который растворяли в 20 мл безводного тетрагидрофурана. К полученному добавляли борогидрид натрия (120 мг, 3,5 ммоль), и смесь нагревали до 70°C и нагревали с обратным холодильником в течение 1 ч. 1 мл метанола добавляли для гашения, затем твердое вещество фильтровали, и органическую фазу концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной тонкослойной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат = 2/1) с получением 60 мг указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла с выходом за две стадии 6%. LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+ = 185$.

[0577] Промежуточное соединение 77

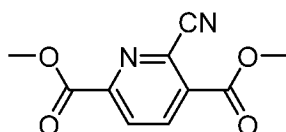
[0578] (5-(3-Метоксипропокси)пиразин-2-ил)метанол



[0579] Метил-5-хлорпиразин-2-карбоксилат (1 г, 5,8 ммоль), 3-метокси-1-пропанол (1 г, 11,6 ммоль) и карбонат цезия (5,7 г, ммоль) последовательно добавляли в 50 мл ацетонитрила. Экспериментальная процедура была такой же, как для **промежуточного соединения 76** с получением 120 мг указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла с выходом за две стадии 9%. LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+ = 199$.

[0580] Промежуточное соединение 78**[0581] 2,5-бис(Метоксикарбонил)пиридин-1-оксид**

[0582] Диметилпиридин-2,5-дикарбоксилат (4 г, 20 ммоль) растворяли в 200 мл дихлорметана, затем смесь охлаждали до 0°C, и к полученному порциями добавляли *m*-хлорпероксибензойную кислоту (10,6 г, 61 ммоль). Реакционный раствор выливали в водный раствор тиосульфата натрия, экстрагировали с помощью дихлорметана и высушивали с помощью сульфата натрия. Остаток очищали посредством колонки с силикагелем (петролейный эфир/этилацетат = 10/1-2/1) с получением 3,5 г целевого соединения в виде желтого твердого вещества с выходом 81%. LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+ = 212$.

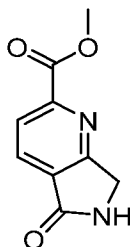
[0583] Промежуточное соединение 79**[0584] Диметил-6-цианопиридин-2,5-дикарбоксилат**

[0585] 2,5-бис(Метоксикарбонил)пиридин 1-оксид (3,5 г, 15,8 ммоль), TMSCN (3,1 г, 31,7 ммоль) и триэтиламин (2,4 г, 23,7 ммоль) последовательно добавляли в 100 мл ацетонитрила, затем смесь нагревали до 80°C и перемешивали в течение ночи. Реакционный раствор концентрировали. Остаток очищали посредством колонки с силикагелем (петролейный эфир/этилацетат = 10/1-2/1,) с получением 1,8 г целевого

соединения в виде желтого твердого вещества с выходом 52%. LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+ = 221$.

[0586] Промежуточное соединение 80

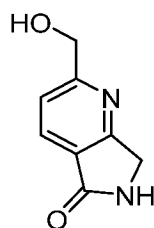
[0587] Метил-5-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[3,4-b]пиридин-2-карбоксилат



[0588] Диметил-6-цианопиридин-2,5-дикарбоксилат (1,8 г, 8,1 моль) растворяли в 100 мл метанола, затем к полученному добавляли никель Ренея, и смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре в атмосфере водорода. Реакционный раствор фильтровали, и осадок на фильтре высушивали с получением 1 г указанного в заголовке соединения в виде серого твердого вещества с выходом 64%. LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+ = 193$.

[0589] Промежуточное соединение 81

[0590] 2-(Гидроксиметил)-6,7-дигидро-5H-пирроло[3,4-b]пиридин-5-он



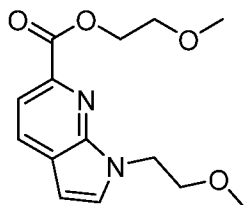
[0591] Метил-5-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[3,4-b]пиридин-2-карбоксилат (300 мг, 1,5 моль) растворяли в 50 мл безводного тетрагидрофурана, смесь охлаждали до -10°C,

и к полученному добавляли DIBAL-H (1 н., 9 мл, 9 ммоль), и смесь перемешивали в течение 10 минут, и затем нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. К полученному добавляли 1 мл воды, и реакционный раствор концентрировали, и остаток очищали посредством препаративной TLC (дихлорметан/метанол = 50/1 до 20/1) с получением 200 мг указанного в заголовке соединения в виде серого твердого вещества с выходом 78%. LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+ = 165$.

[0592] Промежуточное соединение 82

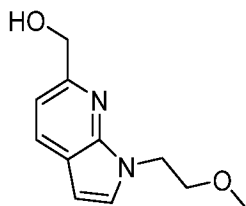
[0593] 2-Метоксиэтил-1-(2-метоксиэтил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-карбоксила

т

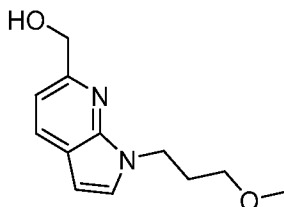


[0594] 1H-Пирроло[2,3-b]пиридин-6-карбоксилат (200 мг, 1,23 ммоль), метиловый эфир 2-бромэтила (514 мг, 3,7 ммоль) и карбонат калия (852 мг, 6,2 ммоль) последовательно добавляли в 50 мл DMF, затем смесь нагревали до 80°C в течение ночи. Реакционный раствор разбавляли с помощью воды, экстрагировали с помощью этилацетата, высушивали и концентрировали. Остаток очищали посредством колонки с силикагелем (дихлорметан/метанол = 50/1-20/1). 160 мг указанного в заголовке соединения получали в форме жидкости с выходом 59% в виде желтого масла. LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+ = 279$.

[0595] Промежуточное соединение 83

[0596] (1-(2-Метоксиэтил)-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-6-ил)метанол**[0597] 2-Метоксиэтил-1-(2-метоксиэтил)-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-6-карбоксилат**

(320 мг, 1,2 моль) растворяли в 10 мл безводного тетрагидрофурана, затем смесь охлаждали до 0°C, и к полученному добавляли алюмогидрид лития (91 мг, 2,4 ммоль); смесь перемешивали в течение 10 минут. К полученному добавляли последовательно 0,1 мл воды, 0,1 мл 15% раствора гидроксида натрия, 0,3 мл воды. Твердое вещество фильтровали, и органическую фазу концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной TLC (дихлорметан/метанол = 50/1-20/1) с получением 160 мг указанного в заголовке соединения в форме желтой жидкости с выходом 65% в виде желтого масла. LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+ = 207$.

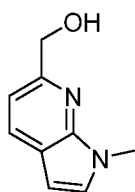
[0598] Промежуточное соединение 84**[0599] (1-(3-Метоксипропил)-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-6-ил)метанол**

[0600] 1*H*-Пирроло[2,3-*b*]пиридин-6-карбоксилат (200 мг, 1,23 ммоль), 1-бром-3-метоксипропан (567 мг, 3,7 ммоль) и карбонат калия (852 мг, 6,2 ммоль) последовательно добавляли в 50 мл DMF, и экспериментальная процедура была такой

же, как способ синтеза для **промежуточного соединения 83**. Двухстадийную реакцию проводили с получением 170 мг указанного в заголовке соединения в форме желтой жидкости с выходом 65% в виде желтого масла. LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+ = 221$.

[0601] **Промежуточное соединение 85**

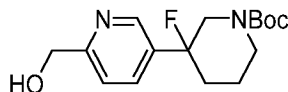
[0602] **(1-Метил-1*H*-пиразоло[2,3-*b*]пиридин-6-ил)метанол**



[0603] 1*H*-Пирроло[2,3-*b*]пиридин-6-карбоновую кислоту (250 мг, 1,54 ммоль), йодметан (1,02 г, 7,7 ммоль) и карбонат калия (1,28 г, 9,2 ммоль) последовательно добавляли в 10 мл DMF, и экспериментальная процедура была такой же, как способ синтеза **промежуточного соединения 83**. Двухстадийную реакцию проводили с получением 150 мг указанного в заголовке соединения в форме желтой жидкости с выходом 67% в виде желтого масла. LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+ = 163$.

[0604] **Промежуточное соединение 86**

[0605] ***трет*-Бутил-3-фтор-3-(6-(гидроксиметил)пиридин-3-ил)пиперидин-1-карбоксилат**

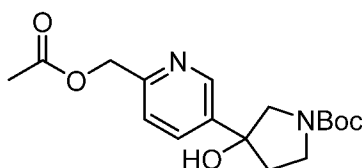


[0606] Начиная с 5-бром-2-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)пиридина (4 г, 13,2 ммоль) и *трет*-бутил-3-оксопиперидин-1-карбоксилата (2,6 г, 13,2 ммоль), экспериментальная процедура была такой же, как синтетический способ

промежуточного соединения 65 с получением 130 мг указанного в заголовке соединения в виде желтого масла. LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+ = 311$.

[0607] Промежуточное соединение 87

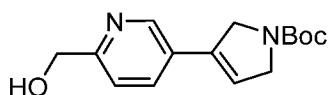
[0608] *трет*-Бутил-3-(6-(ацетоксиметил)пиридин-3-ил)-3-гидроксипирролидин-1-карбоксилат



[0609] Начиная с 5-бром-2-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)пиридина (2 г, 6,6 ммоль) и *трет*-бутил-3-оксопирролидин-1-карбоксилата (1,2 г, 6,6 ммоль) в качестве исходного материала, экспериментальная процедура была такой же, как способ синтеза промежуточного соединения 63 с получением 300 мг указанного в заголовке соединения в виде желтой жидкости. LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+ = 337$.

[0610] Промежуточное соединение 88

[0611] *трет*-Бутил-3-(6-(гидроксиметил)пиридин-3-ил)-2,5-дигидро-1*H*-пиррол-1-карбоксилат



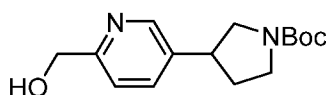
[0612] *трет*-Бутил-3-(6-(ацетоксиметил)пиридин-3-ил)-3-гидроксипирролидин-1-карбоксилат (300 мг, 0,89 ммоль) растворяли в 50 мл дихлорметана, затем смесь охлаждали до 0°C, и к полученному добавляли DAST (215 мг, 1,33 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 минут. Реакционный раствор выливали в 20 мл

раствора водного бикарбоната натрия для гашения, экстрагировали с помощью дихлорметана, высушивали и концентрировали с получением 300 мг *трет*-бутил-3-(6-(ацетоксиметил)пиридин-3-ил)-2,5-дигидро-1*H*-пиррол-1-карбоксилата в виде желтого масла, растворенного в 5 мл тетрагидрофурана. К полученному добавляли моногидрат гидроксида лития (60 мг, 1,4 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционный раствор выливали в воду, экстрагировали с помощью этилацетата, высушивали и концентрировали, и остаток очищали с помощью колонки с силикагелем (дихлорметан/метанол = 20/1) с получением 250 мг указанного в заголовке соединения в виде желтого масла с выходом за две стадии 90%. LC-MS : масса/заряд $[M+H]^+ = 277$.

[0613] Промежуточное соединение 89

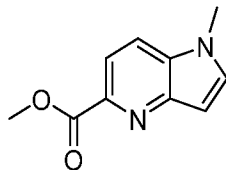
[0614] *трет*-Бутил-3-(6-(гидроксиметил)пиридин-3-ил)пирролидин-1-карбоксила

т

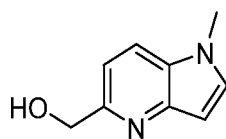


[0615] *трет*-Бутил-3-(6-(гидроксиметил)пиридин-3-ил)-2,5-дигидро-1*H*-пиррол-1-карбоксилат (250 мг, 0,9 ммоль) растворяли в 10 мл метанола, затем к полученному добавляли катализатор палладий на угле (20 мг), и смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре при нормальном давлении в атмосфере водорода. Палладий-углерод фильтровали, и реакционный раствор концентрировали с получением 210 мг указанного в заголовке соединения в виде желтого масла с выходом 90%. LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+ = 279$.

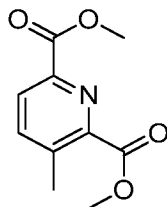
[0616] Промежуточное соединение 90

[0617] Метил-1-метил-1*H*-пирроло[3,2-*b*]пиридин-5-карбоксилат

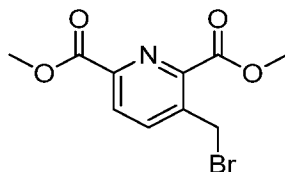
[0618] Цезий карбонат (743 мг, 2,28 ммоль) и метилиодид (324 мг, 2,28 ммоль) добавляли в раствор метил-1*H*-пирроло[3,2-*b*]пиридин-5-карбоксилата (200 мг, 1,14 ммоль) в DMF (3 мл), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционный раствор выливали в воду (10 мл), экстрагировали с помощью этилацетата (4 мл x 4), высушивали с помощью безводного сульфата натрия, фильтровали и концентрировали с получением 210 мг указанного в заголовке соединения с выходом 97% в виде бледно-желтого масла. LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+ = 191$.

[0619] Промежуточное соединение 91**[0620] (1-Метил-1*H*-пирроло[3,2-*b*]пиридин-5-ил)метанол**

[0621] Метил-1-метил-1*H*-пирроло[3,2-*b*]пиридин-5-карбоксилат (160 мг, 0,84 ммоль) добавляли в суспензию $LiAlH_4$ (96 мг, 2,53 ммоль) в THF (10 мл), и смесь перемешивали в течение 2 ч. 96 мг воды добавляли для гашения, затем смесь фильтровали и концентрировали, затем пропускали сквозь колонку с получением 50 мг указанного в заголовке соединения с выходом 37% и в виде бледно-желтого твердого вещества. LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+ = 163$.

[0622] Промежуточное соединение 92**[0623] Диметил-3-метилпиридин-2,6-дикарбоксилат**

[0624] Соединение 2,6-дихлор-3-метилпиридин (10,04 г, 62 ммоль) добавляли в 180 мл безводного метанола. Триэтиламин (18,78 г, 186 ммоль) и дихлорид [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия (4,54 г, 6,2 ммоль) последовательно добавляли в реакционный раствор. Монооксид углерода закачивали до достижения внутреннего давления, равного 5,0 МПа, затем смесь нагревали до 100°C и проводили реакцию в течение ночи. Воду и дихлорметан добавляли в реакционный раствор, и фазы разделяли. Органическую фазу промывали с помощью насыщенного солевого раствора, концентрировали и разделяли посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат 8:1-2:1) с получением указанного в заголовке соединения (11,7 г, 90,7%) в виде серого твердого вещества. LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+ = 210$.

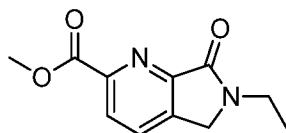
[0625] Промежуточное соединение 93**[0626] Диметил-3-(бромметил)пиридин-2,6-дикарбоксилат**

[0627] При 0°C исходный материал диметил-3-метилпиридин-2,6-дикарбоксилат (5,7 г, 27,3 ммоль), исходный материал *N*-бромсукцинимид (4,86 г, 27,3 ммоль) и пероксид бензоила (339 мг, 1,4 ммоль) последовательно добавляли в тетрахлорметан (60 мл). Затем смесь нагревали с обратным холодильником и проводили реакцию в течение ночи при 85°C. Смесь выпаривали до сухого состояния путем ротационного выпаривания и подвергали колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат = 20:1-10:1) с получением продукта в виде белого твердого вещества (6,14 мг, 78,1%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,27-8,24 (m, 1H), 8,07-8,05 (m, 1H), 4,94 (s, 2H), 4,04-4,02 (m, 6H). LC-MS: масса/заряд [M+H]⁺ = 290.

[0628] Промежуточное соединение 94

[0629] Метил-6-этил-7-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[3,4-*b*]пиридин-2-карбоксила

I

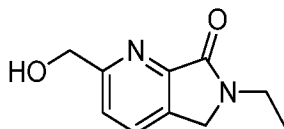


[0630] Исходный материал диметил-3-(бромметил)пиридин-2,6-дикарбоксилат (4,44 г, 15,4 ммоль), исходный материал гидрохлорид этиламина (1,5 г, 18,5 ммоль) и карбонат калия (4,68 г, 34 ммоль) последовательно добавляли в тетрагидрофуран (45 мл). Смесь вводили в реакцию в течение ночи при комнатной температуре. Воду (100 мл) добавляли в реакционный раствор, и реакционный раствор экстрагировали с помощью этилацетата. Органическую фазу собирали, высушивали с помощью безводного сульфата натрия, выпаривали до сухого состояния путем ротационного выпаривания, и подвергали колоночной хроматографии (дихлорметан/метанол = 100:1-60:1) с получением указанного в заголовке соединения (1,2 г, 35,4%) в виде желтого твердого

вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,30-8,28 (m, 1H), 7,99-7,97 (m, 1H), 4,49 (s, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,80-3,75 (m, 2H), 1,32-1,29 (m, 3H). LC-MS: масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+ = 221$.

[0631] Промежуточное соединение 95

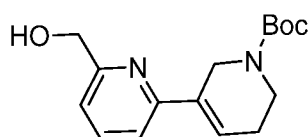
[0632] 6-Этил-2-(гидроксиметил)-5H-пирроло[3,4-b]пиридин-7(6H)-он



[0633] При 0°C , метил-6-этил-7-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[3,4-b]пиридин-2-карбоксилат (1,2 г, 5,5 ммоль) и исходный материал борогидрид натрия (627 мг, 16,5 ммоль) последовательно добавляли в метанол (15 мл). Смесь вводили в реакцию в течение ночи при комнатной температуре. Реакционный раствор концентрировали и подвергали колоночной хроматографии (дихлорметан/метанол = 60:1-50:1) с получением указанного в заголовке соединения (420 мг, 39,8%) в виде желтого масла в качестве продукта. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,82 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,45 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 4,90-4,89 (m, 2H), 4,41 (s, 2H), 3,77-3,75 (m, 2H), 1,33-1,29 (m, 3H). LC-MS: масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+ = 193$.

[0634] Промежуточное соединение 96

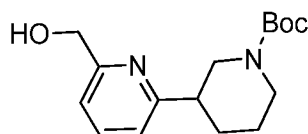
[0635] трет-Бутил-6-(гидроксиметил)-5',6'-дигидро-[2,3'-бипиридин]-1'(2'H)-карб
оксилат



[0636] (6-Бромпиридин-2-ил)метанол (450 мг, 2,39 ммоль), *трет*-бутил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2*H*)-карбоксилат (500 мг, 2,39 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (146 мг, 0,2 ммоль) и карбонат калия (990 мг, 7,17 ммоль) добавляли в диоксан и воду (8 мл/2 мл), и смесь перемешивали при 100°C в течение 5 ч в защитной атмосфере азота. Реакционный раствор концентрировали и подвергали колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат = 1/1) с получением продукта (500 мг, 72%). LC-MS: масса/заряд [M+H]⁺ = 291.

[0637] Промежуточное соединение 97

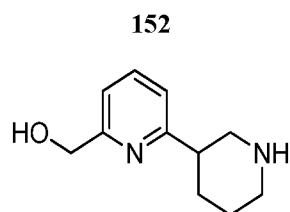
[0638] *трет*-Бутил-3-(6-(гидроксиметил)пиридин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилат



[0639] *трет*-Бутил-6-(гидроксиметил)-5',6'-дигидро-[2,3'-бипиридин]-1'(2'*H*)-карбоксилат (500 мг, 1,72 ммоль) растворяли в метаноле (10 мл), затем к полученному добавляли 10% палладий на угле (50 мг), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч в защитной атмосфере водорода. Реакционный раствор фильтровали, концентрировали и подвергали колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат = 2/1) с получением указанного в заголовке соединения (350 мг, 70%). LC- MS: масса/заряд [M+H]⁺ = 293.

[0640] Промежуточное соединение 98

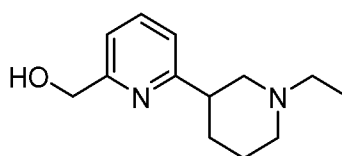
[0641] (6-(Пиперидин-3-ил)пиридин-2-ил)метанол



[0642] *трет*-Бутил-3-(6-гидроксиметилпиридин-2-ил)-1-пиперидинкарбоксилат (1,13 г, 3,86 ммоль) растворяли в дихлорметане (10 мл), затем к полученному добавляли трифторуксусную кислоту (6 мл), и смесь вводили в реакцию в течение ночи при комнатной температуре. Реакционный раствор непосредственно выпаривали до сухого состояния путем ротационного выпаривания, растворяли в метаноле, и к полученному добавляли карбонат калия в форме твердого вещества, и смесь перемешивали в течение 30 минут, фильтровали. Фильтрат дополняли щелочным алюминием и подвергали колоночной хроматографии (дихлорметан: метанол = 10:1) с получением указанного в заголовке соединения (500 мг, 67%) в виде бледно-желтого масла. LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+ = 193$.

[0643] Промежуточное соединение 99

[0644] (6-(1-Этилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)метанол

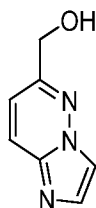


[0645] 6-(Пиперидин-3-ил)пиридин-2-ил)метанол (200 г, 1 ммоль), йодэтан (468 мг, 3 ммоль) и карбонат цезия (1,0 г, 3 ммоль) последовательно добавляли в 10 мл ацетонитрила, затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Карбонат цезия в виде твердого вещества фильтровали диатомовой землей, и органическую фазу концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной

TLC (дихлорметан/метанол = 5/1) с получением указанного в заголовке соединения (80 мг, 35%) в виде бесцветного масла. LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+ = 221$.

[0646] Промежуточное соединение 100

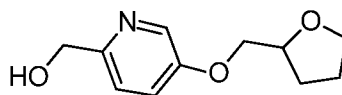
[0647] Имидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-илметанол



[0648] Метилметиylimидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-карбоксилат (200 мг, 1,13 ммоль) добавляли в смешанный раствор тетрагидрофурана (5 мл) и метанола (2 мл). В защитной атмосфере аргона борогидрид натрия (85 мг, 2,26 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране и добавляли по каплям к вышеуказанному раствору на ледяной бане, затем смесь вводили в реакцию при 0°C в течение 2 ч, и реакционный раствор разбавляли с помощью раствора карбоната натрия (30 мл), экстрагировали с помощью этилацетата (20 мл × 3 раза). Органические фазы объединяли и затем промывали с помощью насыщенного солевого раствора (10 мл раз). Органическую фазу концентрировали с получением 110 мг указанного в заголовке соединения с выходом 64,9%. LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+ = 150$.

[0649] Промежуточное соединение 101

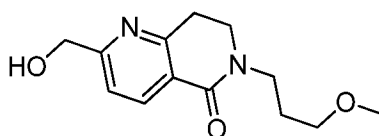
[0650] (5-((Тетрагидрофуран-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)метанол



[0651] Метил-5-гидроксипиколинат (306 мг, 2 ммоль), 2-(бромметил)тетрагидрофуран (990 мг, 6 ммоль) и карбонат калия (1,38 г, 10 ммоль) последовательно добавляли в 30 мл ацетонитрила, и экспериментальная процедура была такой же, как для **промежуточного соединения 5** с получением 40 мг указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла с выходом 22%. LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+ = 210$.

[0652] **Промежуточное соединение 102**

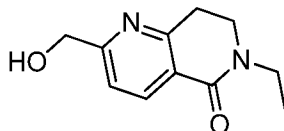
[0653] **2-(Гидроксиметил)-6-(3-метоксипропил)-7,8-дигидро-1,6-нафтиридин-5(6H)-он**



[0654] (5,6,7,8-Тетрагидро-1,6-нафтиридин-2-ил)метанол (1 г, 6,1 ммоль), 1-бром-3-метоксипропан (1 г, 6,7 ммоль) и карбонат калия (2,52 г, 18,3 ммоль) последовательно добавляли в 30 мл ацетонитрила, и затем смесь перемешивали при 70°C в течение ночи. Смесь фильтровали при пониженном давлении, и исходный раствор выпаривали до сухого состояния с получением 820 мг желтого масла, которое растворяли в 160 мл смешанного растворителя, состоящего из THF и воды (THF/H₂O=2,5/1), затем к полученному последовательно добавляли бикарбонат натрия (2,85 г, 33,9 ммоль) и йод (6,46 г, 25,43 ммоль), и затем смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь нейтрализовали с помощью тиосульфата натрия до обесцвечивания, экстрагировали с помощью DCM, и подвергали колоночной хроматографии с получением 400 мг бесцветного масла с выходом за две стадии 47%. LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+ = 251$.

[0655] Промежуточное соединение 103

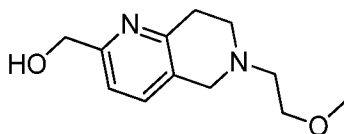
[0656] 6-Этил-2-(гидроксиметил)-7,8-дигидро-1,6-нафтиридин-5(6H)-он



[0657] (5,6,7,8-Тетрагидро-1,6-нафтиридин-2-ил)метанол (400 мг, 2,44 ммоль), йодэтан (380 мг, 2,44 ммоль) и карбонат калия (1,01 г, 7,32 ммоль) последовательно добавляли в 20 мл ацетонитрила, и экспериментальная процедура была такой же, как для **промежуточного соединения 102** с получением 60 мг указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла с выходом за две стадии 12,5%. LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+ = 207$.

[0658] Промежуточное соединение 104

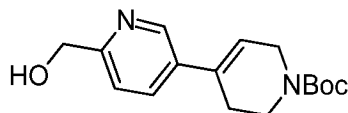
[0659] (6-(2-Метоксиэтил)-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин-2-ил)метанол



[0660] (5,6,7,8-Тетрагидро-1,6-нафтиридин-2-ил)метанол (650 мг, 3,96 ммоль), 1-бром-2-метоксиэтан (650 мг, 4,76 ммоль) и карбонат калия (1,64 г, 12 ммоль) последовательно добавляли в 20 мл ацетонитрила, и экспериментальная процедура была такой же, как для **промежуточного соединения 102** с получением 85 мг указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла с выходом 10%. LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+ = 237$.

[0661] Промежуточное соединение 105

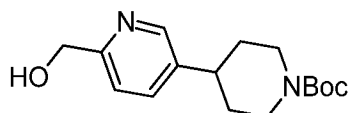
[0662] *трет*-Бутил-6-(гидроксиметил)-5',6'-дигидро-[3,4'-бипиридин]-1'(2'*H*)-карбоксилат



[0663] (5-Бромпиридин-2-ил)метанол (1,88 г, 10 ммоль), *трет*-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2*H*)-карбоксилат (4,5 г, 15 ммоль), карбонат цезия (6,5 г, 20 ммоль) и Pd(dppf)₂Cl₂ (0,8 г, 1 ммоль) последовательно добавляли в 80 мл диоксана, и затем смесь перемешивали при 100°C в течение ночи в защитной атмосфере аргона. TLC (дихлорметан:метанол = 20:1) демонстрировала завершение реакции исходных материалов. Смесь фильтровали диатомовой землей при пониженном давлении, концентрировали и очищали посредством колоночной хроматографии (дихлорметан/метанол = 20/1) с получением 3 г указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла. LC-MS: [M+H]⁺ = 291.

[0664] Промежуточное соединение 106

[0665] *трет*-Бутил-4-(6-(гидроксиметил)пиридин-3-ил)пиперидин-1-карбоксилат

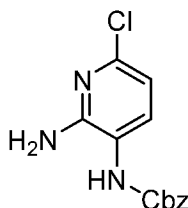


[0666] *трет*-Бутил-6-(гидроксиметил)-5',6'-дигидро-[3,4'-бипиридин]-1'(2'*H*)-карбоксилат (3 г, 10,3 ммоль) растворяли в 50 мл метанола, затем к полученному добавляли палладий на угле (200 мг), и смесь гидрогенизировали и перемешивали в течение ночи при нормальной температуре и давлении. Смесь фильтровали и концентрировали с

получением 2 г указанного в заголовке соединения в виде желтого масла. LC-MS: $[M+H]^+ = 293$.

[0667] Промежуточное соединение 107

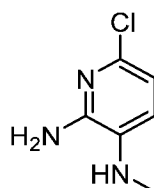
[0668] Бензил-(2-амино-6-хлорпиридин-3-ил)карбамат



[0669] 6-Хлорпиридин-2,3-диамин (2,27 г, 15,8 ммоль) растворяли в 150 мл 1,4-диоксана. К полученному добавляли хлорформат бензила (2,70 г, 15,8 ммоль), и смесь перемешивали в течение ночи в темноте. Реакционный раствор фильтровали, и твердое вещество растворяли в дихлорметане, промывали с помощью насыщенного раствора бикарбоната натрия и насыщенного солевого раствора, высушивали с помощью безводного сульфата натрия, концентрировали и разделяли посредством колоночной хроматографии (петролейный эфир: этилацетат = 5:1) с получением 1,20 г бледно-желтого твердого вещества с выходом 27%. LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+ = 278$.

[0670] Промежуточное соединение 108

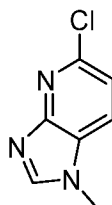
[0671] 6-Хлор-N³-метилпиридин-2,3-диамин



[0672] Бензил-(2-амино-6-хлорпиридин-3-ил)карбамат (1,20 г 4,60 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (60 мл). К полученному медленно добавляли тремя порциями алюмогидрид лития (0,66 г, 17,5 ммоль), и смесь нагревали до температуры образования флегмы в течение 15 минут. Реакцию гасили с помощью воды. Раствор доводили до нейтрального с помощью уксусной кислоты, экстрагировали с помощью этилацетата, высушивали, концентрировали и разделяли посредством колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = 8:1) с получением 375 мг указанного в заголовке соединения с выходом 52%. LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+ = 158$.

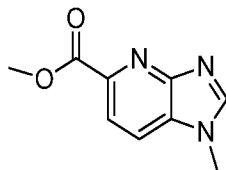
[0673] Промежуточное соединение 109

[0674] 5-Хлор-1-метил-1*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридин

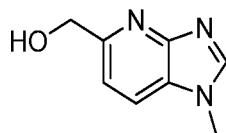


[0675] 6-Хлор-*N*³-метилпиридин-2,3-диамин (150 мг, 0,96 ммоль) растворяли в муравьиной кислоте (7,5 мл), затем смесь нагревали до температуры образования флегмы в течение 3 ч, и растворитель удаляли. Остаток растворяли в дихлорметане, промывали с помощью насыщенного бикарбоната натрия и насыщенного солевого раствора, и высушивали с помощью безводного сульфата натрия. После концентрирования получали 150 мг продукта с выходом 93%. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 3,88 (s, 3H) 7,37 (d, $J = 8,31$ Гц, 1H) 8,14 (d, $J = 8,31$ Гц, 1H) 8,49 (s, 1H). LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+ = 168$.

[0676] Промежуточное соединение 110

[0677] Метил-1-метил-1*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридин-5-карбоксилат

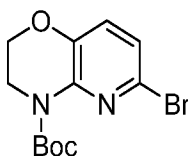
[0678] 5-Хлор-1-метил-1*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридин (100 мг, 0,59 ммоль), дихлорид-[1,1'-бис(дифенилфосфино) ферроцен]палладия (43 мг, 0,059 ммоль) и триэтиламин (180 мг, 1,78 ммоль) растворяли в метаноле (5 мл), и смесь вводили в реакцию в атмосфере монооксида углерода при 5 МПа при 120°C в течение ночи. Добавляли дополнительное количество дихлорида[1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия (43 мг, 0,059 ммоль), и смесь продолжали вводить в реакцию в течение ночи. Реакционный раствор разбавляли с помощью дихлорметана, концентрировали и разделяли посредством колоночной хроматографии (дихлорметан:метанол = 20:1) с получением 60 мг указанного в заголовке соединения в виде оранжевого масла с выходом 53%. LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+ = 192$.

[0679] Промежуточное соединение 111**[0680] (1-Метил-1*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридин-5-ил)метанол**

[0681] 5-Хлор-1-метил-1*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридин (100 мг, 0,59 ммоль), дихлорид-[1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия (43 мг, 0,059 ммоль) и триэтиламин (180 мг, 1,78 ммоль) растворяли в метаноле (5 мл), и смесь вводили в

реакцию в атмосфере монооксида углерода при 5 МПа при 120°C в течение ночи. Добавляли дополнительное количество дихлорида [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия (43 мг, 0,059 ммоль), и смесь продолжали вводить в реакцию в атмосфере монооксида углерода при 5 МПа при 120°C в течение ночи. Реакционный раствор разбавляли с помощью дихлорметана, концентрировали и разделяли посредством колоночной хроматографии (дихлорметан:метанол = 20:1) с получением масляного соединения (60 мг, 53%), которое растворяли в тетрагидрофуране (3 мл) и к которому добавляли алюмогидрид лития (48 мг, 1,256 ммоль) при 0°C для введения в реакцию при комнатной температуре в течение ночи. Реакционный раствор разбавляли небольшим количеством этилацетата, затем гасили с помощью небольшого количества воды; смесь непосредственно смешивали с силикагелем и разделяли посредством колоночной хроматографии (дихлорметан/метанол = 30/1) с получением указанного в заголовке соединения в виде оранжевого масла (34 мг, выход 66%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,07 (s, 1H), 7,74-7,72 (m, 1H), 7,22-7,20 (m, 1H), 4,89 (s, 2H), 3,89 (s, 3H). LC-MS: масса/заряд [M+H]⁺ = 192. **Промежуточное соединение 112**

[0682] **трет-Бутил-6-бром-2H-пиридо[3,2-b][1,4]оксазин-4(3H)-карбоксилат**



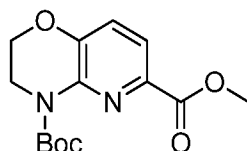
[0683] 6-Бром-3,4-дигидро-2H-пиридо[3,2-b][1,4]оксазин (1,86 г, 8,65 ммоль), 4-диметиламинопиридин (0,21 г, 1,73 ммоль), триэтиламин (1,75 г, 17,3 ммоль) добавляли в дихлорметан (30 мл), и смесь охлаждали до 0-10°C на ледяной бане в

защитной атмосфере азота. Ангидрид ВОС (2,83 г, 12,97 ммоль) медленно добавляли в реакционный раствор, затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут, нагревали до 40°C и проводили реакцию в течение 3 ч. Реакционный раствор гасили путем добавления воды, экстрагировали с помощью дихлорметана, и органическую фазу высушивали с помощью безводного сульфата натрия, и затем концентрировали, и подвергали колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат = 12/1) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (2,64 г, 97%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 7,26-7,21 (m, 2H), 4,24 (t, *J* = 4 Гц, 2H), 3,81 (t, *J* = 4 Гц, 2H), 1,48 (s, 9H).

[0684] Промежуточное соединение 113

[0685] 4-*трет*-Бутил-6-метил-2H-пиридо[3,2-*b*][1,4]оксазин-4,6(3H)-дикарбоксила

т



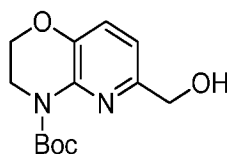
[0686] Метил-*трет*-бутил-6-бром-2H-пиридо[3,2-*b*][1,4]оксазин-4(3H)-карбоксилат (2,32 г, 7,36 ммоль) добавляли в безводный метанол (50 мл). К полученному последовательно добавляли триэтиламин (2,23 г, 22,08 ммоль), дихлорид 1,1'-бисдифенилфосфиноферроценпалладия (0,54 г, 0,74 ммоль). Монооксид углерода закачивали и продували до достижения внутреннего давления 6,0 МПа, и смесь нагревали до 120°C для введения в реакцию в течение ночи. Воду и дихлорметан добавляли в реакционный раствор, и фазы разделяли. Органические фазы объединяли, высушивали с помощью безводного сульфата натрия, концентрировали, и подвергали

колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = 4:1) с получением указанного в заголовке соединения (0,81 г, 37%) в виде белого твердого вещества.

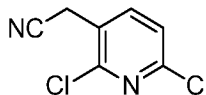
^1H NMR (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,74 (d, $J = 8$ Гц, 1H), 7,38 (d, $J = 8$ Гц, 1H), 4,33 (t, $J = 4$ Гц, 2H), 3,85 (t, $J = 4$ Гц, 2H), 3,83 (s, 1H), 1,50 (s, 9H). LC-MS: масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+ = 295$

[0687] Промежуточное соединение 114

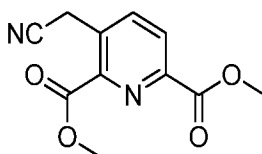
[0688] *трет*-Бутил-6-(гидроксиметил)-2-пиридо[3,2-*b*][1,4]оксазин-4(3*H*)-карбоксилат



[0689] Метил-4-*трет*-бутил-6-метил-2*H*-пиридо[3,2-*b*][1,4]оксазин-4,6(3*H*)-дикарбоксилат (590 мг, 2,0 ммоль) добавляли в безводный тетрагидрофуран (8 мл), и смесь охлаждали до 0-10°C на ледяной бане в защитной атмосфере азота. После перемешивания в течение 30 минут в реакционный раствор медленно добавляли алюмогидрид диизобутила (1,0 М в *n*-гексане) (5,0 мл), и смесь вводили в реакцию на ледяной бане в течение 2 ч. Реакционный раствор гасили путем добавления воды, экстрагировали с помощью этилацетата, и органическую фазу высушивали с помощью безводного сульфата натрия, концентрировали и подвергали колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат = 5/1) с получением указанного в заголовке соединения (210 мг, 39%) в виде грязно-белого твердого вещества. LC- MS: масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+ = 267$.

[0690] Промежуточное соединение 115**[0691] 2-(2,6-Дихлорпиридин-3-ил)ацетонитрил**

[0692] 3-(Бромметил)-2,6-дихлорпиридин (500 мг, 2,08 ммоль) добавляли в DMF (10 мл), затем смесь охлаждали до 0°C, и к полученному добавляли раствор цианида натрия (508 мг, 2,08 ммоль) в воде (2 мл), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Реакционный раствор выливали в воду, экстрагировали с помощью этилацетата, и органическую фазу концентрировали и подвергали колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат = 4/1) с получением указанного в заголовке соединения (180 мг, 46%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,85 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,37 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 3,84 (s, 2H).

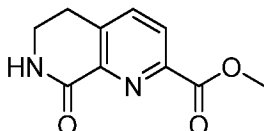
[0693] Промежуточное соединение 116**[0694] Диметил-3-(цианометил)пиридин-2,6-дикарбоксилат**

[0695] 2-(2,6-Дихлорпиридин-3-ил)ацетонитрил (180 мг, 0,963 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (73 мг, 0,1 ммоль) и триэтиламин (292 мг, 2,89 ммоль) добавляли в метанол (4 мл), затем смесь вводили в реакцию в течение ночи в атмосфере монооксида углерода при 5 МПа при 100°C. Реакционный раствор концентрировали и подвергали колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат = 4/1) с получением указанного в

заголовке соединения (100 мг, 44%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,34 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 8,19 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 4,34 (s, 2H), 4,03 (s, 6H).

[0696] Промежуточное соединение 117

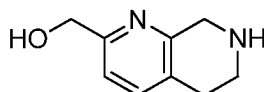
[0697] Метил-8-оксо-5,6,7,8-тетрагидро-1,7-нафтиридин-2-карбоксилат



[0698] Исходный материал диметил-3-(цианометил)пиридин-2,6-дикарбоксилат (100 мг, 0,43 ммоль) и никель Ренея (51 мг, 0,86 ммоль) последовательно добавляли в метанол (300 мл). Смесь вводили в реакцию при 40°C в атмосфере водорода при давлении 50 фунтов/кв. дюйм в течение 5 ч. Смесь фильтровали при пониженном давлении, и фильтрат выпаривали до сухого состояния путем ротационного выпаривания с получением неочищенного продукта, который непосредственно вводили в реакцию на следующей стадии. LC-MS: масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+ = 207$.

[0699] Промежуточное соединение 118

[0700] (5,6,7,8-Тетрагидро-1,7-нафтиридин-2-ил)метанол

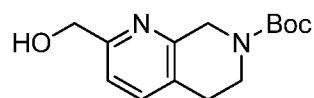


[0701] Метил-8-оксо-5,6,7,8-тетрагидро-1,7-нафтиридин-2-карбоксилат (500 мг, 2,42 ммоль) добавляли в тетрагидрофуран (10 мл), и смесь охлаждали до 0°C . К полученному добавляли раствор алюмогидрида лития (4,84 мл, 4,84 ммоль) в тетрагидрофуране, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционный раствор охлаждали до 0°C , и этилацетат добавляли по каплям, затем к

полученному добавляли воду, и реакционный раствор концентрировали с получением неочищенного продукта (1,0 г, 100%).

[0702] Промежуточное соединение 119

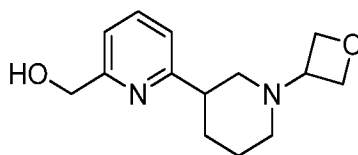
[0703] *трет*-Бутил-2-(гидроксиметил)-5,6-дигидро-1,7-нафтиридин-7-(8*H*)-карбоксилат



[0704] (5,6,7,8-Тетрагидро-1,7-нафтиридин-2-ил)метанол (1,0 г, 6,1 ммоль), ди-*трет*-бутилдикарбонат (1,33 г, 6,1 ммоль) и триэтиламин (1,85 г, 18,3 ммоль) добавляли в дихлорметан, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционный раствор концентрировали и подвергали колоночной хроматографии с получением продукта (50 мг, 8%). LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+ = 265$.

[0705] Промежуточное соединение 120

[0706] (6-(1-(Оксетан-3-ил)-3-пиперидинил)пиридин-2-ил)метанол

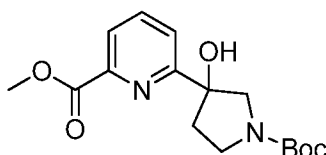


[0707] (6-(Пиперидин-3-ил)пиридин-2-ил)метанол (100 мг, 0,52 ммоль) растворяли в дихлорметане (3 мл), и к полученному добавляли 1 каплю уксусной кислоты. Затем к полученному добавляли оксетан-3-он (116 мг, 1,56 ммоль), и смесь вводили в реакцию при комнатной температуре в течение 30 минут, и затем к полученному добавляли триацетоксиборгидрид натрия (330 мг, 1,56 ммоль), и смесь вводили в реакцию при

комнатной температуре в течение ночи. Реакционный раствор непосредственно фильтровали, концентрировали, и фильтрат подвергали тонкослойной хроматографии (дихлорметан/метанол = 20/1) с получением указанного в заголовке соединения (100 мг, 77%) в виде желтого масла. LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+ = 249$.

[0708] Промежуточное соединение 121

[0709] Метил-6-(1-(*трет*-бутоксикарбонил)-3-гидроксипирролидин-3-ил)пиколин
ат



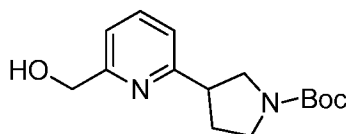
[0710] 2,6-Дибромпиридин (7,0 г, 29,55 ммоль) добавляли в тетрагидрофуран (70 мл), и смесь охлаждали до -78°C , затем к полученному добавляли по каплям *n*-бутиллитий (13 мл, 32,5 ммоль); смесь перемешивали при -78°C в течение 30 минут, и затем к полученному добавляли *трет*-бутил-3-оксопирролидин-1-карбоксилат (5,47 г, 32,5 ммоль), и смесь нагревали естественным образом до комнатной температуры, и проводили реакцию в течение 1 ч. Реакционный раствор выливали в воду, экстрагировали с помощью этилацетата, и органическую фазу концентрировали и подвергали колоночной хроматографии с получением продукта *трет*-бутил-3-(6-бромпиридин-2-ил)-3-гидроксипирролидин-1-карбоксилата (3,0 г); затем продукт, Pd(dppf)Cl_2 (637 мг, 0,87 ммоль) и триэтиламин (2,65 г, 26,22 ммоль) добавляли в метанол (50 мл), и смесь вводили в реакцию при 80°C в течение ночи в атмосфере монооксида углерода при 1 МПа. Реакционный раствор концентрировали и подвергали колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат = 1/1) с

получением указанного в заголовке соединения (1,5 г, выход за две стадии 16%). LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+ = 323$.

[0711] Промежуточное соединение 122

[0712] *трет*-Бутил-3-(6-(гидроксиметил)пиридин-2-ил)пирролидин-1-карбоксила

Т

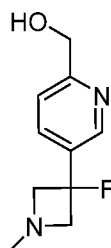


[0713] Метил-6-(1-(*трет*-бутоксикарбонил)-3-гидрокси-пирролидин-3-ил)пиколинат (860 мг, 2,67 ммоль) и триэтиламин (809 мг, 18,01 ммоль) растворяли в дихлорметане (10 мл), затем смесь охлаждали до 0°C, и к полученному добавляли хлорид метансульфонила (397 мг, 3,47 ммоль), и затем смесь вводили в реакцию при комнатной температуре в течение ночи. Реакционный раствор выливали в воду, экстрагировали с помощью дихлорметана, и органическую фазу промывали с помощью насыщенного солевого раствора, высушивали с помощью безводного сульфата натрия, концентрировали и подвергали колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат = 5/1) с получением 430 мг бледно-желтого твердого вещества. Бледно-желтое твердое вещество растворяли в метаноле (8 мл), и к полученному добавляли палладий на угле (800 мг), затем смесь вводили в реакцию в течение ночи при 50°C в атмосфере водорода. Реакционный раствор фильтровали для удаления палладия на угле. Фильтрат выпаривали до сухого состояния путем ротационного выпаривания с получением 440 мг неочищенного продукта в виде серого масла, и 200 мг неочищенного продукта извлекали и растворяли в тетрагидрофуране (2 мл). К полученному добавляли алюмогидрид диизобутила (1 М, 1,95 мл, 1,95 ммоль) в

условии ледяной бани с этанолом, и смесь вводили в реакцию в течение двух часов при 0°C. Реакционный раствор выливали в воду, экстрагировали с помощью дихлорметана. Органическую фазу промывали с помощью насыщенного солевого раствора, высушивали с помощью безводного сульфата натрия, концентрировали и разделяли посредством колоночной хроматографии (дихлорметан/метанол = 50/1) с получением 90 мг желтого масла с многостадийным выходом 25%. LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+ = 279$.

[0714] Промежуточное соединение 123

[0715] (5-(3-Фтор-1-метилазетидин-3-ил)пиридин-2-ил)метанол

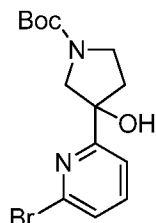


[0716] (5-(3-Фторазанил-3-ил)пиридин-2-ил)метанол (600 мг, 3,3 ммоль) растворяли в дихлорметане (6 мл). К полученному добавляли 1 каплю уксусной кислоты и водный раствор формальдегида (1,5 мл), и смесь вводили в реакцию при комнатной температуре в течение 30 минут, затем к полученному добавляли триацетоксиборгидрид натрия (2 г, 9,9 ммоль), и смесь вводили в реакцию при комнатной температуре в течение ночи. Реакционный раствор выпаривали до сухого состояния путем ротационного выпаривания и растворяли в метаноле, и разделяли посредством колоночной хроматографии (дихлорметан: метанол = 10: 1) с получением 100 мг указанного в заголовке соединения в виде желтого масла с выходом 13%. LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+ = 197$.

[0717] Промежуточное соединение 124

[0718] *трет*-Бутил-3-(6-бромпиридин-2-ил)-3-гидроксипирролидин-1-карбоксила

I

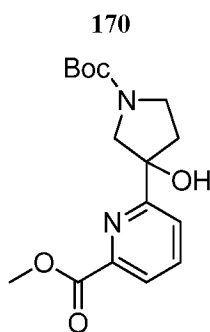


[0719] 2,6-Дибромпиридин (7,0 г, 29,55 ммоль) добавляли в тетрагидрофуран (70 мл), и смесь охлаждали до -78°C , затем к полученному добавляли по каплям *n*-бутиллитий (13 мл, 32,5 ммоль), и смесь перемешивали при -78°C в течение 30 минут, и затем к полученному добавляли **2** (5,47 г, 32,5 ммоль), и смесь подогревали естественным образом до комнатной температуры и проводили реакцию в течение 1 ч. Реакционный раствор выливали в воду, экстрагировали с помощью этилацетата, и органическую фазу концентрировали и подвергали колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = 3:1) с получением 3,0 г указанного в заголовке соединения с выходом 30%. LC- MS: масса/заряд $[\text{M}+\text{H}-56]^+ = 289$.

[0720] Промежуточное соединение 125

[0721] Метил-6-(1-(*трет*-бутоксикарбонил)-3-гидроксипирролидин-3-ил)пиколин

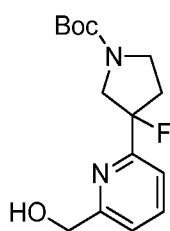
ат



[0722] *трет*-Бутил-3-(6-бромпиридин-2-ил)-3-гидроксипирролидин-1-карбоксилат (3,0 г, 8,74 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (637 мг, 0,87 ммоль) и триэтиламин (2,65 г, 26,22 ммоль) добавляли в метанол (50 мл), затем смесь вводили в реакцию при 80°C в атмосфере монооксида углерода при 1 МПа в течение ночи. Реакционный раствор концентрировали и разделяли посредством колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = 1:1) с получением указанного в заголовке соединения (1,5 г, 54%). LC-MS: масса/заряд [M+H]⁺ = 323.

[0723] Промежуточное соединение 126

[0724] *трет*-Бутил-3-фтор-3-(6-(гидроксиметил)пиридин-2-ил)пирролидин-1-карб
оксилат

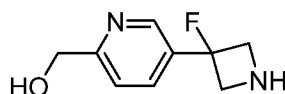


[0725] Метил-6-(1-(*трет*-бутоксикарбонил)-3-гидроксипирролидин-3-ил)пиколинат (500 мг, 1,55 ммоль) добавляли в дихлорметан (10 мл), и смесь охлаждали до 0°C. К полученному добавляли DAST (375 мг, 2,33 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционный раствор выливали в воду, и pH доводили до 8, затем смесь экстрагировали с помощью дихлорметана. Органическую

фазу концентрировали и подвергали колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = 3:1) с получением 300 мг соединения, которое добавляли в тетрагидрофуран (5 мл), охлаждали до 0°C. К полученному добавляли по каплям DIBAL-H (2,8 мл, 2,78 ммоль), и реакцию проводили в течение 2 ч. Реакционный раствор выливали в воду, экстрагировали с помощью этилацетата, и органическую фазу концентрировали и разделяли посредством колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = 2:1) с получением указанного в заголовке соединения (120 мг, выход за две стадии 26,4%). LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+ = 297$.

[0726] Промежуточное соединение 127

[0727] (5-(3-Фторазанил-3-ил)пиридин-2-ил)метанол

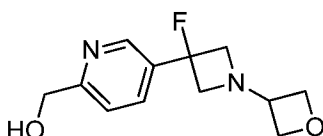


[0728] *трет*-Бутил-3-фтор-3-(6-(гидроксиметил)пиридин-3-ил)азетидин-1-карбоксилат (500 мг, 1,77 ммоль) растворяли в дихлорметане (3 мл), и к полученному добавляли трифторуксусную кислоту (1 мл), затем смесь вводили в реакцию при комнатной температуре в течение 1 ч. К полученному добавляли дополнительное количество трифторуксусной кислоты (1 мл) для введения в реакцию при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционный раствор непосредственно выпаривали до сухого состояния путем ротационного выпаривания, затем растворяли в метаноле, и к полученному добавляли карбонат калия в виде твердого вещества, и смесь перемешивали в течение 30 минут, фильтровали, выпаривали до сухого состояния путем ротационного выпаривания, подвергали колоночной хроматографии с использованием щелочного алюминия (дихлорметан/метанол = 5/1) с получением 200 мг указанного в заголовке

соединения в виде желтого масла с выходом 62%. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,78 (s, 1H), 7,90 (d, $J = 9,6$ Гц, 1H), 7,327 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 4,79 (s, 2H), 4,29-4,21 (m, 2H), 3,91-3,84 (m, 2H), 2,53-2,22 (m, 2H).

[0729] Промежуточное соединение 128

[0730] (5-(3-Фтор-1-(оксетан-3-ил)азетидин-3-ил)пиридин-2-ил)метанол

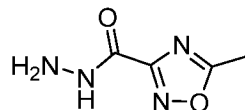


[0731] (5-(3-Фторазетидин-3-ил)пиридин-2-ил)метанол (150 мг, 0,81 ммоль) растворяли в дихлорметане (3 мл), и добавляли 1 каплю уксусной кислоты. Затем к полученному добавляли оксетан-3-он (179,8 мг, 2,43 ммоль), и смесь вводили в реакцию при комнатной температуре в течение 30 минут, и затем к полученному добавляли триацетоксиборгидрид натрия (515 мг, 2,43 ммоль), и смесь вводили в реакцию при комнатной температуре в течение ночи. Реакционный раствор выливали в воду, экстрагировали с помощью дихлорметана, высушивали с помощью безводного сульфата натрия, концентрировали и разделяли посредством препаративной колоночной хроматографии (дихлорметан/метанол = 20/1) с получением 80 мг указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества с выходом 30%. LC-MS: масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+ = 239$.

[0732] Промежуточное соединение 129

[0733] 5-Метил-1,2,4-оксадиазол-3-карбогидразид

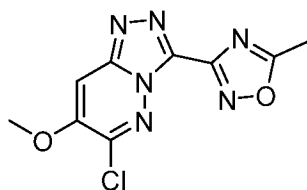
173



[0734] Этил-5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксилат (10 г, 64,1 ммоль) растворяли в этаноле (100 мл), и к полученному добавляли по каплям гидрат гидразина (2,46 г, 76,92 ммоль, 99%) на ледяной бане и при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционный раствор фильтровали, и осадок на фильтре промывали с помощью этанола, высушивали с получением 7,2 г указанного в заголовке соединения с выходом 78,5%. LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+ = 143$.

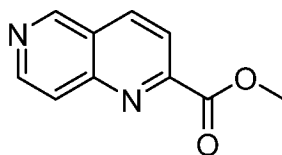
[0735] Промежуточное соединение 130

[0736] 3-(6-Хлор-7-метокси-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазин-3-ил)-5-метил-1,2,4-оксадиазол



[0737] 3,6-Дихлор-4-метоксипиридазин (1 г, 5,62 ммоль) и 5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-карбогидразид (797 мг, 5,62 ммоль) растворяли в *трет*-бутаноле (20 мл), затем к полученному добавляли метансульфоновую кислоту (1,08 г, 11,24 ммоль), и смесь вводили в реакцию при 85°C в течение 16 ч в защитной атмосфере аргона. Реакционный раствор охлаждали, концентрировали и разделяли посредством колоночной хроматографии с получением 36 мг указанного в заголовке соединения с выходом 2,4%. LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+ = 267$.

[0738] Промежуточное соединение 131

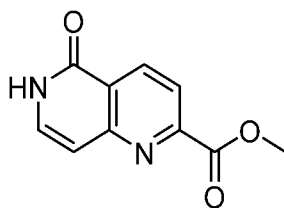
[0739] Метил-1,6-нафтиридин-2-карбоксилат

[0740] 4-Амино-3-пиридинкарбальдегид (5,0 г, 41 ммоль), пируват натрия (4,56 г, 41 ммоль) и гидроксид натрия (0,62 г, 16 ммоль) растворяли в этаноле (300 мл); после завершения добавления смесь нагревали до 70°C, и проводили реакцию в течение 5 ч. После завершения реакции реакционный раствор фильтровали, и осадок на фильтре ополаскивали с помощью небольшого количества этанола и высушивали с получением 7,83 г соединения в виде твердого вещества; соединение в виде твердого вещества и концентрированную серную кислоту (9,0 мл) растворяли в метаноле (350 мл). После завершения добавления смесь нагревали до температуры образования флегмы и проводили реакцию в течение 3 ч. После завершения реакции большую часть растворителя концентрировали, затем 150 мл воды добавляли в остаток и добавляли насыщенный раствор бикарбоната натрия для доведения значения pH системы до 8-9, затем смесь экстрагировали с помощью дихлорметана (400 мл × 2 раза). Органические фазы объединяли и затем промывали с помощью насыщенного солевого раствора (400 мл × 1 раз). Органическую фазу высушивали и концентрировали с получением 6,4 г указанного в заголовке соединения с выходом за две стадии 83%.

[0741] LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+ = 189,07$.

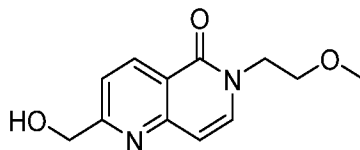
[0742] Промежуточное соединение 132**[0743] Метил-5-оксо-5,6-дигидро-1,6-нафтиридин-2-карбоксилат**

175

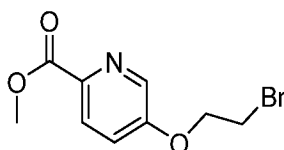


[0744] Метил-1,6-нафтиридин-2-карбоксилат (5,1 г, 27 ммоль) и *m*-хлорпероксибензойную кислоту (9,36 г, 54 ммоль) добавляли в дихлорметан (75 мл), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. После завершения реакции к полученному добавляли насыщенный раствор бикарбоната натрия (150 мл), и смесь перемешивали в течение 15 минут, затем обеспечивали отстаивание для разделения слоев. Органическую фазу разделяли, затем водную фазу экстрагировали с помощью дихлорметана (200 мл $\times$ 3 раза), и органические фазы объединяли, затем промывали с помощью насыщенного солевого раствора (300 мл $\times$ 1 раз). Органическую фазу высушивали и выпаривали до сухого состояния путем ротационного выпаривания с получением соединения в виде твердого вещества, которое растворяли в уксусном ангидриде (110 мл). После завершения добавления смесь нагревали до 140°C и перемешивали в течение 4 ч, затем систему охлаждали до 100°C; к полученному добавляли воду (40 мл), и смесь перемешивали в течение 0,5 ч, затем систему охлаждали до комнатной температуры; воду (100 мл) добавляли в реакционную систему с последующим экстрагированием с помощью этилацетата (250 мл $\times$ 3 раза). Органические фазы объединяли, и затем промывали с помощью насыщенного солевого раствора (300 мл $\times$ 1 раз). Органическую фазу высушивали и концентрировали с получением 2,66 г указанного в заголовке соединения с выходом за две стадии 48 %. LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+ = 205,11$.

[0745] Промежуточное соединение 133

[0746] 2-(Гидроксиметил)-6-(2-метоксиэтил)-1,6-нафтиридин-5(6H)-он

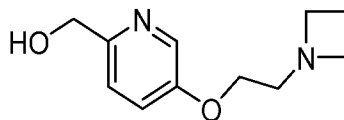
[0747] Метил-5-оксо-5,6-дигидро-1,6-нафтиридин-2-карбоксилат (200 мг, 0,98 ммоль) и 1-бром-2-метоксиэтан (135 мг, 0,98 ммоль) растворяли в *N,N*-диметилформамиде (5 мл), и к полученному добавляли гидрид натрия (58 мг, 1,47 ммоль, 60%), затем смесь вводили в реакцию при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционный раствор гасили с помощью воды, экстрагировали с помощью этилацетата (10 мл $\times$ 3 раза), и органические фазы объединяли и затем промывали с помощью насыщенного солевого раствора (15 мл $\times$ 1 раз). Органическую фазу высушивали и концентрировали с получением соединения в виде твердого вещества, которое растворяли в смешанном растворе тетрагидрофурана (5 мл) и метанола (5 мл), и к полученному добавляли борогидрид натрия (87 мг, 2,29 ммоль), и смесь вводили в реакцию при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционный раствор дополняли метанолом для гашения, и разделяли посредством колоночной хроматографии с получением 82 мг указанного в заголовке соединения с выходом за две стадии 36,2%. LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+ = 235$.

[0748] Промежуточное соединение 134**[0749] Метил-5-(2-бромэтокси)пиколинат**

[0750] Метил-5-гидроксипиколинат (3 г, 19,5 ммоль) и 1,2-дибромэтан (10,9 г, 58,5 ммоль) растворяли в *N,N*-диметилформамиде (50 мл), затем к полученному добавляли карбонат цезия (6,3 г, 19,5 ммоль), и смесь вводили в реакцию в течение ночи при 60°C в защитной атмосфере аргона. Реакционный раствор охлаждали и дополняли с помощью воды, экстрагировали с помощью этилацетата (20 мл × 3 раза). Органические фазы объединяли и затем промывали с помощью насыщенного солевого раствора (25 мл × 1 раз). Органическую фазу высушивали и концентрировали с получением 2,5 г указанного в заголовке соединения с выходом 49,5%. LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+ = 259$.

[0751] Промежуточное соединение 135

[0752] (5-(2-(Азетидин-1-ил)этокси)пиридин-2-ил)метанол

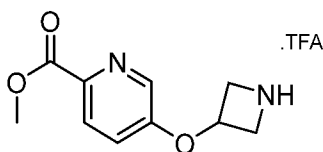


[0753] Метил-5-(2-бромэтокси)пиколинат (100 мг, 0,39 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (10 мл), и к полученному добавляли борогидрид натрия (30 мг, 0,78 ммоль), затем смесь вводили в реакцию при 50°C в течение 5 ч. Реакционный раствор гасили с помощью метанола, выпаривали до сухого состояния путем ротационного выпаривания, экстрагировали с помощью дихлорметана (10 мл × 3 раза). Органические фазы объединяли и затем промывали с помощью насыщенного солевого раствора (15 мл × 1 раз). Органическую фазу высушивали и концентрировали с получением 65 мг соединения; соединение и азетидин (48 мг, 0,85 ммоль) растворяли в ацетонитриле (10 мл), и затем смесь вводили в реакцию при комнатной температуре в

течение 16 ч. Реакционный раствор концентрировали с получением 35 мг указанного в заголовке соединения с выходом за две стадии 39%. LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+ = 209$.

[0754] Промежуточное соединение 136

[0755] Метил-5-(азетидин-3-илокси)пиколинаттрифторацетат

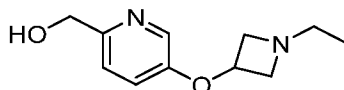


[0756] Метил-5-гидроксипиколинат (2 г, 13,0 ммоль) и *трет*-бутил-3-йодазетидин-1-карбоксилат (7,4 г, 26,0 ммоль) растворяли в *N,N*-диметилформамиде (100 мл), затем к полученному добавляли карбонат цезия (8,4 г, 26 ммоль) и йодид меди (2,5 г, 13 ммоль) соответственно, и смесь вводили в реакцию в течение ночи при 100°C в защитной атмосфере аргона. Реакционный раствор охлаждали и фильтровали диатомовой землей, промывали с помощью воды и дихлорметана. Фильтрат экстрагировали с помощью дихлорметана (50 мл $\times$ 3 раза), и органические фазы объединяли и затем промывали с помощью насыщенного солевого раствора (30 мл $\times$ 1 раз). Органическую фазу выпаривали до сухого состояния путем ротационного выпаривания и разделяли посредством колоночной хроматографии с получением 1,92 г соединения с выходом 47,8%. 1 г соединения извлекали и растворяли в дихлорметане (20 мл), затем к полученному добавляли трифторуксусную кислоту (5 мл), и смесь вводили в реакцию при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционный раствор выпаривали до сухого состояния путем ротационного выпаривания, и добавляли этилацетат, затем выпаривали до сухого состояния путем ротационного выпаривания, и добавляли толуол, затем выпаривали до сухого состояния

путем ротационного выпаривания с получением 1,04 г указанного в заголовке соединения с выходом 100%. LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+ = 209$.

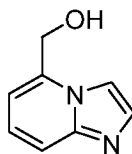
[0757] Промежуточное соединение 137

[0758] (5-((1-Этилазетидин-3-ил)окси)пиридин-2-ил)метанол

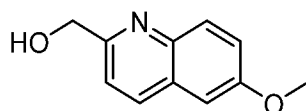


[0759] Метил-5-(азетидин-3-илокси)пиколинат (1,04 г, 3,23 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (10 мл), и к полученному добавляли раствор ацетальдегида (6,26 мл, 6,26 ммоль) в тетрагидрофуране, затем к полученному добавляли триацетоксиборгидрид натрия (2,05 г, 9,69 ммоль), и смесь вводили в реакцию при комнатной температуре в течение 16 ч после завершения добавления. Реакционный раствор концентрировали и разделяли посредством колоночной хроматографии с получением 283 мг соединения с выходом 37,0%. Соединение (113 мг, 0,55 ммоль) извлекали и растворяли в смешанном растворе (4 мл) тетрагидрофурана и метанола, затем для введения в реакцию добавляли борогидрид натрия (150 мг, 4 ммоль) при комнатной температуре в течение 6 ч. Реакционный раствор гасили путем добавления раствора хлорида аммония, экстрагировали с помощью этилацетата (10 мл $\times$ 3 раза). Органические фазы объединяли, затем промывали с помощью насыщенного солевого раствора (15 мл $\times$ 1 раз). Органическую фазу высушивали и концентрировали с получением 25 мг указанного в заголовке соединения с выходом 21,8%. LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+ = 209$.

[0760] Промежуточное соединение 138

[0761] Имидазо[1,2]пиридин-5-илметанол

[0762] Имидазо[1,2]пиридин-5-карбоксилат (100 мг, 0,62 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (5 мл), и к полученному добавляли алюмогидрид лития (35 мг, 0,93 ммоль) на ледяной бане, затем смесь вводили в реакцию при комнатной температуре в течение 2 ч в защитной атмосфере аргона. 15 мл воды и 15 мл 15% раствора гидроксида натрия добавляли в реакционный раствор для гашения, и смесь экстрагировали с помощью дихлорметана (20 мл × 3 раза). Органические фазы объединяли, и затем промывали с помощью насыщенного солевого раствора (15 мл × 1 раз). Органическую фазу высушивали, концентрировали и разделяли посредством колоночной хроматографии с получением 45 мг указанного в заголовке соединения с выходом 48,7%. LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+ = 149$.

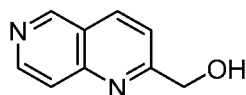
[0763] Промежуточное соединение 139**[0764] (6-Метоксифинолин-2-ил)метанол**

[0765] Исходный материал 6-метоксифинолин-2-карбоксилат (203 мг, 1 ммоль) добавляли в безводный тетрагидрофуран (20 мл), затем к полученному добавляли алюмогидрид лития (60 мг, 1,5 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. 3 капли воды добавляли для гашения избытка алюмогидрида

лития, и полученную смесь фильтровали при пониженном давлении. Фильтрат выпаривали до сухого состояния путем ротационного выпаривания и очищали посредством препаративной пластины с получением 30 мг указанного в заголовке соединения в виде бесцветной жидкости с выходом 15,8%. LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+$ = 190.

[0766] Промежуточное соединение 140

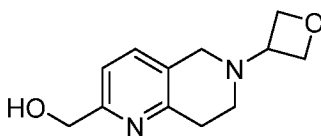
[0767] (1,6-Нафтиридин-2-ил)метанол



[0768] Метил-1,6-нафтиридин-2-карбоксилат (200 мг, 1,06 ммоль), метанол (4 мл), борогидрид натрия (200 мг, 5,26 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (12 мл). После завершения добавления смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч и разделяли посредством хроматографической колонки с получением 62 мг указанного в заголовке соединения с выходом 36,5%. LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+$ = 161,10.

[0769] Промежуточное соединение 141

[0770] (6-(Оксетан-3-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафталин-2-ил)метанол

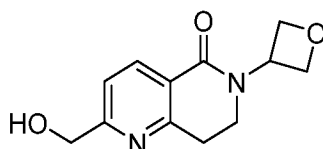


[0771] (5,6,7,8-Тетрагидро-1,6-нафталин-2-ил)метанол (400 мг, 2,44 ммоль), оксетан-3-он (878,4 мг, 12,2 ммоль) и триацетоксиборогидрид натрия (2,58 г, 12,2 ммоль) добавляли в 1,2-дихлорэтан (40 мл), и смесь перемешивали в течение 15 ч. Смесь

добавляли в насыщенный раствор бикарбоната натрия и перемешивали, экстрагировали с помощью дихлорметана (20 мл × 5), концентрировали и разделяли посредством препаративной тонкослойной хроматографии с получением 140 мг указанного в заголовке соединения с выходом 26,1% в виде желтого твердого вещества. LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+ = 221$.

[0772] Промежуточное соединение 142

[0773] 2-(Гидроксиметил)-6-(оксетан-3-ил)-7,8-дигидро-1,6-нафтиридин-5(6H)-он

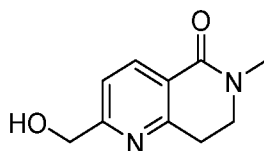


[0774] (6-(Оксетан-3-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафталин-2-ил)метанол (140 мг, 0,64 ммоль), бикарбонат натрия (537,6 мг, 6,4 ммоль), и йод (1219,4 мг, 4,8 ммоль) последовательно добавляли в 13 мл раствор THF/H₂O (2,5:1), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Раствор Na₂S₂O₃ добавляли по каплям до обесцвечивания реакционного раствора, и смесь экстрагировали с помощью дихлорметана (10 мл × 5); органические фазы объединяли, концентрировали и разделяли посредством препаративной тонкослойной хроматографии с получением 30 мг указанного в заголовке соединения с выходом 20,0% в виде бесцветного твердого вещества. LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+ = 235$.

[0775] Промежуточное соединение 143

[0776] 2-(Гидроксиметил)-6-метил-7,8-дигидро-1,6-нафтиридин-5(6H)-он

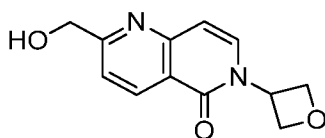
183



[0777] (5,6,7,8-Тетрагидро-1,6-нафталин-2-ил)метанол (400 мг, 1,68 ммоль) и 37 вес.% раствор формальдегида (102,28 мг, 3,66 ммоль) добавляли в метанол (10 мл). NaBH_4 (369 мг, 9,76 ммоль) добавляли порциями в баню с ледяной водой, и смесь перемешивали в течение 1 ч. К полученному добавляли 5 мл ацетона, и смесь перемешивали в течение 10 минут, фильтровали диатомовой землей, концентрировали и разделяли посредством препаративной тонкослойной хроматографии с получением 230 мг желтого твердого вещества. 200 мг желтого твердого вещества, бикарбонат натрия (924 мг, 11 ммоль) и йод (2,1 г, 8,3 ммоль) последовательно добавляли в 35 мл раствора THF/ H_2O (2,5: 1), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Раствор тиосульфата натрия добавляли по каплям до обесцвечивания реакционного раствора, и смесь экстрагировали с помощью дихлорметана (10 мл $\times$ 5); органические фазы объединяли и концентрировали с получением 70 мг указанного в заголовке соединения с выходом за две стадии 25% в виде желтого твердого вещества. LC-MS: масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+ = 193$.

[0778] Промежуточное соединение 144

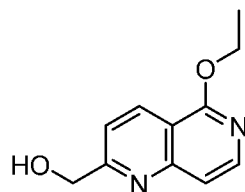
[0779] 2-(Гидроксиметил)-6-(оксетан-3-ил)-1,6-нафтиридин-5(6H)-он



[0780] Метил-5-оксо-5,6-дигидро-1,6-нафтиридин-2-карбоксилат (204 мг, 1,0 ммоль), гидрид натрия (60%) (80 мг, 2,0 ммоль), 3-йод-оксетан (920 мг, 5,0 ммоль) растворяли в DMF (12,0 мл). После завершения добавления смесь нагревали до 50°C и перемешивали в течение 3 ч. После завершения реакции воду (50 мл) добавляли в реакционную систему, и затем смесь экстрагировали с помощью этилацетата (50 мл × 2 раза); органические фазы объединяли, и затем промывали с помощью насыщенного солевого раствора (30 мл × 1 раз). Органическую фазу высушивали, концентрировали и разделяли посредством колоночной хроматографии с получением 18,0 мг соединения; соединение и борогидрид натрия (80 мг, 2,35 ммоль) растворяли в смешанном растворе тетрагидрофурана и метанола (тетрагидрофуран: метанол = 4: 1) (10 мл). После завершения добавления смесь перемешивали, и проводили реакцию при комнатной температуре в течение 1,5 ч. После завершения реакции реакционный раствор разделяли посредством колоночной хроматографии с получением 10,0 мг указанного в заголовке соединения с выходом за две стадии 4,3%. LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+ = 233,08$.

[0781] Промежуточное соединение 145

[0782] (5-Этоксид-1,6-нафталин-2-ил)метанол

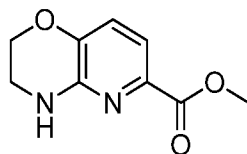


[0783] Метил-5-оксо-5,6-дигидро-1,6-нафтиридин-2-карбоксилат (200 мг, 1,0 ммоль) растворяли в оксихлориде фосфора (3,0 мл), и температуру системы поднимали до 80°C, затем смесь перемешивали и проводили реакцию в течение 4 ч. После завершения

реакции отгоняли избыток оксихлорида фосфора из системы. Затем этанол (20,0 мл) добавляли в остаток, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. После завершения реакции отгоняли избыток этанола из системы при пониженном давлении. Воду (20 мл) добавляли в систему, затем проводили экстракцию с помощью этилацетата (40 мл $\times$ 2 раза); органические фазы объединяли, и затем промывали с помощью насыщенного солевого раствора (30 мл $\times$ 1 раз). Органическую фазу высушивали и концентрировали с получением 200 мг неочищенного продукта. 170 мг неочищенного продукта и борогидрид натрия (140 мг, 3,68 ммоль) растворяли в смешанном растворе тетрагидрофурана и метанола (тетрагидрофуран : метанол = 4: 1) (10 мл). После завершения добавления смесь перемешивали, и проводили реакцию при комнатной температуре в течение 2,0 ч. После завершения реакции реакционный раствор концентрировали и разделяли посредством колоночной хроматографии с получением 147,0 мг указанного в заголовке соединения с выходом 98,3%. LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+ = 205,11$.

[0784] Промежуточное соединение 146

[0785] Метил-3,4-дигидро-2H-пиридо[3,2-b][1,4]оксазин-6-карбоксилат

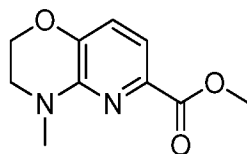


[0786] *трет*-Бутил-6-бром-2H-пиридо[3,2-b][1,4]оксазин-4(3H)-карбоксилат (2,32 г, 7,36 ммоль) добавляли в безводный метанол (50 мл). К полученному последовательно добавляли триэтиламин (2,23 г, 22,08 ммоль), дихлорид 1,1'-бисдифенилфосфиноферроценпалладия (0,54 г, 0,74 ммоль). Монооксид углерода

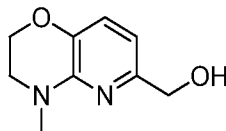
закачивали и достигали внутреннего давления 6,0 МПа, и смесь нагревали до 120°C и проводили реакцию в течение ночи. Реакционный раствор дополняли водой и дихлорметаном, и фазы разделяли. Органические фазы объединяли, высушивали с помощью безводного сульфата натрия, концентрировали и разделяли посредством колоночной хроматографии (петролейный эфир : этилацетат = 1:1) с получением указанного в заголовке соединения (0,87 г, 61%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,26-7,24 (m, 2H), 7,02 (d, $J = 8$ Гц, 1H), 4,17(t, $J = 4$ Гц, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,42-3,40 (m, 2H). LC-MS: масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+ = 195$

[0787] Промежуточное соединение 147

[0788] Метил-4-метил-3,4-дигидро-2H-пиридо[3,2-b][1,4]оксазин-6-карбоксилат

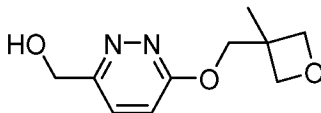


[0789] Метил-3,4-дигидро-2H-пиридо[3,2-b][1,4]оксазин-6-карбоксилат (194 мг, 1,0 ммоль) добавляли в *N,N*-диметилформамид (3 мл), и начинали перемешивать. Цезий карбонат (488 мг, 1,5 ммоль) и метилиодид (142 мг, 1,0 ммоль) последовательно добавляли в реакционный раствор в защитной атмосфере азота, реакционную смесь нагревали до 40°C и проводили реакцию в течение ночи. Реакционный раствор гасили путем добавления воды, экстрагировали с помощью этилацетата; органическую фазу высушивали с помощью безводного сульфата натрия, концентрировали и разделяли посредством колоночной хроматографии (петролейный эфир : этилацетат = 2:1) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (42 мг, 20%). LC-MS: масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+ = 209$.

[0790] Промежуточное соединение 148**[0791] 4-Метил-3,4-дигидро-2H-пиридо[3,2-b][1,4]оксазин-6-илметанол**

[0792] При 0°C

метил-4-метил-3,4-дигидро-2H-пиридо[3,2-b][1,4]оксазин-6-карбоксилат (71 мг, 0,34 ммоль) и алюмогидрид лития (38,8 мг, 1,02 ммоль) последовательно добавляли в тетрагидрофуран (2 мл). Реакцию проводили в течение 2 ч. В реакционный раствор добавляли воду для гашения реакции, концентрировали и разделяли посредством колоночной хроматографии (дихлорметан/метанол = 100:1-80:1) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла (53 мг, 86,9%) в качестве продукта. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 6,89 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 6,39 (d, *J* = 7,6 Гц, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,25-4,23 (m, 2H), 3,65-3,64 (m, 1H), 3,46-3,44 (m, 2H), 3,15 (s, 3H). LC-MS: масса/заряд [M+H]⁺ = 181.

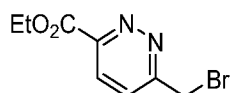
[0793] Промежуточное соединение 149**[0794] (6-((3-Метилпиридин-3-ил)метокси)пиридазин-3-ил)метанол**

[0795] Метил-6-хлорпиридазин-3-карбоксилат (500 мг, 2,90 ммоль) и (3-метилпиридин-3-ил)метанол (3 г, 29 ммоль) растворяли в ацетонитриле (30 мл), и к полученному добавляли карбонат цезия (1,9 г, 5,8 ммоль), затем смесь вводили в

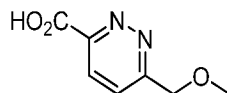
реакцию при комнатной температуре в течение 3 ч. 25 мл воды добавляли в реакционный раствор, и смесь экстрагировали с помощью этилацетата (20 мл $\times$ 3 раза). Органические фазы объединяли, высушивали, концентрировали и разделяли посредством колоночной хроматографии с получением 250 мг бесцветного масла. Бесцветное масло растворяли в смешанном растворе тетрагидрофурана (10 мл) и метанола (10 мл); к полученному добавляли борогидрид натрия (119 мг, 3,15 ммоль), и смесь вводили в реакцию при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционный раствор непосредственно концентрировали, разделяли и очищали посредством хроматографической колонки с получением указанного в заголовке соединения (120 мг, выход за две стадии 20%) в виде бесцветного масла. LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+ = 211$.

[0796] Промежуточное соединение 150

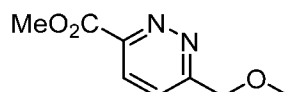
[0797] Этил-6-(бромметил)пиридазин-3-карбоксилат



[0798] Этил 6-метилпиридазин-3-карбоксилат (460 мг, 2,8 ммоль), NBS (605 мг, 3,4 ммоль) и AIBN (49 мг, 0,3 ммоль) последовательно добавляли в DMF (6 мл), и смесь нагревали до 80°C и перемешивали в течение 0,5 ч. Реакционную смесь выливали в воду, экстрагировали три раза этилацетатом, и объединенную органическую фазу промывали три раза водой и промывали один раз с помощью насыщенного солевого раствора. Органическую фазу высушивали и концентрировали с получением неочищенного продукта, и неочищенный продукт разделяли посредством тонкослойной хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (400 мг, 58%) в виде красновато-коричневого твердого вещества. LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+ = 245/247$.

[0799] Промежуточное соединение 151**[0800] 6-(Метоксиметил)пиридазин-3-карбоновая кислота**

[0801] Этил-6-(бромметил)пиридазин-3-карбоксилат (400 мг, 1,6 ммоль) и 1,8 М метанольного раствора метоксида натрия (3,5 мл, 6,4 ммоль) растворяли в метаноле (3,5 мл), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционный раствор подкисляли с доведением pH до значений 5-6, и для разбавления добавляли дихлорметан (35 мл), затем смесь фильтровали диатомовой землей, и фильтрат концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (340 мг, неочищенный продукт) в виде бледно-желтого масла. LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+ = 169$.

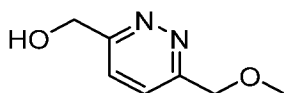
[0802] Промежуточное соединение 152**[0803] Метил-6-(метоксиметил)пиридазин-3-карбоксилат**

[0804] 6-(Метоксиметил)пиридазин-3-карбоновую кислоту (340 мг, неочищенный продукт), хлорид оксалила (432 мг, 3,4 ммоль) и каталитическое количество DMF последовательно добавляли в дихлорметан (5 мл), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч. К полученному добавляли метанол (5 мл), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь выливали в насыщенный бикарбонат натрия (40 мл), экстрагировали три раза дихлорметаном, и объединенную органическую фазу

промывали один раз с помощью насыщенного солевого раствора. Органическую фазу высушивали и концентрировали с получением неочищенного продукта, и неочищенный продукт разделяли посредством препаративной тонкослойной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат = 1/1) с получением указанного в заголовке соединения (153 мг, выход за две стадии 51%). LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+ = 183$.

[0805] Промежуточное соединение 153

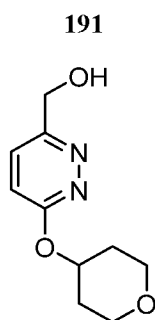
[0806] (6-(Метоксиметил)пиридазин-3-ил)метанол



[0807] Метил-6-(метоксиметил)пиридазин-3-карбоксилат (150 мг, 0,82 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (8 мл) и метаноле (2 мл), затем к полученному добавляли борогидрид натрия (240 мг, 6,3 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционный раствор фильтровали с помощью диатомовой земли, и фильтрат концентрировали и разделяли посредством препаративной тонкослойной хроматографии (дихлорметан/метанол = 10/1) с получением указанного в заголовке соединения (95 мг, 75%) в виде бледно-желтого масла. LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+ = 155$.

[0808] Промежуточное соединение 154

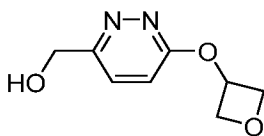
[0809] (6-((Тетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси)пиридазин-3-ил)метанол



[0810] Метил-6-хлорпиридазин-3-карбоксилат (500 мг, 2,90 ммоль) и тетрагидро-2*H*-пиран-4-ол (1,48 г, 14,5 ммоль) растворяли в ацетонитриле (50 мл), и к полученному добавляли карбонат цезия (1,9 г, 5,8 ммоль), и смесь вводили в реакцию при комнатной температуре в течение 3 ч. 25 мл воды добавляли в реакционный раствор, и реакционный раствор экстрагировали с помощью этилацетата (30 мл × 3 раза). Органические фазы объединяли, высушивали, концентрировали и разделяли посредством колоночной хроматографии с получением 180 мг бесцветного масла. Бесцветное масло растворяли в смешанном растворе тетрагидрофурана (5 мл) и метанола (5 мл), затем к полученному добавляли борогидрид натрия (86 мг, 2,27 ммоль), и смесь вводили в реакцию при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционный раствор непосредственно концентрировали, разделяли и очищали посредством хроматографической колонки с получением указанного в заголовке соединения (134 мг, 84%) в виде бесцветного масла. LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+ = 211$.

[0811] Промежуточное соединение 155

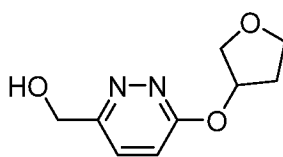
[0812] (6-(Оксетан-3-илокси)пиридазин-3-ил)метанол



[0813] Метил-6-хлорпиридазин-3-карбоксилат (2,9 г, 16,8 ммоль), оксетан-3-ол (2,5 г, 33,7 ммоль) и карбонат цезия (17,2 г, 52,8 ммоль) добавляли в ацетонитрил (80 мл), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. В реакционный раствор добавляли дихлорметан (200 мл), перемешивали в течение 0,5 ч и затем фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 5,0 г неочищенного продукта, представляющего собой сложный эфир. 3,5 г неочищенного продукта в виде сложного эфира и борогидрид натрия (1,9 г, 50,0 ммоль) добавляли в метанол (20 мл) и тетрагидрофуран (80 мл), затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционный раствор концентрировали и подвергали колоночной хроматографии (дихлорметан/метанол = 20/1) с получением 3,5 г неочищенного продукта указанного в заголовке соединения в виде желтого масла. LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+ = 183,1$

[0814] Промежуточное соединение 156

[0815] (6-((Тетрагидрофуран-3-ил)окси)пиридазин-3-ил)метанол



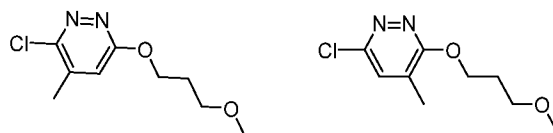
[0816] Метил-6-хлорпиридазин-3-карбоксилат (500 мг, 2,90 ммоль) и тетрагидрофуран-3-ол (1,3 г, 14,5 ммоль) растворяли в ацетонитриле (50 мл), и к полученному добавляли карбонат цезия (1,9 г, 5,8 ммоль), затем смесь вводили в реакцию при комнатной температуре в течение 3 ч. 25 мл воды добавляли в реакционный раствор, и реакционный раствор экстрагировали с помощью этилацетата (30 мл × 3 раза). Органические фазы объединяли, высушивали, концентрировали и

разделяли посредством колоночной хроматографии с получением 130 мг соединения в виде бесцветного масла. Соединение растворяли в смешанном растворе тетрагидрофурана (10 мл) и метанола (5 мл), затем к полученному добавляли борогидрид натрия (50 мг, 1,28 ммоль), и смесь вводили в реакцию при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционный раствор непосредственно концентрировали, разделяли и очищали посредством хроматографической колонки с получением указанного в заголовке соединения (83 мг, выход за две стадии 15,6 %) в виде бесцветного масла. LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+ = 197$.

[0817] Промежуточное соединение 157

[0818] 6-Хлор-3-(3-метоксипропокси)-4-метилпиридазин и

3-хлор-6-(3-метоксипропокси)-4-метилпиридазин

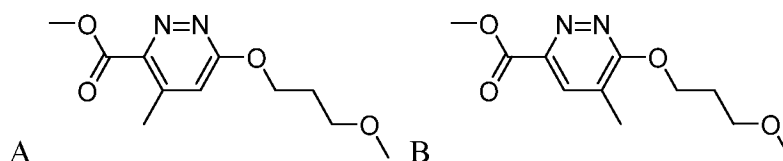


[0819] 3,6-Дихлор-4-метилпиридазин (3 г, 18,4 ммоль) и 3-метоксипропан-1-ол (1,82 г, 20,24 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (50 мл). К полученному добавляли 60% гидрид натрия (736 мг, 18,4 ммоль) при 0°C, и затем смесь вводили в реакцию при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционный раствор выливали в воду, экстрагировали с помощью этилацетата. Органическую фазу промывали с помощью насыщенного солевого раствора, высушивали с помощью безводного сульфата натрия, концентрировали и разделяли посредством колоночной хроматографии (петролейный эфир : этилацетат = 10:1) с получением смеси (2,4 г, 61%) 6-хлор-3-(3-метоксипропокси)-4-метилпиридазина и 3-хлор-6-(3-метоксипропокси)-4-метилпиридазина в виде желтого масла. ^1H ЯМР

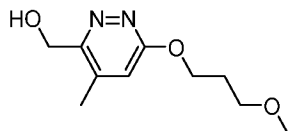
(400 МГц, CDCl₃): δ 7,20 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,59-4,53 (m, 4H), 3,57-3,52 (m, 4H), 3,35 (s, 6H), 2,34 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,12-2,06 (m, 4H).

[0820] Промежуточное соединение 158

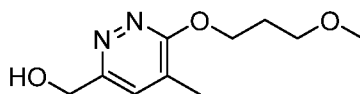
[0821] Метил-6-(3-метоксипропокси)-4-метилпиридазин-3-карбоксилат и
метил-6-(3-метоксипропокси)-5-метилпиридазин-3-карбоксилат



[0822] Смесь 6-хлор-3-(3-метоксипропокси)-4-метилпиридазина и 3-хлор-6-(3-метоксипропокси)-4-метилпиридазина (2,4 г, 11,11 ммоль), дихлорида [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия (813 мг, 1,11 ммоль) и триэтиламина (3,36 г, 33,33 ммоль) растворяли в метаноле (24 мл) и смесь вводили в реакцию в течение ночи при 80°C в атмосфере монооксида углерода при 5 МПа. Реакционный раствор непосредственно концентрировали, и часть остатка подвергали тонкослойной хроматографии (петролейный эфир : этилацетат = 3: 1) дважды и (петролейный эфир: этилацетат = 2,5: 1) дважды с получением метил-6-(3-метоксипропокси)-4-метилпиридазин-3-карбоксилата (140 мг) в виде желтого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 6,81 (s, 1H), 4,68-4,65 (m, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,56-3,53 (m, 2H), 3,35 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 2,12-2,09 (m, 2H). Метил-6-(3-метоксипропокси)-5-метилпиридазин-3-карбоксилат (85 мг) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,89 (s, 1H), 4,73-4,69 (m, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,58-3,55 (m, 2H), 3,36 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,15-2,12 (m, 2H).

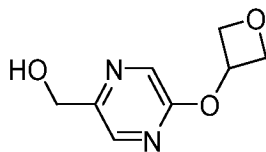
[0823] Промежуточное соединение 159**[0824] (6-(3-Метоксипропокси)-4-метилпиридазин-3-ил)метанол**

[0825] Метил-6-(3-метоксипропокси)-4-метилпиридазин-3-карбоксилат (140 мг, 0,58 ммоль) растворяли в метаноле (2 мл), затем к полученному добавляли борогидрид натрия (44,3 мг, 1,167 ммоль) при 0°C, и смесь вводили в реакцию при комнатной температуре в течение ночи. Реакционный раствор гасили путем добавления 0,5 мл воды, концентрировали, затем растворяли в дихлорметане, концентрировали и разделяли посредством колоночной хроматографии (дихлорметан : метанол = 50: 1) с получением указанного в заголовке соединения (90 мг, с выходом 73%) в виде желтого масла. LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+ = 213$.

[0826] Промежуточное соединение 160**[0827] (6-(3-Метоксипропокси)-5-метилпиридазин-3-ил)метанол**

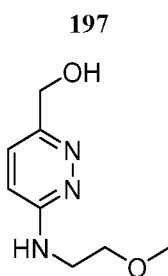
[0828] Экспериментальная процедура была такой же, как выше, начиная с исходного материала метил-6-(3-метоксипропокси)-5-метилпиридазин-3-карбоксилата (85 мг, 0,35 ммоль) с получением (6-(3-метоксипропокси)-5-метилпиридазин-3-ил)метанола (56 мг, 75,6%) в виде желтого твердого вещества. LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+ = 213$.

[0829] Промежуточное соединение 161

[0830] (5-(Оксетан-3-илокси)пиразин-2-ил)метанол

[0831] Метил-6-хлорпиридазин-3-карбоксилат (600 мг, 3,49 ммоль) и оксетан-3-ол (774 мг, 10,46 ммоль) растворяли в ацетонитриле (50 мл), и к полученному добавляли карбонат цезия (2,27 г, 6,98 ммоль), затем смесь вводили в реакцию при комнатной температуре в течение 3 ч. 25 мл воды добавляли в реакционный раствор, и реакционный раствор экстрагировали с помощью этилацетата (30 мл × 3 раза). Органические фазы объединяли, высушивали, концентрировали и разделяли посредством колоночной хроматографии с получением 220 мг соединения в виде бесцветного масла. Соединение растворяли в смешанном растворе тетрагидрофурана (10 мл) и метанола (5 мл), затем к полученному добавляли борогидрид натрия (108 мг, 2,86 ммоль), и смесь вводили в реакцию при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционный раствор непосредственно концентрировали, разделяли и очищали посредством хроматографической колонки с получением указанного в заголовке соединения (85 мг, выход за две стадии 14,7%) в виде бесцветного масла. LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+ = 183$.

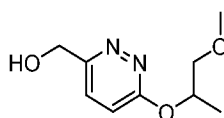
[0832] Промежуточное соединение 162**[0833] (6-((2-Метоксиэтил)амино)пиридазин-3-ил)метанол**



[0834] Метил-6-хлорпиридазин-3-карбоксилат (500 мг, 2,9 ммоль) и 2-метоксиэтиламин (2,15 г, 29 ммоль) растворяли в ацетонитриле (20 мл), и к полученному добавляли карбонат цезия (1,9 г, 5,8 ммоль), затем смесь вводили в реакцию в течение ночи при комнатной температуре. 20 мл воды добавляли в реакционный раствор, и реакционный раствор экстрагировали с помощью этилацетата (20 мл × 3 раза). Органические фазы объединяли, высушивали, концентрировали и разделяли посредством колоночной хроматографии с получением 230 мг неочищенного продукта в виде бесцветного масла. Соединение растворяли в смешанном растворе тетрагидрофурана (10 мл) и метанола (10 мл), затем к полученному добавляли борогидрид натрия (207 мг, 5,45 ммоль), и смесь вводили в реакцию при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционный раствор непосредственно концентрировали, разделяли и очищали посредством хроматографической колонки с получением указанного в заголовке соединения (40 мг, 20%) в виде бесцветного масла. LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+ = 184$.

[0835] Промежуточное соединение 163

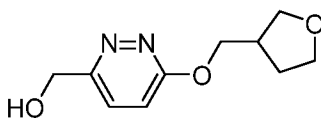
[0836] (6-((1-Метоксипроп-2-ил)окси)пиридазин-3-ил)метанол



[0837] Данное соединение получали таким же способом, что и **промежуточное соединение 154**, с применением 1-метоксипропан-2-ола (607 мг, 6,7 ммоль) с получением неочищенного продукта указанного в заголовке соединения (80 мг, 46%) в виде желтого масла. LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+ = 199$.

[0838] **Промежуточное соединение 164**

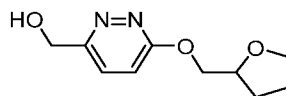
[0839] **(6-((Тетрагидрофуран-3-ил)метокси)пиридазин-3-ил)метанол**



[0840] Данное соединение получали таким же способом, что и **промежуточное соединение 154** с применением 3-тетрагидрофуранметанола (704 мг, 7,0 ммоль) с получением неочищенного продукта указанного в заголовке соединения (180 мг, 34%) в виде желтого масла. LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+ = 211$.

[0841] **Промежуточное соединение 165**

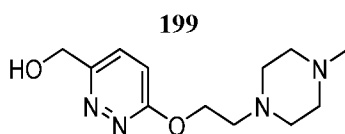
(6-((тетрагидрофуран-2-ил)метокси)пиридазин-3-ил)метанол



[0842] Данное соединение получали таким же способом, что и **промежуточное соединение 154** с применением тетрагидрофурурилового спирта (704 мг, 7,0 ммоль) с получением неочищенного продукта указанного в заголовке соединения (150 мг, 29%) в виде желтого масла. LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+ = 211$.

[0843] **Промежуточное соединение 166**

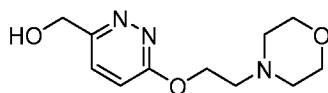
(6-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси)пиридазин-3-ил)метанол



[0844] Данное соединение получали таким же способом, что и **промежуточное соединение 154** с применением 1-(2-гидроксиэтил)-4-метилпиперазина (1 г, 6,94 ммоль) с получением указанного в заголовке соединения (34 мг, 2%) в виде масла. LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+ = 253,16$.

[0845] **Промежуточное соединение 167**

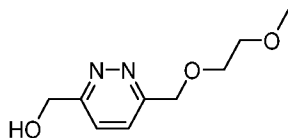
[0846] **(6-(2-Морфолиноэтокси)пиридазин-3-ил)метанол**



[0847] Данное соединение получали таким же способом, что и **промежуточное соединение 154** с применением *N*-(2-гидроксиэтил)морфолин (150 мг, 1,14 ммоль) с получением указанного в заголовке соединения (34 мг, 12,2%) в виде масла. LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+ = 239,13$.

[0848] **Промежуточное соединение 168**

(6-((2-метоксиэтокси)метил)пиридазин-3-ил)метанол

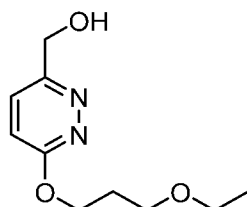


[0849] Данное соединение получали таким же способом, что и **промежуточное соединение 153** с применением этил 6-(бромметил)пиридазин-3-карбоксилата (100 мг, 0,41 ммоль) и монометилового эфира этиленгликоля (62 мг, 0,82 ммоль) с получением указанного в заголовке соединения (10 мг, 71%) в виде бледно-желтого масла. LC-MS:

масса/заряд $[M+H]^+ = 199$.

[0850] Промежуточное соединение 169

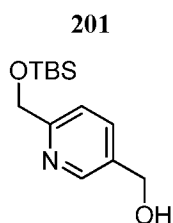
(6-(3-этоксипропокси)пиридазин-3-ил)метанол



[0851] Метил-6-хлорпиридазин-3-карбоксилат (500 мг, 2,9 ммоль) и 3-этоксипропан-1-ол (907 мг, 8,72 ммоль) растворяли в ацетонитриле (20 мл), и к полученному добавляли карбонат цезия (1,9 г, 5,8 ммоль), затем смесь вводили в реакцию в течение ночи при комнатной температуре. 15 мл воды добавляли в реакционный раствор, и реакционный раствор экстрагировали с помощью дихлорметана (20 мл $\times$ 3 раза). Органические фазы объединяли, высушивали, концентрировали с получением 300 мг желтого масла. Желтое масло растворяли в смешанном растворе тетрагидрофурана (10 мл) и метанола (5 мл), затем к полученному добавляли борогидрид натрия (98 мг, 2,60 ммоль), и смесь вводили в реакцию в течение ночи при комнатной температуре. Реакционный раствор непосредственно концентрировали, разделяли и очищали посредством хроматографической колонки с получением 170 мг указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла с выходом за две стадии 27,7%. LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+ = 213$.

[0852] Промежуточное соединение 170

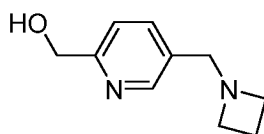
(6-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)пиридин-3-ил)метанол



[0853] Метил-6-(гидроксиметил)никотинат (2,0 г, 11,98 ммоль) и TBSCl (2,2 г, 14,37 ммоль) растворяли в дихлорметане (50 мл), и к полученному добавляли имидазол (2,44 г, 35,94 ммоль) при 0°C, затем смесь вводили в реакцию в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакционный раствор выливали в воду, экстрагировали с помощью дихлорметана. Органическую фазу высушивали с помощью безводного сульфата натрия, концентрировали, и подвергали колоночной хроматографии (петролейный эфир : этилацетат = 5:1) с получением бесцветной жидкости (3,5 г, неочищенный продукт). Бесцветную жидкость растворяли в безводном тетрагидрофуране (50 мл), и к полученному добавляли алюмогидрид лития (455 мг, 11,98 ммоль) при 0°C, затем смесь вводили в реакцию при комнатной температуре в течение 10 минут. В реакционный раствор последовательно добавляли 0,5 мл воды, 0,5 мл 15% водного раствора гидроксида натрия и 1,5 мл воды. Смесь перемешивали в течение 5 минут, фильтровали при пониженном давлении. Исходный раствор концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (3 г, неочищенный продукт) в виде светло-желтого масла, которое непосредственно применяли в следующей стадии. LC-MS: $[M+H]^+ = 254$.

[0854] Промежуточное соединение 171

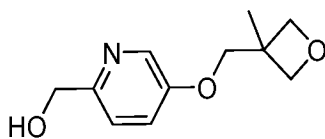
(5-(азетидин-1-илметил)пиридин-2-ил)метанол



[0855] (6-(((*трет*-Бутилдиметилсилил)окси)метил)пиридин-3-ил)метанол (0,5 г, 1,98 ммоль) и триэтиламин (1 г, 10 ммоль) растворяли в диэтиламине (20 мл), и к полученному добавляли по каплям MsCl (338 мг, 2,96 ммоль) при 0°C, затем смесь вводили в реакцию при комнатной температуре в течение 2 ч; затем к полученному добавляли азетидин (339 мг, 5,94 ммоль), и смесь вводили в реакцию при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционный раствор выливали в воду, экстрагировали с помощью дихлорметана. Органическую фазу высушивали с помощью безводного сульфата натрия и концентрировали с получением соединения (0,5 г, неочищенный продукт) в виде бледно-желтого масла. Соединение растворяли в дихлорметане (30 мл), и к полученному добавляли фторид тетрабутиламмония (893 мг, 3,42 ммоль), и смесь вводили в реакцию при 50°C в течение 5 ч. Реакционный раствор подвергали колоночной хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (0,53 г, неочищенный продукт) в виде бесцветного масла. LC-MS: $[M+H]^+ = 179$.

[0856] Промежуточное соединение 172

(5-((3-метилпиридин-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)метанол

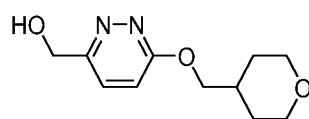


[0857] 5-Фторпиридин-2-карбальдегид (500 мг, 4 ммоль) и (3-метилпиридин-3-ил)метанол (1,12 г, 12 ммоль) растворяли в *N,N*-диметилформамиде (20 мл), и к полученному добавляли карбонат цезия (2,6 г, 8 ммоль), затем смесь вводили в реакцию при 100°C в течение 2 ч. 25 мл воды добавляли в реакционный раствор, и реакционный раствор экстрагировали с помощью этилацетата (20 мл $\times$ 3 раза). Органические фазы объединяли, высушивали, концентрировали и

разделяли посредством колоночной хроматографии с получением бесцветного масла. Бесцветное масло растворяли в смешанном растворе тетрагидрофурана (10 мл) и метаноле (10 мл), затем к полученному добавляли борогидрид натрия (200 мг, 5,31 ммоль), и смесь вводили в реакцию при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционный раствор непосредственно концентрировали, разделяли и очищали посредством хроматографической колонки с получением указанного в заголовке соединения (120 мг, 54,2%) в виде бесцветного масла. LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+ = 210$.

[0858] Промежуточное соединение 173

(6-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)пиридазин-3-ил)метанол

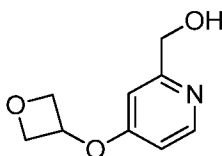


[0859] Метил-6-хлорпиридазин-3-карбоксилат (500 мг, 2,90 ммоль) и (тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метанол (1,01 г, 8,72 ммоль) растворяли в ацетонитриле (20 мл), и к полученному добавляли карбонат цезия (1,89 г, 5,8 ммоль), затем смесь вводили в реакцию при комнатной температуре в течение 3 ч. 25 мл воды добавляли в реакционный раствор, и реакционный раствор экстрагировали с помощью этилацетата (30 мл × 3 раза). Органические фазы объединяли, высушивали, концентрировали и разделяли посредством колоночной хроматографии с получением желтого масла. Желтое масло растворяли в смешанном растворе тетрагидрофурана (5 мл) и метаноле (5 мл), затем к полученному добавляли борогидрид натрия (140 мг, 3,69 ммоль), и смесь вводили в реакцию при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционный раствор непосредственно концентрировали, разделяли и очищали посредством

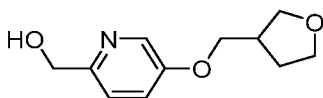
хроматографической колонки с получением указанного в заголовке соединения (97 мг, выход за две стадии 19%) в виде бесцветного масла. LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+ = 225$.

[0860] Промежуточное соединение 174

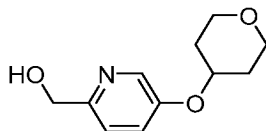
(4-(оксетан-3-илокси)пиридин-2-ил)метанол



[0861] Метил-4-хлорпиколонат (380 мг, 2,25 ммоль) и оксетан-3-ол (170 мг, 2,25 ммоль) растворяли в ацетонитриле (5 мл), и к полученному добавляли карбонат цезия (1,461 г, 4,50 ммоль), и смесь вводили в реакцию при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционный раствор выливали в воду, экстрагировали с помощью дихлорметана. Органическую фазу высушивали с помощью безводного сульфата натрия, концентрировали, и подвергали колоночной хроматографии (петролейный эфир : этилацетат = 5:1) с получением соединения в виде бесцветной жидкости. Бесцветную жидкость растворяли в безводном тетрагидрофуране (20 мл), и к полученному добавляли алюмогидрид лития (114 мг, 3,0 ммоль) при 0°C, затем смесь вводили в реакцию при комнатной температуре в течение 10 минут. 0,1 мл воды, 0,1 мл 15% водного раствора гидроксида натрия, и 0,3 мл воды последовательно добавляли в реакционный раствор. Смесь перемешивали в течение 5 минут, фильтровали при пониженном давлении. Исходный раствор концентрировали, очищали посредством препаративной тонкослойной хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (40 мг, 25%) в виде бледно-желтого масла. LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+ = 182$.

[0862] Промежуточное соединение 175**(5-((тетрагидрофуран-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)метанол**

[0863] 5-Фторпиридин-2-карбальдегид (380 мг, 3,1 ммоль), 3-тетрагидрофуранметанол (634 мг, 6,3 ммоль) и карбонат цезия (4,0 г, 12,6 ммоль) последовательно добавляли в 30 мл DMF, и смесь нагревали до 100°C в течение ночи. Смесь разбавляли с помощью воды, экстрагировали с помощью этилацетата, и органическую фазу концентрировали, и очищали посредством колоночной хроматографии (дихлорметан/метанол = 30/1). Получали желтое масло, которое растворяли в 5 мл тетрагидрофурана. К полученному добавляли 1 мл метанола и борогидрид натрия (72 мг, 1,9 ммоль), и после перемешивания в течение 15 минут к полученному добавляли дополнительное количество борогидрид натрия (72 мг, 1,9 ммоль). 5 мл метанола добавляли для гашения, затем органическую фазу концентрировали, и очищали посредством колоночной хроматографии (дихлорметан/метанол = 15/1) с получением указанного в заголовке соединения (110 мг, выход 57%) в виде бесцветного масла. LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+$ = 210.

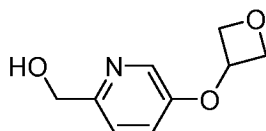
[0864] Промежуточное соединение 176**(5-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси)пиридин-2-ил)метанол**

[0865] 5-Фторпиридин-2-карбальдегид (330 мг, 2,6 ммоль), тетрагидро-2H-пиран-4-ол (809 мг, 7,9 ммоль) и карбонат цезия (1,7 г, 5,2 ммоль) последовательно добавляли в

DMF (15 мл), и смесь нагревали до 100°C и перемешивали в течение 1,5 ч. Реакционную смесь выливали в воду, экстрагировали три раза этилацетатом, и объединенную органическую фазу промывали три раза водой и промывали один раз с помощью насыщенного солевого раствора. Органическую фазу высушивали и концентрировали с получением неочищенного соединения, которое растворяли в тетрагидрофуране (4 мл) и метаноле (1 мл). К полученному добавляли борогидрид натрия (86 мг, 2,3 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционный раствор концентрировали и разделяли посредством препаративной тонкослойной хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (133 мг, выход за две стадии 24%) в виде бледно-желтого масла. LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+ = 210$.

[0866] Промежуточное соединение 177

(5-(оксетан-3-илокси)пиридин-2-ил)метанол

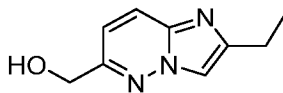


[0867] Метил-6-фторпиридин-3-карбоксилат (300 мг, 1,94 ммоль) и оксетан-3-ол (430 г, 5,8 ммоль) растворяли в ацетонитриле (30 мл), и к полученному добавляли карбонат цезия (1,26 г, 3,88 ммоль), затем смесь вводили в реакцию при комнатной температуре в течение 5 ч. 25 мл воды добавляли в реакционный раствор, и реакционный раствор экстрагировали с помощью этилацетата (30 мл × 3 раза). Органические фазы объединяли, высушивали, концентрировали и разделяли посредством колоночной хроматографии с получением желтого масла. Желтое масло растворяли в смешанном растворе тетрагидрофурана (5 мл) и метанола (5 мл), затем к полученному добавляли

борогидрид натрия (43 мг, 1,15 ммоль), и смесь вводили в реакцию при 50°C в течение 16 ч. Реакционный раствор непосредственно концентрировали, разделяли и очищали посредством хроматографической колонки с получением указанного в заголовке соединения (61 мг, выход за две стадии 17,5%) в виде бесцветного масла. LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+ = 182$.

[0868] Промежуточное соединение 178

(2-этилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)метанол

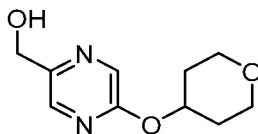


[0869] Метил-6-аминопиридазин-3-карбоксилат (153 мг, 1,0 ммоль), 1-бромбутан-2-он (222 мг, 1,2 ммоль) добавляли в DMF (10 мл), и систему нагревали до 90°C и перемешивали в течение 4 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, затем дихлорметан (50 мл) и воду (40 мл) добавляли для экстрагирования. Органическую фазу подвергали тонкослойной хроматографии (дихлорметан/метанол = 20/1) с получением соединения в виде твердого вещества, и соединение в виде твердого вещества добавляли в смешанный раствор тетрагидрофурана (10 мл) и метанола (2,5 мл). К полученному добавляли борогидрид натрия (55,4 мг, 1,46 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционный раствор концентрировали и разделяли посредством тонкослойной хроматографии (дихлорметан/метанол = 20/1) с получением указанного в заголовке соединения (50,0 мг, выход за две стадии 28%). LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+ = 178,1$.

[0870] Промежуточное соединение 179

(5-((тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)окси)пирозин-2-ил)метанол

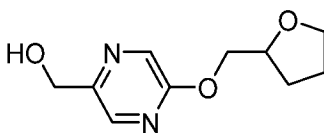
208



[0871] Метил-6-хлорпиридазин-3-карбоксилат (400 мг, 2,33 ммоль) и тетрагидро-2*H*-пиран-4-ол (711 мг, 6,98 ммоль) растворяли в ацетонитриле (30 мл), и к полученному добавляли карбонат цезия (1,5 г, 4,66 ммоль), затем смесь вводили в реакцию при комнатной температуре в течение 16 ч. 25 мл воды добавляли в реакционный раствор, и реакционный раствор экстрагировали с помощью этилацетата (30 мл × 3 раза). Органические фазы объединяли, высушивали, концентрировали и разделяли посредством хроматографической колонки с получением желтого масла. Желтое масло растворяли в смешанном растворе тетрагидрофурана (5 мл) и метанола (5 мл), затем к полученному добавляли борогидрид натрия (60 мг, 1,56 ммоль), и смесь вводили в реакцию при 50°C в течение 24 ч. Реакционный раствор непосредственно концентрировали, разделяли и очищали посредством хроматографической колонки с получением указанного в заголовке соединения (60 мг, выход за две стадии 12,2%) в виде белого твердого вещества. LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+ = 211$.

[0872] Промежуточное соединение 180

(5-((тетрагидрофуран-2-ил)метокси)пиразин-2-ил)метанол

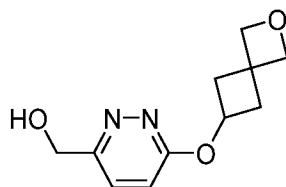


[0873] Метил-5-хлорпиразин-2-карбоксилат (600 мг, 3,5 ммоль), тетрагидросахарный спирт (711 мг, 7,0 ммоль) и карбонат цезия (4,5 г, 13,9 ммоль) последовательно добавляли в 20 мл ацетонитрила, и затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. 30 мл воды добавляли для растворения карбоната цезия, и

органический растворитель удаляли. Большое количество твердого вещества осаждали, и твердое вещество фильтровали и высушивали с получением указанного в заголовке соединения (600 мг) в виде желтого твердого вещества. Отбирали 300 мг указанного в заголовке соединения и растворяли в 5 мл тетрагидрофурана. К полученному добавляли 1 мл метанола и борогидрида натрия (48 мг, 2,6 ммоль), и после перемешивания в течение 15 минут к полученному добавляли дополнительное количество борогидрида натрия (48 мг, 2,6 ммоль). К полученному добавляли 5 мл метанола для гашения, затем органическую фазу концентрировали, и очищали посредством колоночной хроматографии (дихлорметан/метанол = 15/1) с получением указанного в заголовке соединения (180 мг, выход за две стадии 49%) в виде бесцветного масла. LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+ = 211$.

[0874] Промежуточное соединение 181

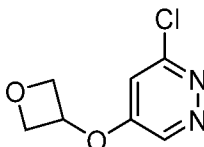
(6-((2-оксаспиро[3,3]гепт-6-ил)окси)пиридазин-3-ил)метанол



[0875] Метил-6-хлорпиридазин-3-карбоксилат (300 мг, 1,74 ммоль) и 2-оксаспиро[3,3]гептан-6-ол (200 мг, 1,74 ммоль) растворяли в ацетонитриле (10 мл), и к полученному добавляли карбонат цезия (1,13 г, 3,48 ммоль), затем смесь вводили в реакцию в течение ночи при комнатной температуре. 20 мл воды добавляли в реакционный раствор, и реакционный раствор экстрагировали с помощью этилацетата (20 мл × 3 раза). Органические фазы объединяли, высушивали, концентрировали и разделяли посредством колоночной хроматографии с получением неочищенного

продукта в виде желтого масла. Неочищенный продукт растворяли в смешанном растворе тетрагидрофурана (10 мл) и метанола (10 мл), затем к полученному добавляли борогидрид натрия (96 мг, 2,52 ммоль), и смесь вводили в реакцию при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционный раствор непосредственно концентрировали, разделяли и очищали посредством хроматографической колонки с получением указанного в заголовке соединения (48 мг, выход за две стадии 13%) в виде белого твердого вещества. LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+ = 223$.

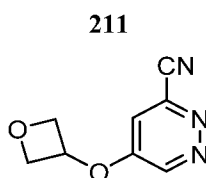
[0876] Промежуточное соединение 182 3-хлор-5-(оксетан-3-илокси)пиридазин



[0877] 3-Оксетанол CAS: 7748-36-9 (550 мг, 6,7 ммоль) растворяли в 20 мл тетрагидрофурана, затем смесь охлаждали до 0°C. К полученному добавляли гидрид натрия (295 мг, 7 ммоль), и смесь перемешивали в течение 15 минут. К полученному добавляли 3,5-дихлорпиридазин CAS: 1837-55-4 (1 г, 6,7 ммоль), и смесь подогрели до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. Реакционный раствор гасили с помощью воды, экстрагировали с помощью этилацетата, высушивали и концентрировали с получением неочищенного продукта указанного в заголовке соединения (800 мг, 64%) в виде белого твердого вещества. LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+ = 187$.

[0878] Промежуточное соединение 183

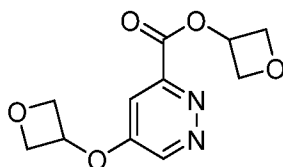
5-(оксетан-3-илокси)пиридазин-3-карбонитрил



[0879] 3-Хлор-5-(оксетан-3-илокси)пиридазин (700 мг, 3,8 ммоль), цианид цинка (308 мг, 2,6 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (103 мг, 0,11 ммоль) и DPPF (125 г, 0,22 ммоль) последовательно добавляли в 20 мл DMF, и смесь нагревали до температуры образования флегмы в течение ночи в защитной атмосфере аргона. Реакционный раствор концентрировали и подвергали колоночной хроматографии (дихлорметан : метанол = 100:1) с получением указанного в заголовке соединения (1,5 г, 100%) в виде черного твердого вещества. LC-MS: масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+ = 178$.

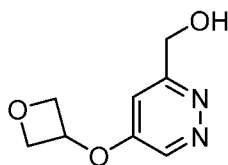
[0880] Промежуточное соединение 184

оксетан-3-ил-5-(оксетан-3-илокси)пиридазин-3-карбоксилат

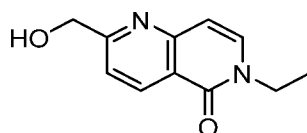


[0881] 5-(Оксетан-3-илокси)пиридазин-3-карбонитрил (600 мг, 3,4 ммоль) растворяли в 5 мл 3-оксетанола, и к полученному добавляли карбонат цезия (1 г, 10 ммоль), и затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 дней. Реакционный раствор выливали в воду, экстрагировали с помощью этилацетата, и органическую фазу высушивали и концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной TLC (дихлорметан/метанол = 20/1) с получением указанного в заголовке соединения (150 мг, 22%) в виде белого твердого вещества. LC-MS: масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+ = 253$.

[0882] Промежуточное соединение 185

(5-(оксетан-3-илокси)пиридазин-3-ил)метанол

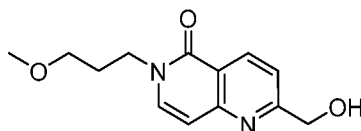
[0883] Оксетан-3-ил-5-(оксетан-3-илокси)пиридазин-3-карбоксилат (150 мг, 0,7 моль) растворяли в 5 мл тетрагидрофурана. К полученному добавляли 1 мл метанола, и к полученному добавляли борогидрид натрия (54 мг, 1,4 ммоль), затем смесь перемешивали в течение 30 минут. 10 мл метанола добавляли для гашения, и органическую фазу концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной TLC (дихлорметан/метанол = 10/1) с получением указанного в заголовке соединения (30 мг, 24%) в виде желтого масла. LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+ = 183$.

[0884] Промежуточное соединение 186**6-этил-2-(гидроксиметил)-1,6-нафтиридин-5(6H)-он**

[0885] Метил-5-оксо-5,6-дигидро-1,6-нафтиридин-2-карбоксилат (150 мг, 0,735 ммоль), гидрид натрия (60%) (45 мг, 1,1 ммоль) и йодэтан (1,15 г, 7,35 ммоль) растворяли в DMF (6,0 мл). После завершения добавления смесь перемешивали, и проводили реакцию при комнатной температуре в течение 3 ч. После завершения реакции воду (20 мл) добавляли в реакционную систему, и затем смесь экстрагировали с помощью этилацетата (40 мл $\times$ 2 раза); органические фазы объединяли и затем промывали с помощью насыщенного солевого раствора (30 мл $\times$ 1 раз). Органическую фазу

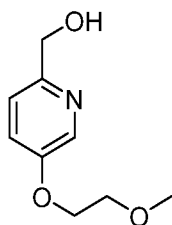
высушивали, концентрировали и растворяли с помощью борогидрида натрия (130 мг, 3,5 ммоль) в смешанном растворе тетрагидрофурана и метанола (тетрагидрофуран : метанол = 4:1) (10 мл). После завершения добавления смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После завершения реакции реакционный раствор разделяли посредством хроматографической колонки с получением 53 мг стандартного соединения с выходом 40,2%. LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+ = 205,12$.

[0886] **Промежуточное соединение 187**



[0887] Начиная с исходных материалов метил-5-оксо-5,6-дигидро-1,6-нафтиридин-2-карбоксилата (100 мг, 0,49 ммоль) и 3-бромпропилметилового эфира (380 мг, 2,48 ммоль), экспериментальная процедура была такой же, как для **промежуточного соединения 133** с получением 40 мг указанного в заголовке соединения, LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+ = 249$.

[0888] **Промежуточное соединение 188 (5-(2-метоксиэтокси)пиридин-2-ил)метанол**

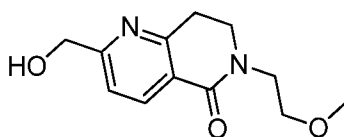


[0889] Метил-5-гидроксипиколинат (1 г, 6,54 ммоль) и 2-метоксиэтанол (1 г, 13,16 ммоль) растворяли в сухом тетрагидрофуране (30 мл), затем к полученному добавляли трифенилфосфин (5,14 г, 19,62 ммоль) и диизопропилазодикарбоксилат

(3,96 г, 19,62 ммоль), и смесь вводили в реакцию при комнатной температуре в течение ночи. Реакционный раствор смешивали с силикагелем, очищали посредством хроматографической колонки. Фильтрат выпаривали до сухого состояния путем ротационного выпаривания с получением соединения в виде твердого вещества, которое растворяли в тетрагидрофуране (20 мл), и затем добавляли борогидрид натрия (180 мг, 4,74 ммоль) для введения в реакцию при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционный раствор добавляли в метанол для гашения и разделяли посредством хроматографической колонки с получением 180 мг указанного в заголовке соединения с выходом за две стадии 15%. LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+ = 184$.

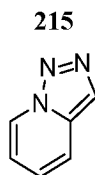
[0890] Промежуточное соединение 187

2-(гидроксиметил)-6-(2-метоксиэтил)-7,8-дигидро-1,6-нафтиридин-5(6H)-он



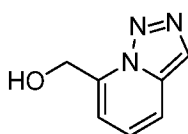
[0891] (6-(2-Метоксиэтил)-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафталин-2-ил)метанол (800 мг, 3,6 ммоль) растворяли в THF/H₂O (2,5/1,35 мл). К полученному последовательно добавляли бикарбонат натрия (3,027 г, 36 ммоль) и йод (6,685 г, 27 ммоль), с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение ночи. TLC (дихлорметан:метанол = 20:1) демонстрировала завершение реакции исходных материалов. Смесь нейтрализовали с помощью тиосульфата натрия до обесцвечивания, экстрагировали с помощью дихлорметана, и очищали посредством колоночной хроматографии с получением 85 мг указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла с выходом 10%. LC-MS: $[M+H]^+ = 237$.

[0892] Промежуточное соединение 188 [1,2,3]триазоло[1,5-а]пиридин



[0893] Пиридин-2-карбальдегид (2,0 г, 18,7 ммоль) добавляли в метанол, затем к полученному добавляли гидразид *n*-толуолсульфонила (3,48 г, 18,7 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. Реакционный раствор охлаждали до 0°C, фильтровали, и осадок на фильтре промывали с помощью небольшого количества метанола. Твердое вещество высушивали с получением твердого продукта, который добавляли в морфолин (30 мл), и смесь перемешивали и проводили реакцию при 100°C в течение 3 ч. Реакционный раствор выливали в воду, экстрагировали с помощью этилацетата, и органическую фазу концентрировали, и подвергали колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат = 1/1) с получением желтого масла (900 мг, выход за две стадии 40%). LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+ = 120$.

[0894] Промежуточное соединение 189 [1,2,3]триазоло[1,5-*a*]пиридин-7-метанол

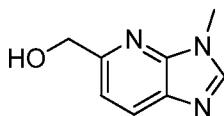


[0895] Диизопропиламин (383 мг, 3,78 ммоль) добавляли в тетрагидрофуран (5 мл), смесь охлаждали до -78°C, и к полученному добавляли по каплям *n*-бутиллитий (1,2 мл, 3,02 ммоль), и смесь вводили в реакцию при 0°C в течение 20 минут, и затем охлаждали до -78°C. К полученному добавляли по каплям раствор [1,2,3]триазоло[1,5-*a*]пиридина (300 мг, 2,52 ммоль) в тетрагидрофуране, и смесь перемешивали при -78°C в течение 20 минут, и затем к полученному добавляли DMF (0,5 мл), и смесь перемешивали в течение 20 минут. Реакционный раствор выливали в воду, экстрагировали с помощью

этилацетата, и органическую фазу концентрировали и подвергали колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат = 1/1) с получением продукта (230 мг, 62%). Продукт добавляли в метанол (5 мл), и затем к полученному добавляли борогидрид натрия (119 мг, 3,13 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционный раствор выливали в воду, экстрагировали с помощью этилацетата, и органическую фазу концентрировали и подвергали колоночной хроматографии (дихлорметан/метанол = 30/1) с получением указанного в заголовке соединения (120 мг, 52%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,27 (s, 1H), 7,92-7,89 (m, 1H), 7,48-7,44 (m, 1H), 7,21-7,19 (m, 1H), 5,92-5,89 (m, 1H), 5,06-5,05 (m, 2H).

[0896] Промежуточное соединение 190

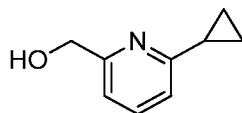
(3-метил-3*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридин-5-ил)метанол



[0897] Исходные материалы хлорид-5-хлор-3-метил-3*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридин (200 мг, 1,2 ммоль), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия (88 мг, 0,12 ммоль) и триэтиламин (364 мг, 3,6 ммоль) последовательно добавляли в метанол (5 мл). Затем смесь вводили в реакцию в течение ночи в атмосфере монооксида углерода при 5 МПа при 120°C. Реакционный раствор концентрировали и разделяли посредством колоночной хроматографии с получением красного твердого вещества (180 мг). Красного твердое вещество и алюмогидрид лития (107 мг, 2,82 ммоль) последовательно добавляли в тетрагидрофуран (5 мл) при 0°C. Смесь вводили в реакцию при комнатной температуре в течение 12 ч. Реакционный раствор дополняли водой для гашения реакции, концентрировали и разделяли посредством колоночной хроматографии с

получением желтого твердого вещества (100 мг, 65,3%) в качестве продукта. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,06-8,01 (m, 2H), 7,20 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 4,89 (s, 2H), 3,92 (s, 3H). LC-MS: масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+ = 164$.

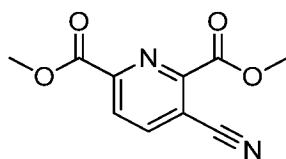
[0898] Промежуточное соединение 191 (6-циклопропилпиридин-2-ил)метанол



[0899] Соединение (метил-6-циклопропилпиридин-2-ил)карбоксилат (1,81 г, 10,2 ммоль) растворяли в 20 мл метанола, и смесь охлаждали до 0-5°C на ледяной бане в защитной атмосфере азота. Борогидрид натрия (1,15 г, 30,6 ммоль) медленно добавляли в реакционный раствор, и после добавления смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Реакционный раствор дополняли с помощью 1,0 мл воды, перемешивали в течение 1 ч, концентрировали и разделяли посредством колоночной хроматографии с получением бесцветного масла (1,10 г, 72%). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7,631-7,593 (m, 1H), 7,203-7,184 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,104-7,084 (d, $J = 8$ Гц, 1H), 5,284-5,256 (m, 1H), 4,464-4,450 (d, $J = 5,6$ Гц, 2H), 2,060-2,028 (m, 1H), 0,916-0,862 (m, 4H). LC-MS: масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+ = 150$.

[0900] Промежуточное соединение 192

диметил-3-цианопиридин-1,6-дикарбоксилат

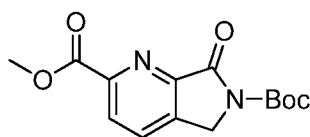


[0901] Исходные материалы 2,6-дихлорникотинитрил (17,0 г, 98,7 ммоль),

хлорид-[1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия (7,2 г, 9,87 ммоль) и триэтиламин (29,9 г, 296,1 ммоль) последовательно добавляли в метанол (150 мл). Затем реакцию проводили в течение ночи в атмосфере монооксида углерода при 5 МПа при 80°C. Реакционную смесь объединяли с N0036-78 для обработки. Реакционный раствор фильтровали при пониженном давлении, концентрировали и разделяли посредством колоночной хроматографии (дихлорметан/метанол = 300:1) с получением белого твердого вещества (2,16 г, 10,0%) в качестве продукта. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,39(d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 8,33 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 4,10 (s, 3H), 4,07 (s, 3H). LC-MS: масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+ = 221$.

[0902] Промежуточное соединение 193

6-трет-бутил-2-метил-7-оксо-5H-пирроло[3,4-b]пиридин-2,6(7H)-дикарбоксилат

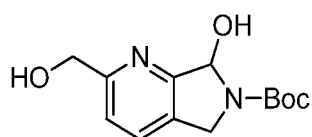


[0903] Исходные материалы диметил-3-цианопиридин-1,6-дикарбоксилат (2,5 г, 11,4 ммоль) и никель Ренея (1,4 г, 22,8 ммоль) последовательно добавляли в метанол (300 мл). Затем реакцию проводили в атмосфере водорода при 50 фунтах/кв.дюйм при 40°C в течение 8 ч. Реакционный раствор концентрировали с получением серого твердого вещества, и серое твердое вещество и 4-диметиламинопиридин (124 мг, 1,02 ммоль) последовательно добавляли в дихлорметан (10 мл). Затем к полученному добавляли исходный материал ди-трет-бутилдикарбонат (2,2 г, 10,2 ммоль), и реакцию проводили при 50°C в течение 30 минут. Реакционный раствор концентрировали и разделяли посредством колоночной хроматографии с получением красноватого-коричневого твердого вещества (1,25 г, 63,0%) в качестве продукта. ^1H

ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,36(d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 8,03 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 4,85 (s, 2H), 4,04 (s, 3H), 1,62 (s, 9H). LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+ = 293$.

[0904] Промежуточное соединение 194

трет-бутил-7-гидрокси-2-(гидроксиметил)-5H-пирроло[3,4-b]пиридин-6(7H)-карбоксилат



[0905] При 0°C исходный материал

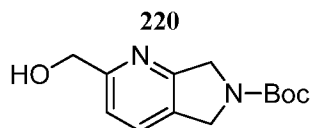
6-трет-бутил-2-метил-7-оксо-5H-пирроло[3,4-b]пиридин-2,6(7H)-дикарбоксилат

(900 мг, 3,1 ммоль) добавляли в тетрагидрофуран (10 мл). Затем в защитной атмосфере азота исходный материал алюмогидрид диизобутила (растворенный в тетрагидрофуране, 6,2 мл, 6,2 ммоль, 1 М) добавляли по каплям в раствор. Через 2 ч проведения реакции к полученному добавляли дополнительное количество исходного материала алюмогидрида диизобутила (6,2 мл, 6,2 ммоль, 1 М). Смесь вводили в реакцию при комнатной температуре в течение 3 ч. Воду (10 мл) добавляли по каплям в реакционный раствор для гашения избытка алюмогидрида диизобутила, и смесь фильтровали и концентрировали и разделяли посредством колоночной хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (320 мг, 37,6%) в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,63(d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,31 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 4,83 (s, 2H), 4,68-4,61 (m, 2H), 3,70 (s, 1H), 1,59 (s, 9H). LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+ = 267$.

[0906] Промежуточное соединение 195

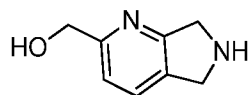
трет-бутил-2-(гидроксиметил)-5H-пирроло[3,4-b]пиридин-6(7H)-карбоксилат



[0907] Исходные

материалы

трет-бутил-7-гидрокси-2-(гидроксиметил)-5*H*-пирроло[3,4-*b*]пиридин-6(7*H*)-карбоксилат (320 мг, 1,2 ммоль) и цианоборгидрид натрия (83,2 мг, 1,32 ммоль) последовательно добавляли в уксусную кислоту (5 мл). Смесь вводили в реакцию при комнатной температуре в течение 1 ч. Уксусную кислоту выпаривали до сухого состояния путем ротационного выпаривания при низкой температуре, и остаток растворяли с помощью раствора дихлорметана/метанола = 10:1. pH смеси регулировали до приблизительно 9 с помощью насыщенного раствора карбоната натрия, и смесь экстрагировали с помощью смеси дихлорметана/метанола = 10:1. Органическую фазу собирали, высушивали с помощью безводного сульфата натрия, концентрировали и разделяли посредством колоночной хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (190 мг, 63,3%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,60-7,53(m, 1H), 7,15 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 4,78-4,77 (m, 2H), 4,71-4,67 (m, 4H), 1,50 (s, 9H). LC-MS: масса/заряд [M+H]⁺ = 251.

[0908] Промежуточное соединение 196(6,7-дигидро-5*H*-пирроло[3,4-*b*]пиридин-2-ил)метанол

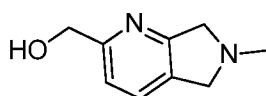
[0909] *трет*-Бутил-2-(гидроксиметил)-5*H*-пирроло[3,4-*b*]пиридин-6(7*H*)-карбоксилат (300 мг, 1,2 ммоль) растворяли в дихлорметане (2 мл), и к полученному добавляли трифторуксусную кислоту (1 мл), и смесь вводили в реакцию при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционный раствор непосредственно концентрировали,

растворяли в метаноле, дополняли ионообменной смолой и перемешивали в течение 30 минут, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (180 мг, неочищенный продукт) в виде коричневого твердого вещества.

LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+ = 151$.

[0910] Промежуточное соединение 197

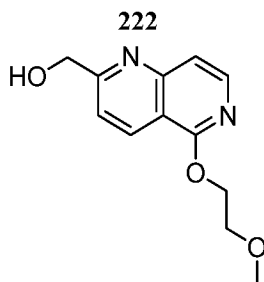
(6-метил-6,7-дигидро-5H-пирроло[3,4-b]пиридин-2-ил)метанол



[0911] (6,7-Дигидро-5H-пирроло[3,4-b]пиридин-2-ил)метанол (150 мг, 1 ммоль, неочищенный продукт) растворяли в дихлорметане (3 мл), и добавляли 1 каплю уксусной кислоты, и затем к полученному добавляли водный раствор формальдегида (0,5 мл), и смесь вводили в реакцию при комнатной температуре в течение 30 минут; к полученному добавляли триацетоксиборгидрид натрия (636 мг, 3 ммоль), и смесь вводили в реакцию при комнатной температуре в течение ночи. Реакционный раствор концентрировали, растворяли в метаноле, концентрировали и разделяли посредством колоночной хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (80 мг, 30%) в виде коричневого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 & CD_3OD) δ 7,63 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,37 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 4,71 (s, 2H), 4,01-3,99 (m, 4H), 2,66 (s, 3H).

[0912] Промежуточное соединение 198

(5-(2-метоксиэтокси)-1,6-нафтиридин-2-ил)метанол

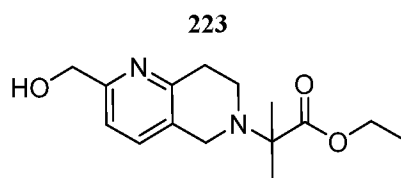


[0913] Метил-5-оксо-5,6-дигидро-1,6-нафтиридин-2-карбоксилат (200 мг, 1,0 ммоль) растворяли в оксихлориде фосфора (3,0 мл), и температуру системы поднимали до 80°C, и смесь перемешивали, и проводили реакцию в течение 4 ч. После завершения реакции систему охлаждали до комнатной температуры. Затем монометиловый эфир этиленгликоля (30,0 мл) добавляли в систему, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч. После завершения реакции pH реакционной системы доводили до 8-9 с помощью насыщенного раствора бикарбоната натрия. Воду (20 мл) добавляли в реакционную систему с последующим экстрагированием с помощью этилацетата (40 мл × 2 раза); органические фазы объединяли и затем промывали с помощью насыщенного солевого раствора (30 мл × 1 раз). Органическую фазу высушивали, концентрировали и растворяли с помощью борогидрида натрия (433 мг, 11,4 ммоль) в смешанном растворе тетрагидрофурана и метанола (тетрагидрофуран : метанол = 4:1) (20 мл). После завершения добавления смесь перемешивали, и проводили реакцию при комнатной температуре в течение 2,0 ч. После завершения реакции реакционный раствор разделяли посредством колоночной хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (105,0 мг, 19,6%). LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+ = 235,10$.

[0914] Промежуточное соединение 199

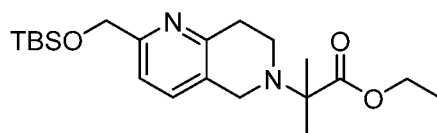
этил-2-(2-(гидроксиметил)-7,8-дигидро-1,6-нафтиридин-6(5H)-ил)-2-метилпропано

ат



[0915] (5,6,7,8-Тетрагидро-1,6-нафтиридин-2-ил)метанол (1 г, 6,1 ммоль), этил 2-бромизобутират (CAS: 600-00-0, 2 г, 12 ммоль) и карбонат калия (2,5 г, 218 ммоль) растворяли в 10 мл ацетонитрила, затем смесь нагревали до 80°C и перемешивали в течение ночи. Твердое вещество фильтровали, затем реакционный раствор концентрировали и очищали посредством препаративной пластины (дихлорметан : метанол = 10: 1) с получением указанного в заголовке соединения (1 г, 59%) в виде бесцветной жидкости. LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+ = 279$.

[0916] Промежуточное соединение 200
этил-2-(2-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-7,8-дигидро-1,6-нафтиридин-6(5*H*)-ил)-2-метилпропаноат



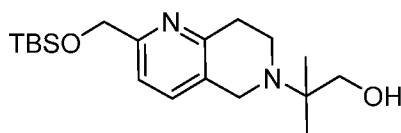
[0917] Этил-2-(2-(гидроксиметил)-7,8-дигидро-1,6-нафтиридин-6(5*H*)-ил)-2-метилпропаноат (1 г, 4 ммоль) и имидазол (900 мг, 6 ммоль) растворяли в 10 мл дихлорметана, затем смесь охлаждали до 0°C. К полученному добавляли TBSCl (1 г, 15 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Твердое вещество фильтровали, затем реакционный раствор концентрировали и очищали посредством колоночной хроматографии (петролейный эфир : этилацетат = 30: 1) с получением указанного в заголовке соединения (400 мг, 28%) в виде желтой жидкости. LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+ = 393$.

[0918] Промежуточное

соединение

201

2-(2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-7,8-дигидро-1,6-нафтиридин-6(5H)-ил)-2-метилпропан-1-ол



[0919] Этил

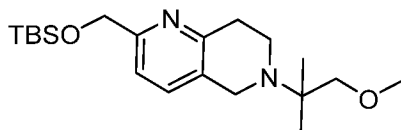
2-(2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-7,8-дигидро-1,6-нафтиридин-6(5H)-ил)-2-метилпропаноат (400 мг, 1 ммоль) растворяли в 10 мл тетрагидрофурана, затем смесь охлаждали до 0°C, добавляли алюмогидрид лития (80 мг, 2 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Декагидрат сульфата натрия добавляли для гашения. Твердое вещество фильтровали, и реакционный раствор концентрировали и очищали посредством препаративной пластины (дихлорметан : метанол = 10: 1) с получением указанного в заголовке соединения (300 мг, 90%) в виде бесцветной жидкости. LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+ = 351$.

[0920] Промежуточное

соединение

202

2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-6-(1-метокси-2-метилпропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин



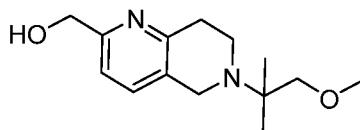
[0921] 2-(2-(((трет-Бутилдиметилсилил)окси)метил)-7,8-дигидро-1,6-нафтиридин-6(5H)-ил)-2-метилпропан-1-ол (300 мг, 0,8 ммоль) растворяли в 10 мл тетрагидрофурана, затем смесь охлаждали до 0°C, добавляли литиево-натриевый гидрид (40 мг, 1 ммоль) и

перемешивали в течение 30 минут. К полученному добавляли 0,5 мл йодметана, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Твердое вещество фильтровали, реакционный раствор концентрировали и очищали посредством препаративной пластины (дихлорметан : метанол = 10: 1) с получением указанного в заголовке соединения (300 мг, 100 %) в виде бесцветной жидкости. LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+ = 365$.

[0922] Промежуточное соединение 203

(6-(1-метокси-2-метилпропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин-2-ил)метано

л

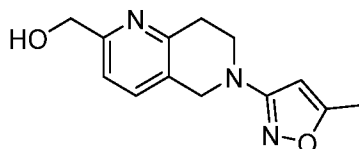


[0923] 2-(((*tert*-Бутилдиметилсилил)окси)метил)-6-(1-метокси-2-метилпропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин (300 мг, 0,8 ммоль) растворяли в 5 мл тетрагидрофурана, затем к полученному добавляли 1 М раствора фторида тетрабутила аммония в тетрагидрофуране (5 мл), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционный раствор концентрировали и очищали посредством препаративной пластины (дихлорметан : метанол = 10: 1) с получением указанного в заголовке соединения (200 мг, 95 %) в виде бесцветной жидкости. LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+ = 251$.

[0924] Промежуточное соединение 204

(6-(5-метилизоксазол-3-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин-2-ил)метанол

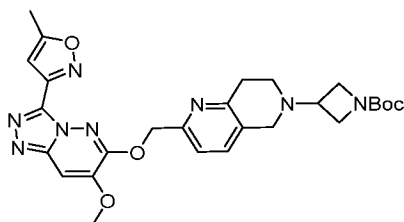
226



[0925] 3-Бром-5-метилизотиазол (CAS: 25741-97-3, 330 мг, 2 ммоль) и метилтрифторметансульфонат (1 мл) нагревали до 80°C, и смесь перемешивали в течение 1 ч, охлаждали, концентрировали и растворяли в метаноле, дополняли (5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин-2-ил)метанолом (330 мг, 2 ммоль), перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем реакционный раствор концентрировали, затем к полученному добавляли DMF добавляли для растворения и к полученному добавляли трифенилфосфин (500 мг, 2 ммоль), затем смесь нагревали до 120°C в течение ночи в защитной атмосфере аргона. К полученному добавляли воду, и смесь экстрагировали с помощью дихлорметана, концентрировали и очищали посредством препаративной пластины (дихлорметан : метанол = 10: 1 затем этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (100 мг, 20%) в виде желтого масла. LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+ = 246$.

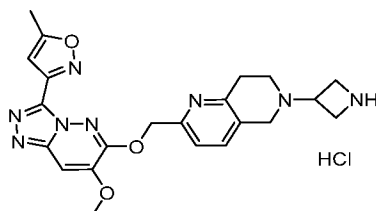
[0926] Промежуточное соединение 205

трет-бутил-3-(2-((((7-метокси-3-(5-метилизоксазол-3-ил)-[1,2,4]триазоло[4,3-b]пир
идазин-6-ил)окси)метил)-7,8-дигидро-1,6-нафтиридин-6(5H)-ил)азетидин-1-карбок
силат



[0927] 3-(7-Метокси-6-(((5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтопиридин-2-ил)метокси)-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазин-3-ил)-5-метилизоксазол (300 мг, 0,7 ммоль) и 1-(*трет*-бутоксикарбонил)-3-азетидион (CAS: 398489-26-4, 171 мг, 1 ммоль) растворяли в 10 мл метанола, затем к полученному добавляли цианоборгидрид натрия (200 мг, 3 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. К полученному добавляли воду, и смесь экстрагировали с помощью дихлорметана, разделяли, концентрировали и очищали посредством препаративной пластины (дихлорметан : метанол = 10: 1) с получением указанного в заголовке соединения (300 мг, 78%) в виде белого твердого вещества. LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+ = 549$.

[0928] Промежуточное соединение 206 гидрохлорид
3-(6-(((6-(азетидин-3-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин-2-ил)метокси)-7-метокс
и-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазин-3-ил)-5-метилизоксазола



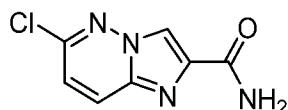
[0929] *трет*-Бутил-3-(2-((((7-метокси-3-(5-метилизоксазол-3-ил)-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазин-6-ил)окси)метил)-7,8-дигидро-1,6-нафтиридин-6(5*H*)-ил)азетидин-1-карбоксилат (300 мг, 0,6 ммоль) растворяли в 10 мл дихлорметана, затем к полученному добавляли 10 мл раствора гидрохлорида в этилацетате, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Реакционный раствор концентрировали, растворяли в метаноле, нейтрализовали путем добавления бикарбоната натрия в виде твердого вещества, фильтровали, и органическую фазу концентрировали с получением

указанного в заголовке соединения (300 мг, 100%) в виде белого твердого вещества.

LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+ = 449$.

[0930] Промежуточное соединение 207

6-хлоримидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-карбоксамида



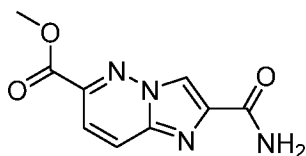
[0931] В защитной атмосфере азота

метил-6-хлоримидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-карбоксилат (2,0 г, 9,45 ммоль)

диспергировали в ацетонитриле (30 мл) при 40°C, и к полученному добавляли аммиачную воду (100 мл), и реакционный раствор перемешивали в течение 2 ч. После завершения реакции реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, фильтровали, и твердое вещество высушивали с получением указанного в заголовке продукта (1,6 г, белое твердое вещество) с выходом 86%. LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+ = 197$.

[0932] Промежуточное соединение 208

метил-2-карбамоилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-карбоксилат



[0933] В автоклаве 6-хлоримидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-карбоксамида (937 мг, 4,8 ммоль)

диспергировали в метаноле (30 мл). К полученному добавляли дихлорид [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия (936 мг, 1,15 ммоль) и триэтиламина

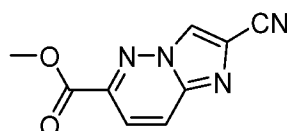
(9 мл), и реакционный раствор вводили в реакцию при 80°C в течение 16 ч в атмосфере монооксида углерода при 3 МПа. После завершения реакции температуру понижали до комнатной температуры, и реакционный раствор фильтровали. Фильтрат концентрировали, и остаток очищали посредством колоночной хроматографии (дихлорметан/метанол = 10/1) с получением указанного в заголовке продукта (1 г, коричневое твердое вещество) с выходом 99%. LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+ = 221$.

[0934] Промежуточное

соединение

209

метил-2-цианоимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-карбоксилат



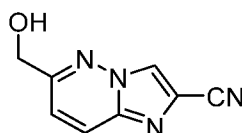
[0935] В защитной атмосфере азота при комнатной температуре метил-2-хлоримидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-карбоксилат (1 г, 4,55 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (20 мл), затем к полученному добавляли триэтиламин (920 мг, 9,10 ммоль) и трифторуксусный ангидрид (3,81 г, 18,20 ммоль). Реакционный раствор перемешивали в течение 2 ч. После завершения реакции реакционный раствор концентрировали, и остаток очищали посредством колоночной хроматографии (дихлорметан/метанол = 10/1) с получением указанного в заголовке продукта (645 мг, белое твердое вещество) с выходом 70%. LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+ = 203$.

[0936] Промежуточное

соединение

210

6-(гидроксиметил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-карбонитрил



230

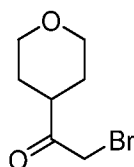
[0937] В защитной атмосфере азота при 30°C метил-2-цианоимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-карбоксилат (550 мг, 2,72 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (15 мл). К полученному добавляли безводный хлорид кальция (604 мг, 5,45 ммоль) и борогидрид натрия (206 мг, 5,45 ммоль), и реакционный раствор перемешивали в течение 2 ч. После завершения реакции реакционный раствор охлаждали и концентрировали, и остаток очищали посредством колоночной хроматографии (дихлорметан/метанол = 10/1) с получением указанного в заголовке продукта (350 мг, белое твердое вещество) с выходом 73%. LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+$ = 175.

[0938] Промежуточное

соединение

211

2-бром-1-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)этан-1-он



[0939] 1-(Тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)этан-1-он помещали в безводный метанол (5 мл), и смесь охлаждали до 0°C. Жидкий бром (0,4 мл) добавляли по каплям в реакционный раствор при 0°C, температуру смеси поддерживали на уровне 0°C в течение 45 минут, и затем нагревали до комнатной температуры, и проводили реакцию в течение 45 минут. Затем концентрированную серную кислоту (2,7 мл) добавляли в реакционный раствор, и реакцию проводили при комнатной температуре в течение ночи. Насыщенный водный раствор бисульфита натрия (5 мл) добавляли в реакционный раствор, затем к полученному добавляли этилацетат (200 мл). Этилацетат промывали три раза водой и затем высушивали с помощью безводного сульфата натрия, и затем выпаривали до

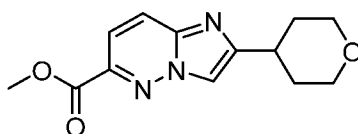
сухого состояния путем ротационного выпаривания с получением указанного в заголовке соединения (677 мг, 41,9%) в виде желтого масла. LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+ = 208$.

[0940] Промежуточное

соединение

212

метил-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-карбоксилат



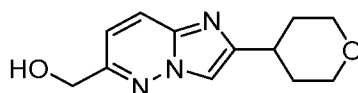
[0941] 2-Бром-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этан-1-он (677 мг, 3,27 ммоль) и метил-6-аминопиридазин-3-карбоксилат (500 мг, 3,27 ммоль) помещали в диметилвый эфир этиленгликоля (10 мл), и смесь вводили в реакцию при 90°C в течение 2 ч. Реакционный раствор непосредственно подвергали тонкослойной хроматографии (дихлорметан/безводный метанол = 20/1) с получением указанного в заголовке соединения (430 мг, 50,4%) в виде желтого твердого вещества. LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+ = 262$.

[0942] Промежуточное

соединение

213

(2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)метанол



[0943] Экспериментальная процедура была такой же, как для (2-(оксетан-3-ил)-2H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)метанола с применением исходного материала метил-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-карбоксилата (430 мг,

232

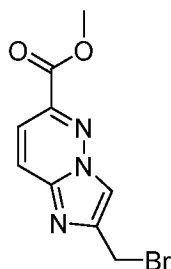
1,6 ммоль) с получением указанного в заголовке соединения (200 мг, 52,1%) в виде желтого твердого вещества. LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+ = 234$.

[0944] Промежуточное

соединение

214

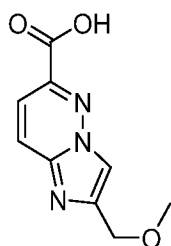
метил-2-(бромметил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-карбоксилат



[0945] Метил-6-аминопиридазин-3-карбоксилат (300 мг, 2 ммоль) и 1,2-дибромацетон (440 мг, 2,2 ммоль) добавляли в 1,2-диметоксиэтан (2 мл), и смесь вводили в реакцию при 90°C в течение 2 ч. Смесь подвергали препаративной тонкослойной хроматографии (дихлорметан/метанол = 30/1) с получением указанного в заголовке соединения (193 мг, 35,9%) в виде желтого твердого вещества. LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+ = 270, 272$.

[0946] Промежуточное соединение 215

2-(метоксиметил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-карбоновая кислота

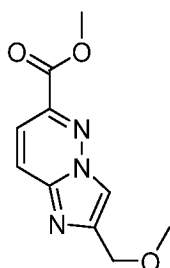


[0947] Метил-2-(бромметил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-карбоксилат (190 мг, 0,72 ммоль) добавляли в смешанный раствор тетрагидрофурана (2 мл) и метанола (1 мл), и карбонат калия (200 мг, 1,45 ммоль) добавляли в реакционный раствор, и смесь

вводили в реакцию при 55°C в течение 2 ч. Значение pH реакционного раствора регулировали до приблизительно 5 с помощью ледяной уксусной кислоты, и смесь концентрировали, и очищали посредством хроматографической колонки с обратной фазой с получением неочищенного продукта.

[0948] Промежуточное соединение 216

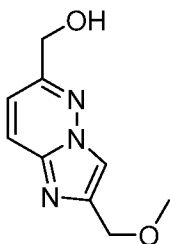
метил-2-(метоксиметил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-карбоксилат



[0949] 2-(Метоксиметил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-карбоновую кислоту (неочищенный продукт из предыдущей стадии) добавляли в метанол (5 мл), и тионил хлорид (1 мл) медленно добавляли по каплям в реакционный раствор, и смесь вводили в реакцию при 60°C в течение 1 ч. Смесь подвергали препаративной тонкослойной хроматографии (дихлорметан/метанол = 30/1) с получением указанного в заголовке соединения (87 мг, выход за две стадии 54,9%) в виде коричневатого-желтого твердого вещества. LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+ = 222$.

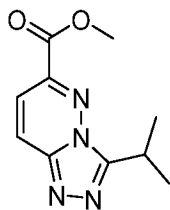
[0950] Промежуточное соединение 217

(2-(метоксиметил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)метанол



[0951] Метил-2-(метоксиметил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-карбоксилат

(87 мг, 0,40 ммоль) добавляли в смешанный раствор тетрагидрофурана (2 мл) и метанола (0,5 мл). Борогидрид натрия (45 мг, 1,2 ммоль) добавляли в реакционный раствор двумя порциями, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Метанол (20 мл) добавляли в реакционный раствор для гашения, и смесь концентрировали и подвергали препаративной тонкослойной хроматографии (дихлорметан/метанол = 20/1) с получением указанного в заголовке соединения (68 мг, 88%) в виде желтого твердого вещества. LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+ = 194$.

[0952] Промежуточное соединение 218**метил-3-изопропил-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазин-6-карбоксилат**

[0953] Дигидрохлорид метил-6-гидразинопиридазин-3-карбоксилата (400 мг, 1,659 ммоль), изобутиральдегид (239 мг, 3,32 ммоль) и ацетат калия (326 мг, 3,32 ммоль) добавляли в безводный этанол (3 мл), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Бромид меди (407 мг, 1,83 ммоль) добавляли в реакционный раствор, и комплексную соль пероксимonosульфата калия (1,123 г, 1,83 ммоль), растворенную в воде (2 мл), добавляли в реакционный раствор, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционный раствор фильтровали при пониженном давлении, затем органическую фазу концентрировали, и подвергали препаративной тонкослойной хроматографии (дихлорметан/метанол = 40/1) с получением указанного в заголовке соединения (280 мг, 76,7%) в виде желтого

235

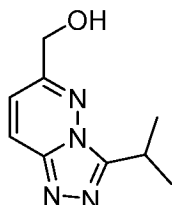
твёрдого вещества. LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+ = 221$.

[0954] Промежуточное

соединение

219

(3-изопропил-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазин-6-ил)метанол



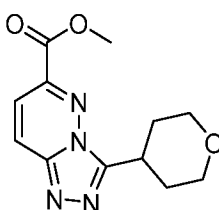
[0955] Метил-3-изопропил-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазин-6-карбоксилат (280 мг, 1,280 ммоль) добавляли в тетрагидрофуран (2 мл), и смесь перемешивали при -20°C в течение 15 минут. При -20°C алюмогидрид лития (99 мг, 2,56 ммоль) добавляли в реакционный раствор тремя порциями, и реакцию проводили при -20°C в течение 30 минут после завершения добавления. Декагидрат сульфата натрия (5 г) добавляли в реакционный раствор, и реакционный раствор фильтровали при пониженном давлении. Органическую фазу концентрировали и подвергали препаративной тонкослойной хроматографии (дихлорметан/метанол = 25/1) с получением указанного в заголовке соединения (62 мг, 25,2%) в виде коричневой маслянистой жидкости. LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+ = 193$.

[0956] Промежуточное

соединение

220

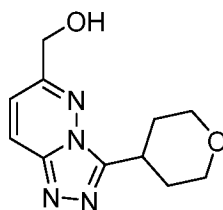
метил-3-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазин-6-карбоксила

I

[0957] Дигидрохлорид метил-6-гидразинопиридазин-3-карбоксилата (300 мг, 1,25 ммоль), ацетат калия (366 мг, 3,74 ммоль) и тетрагидропиран-4-карбальдегид (284 мг, 2,49 ммоль) добавляли в этанол (2 мл), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Бромид меди (305 мг, 1,37 ммоль) добавляли в реакционный раствор, и комплексную соль пероксимоносульфата калия (842 мг, 1,37 ммоль), растворенную в воде (1,5 мл), добавляли в реакционный раствор, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционный раствор фильтровали при пониженном давлении, концентрировали и подвергали препаративной тонкослойной хроматографии (дихлорметан/метанол = 20/1) с получением указанного в заголовке соединения (184 мг, 56,4%) в виде желтого твердого вещества. LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+ = 263$.

[0958] Промежуточное соединение 221

(3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-[1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазин-6-ил)метанол



[0959] Метил-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-[1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазин-6-карбоксилат (168 мг, 0,641 ммоль) добавляли в тетрагидрофуран (2 мл), и смесь перемешивали при -20°C в течение 15 минут. При -20°C алюмогидрид лития (49 мг, 1,282 ммоль) добавляли в реакционный раствор тремя порциями, и реакцию проводили при -20°C в течение 30 минут после завершения добавления. Декагидрат сульфата натрия (5 г) добавляли в реакционный раствор, и реакционный раствор фильтровали при пониженном давлении. Органическую фазу концентрировали и подвергали

237

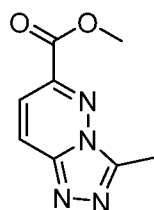
препаративной тонкослойной хроматографии (дихлорметан/метанол = 20/1) с получением указанного в заголовке соединения (86 мг, 57,3 %) в виде коричневой маслянистой жидкости. LC- MS: масса/заряд $[M+H]^+ = 235$.

[0960] Промежуточное

соединение

222

метил-3-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазин-6-карбоксилат



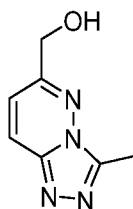
[0961] Дигидрохлорид метил-6-гидразинопиридазин-3-карбоксилата (484 мг, 2 ммоль) и ацетат калия (588 мг) добавляли в триэтил ортоформат (2 мл), и смесь вводили в реакцию при 90°C в течение ночи. Реакционный раствор подвергали препаративной тонкослойной хроматографии (дихлорметан/метанол = 30/1) с получением указанного в заголовке соединения (321 мг, 99,2%) в виде желтого твердого вещества. LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+ = 193$.

[0962] Промежуточное

соединение

223

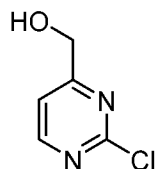
(3-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазин-6-ил)метанол



[0963] Метил-3-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазин-6-карбоксилат (300 мг, 1,562 ммоль) добавляли в тетрагидрофуран (4 мл), и смесь перемешивали при -20°C в

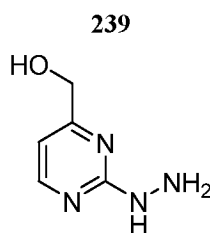
течение 15 минут. Алюмогидрид лития (54 мг, 1,406 ммоль) добавляли в реакционный раствор тремя порциями при -20°C , и смесь перемешивали при -20°C в течение 30 минут. Реакционный раствор дополняли с помощью декагидрата сульфата натрия (5 г), фильтровали при пониженном давлении; органическую фазу концентрировали и подвергали хроматографии на препаративной пластине (дихлорметан/метанол = 30/1) с получением указанного в заголовке соединения (88 мг, 34,3%) в виде желтого твердого вещества. LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+ = 165$.

[0964] Промежуточное соединение 224 (2-хлорпиримидин-4-ил)метанол



[0965] Метил-2-хлорпиримидин-4-карбоксилат (500 мг, 2,89 ммоль) добавляли в тетрагидрофуран (4 мл), и смесь перемешивали при -20°C в течение 15 минут. При -20°C алюмогидрид лития (99 мг, 2,6 ммоль) добавляли в реакционный раствор тремя порциями, и реакцию проводили при -20°C в течение 30 минут после завершения добавления. Декагидрат сульфата натрия (10 г) добавляли в реакционный раствор, и смесь фильтровали при пониженном давлении. Органическую фазу концентрировали и подвергали препаративной тонкослойной хроматографии (дихлорметан/метанол = 30/1) с получением указанного в заголовке соединения (168 мг, 40,3%) в виде коричневатого-черного твердого вещества. LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+ = 145, 147$.

[0966] Промежуточное соединение 225 (2-гидразинопиримидин-4-ил)метанол



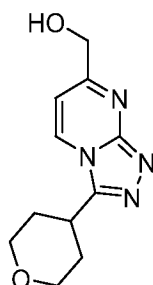
[0967] (2-Хлорпиримидин-4-ил)метанол (168 мг, 1,16 ммоль) и гидрат гидразина (64 мг, 1,27 ммоль) добавляли в безводный этанол (2 мл), и смесь вводили в реакцию при 90°C в течение 1,5 ч. Смесь подвергали препаративной тонкослойной хроматографии (дихлорметан/метанол = 10/1) с получением указанного в заголовке соединения (141 мг, 86,9%) в виде желтовато-коричневой маслянистой жидкости. LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+ = 141$.

[0968] Промежуточное

соединение

226

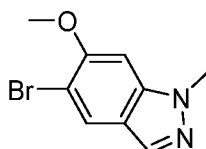
(3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиримидин-7-ил)метанол



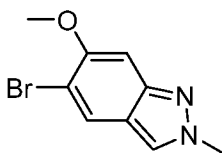
[0969] (2-Гидразинопиримидин-4-ил)метанол (141 мг, 1,0 ммоль) и тетрагидропиран 4-карбальдегид (228 мг, 2,0 ммоль) добавляли в этанол (2 мл), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Бромид меди (246 мг, 1,1 ммоль) добавляли в реакционный раствор, и комплексную соль пероксимonosulfата калия (681 мг, 1,1 ммоль), растворенную в воде (1,5 мл), добавляли в реакционный раствор, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционный раствор фильтровали при пониженном давлении; органическую фазу концентрировали и подвергали препаративной тонкослойной хроматографии (дихлорметан/метанол = 30/1)

с получением указанного в заголовке соединения (101 мг, 43,1%) в виде коричневой маслянистой жидкости. LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+ = 235$.

[0970] Промежуточное соединение 227 5-бром-6-метокси-1-метил-1H-индазол
(промежуточное соединение 227-A)



[0971] 5-Бром-6-метокси-2-метил-2H-индазол (промежуточное соединение 227-B)



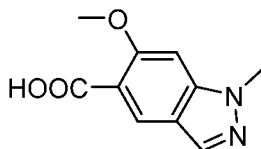
[0972] В защитной атмосфере азота при 0°C 5-бром-6-метокси-1H-индазол (2,27 г, 10 ммоль) растворяли в *N,N*-диметилформамиде (100 мл), и к полученному медленно добавляли гидрид натрия (0,48 г, 12 ммоль, 60% диспергированный в минеральном масле). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч, и затем к полученному добавляли йодметан (2,13 г, 15 ммоль). Смесь продолжали перемешивать при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакцию гасили с помощью насыщенного водного раствора хлорида натрия и экстрагировали с помощью этилацетата (50 мл × 3). Органическую фазу концентрировали и очищали посредством колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат = 2/1) с получением слабо полярного компонента 5-бром-6-метокси-1-метил-1H-индазола (1,5 г, бледно-желтое твердое вещество) с выходом 62,5%. LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+ = 241$; полярный компонент 5-бром-6-метокси-2-метил-2H-индазол (800 мг, бледно-желтое твердое

241

вещество) получали с выходом 33%. LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+ = 241$.

[0973] Промежуточное соединение 228

[0974] 6-Метокси-1-метил-1H-индазол-5-карбоновая кислота



[0975] В защитной атмосфере азота 5-бром-6-метокси-1-метил-1H-индазол (1,4 г, 5,8 ммоль) растворяли в 20 мл тетрагидрофурана, и раствор охлаждали до -78°C в защитной атмосфере азота. При данной температуре к полученному медленно добавляли *n*-бутиллитий (2,6 мл, 6,4 ммоль, 2,5 М раствор *n*-гексана). После перемешивания при данной температуре в течение 0,5 ч вводили газ диоксид углерода. После перемешивания реакционного раствора при данной температуре в течение 1 ч температуру естественным образом поднимали до комнатной температуры, и продолжали перемешивание в течение 12 ч. pH доводили до 5-6 с помощью 1 н. хлористоводородной кислоты. Реакционный раствор экстрагировали с помощью дихлорметана (50 мл x 3). Органическую фазу концентрировали и очищали посредством колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат = 1/1) с получением указанного в заголовке продукта (700 мг, желтое твердое вещество) с выходом 59%. LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+ = 207$.

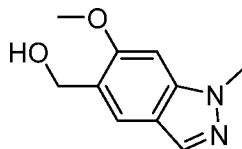
[0976] Промежуточное

соединение

229

(6-метокси-1-метил-1H-индазол-5-ил)метанол

242



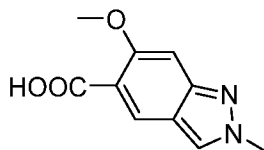
[0977] В защитной атмосфере азота 6-метокси-1-метил-1*H*-индазол-5-карбоновую кислоту (100 мг, 0,49 ммоль) растворяли в 5 мл тетрагидрофурана, и раствор охлаждали до 0°C в защитной атмосфере азота. При данной температуре к полученному медленно добавляли алюмогидрид лития (55 мг, 1,46 ммоль). После перемешивания при данной температуре в течение 2 ч. реакцию смесь гасили с помощью воды, и смесь фильтровали. Фильтрат экстрагировали с помощью дихлорметана (50 мл x 3). Органическую фазу концентрировали и очищали посредством колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат = 1/1) с получением указанного в заголовке продукта (70 мг, белое твердое вещество) с выходом 75%. LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+ = 193$.

[0978] Промежуточное

соединение

330

6-метокси-2-метил-2*H*-индазол-5-карбоновая кислота



[0979] В защитной атмосфере азота 5-бром-6-метокси-2-метил-2*H*-индазол (300 мг, 1,24 ммоль) растворяли в 10 мл тетрагидрофурана, и раствор охлаждали до -78°C в защитной атмосфере азота. При данной температуре к полученному медленно добавляли *n*-бутиллитий (0,55 мл, 6,4 ммоль, 2,5 М раствор *n*-гексана). После перемешивания при данной температуре в течение 0,5 ч вводили газ диоксид углерода.

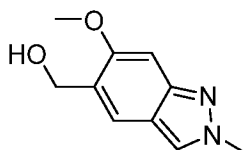
После перемешивания реакционного раствора при данной температуре в течение 1 ч температуру естественным образом поднимали до комнатной температуры, и продолжали перемешивание в течение 12 ч. pH довели до 5-6 с помощью 1 н. хлористоводородной кислоты. Реакционный раствор экстрагировали с помощью дихлорметана (50 мл x 3). Органическую фазу концентрировали и очищали посредством колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат = 1/1) с получением указанного в заголовке продукта (250 мг, желтого твердого вещества) с выходом 97%. LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+ = 207$.

[0980] Промежуточное

соединение

231

(6-метокси-2-метил-2H-индазол-5-ил)метанол

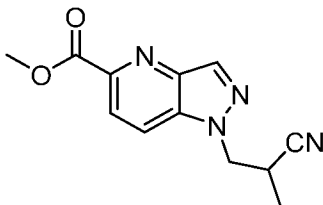


[0981] В защитной атмосфере азота 6-метокси-2-метил-2H-индазол-5-карбоновую кислоту (100 мг, 0,49 ммоль) растворяли в 5 мл тетрагидрофурана, и раствор охлаждали до 0°C в защитной атмосфере азота. При данной температуре к полученному медленно добавляли алюмогидрид лития (55 мг, 1,46 ммоль). После перемешивания в течение 2 ч при данной температуре реакцию гасили с помощью воды, и смесь фильтровали. Фильтрат экстрагировали с помощью дихлорметана (50 мл x 3). Органическую фазу концентрировали и очищали посредством колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат = 1/1) с получением указанного в заголовке продукта (60 мг, белое твердое вещество) с выходом 65%. LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+ = 193$.

[0982] Промежуточное

соединение

232

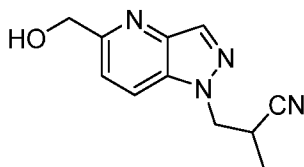
метил-1-(2-цианопропил)-1H-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-карбоксилат

[0983] Метил-1H-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-карбоксилат (CAS: 1033772-23-4, 400 мг, 2,3 ммоль), 2-йод-2-метилпропионитрил (CAS : 19481-79-9, 800 мг, 4 ммоль) и карбонат цезия (1,6 г, 5 ммоль) растворяли в 10 мл ацетонитрила, затем смесь нагревали до 70°C и перемешивали в течение ночи. Твердое вещество фильтровали, затем реакционный раствор концентрировали и очищали посредством препаративной пластины (дихлорметан : метанол = 20: 1) с получением указанного в заголовке соединения (350 мг, 64 %) в виде белого твердого вещества. LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+ = 245$.

[0984] Промежуточное

соединение

233

3-(5-(гидроксиметил)-1H-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-1-ил)-2-метилпропионитрил

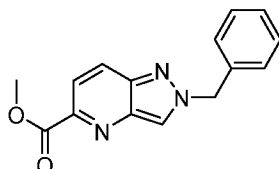
[0985] Метил-1-(2-цианопропил)-1H-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-карбоксилат (200 мг, 0,9 ммоль) растворяли в 5 мл тетрагидрофурана, затем к полученному добавляли 5 мл метанола и борогидрид натрия (100 мг, 3 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Реакционный раствор концентрировали и очищали посредством препаративной пластины (дихлорметан : метанол = 10: 1) с получением указанного в заголовке соединения (100 мг, 45 %) в виде белого твердого вещества.

245

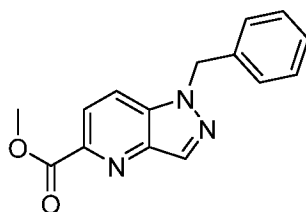
LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+ = 217$.

[0986] Промежуточное соединение 234

метил-2-бензил-2H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-карбоксилат (промежуточное соединение 234-A)



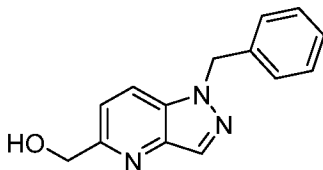
[0987] Метил-1-бензил-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-карбоксилат (промежуточное соединение 234-B)



[0988] Экспериментальная процедура была такой же, как способ синтеза промежуточного соединения 232. Из исходных материалов метил-2H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-карбоксилата (500 мг, 2,82 ммоль), (бромметил)бензола (960 мг, 5,65 ммоль) получали указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества; получали большой полярный компонент метил-2-бензил-2H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-карбоксилат (170 мг, 22,5%) и малый полярный компонент метил-1-бензил-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-карбоксилат (300 мг, 39,8%). LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+ = 268$.

[0989] Промежуточное соединение 235

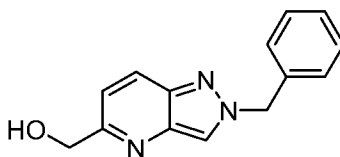
[0990] (1-Бензил-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-ил)метанол



[0991] Экспериментальная процедура была такой же, как способ синтеза промежуточного соединения 233. Указанное в заголовке соединение (300 мг, неочищенный продукт) в виде желтого масла получали из исходного материала метил-1-бензил-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-карбоксилата (300 мг, 1,1 ммоль). LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+ = 240$.

[0992] Промежуточное соединение 236

[0993] (2-Бензил-2*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-ил)метанол

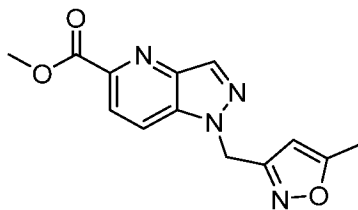


[0994] Экспериментальная процедура была такой же, как способ синтеза промежуточного соединения 233. Указанное в заголовке соединение (100 мг, 65,7%) в виде желтого твердого вещества получали из исходного материала метил-2-бензил-2*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-карбоксилата (170 мг, 0,64 ммоль). LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+ = 240$.

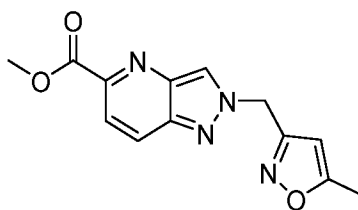
[0995] Промежуточное соединение 237

[0996] Метил-1-((5-метилизоксазол-3-ил)метил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-карбоксилат (промежуточное соединение 237-А)

247



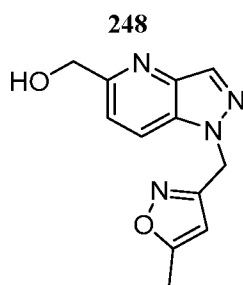
[0997] Метил-2-((5-метилизоксазол-3-ил)метил)-2H-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-карбоксилат (промежуточное соединение 237-B)



[0998] Метил-1H-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-карбоксилат (300 мг, 1,65 ммоль), карбонат цезия (1,6 г, 4,95 ммоль) и 3-(хлорметил)-5-метилизотиазол (217 мг, 1,65 ммоль) добавляли в ацетонитрил (10 мл), и смесь перемешивали при 85°C в течение ночи. Реакционный раствор непосредственно разделяли и очищали посредством хроматографии на препаративной пластине (дихлорметан/метанол = 20/1) с получением метил 2-((5-метилизоксазол-3-ил)метил)-2H-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-карбоксилата (130 мг, 29%) и метил-1-((5-метилизоксазол-3-ил)метил)-1H-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-карбоксилата (250 мг, 56%). LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+ = 273$.

[0999] Промежуточное соединение 238

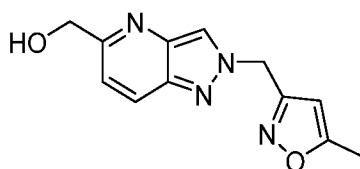
[1000] 1-(((5-Метилизоксазол-3-ил)метил)-1H-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-ил)метанол



[1001] Метил-1-((5-метилизоксазол-3-ил)метил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-карбоксилат (230 мг, 0,84 ммоль) и NaBH₄ (300 мг, 8 ммоль) добавляли в THF/MeOH(6/3 мл), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционный раствор концентрировали и очищали посредством препаративной пластины (дихлорметан/метанол = 15/1) с получением указанного в заголовке соединения (160 мг, 78,4%). LC-MS: масса/заряд [M+H]⁺ = 246.

[1002] Промежуточное соединение 239

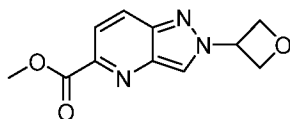
[1003] 2-(((5-Метилизоксазол-3-ил)метил)-2*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-ил)метанол



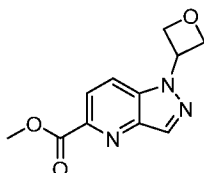
[1004] Метил-2-((5-метилизоксазол-3-ил)метил)-2*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-карбоксилат (130 мг, 0,48 ммоль) и NaBH₄ (200 мг, 10 ммоль) добавляли в THF/MeOH(6/3 мл), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционный раствор концентрировали и очищали посредством препаративной пластины (дихлорметан/метанол = 15/1) с получением указанного в заголовке соединения (90 мг, 76,3%). LC-MS: масса/заряд [M+H]⁺ = 246.

[1005] Промежуточное соединение 240

[1006] Метил-2-(оксетан-3-ил)-2*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-карбоксилат
(промежуточное соединение 240-A)



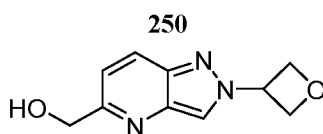
[1007] Метил-1-(оксетан-3-ил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-карбоксилат
(промежуточное соединение 240-B)



[1008] Метил-2*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-карбоксилат (400 мг, 2,2 ммоль), 3-йодоксетан (500 мг, 2,6 ммоль) и карбонат цезия (2,20 г, 6,6 ммоль) добавляли в *N,N*-диметилформамид (20 мл), затем смесь вводили в реакцию в течение ночи при 60°C. Реакционный раствор непосредственно очищали посредством тонкослойной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат = 1/1) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества, с большим полярным компонентом метил-2-(оксетан-3-ил)-2*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-карбоксилатом (100 мг, 19%) и малым полярным компонентом метил-1-(оксетан-3-ил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-карбоксилатом. масса/заряд $[M+H]^+ = 234$.

[1009] Промежуточное соединение 241

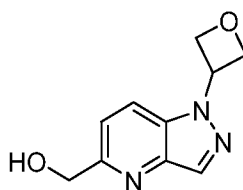
[1010] (2-(Оксетан-3-ил)-2*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-ил)метанол



[1011] Экспериментальная процедура была такой же, как способ синтеза промежуточного соединения 233. Указанное в заголовке соединение (20 мг, 28,5%) в виде белого масла получали из исходного материала метил-2-(оксетан-3-ил)-2*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-карбоксилата (100 мг, 0,43 ммоль). LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+ = 206$.

[1012] Промежуточное соединение 242

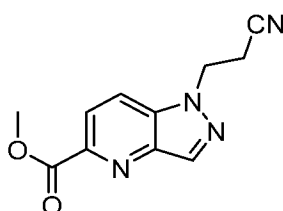
[1013] 1-(Оксетан-3-ил)-2*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-ил)метанол



[1014] Экспериментальная процедура была такой же, как способ синтеза промежуточного соединения 233. Указанное в заголовке соединение (100 мг, 75,8%) в виде желтого твердого вещества получали из исходного материала метил-1-(оксетан-3-ил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-карбоксилата (150 мг, 0,64 ммоль). LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+ = 206$.

[1015] Промежуточное соединение 243

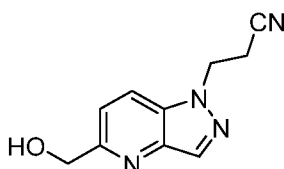
[1016] Метил-1-(2-цианоэтил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-карбоксилат



[1017] Экспериментальная процедура была такой же, как способ синтеза **промежуточного соединения 232**. Указанное в заголовке соединение (570 мг, 87,7%) в виде желтого твердого вещества получали из исходных материалов метил-2*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-карбоксилата (500 мг, 2,82 ммоль) и 3-бромпропаннитрила (680 мг, 5,65 ммоль). LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+ = 231$.

[1018] Промежуточное соединение 244

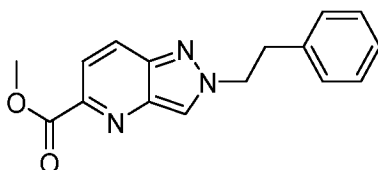
[1019] 3-(5-(Гидроксиметил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-1-ил)пропионитрил



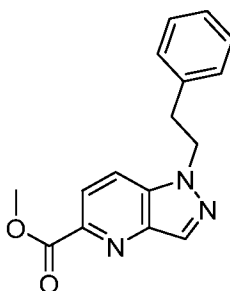
[1020] Экспериментальная процедура была такой же, как способ синтеза **промежуточного соединения 233**. Указанное в заголовке соединение (200 мг, 40%) в виде желтого твердого вещества получали из исходного материала метил-1-(2-цианоэтил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-карбоксилата (570 мг, 2,5 ммоль). LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+ = 203$.

[1021] Промежуточное соединение 245

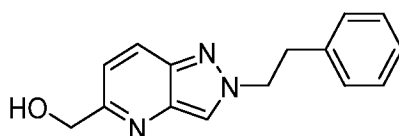
[1022] Метил-2-бензил-2*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-карбоксилат
(промежуточное соединение 245-A)



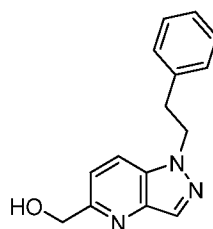
[1023] Метил-1-бензил-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-карбоксилат

(промежуточное соединение 245-B)

[1024] Экспериментальная процедура была такой же, как способ синтеза промежуточного соединения 232. Из исходных материалов метил-2*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-карбоксилата (500 мг, 2,82 ммоль) и (2-йодэтил)бензола (1300 мг, 5,65 ммоль) получали указанное в заголовке соединение в виде смеси метил-2-фенэтил-2*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-карбоксилата/метил-1-фенэтил-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-карбоксилата (600 мг, 75,6%) в виде желтого твердого вещества. LC-MS: масса/заряд [M+H]⁺ = 282.

[1025] Промежуточное соединение 246**[1026] (2-Фенэтил-2*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-ил)метанол (промежуточное соединение 246-A)****[1027] (1-Фенэтил-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-ил)метанол (промежуточное соединение 246-B)**

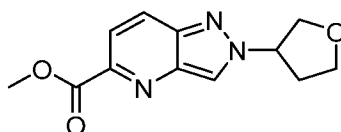
253



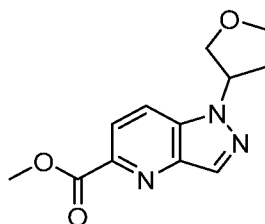
[1028] Экспериментальная процедура была такой же, как способ синтеза **промежуточного соединения 233**. Из исходного материала в виде смеси метил-2-фенэтил-2*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-карбоксилата/метил-1-фенэтил-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-карбоксилата (600 мг, 2,14 ммоль) получали указанное в заголовке соединение в виде смеси (2-фенэтил-2*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-ил)метанола/(1-фенэтил-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-ил)метанола (500 мг, 92,6%) в виде желтого масла. LC-MS: LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+ = 254$.

[1029] Промежуточное соединение 247

[1030] Метил-2-(тетрагидрофуран-3-ил)-2*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-карбоксилат (промежуточное соединение 247-А)



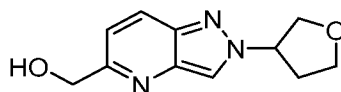
[1031] Метил-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-карбоксилат (промежуточное соединение 247-В)



[1032] Экспериментальная процедура была такой же, как способ синтеза **промежуточного соединения 232**. Из исходных материалов метил-2*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-карбоксилата (500 мг, 2,82 ммоль) и 3-йодтетрагидрофурана (1100 мг, 5,65 ммоль) получали указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества получали, и получали большой полярный компонент метил-2-(тетрагидрофуран-3-ил)-2*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-карбоксилат (230 мг, 33%) и малый полярный компонент метилметил-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-карбоксилат (330 мг, 47,3%). LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+ = 248$.

[1033] **Промежуточное соединение 248**

[1034] **(2-(Тетрагидрофуран-3-ил)-2*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-ил)метанол**

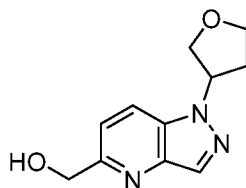


[1035] Экспериментальная процедура была такой же, как способ синтеза **промежуточного соединения 233**. Указанное в заголовке соединение (150 мг, 73,5%) в виде желтого твердого вещества получали из исходного материала метил-2-(тетрагидрофуран-3-ил)-2*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-карбоксилата (230 мг, 1,1 ммоль). LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+ = 220$.

[1036] **Промежуточное соединение 249**

[1037] **(1-(Тетрагидрофуран-3-ил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-ил)метанол**

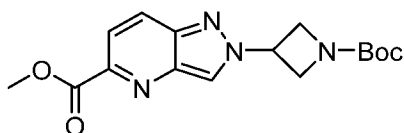
255



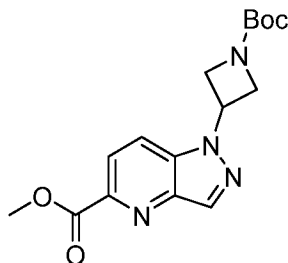
[1038] Экспериментальная процедура была такой же, как способ синтеза **промежуточного соединения 233**. Указанное в заголовке соединение (100 мг, 37,6%) в виде желтого твердого вещества получали из исходного материала метил-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-карбоксилата (300 мг, 1,21 ммоль). LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+ = 220$.

[1039] **Промежуточное соединение 250**

[1040] **Метил-2-(1-(*tert*-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)-2*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-карбоксилат (промежуточное соединение 250-A)**



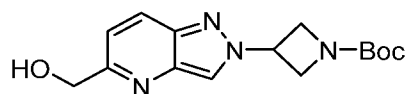
[1041] **Метил-1-(1-(*tert*-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-карбоксилат (промежуточное соединение 250-B)**



[1042] Экспериментальная процедура была такой же, как способ синтеза **промежуточного соединения 232**. Из исходных материалов метил-2*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-карбоксилата (500 мг, 2,82 ммоль) и

256

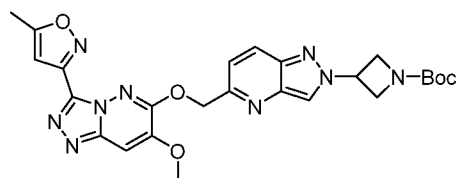
трет-бутил-3-(толуолсульфонилокси)азетидин-1-карбоксилата (1600 мг, 5,65 ммоль) получали указанное в заголовке соединение в виде бесцветного масла, и большой полярный компонент метил-2-(1-(*трет*-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)-2*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-карбоксилат (300 мг, 32%) и малый полярный компонент метил-1-(1-(*трет*-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-карбоксилат (400 мг, 42,6%). LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+ = 333$.

[1043] Промежуточное соединение 251**[1044] трет-Бутил-3-(5-(гидроксиметил)-2*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-2-ил)азетидин-1-карбоксилат**

[1045] Экспериментальная процедура была такой же, как способ синтеза **промежуточного соединения 233**. Указанное в заголовке соединение (170 мг, 62,9%) в виде бесцветного масла получали из исходного материала метил-2-(1-(*трет*-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)-2*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-карбоксилата (300 мг, 0,9 ммоль). LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+ = 305$.

[1046] Промежуточное соединение 252**[1047] трет-Бутил-3-(5-(((7-метокси-3-(5-метилизоксазол-3-ил)-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазин-6-ил)окси)метил)-2*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-2-ил)азетидин-1-карбоксилат**

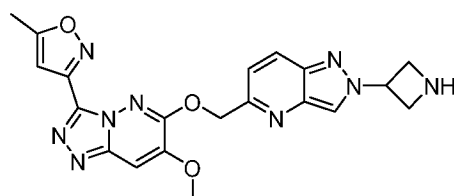
257



[1048] Экспериментальная процедура была такой же, как для **варианта осуществления 226**. Указанное в заголовке соединение ((130 мг, 43,6%) в виде желтого твердого вещества получали из исходных материалов *трет*-бутил-3-(5-(гидроксиметил)-2*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-2-ил)азетидин-1-карбоксилата (170 мг, 0,56 ммоль) и 3-(6-хлор-7-метокси-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазин-3-ил)-5-метилизоксазола (150 мг, 0,56 ммоль). LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+ = 534$.

[1049] Промежуточное соединение 253

[1050] 3-(6-((2-(Азетидин-3-ил)-2*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-ил)метокси)-7-метокси-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазин-3-ил)-5-метилизоксазол

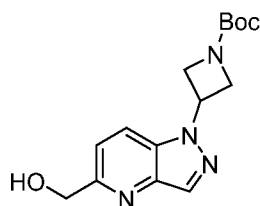


[1051] *трет*-Бутил-3-(5-((((7-метокси-3-(5-метилизоксазол-3-ил)-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазин-6-ил)окси)метил)-2*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-2-ил)азетидин-1-карбоксилат (130 мг, 0,24 ммоль) помещали в этилацетат (5 мл), и самостоятельно приготовленную смесь хлористоводородной кислоты/этилацетата (2 мл, 4 М) добавляли по каплям в реакционный раствор, и реакцию проводили при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционный раствор доводили до щелочного pH с помощью насыщенного водного раствора бикарбоната натрия, и твердое вещество осаждали. После фильтрации осадок

на фильтре промывали водой три раза с получением указанного в заголовке соединения (100 мг, 94,7%) в виде желтого твердого вещества. LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+ = 434$.

[1052] Промежуточное соединение 254

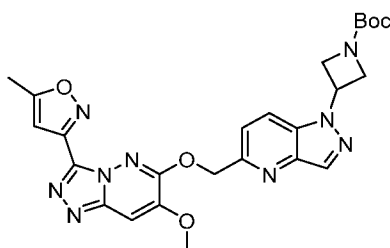
[1053] *трет*-Бутил-3-(5-(гидроксиметил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-2-ил)азетидин-1-карбоксилат



[1054] Экспериментальная процедура была такой же, как способ синтеза промежуточного соединения 233. Указанное в заголовке соединение (260 мг, 71%) в виде бесцветного масла получали из исходного материала метил-1-(1-(*трет*-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-карбоксилатаа (400 мг, 1,2 ммоль). LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+ = 305$.

[1055] Промежуточное соединение 255

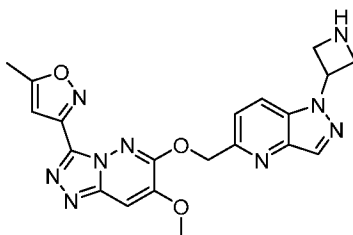
[1056] *трет*-Бутил-3-(5-(((7-метокси-3-(5-метилизоксазол-3-ил)-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазин-6-ил)окси)метил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]нафталин-1-ил)азетидин-1-карбоксилат



[1057] Экспериментальная процедура была такой же, как для **варианта осуществления 226**. Указанное в заголовке соединение ((260 мг, 57%) в виде желтого твердого вещества получали из исходных материалов *трет*-бутил-3-(5-(гидроксиметил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-2-ил)азетидин-1-карбоксилата (260 мг, 0,86 ммоль) и 3-(6-хлор-7-метокси-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазин-3-ил)-5-метилизоксазола (230 мг, 0,86 ммоль). LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+ = 534$.

[1058] Промежуточное соединение 256

[1059] 3-(6-((1-(Азетидин-3-ил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-ил)метокси)-7-метокси-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазин-3-ил)-5-метилизоксазол

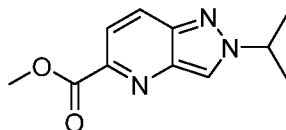
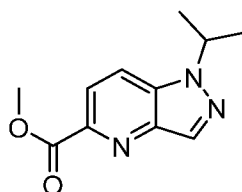


[1060] Экспериментальная процедура была такой же, как для **промежуточного соединения 253**. Указанное в заголовке соединение (170 мг, 80,5%) в виде желтого твердого вещества получали из исходного материала *трет*-бутил-3-(5-(((7-метокси-3-(5-метилизоксазол-3-ил)-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазин-6-ил)окси)метил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]нафталин-1-ил)азетидин-1-карбоксилата (260 мг, 0,49 ммоль). LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+ = 434$.

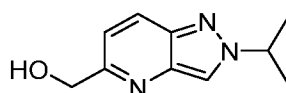
[1061] Промежуточное соединение 257

[1062] Метил-2-изопропил-2*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-карбоксилат

260

(промежуточное соединение 257-A)**[1063] Метил-1-изопропил-1H-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-карбоксилат****(промежуточное соединение 257-B)**

[1064] Экспериментальная процедура была такой же, как способ синтеза промежуточного соединения 232. Из исходных материалов метил-2H-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-карбоксилата (500 мг, 2,82 ммоль) и 2-йодпропана (960 мг, 5,65 ммоль) получали указанное в заголовке соединение в виде желтой жидкости, и получали большой полярный компонент метил-2-изопропил-2H-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-карбоксилат (260 мг, 42%) и малый полярный компонент метил-1-изопропил-1H-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-карбоксилат (350 мг, 56,6%). LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+ = 220$.

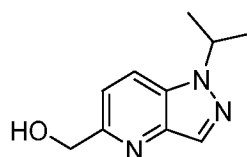
[1065] Промежуточное соединение 258**[1066] (2-Изопропил-2H-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-ил)метанол**

[1067] Экспериментальная процедура была такой же, как способ синтеза промежуточного соединения 233. Указанное в заголовке соединение (120 мг, 55%) в

виде желтого твердого вещества получали из исходного материала метил-2-изопропил-2*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-карбоксилата (250 мг, 1,14 ммоль). LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+ = 192$.

[1068] Промежуточное соединение 259

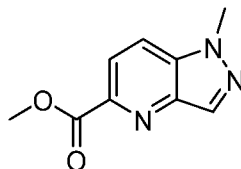
[1069] (1-Изопропил-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-ил)метанол



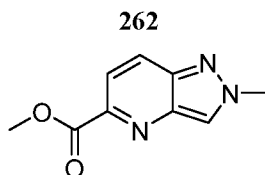
[1070] Экспериментальная процедура была такой же, как способ синтеза промежуточного соединения 233. Указанное в заголовке соединение (220 мг, 72%) в виде желтого масла получали используя исходный материал метил-1-изопропил-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-карбоксилат (350 мг, 1,6 ммоль). LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+ = 192$.

[1071] Промежуточное соединение 260

[1072] Метил-1-метил-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-карбоксилат (промежуточное соединение 260-A)



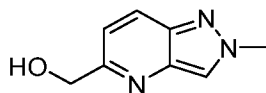
[1073] Метил-2-метил-2*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-карбоксилат (промежуточное соединение 260-B)



[1074] Экспериментальная процедура была такой же, как способ синтеза промежуточного соединения 232. Из исходных материалов метил-2*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-карбоксилата (500 мг, 2,82 ммоль) и йодметана (800 мг, 5,65 ммоль) получали указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества, и получали большой полярный компонент метил-2-метил-2*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-карбоксилат (270 мг, 50%) и малый полярный компонент метил-1-метил-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-карбоксилат (200 мг, 37%). LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+ = 192$.

[1075] Промежуточное соединение 261

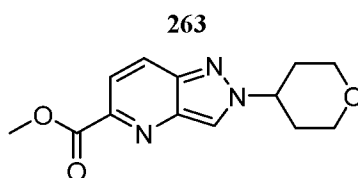
[1076] (2-Метил-2*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-ил)метанол



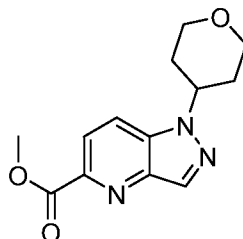
[1077] Экспериментальная процедура была такой же, как способ синтеза промежуточного соединения 233. Указанное в заголовке соединение (200 мг, 117%) в виде желтого масла получали из исходного материала метил-2-метил-2*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-карбоксилата (200 мг, 1,05 ммоль). LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+ = 164$.

[1078] Промежуточное соединение 262

[1079] Метил-2-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-2*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-карбоксилат (промежуточное соединение 262-А)



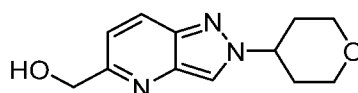
[1080] Метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-карбоксилат (промежуточное соединение 262-B)



[1081] Экспериментальная процедура была такой же, как способ синтеза промежуточного соединения 232. Из исходных материалов метил-2H-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-карбоксилата (500 мг, 2,82 ммоль) и тетрагидро-2H-пиран-4-ил-4-метилбензолсульфоната (1400 мг, 5,65 ммоль) получали указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества, и получали большой полярный компонент метил-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-2H-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-карбоксилат (220 мг, 29,8%) и малый полярный компонент метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-карбоксилат (220 мг, 29,8%). LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+ = 262$.

[1082] Промежуточное соединение 263

[1083] (2-(Тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-2H-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-ил)метанол

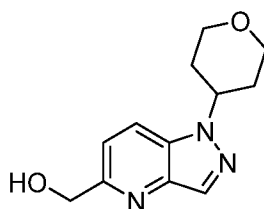


[1084] Экспериментальная процедура была такой же, как способ синтеза

промежуточного соединения 233. Указанное в заголовке соединение (60 мг, 30,6%) в виде белого твердого вещества получали из исходного материала метил-2-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-2*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-карбоксилата (220 мг, 0,84 ммоль). LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+ = 234$.

[1085] Промежуточное соединение 264

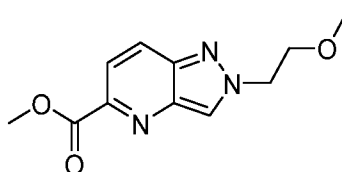
[1086] 1-(Тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-ил)метанол



[1087] Экспериментальная процедура была такой же, как способ синтеза **промежуточного соединения 233.** Указанное в заголовке соединение (100 мг, 51%) в виде белого твердого вещества получали из исходного материала метил-1-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-карбоксилата (220 мг, 0,84 ммоль). LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+ = 234$.

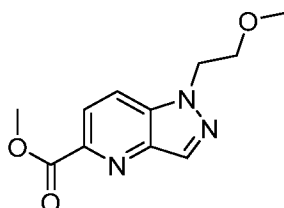
[1088] Промежуточное соединение 265

[1089] Метил-2-(2-метоксиэтил)-2*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-карбоксилат
(промежуточное соединение 265-А)

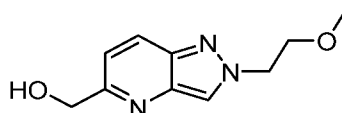


[1090] Метил-1-(2-метоксиэтил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-карбоксилат

265

(промежуточное соединение 265-B)

[1091] Экспериментальная процедура была такой же, как способ синтеза **промежуточного соединения 232**. Из исходных материалов метил-2*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-карбоксилата (500 мг, 2,82 ммоль) и 1-бром-2-метоксиэтана (780 мг, 5,65 ммоль) получали указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества, и получали большой полярный компонент метил-2-(2-метоксиэтил)-2*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-карбоксилат (290 мг, 43,7%) и малый полярный компонент метил-1-(2-метоксиэтил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-карбоксилат (340 мг, 51,2%). LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+ = 236$.

[1092] Промежуточное соединение 266**[1093] (2-(2-Метоксиэтил)-2*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-ил)метанол**

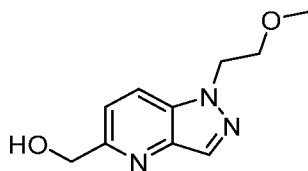
[1094] Экспериментальная процедура была такой же, как способ синтеза **промежуточного соединения 233**. Указанное в заголовке соединение (100 мг, 39%) в виде желтого масла получали из исходного материала метил-2-(2-метоксиэтил)-2*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-карбоксилата (290 мг,

266

1,23 ммоль). LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+ = 208$.

[1095] Промежуточное соединение 267

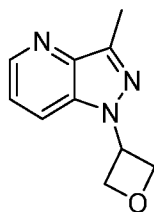
[1096] (1-(2-Метоксиэтил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)метанол



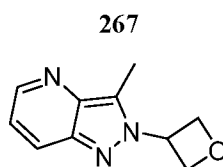
[1097] Экспериментальная процедура была такой же, как способ синтеза промежуточного соединения 233. Указанное в заголовке соединение (200 мг, 66,7%) в виде желтого масла получали из исходного материала метил-1-(2-метоксиэтил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-карбоксилата (340 мг, 1,45 ммоль). LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+ = 208$.

[1098] Промежуточное соединение 268

[1099] 3-Метил-1-(оксетан-3-ил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин (промежуточное соединение 268-A)



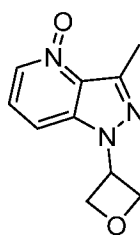
[1100] 3-Метил-2-(оксетан-3-ил)-2H-пиразоло[4,3-b]пиридин (промежуточное соединение 268-B)



[1101] В защитной атмосфере азота и при 80°C 3-метил-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин (3,0 г, 22,5 ммоль), 3-йодоксетан (4,97 г, 27,0 ммоль) и карбонат цезия (8,81 г, 27,0 ммоль) растворяли в *N,N*-диметилформамиде (40 мл), и реакционный раствор перемешивали в течение 3 ч. После завершения реакции реакционный раствор концентрировали и остаток очищали с помощью препаративной жидкой фазы с получением малого полярного компонента **3-метил-1-(оксетан-3-ил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*] пиридина** (2,3 г, белое твердое вещество) с выходом 54%, LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+ = 190$; и с получением большого полярного компонента **3-метил-2-(оксетан-3-ил)-2*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридина** (0,5 г, белое твердое вещество) с выходом 11,7%. LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+ = 190$.

[1102] Промежуточное соединение 269

[1103] **3-Метил-1-(оксетан-3-ил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин 4-оксид**

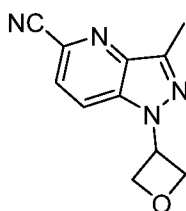


[1104] 3-Метил-1-(оксетан-3-ил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин (1,6 г, 8,72 ммоль) растворяли в дихлорметане (20 мл), затем к полученному добавляли *m*-хлорпероксибензойную кислоту (3,8 г, 21,8 ммоль), и реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После завершения реакции реакционный раствор концентрировали, и остаток очищали посредством колоночной

хроматографии (дихлорметан/метанол = 10/1) с получением указанного в заголовке продукта (1,7 г, бледно-желтое твердое вещество) с выходом 99%. LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+ = 206$.

[1105] Промежуточное соединение 270

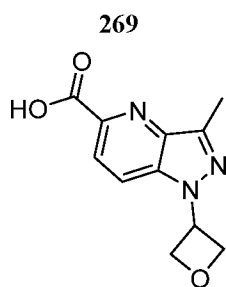
[1106] 3-Метил-1-(оксетан-3-ил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-карбонитрил



[1107] 3-Метил-1-(оксетан-3-ил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин 4-оксид (1,7 г, 8,8 ммоль) растворяли в дихлорметане (25 мл). К полученному добавляли цианид триметилсилила (1,61 г, 16,4 ммоль) и хлорид диметилкарбамоила (1,77 г, 16,4 ммоль), и реакционный раствор перемешивали при 30°C в течение 16 ч. Реакционный раствор концентрировали, и остаток очищали посредством колоночной хроматографии (дихлорметан/метанол = 10/1) с получением указанного в заголовке продукта (1,2 г, белое твердое вещество) с выходом 69%. LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+ = 215$.

[1108] Промежуточное соединение 271

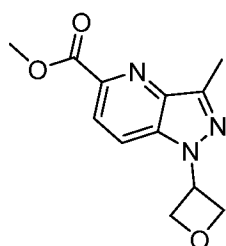
[1109] 3-Метил-1-(оксетан-3-ил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-карбоновая кислота



[1110] 3-Метил-1-(оксетан-3-ил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-карбонитрил (500 мг, 2,3 ммоль) растворяли в этаноле (20 мл), затем к полученному добавляли насыщенный водный раствор гидроксида натрия (934 мг, 23,4 ммоль), и реакционный раствор перемешивали при 90°C в течение 2 ч. После завершения реакции реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры; pH реакционного раствора доводили до <7 с помощью 1 н. хлористоводородной кислоты, затем реакционный раствор экстрагировали с помощью этилацетата, и органическую фазу высушивали и концентрировали с получением указанного в заголовке продукта (437 мг, белое твердое вещество) с выходом 54%. LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+ = 234$.

[1111] Промежуточное соединение 272

[1112] Метил-3-метил-1-(оксетан-3-ил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-карбоксилат

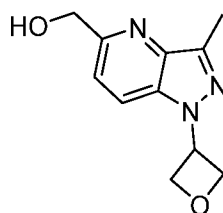


[1113] В условиях атмосферы азота 3-метил-1-(оксетан-3-ил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-карбоновую кислоту (280 мг, 1,2 ммоль) растворяли в растворе метанола/толуола = 1/4 (7,5 мл), затем к полученному добавляли (триметилсилил)дiazометан (466 мг, 4,1 ммоль), и реакционный раствор

перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. После завершения реакции реакционный раствор концентрировали с получением указанного в заголовке продукта (130 мг, белое твердое вещество) с выходом 44%. LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+ = 248$.

[1114] Промежуточное соединение 273

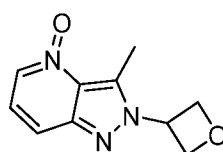
[1115] 3-Метил-1-(оксетан-3-ил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)метанол



[1116] В условиях атмосферы азота метил-3-метил-1-(оксетан-3-ил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-карбоксилат (130 мг, 0,52 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (5 мл). К полученному добавляли безводный хлорид кальция (117 мг, 1,04 ммоль) и борогидрид натрия (40 мг, 1,04 ммоль), и реакционный раствор перемешивали при 60°C в течение 8 ч. После завершения реакции реакционный раствор концентрировали, и остаток очищали посредством колоночной хроматографии с получением указанного в заголовке продукта (90 мг, белое твердое вещество) с выходом 78%. LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+ = 220$.

[1117] Промежуточное соединение 274

[1118] 3-Метил-2-(оксетан-3-ил)-2H-пиразоло[4,3-b]пиридин-4-оксид

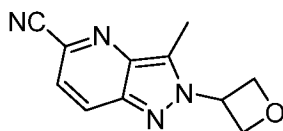


271

[1119] 3-Метил-2-(оксетан-3-ил)-2*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин (0,5 г, 2,65 ммоль) растворяли в дихлорметане (10 мл), затем к полученному добавляли *m*-хлорпероксибензойную кислоту (1,14 г, 6,6 ммоль), и реакционный раствор перемешивали при 24°C в течение 16 ч. После завершения реакции реакционный раствор концентрировали, и остаток очищали посредством колоночной хроматографии (дихлорметан/метанол = 10/1) с получением указанного в заголовке продукта (380 мг, бледно-желтое твердое вещество) с выходом 70%. LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+ = 206$.

[1120] Промежуточное соединение 275

[1121] 3-Метил-2-(оксетан-3-ил)-2*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-карбонитрил

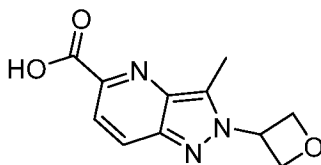


[1122] 3-Метил-2-(оксетан-3-ил)-2*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин 4-оксид (330 мг, 1,61 ммоль) растворяли в дихлорметане (10 мл). К полученному добавляли триметилсилилцианид (320 мг, 3,2 ммоль) и диметилкарбамоилхлорид (346 мг, 3,2 ммоль), и реакционный раствор перемешивали при 30°C в течение 16 ч. Реакционный раствор концентрировали, и остаток очищали посредством колоночной хроматографии (дихлорметан/метанол = 10/1) с получением указанного в заголовке продукта (280 мг, белое твердое вещество) с выходом 80%. LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+ = 215$.

[1123] Промежуточное соединение 276

[1124] 3-Метил-2-(оксетан-3-ил)-2*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-карбоновая кислота

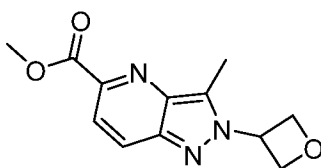
272



[1125] 3-Метил-2-(оксетан-3-ил)-2*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-карбонитрил (280 мг, 1,3 ммоль) растворяли в этаноле (20 мл), затем к полученному добавляли насыщенный водный раствор гидроксида натрия (523 мг, 13,1 ммоль), и реакцию смесь перемешивали при 90°C в течение 2 ч. После завершения реакции реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, и pH реакционного раствора доводили до <7 с помощью 1 н. хлористоводородной кислоты; реакционный раствор экстрагировали с помощью этилацетата, и органическую фазу высушивали и концентрировали с получением указанного в заголовке продукта (110 мг, белое твердое вещество) с выходом 34%. LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+ = 234$.

[1126] Промежуточное соединение 277

[1127] Метил-3-метил-2-(оксетан-3-ил)-2*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-карбоксилат

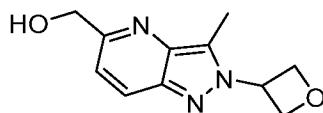


[1128] В условиях атмосферы азота 3-метил-2-(оксетан-3-ил)-2*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-карбоновую кислоту (130 мг, 0,56 ммоль) растворяли в смеси метанола/толуола = 1/4 (7,5 мл), затем к полученному добавляли (триметилсилил)дiazометан (191 мг, 1,67 ммоль), и реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. После завершения реакции реакционный раствор концентрировали с получением указанного в заголовке продукта

(110 мг, белое твердое вещество) с выходом 79%. LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+ = 248$.

[1129] Промежуточное соединение 278

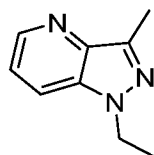
[1130] (3-Метил-2-(оксетан-3-ил)-2H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)метанол



[1131] В условиях атмосферы азота метил-3-метил-2-(оксетан-3-ил)-2H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-карбоксилат (110 мг, 0,44 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (5 мл). К полученному добавляли безводный хлорид кальция (99 мг, 0,88 ммоль) и борогидрид натрия (34 мг, 1,04 ммоль), и реакционный раствор перемешивали при 60°C в течение 8 ч. После завершения реакции реакционный раствор концентрировали, и остаток очищали посредством колоночной хроматографии с получением указанного в заголовке продукта (30 мг, белое твердое вещество) с выходом 34%. LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+ = 220$.

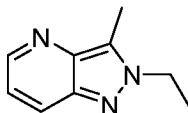
[1132] Промежуточное соединение 279

[1133] 1-Этил-3-метил-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин (промежуточное соединение 279-A)



[1134] 2-Этил-3-метил-2H-пиразоло[4,3-b]пиридин (промежуточное соединение 279-B)

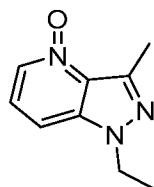
274



[1135] 3-Метил-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин (2,0 г, 15 ммоль) растворяли в *N,N*-диметилформамиде (20 мл), и реакционный раствор дополняли гидридом натрия (720 мг, 18,0 ммоль, 60% диспергированный в минеральном масле) после охлаждения на ледяной бане. Реакционный раствор перемешивали в течение 30 минут, затем к полученному добавляли йодэтан (2,8 г, 18,0 ммоль), и реакционный раствор перемешивали в течение 16 ч. Реакционный раствор гасили путем добавления воды, экстрагировали с помощью этилацетата, промывали с помощью насыщенного хлорида натрия. Органическую фазу высушивали, концентрировали, и остаток очищали посредством препаративной жидкой фазы с получением малого полярного компонента в виде белого твердого вещества **1-этил-3-метил-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридина** (1,0 г, выход 43%). MS масса/заряд (ESI):162 [M+1]. Большой полярный компонент **2-этил-3-метил-2*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин** (0,8 г, белое твердое вещество) получали с выходом 34%. MS масса/заряд (ESI):162 [M+1].

[1136] Промежуточное соединение 280

[1137] **1-Этил-3-метил-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин 4-оксид**

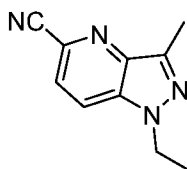


[1138] 1-Этил-3-метил-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин (1,0 г, 6,2 ммоль) растворяли в дихлорметане (20 мл), затем к полученному добавляли *m*-хлорпероксибензойную

кислоту (2,14 г, 12,4 ммоль), и реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционный раствор концентрировали, и остаток очищали посредством колоночной хроматографии (дихлорметан/метанол = 10/1) с получением указанного в заголовке продукта (0,8 г, бледно-желтого твердого вещества) с выходом 73%. MS масса/заряд (ESI): 178 [M+1].

[1139] Промежуточное соединение 281

[1140] 1-Этил-3-метил-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-карбонитрил

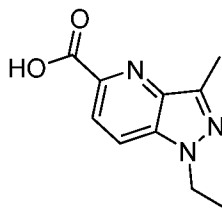


[1141] 1-Этил-3-метил-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин 4-оксид (0,4 г, 2,26 ммоль) растворяли в дихлорметане (8 мл). К полученному добавляли триметилсилилцианид (0,45 г, 4,5 ммоль) и диметилкарбамоилхлорид (0,24 г, 2,26 ммоль), и реакционный раствор перемешивали при 30°C в течение 16 ч. Реакционный раствор концентрировали, и остаток очищали посредством колоночной хроматографии (дихлорметан/метанол = 10/1) с получением указанного в заголовке продукта (0,3 г, белое твердое вещество) с выходом 71%. MS масса/заряд (ESI): 187 [M+1].

[1142] Промежуточное соединение 282

[1143] 1-Этил-3-метил-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-карбоновая кислота

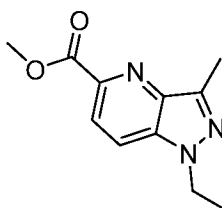
276



[1144] 1-Этил-3-метил-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-карбонитрил (300 мг, 1,61 ммоль) растворяли в концентрированной хлористоводородной кислоте (5 мл), и реакционный раствор перемешивали при 100°C в течение 2 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, и pH реакционного раствора доводили до 6-7 с помощью водного раствора бикарбоната натрия; реакционный раствор экстрагировали с помощью этилацетата, и органическую фазу высушивали и концентрировали с получением указанного в заголовке продукта (200 мг, белое твердое вещество) с выходом 61%. MS масса/заряд (ESI):206 [M+1].

[1145] Промежуточное соединение 283

[1146] Метил-1-этил-3-метил-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин -5-карбоксилат



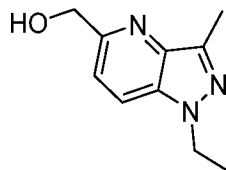
[1147] В условиях атмосферы азота

1-этил-3-метил-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-карбоновую кислоту (200 мг, 0,97 ммоль) растворяли в смеси метанола/толуола = 1/4 (7,5 мл), затем к полученному добавляли (триметилсилил) диазометан (336 мг, 2,9 ммоль), и реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционный раствор концентрировали, и

остаток очищали с получением указанного в заголовке продукта (200 мг, белое твердое вещество) с выходом 93,6%. MS масса/заряд (ESI): 220 [M+1].

[1148] Промежуточное соединение 284

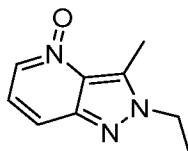
[1149] (1-Этил-3-метил-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-ил)метанол



[1150] В условиях атмосферы азота метил-1-этил-3-метил-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-карбоксилат (200 мг, 0,9 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (6 мл). К полученному добавляли безводный хлорид кальция (0,2 г, 1,8 ммоль) и борогидрид натрия (70 мг, 1,8 ммоль), и реакционный раствор перемешивали при 60°C в течение 8 ч. Реакционный раствор концентрировали, и остаток очищали посредством колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат = 10/1) с получением указанного в заголовке продукта (80 мг, белое твердое вещество) с выходом 46%. MS масса/заряд (ESI): 193 [M+1].

[1151] Промежуточное соединение 285

[1152] 2-Этил-3-метил-2*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-4-оксид

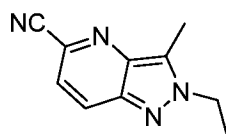


[1153] 2-Этил-3-метил-2*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин (0,8 г, 5,0 ммоль) растворяли в дихлорметане (16 мл), затем к полученному добавляли *m*-хлорпероксибензойную

кислоту (1,72 г, 9,92 ммоль), и реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционный раствор концентрировали, и остаток очищали посредством колоночной хроматографии (дихлорметан/метанол = 10/1) с получением указанного в заголовке продукта (0,64 г, бледно-желтого твердого вещества) с выходом 73%. MS масса/заряд (ESI): 178 [M+1].

[1154] Промежуточное соединение 286

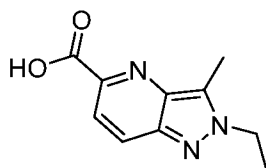
[1155] 2-Этил-3-метил-2H-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-карбонитрил



[1156] 2-Этил-3-метил-2H-пиразоло[4,3-*b*]пиридин 4-оксид (0,4 г, 2,26 ммоль) растворяли в дихлорметане (8 мл). К полученному добавляли триметилсилилцианид (0,45 г, 4,5 ммоль) и диметилкарбамоилхлорид (0,24 г, 2,26 ммоль), и реакционный раствор перемешивали при 30°C в течение 16 ч. Реакционный раствор концентрировали, и остаток очищали посредством колоночной хроматографии (дихлорметан/метанол = 10/1) с получением указанного в заголовке продукта (0,3 г, белое твердое вещество) с выходом 71%. MS масса/заряд (ESI): 187 [M+1].

[1157] Промежуточное соединение 287

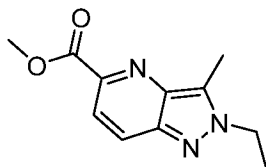
[1158] 2-Этил-3-метил-2H-пиразоло[4,3-*b*]пиридин -5-карбоновая кислота



[1159] 2-Этил-3-метил-2*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-карбонитрил (300 мг, 1,61 ммоль) растворяли в концентрированной хлористоводородной кислоте (5 мл), и реакционный раствор перемешивали при 100°C в течение 2 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, и pH реакционного раствора довели до 6-7 с помощью водного раствора бикарбоната натрия; реакционный раствор экстрагировали с помощью этилацетата, и органическую фазу высушивали и концентрировали с получением указанного в заголовке продукта 2-этил-3-метил-2*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-карбоновой кислоты (200 мг, белое твердое вещество) с выходом 61%. MS масса/заряд (ESI): 206 [M+1].

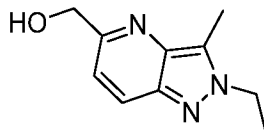
[1160] Промежуточное соединение 288

[1161] Метил-2-этил-3-метил-2*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин -5-карбоксилат

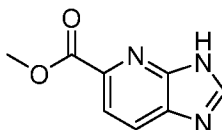


[1162] В условиях атмосферы азота 2-этил-3-метил-2*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-карбоновую кислоту (200 мг, 0,97 ммоль) растворяли в смеси метанола/толуола = 1/4 (7,5 мл), затем к полученному добавляли (триметилсилил)дiazометан (336 мг, 2,9 ммоль), и реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционный раствор концентрировали, и указанный в заголовке продукт (200 мг, белое твердое вещество) с выходом 93,6% получали из остатка. MS масса/заряд (ESI): 220 [M+1].

[1163] Промежуточное соединение 289

[1164] (2-Этил-3-метил-2*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-ил)метанол

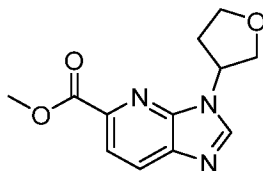
[1165] В условиях атмосферы азота метил-2-этил-3-метил-2*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-карбоксилат (200 мг, 0,9 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (6 мл). К полученному добавляли безводный хлорид кальция (0,2 г, 1,8 ммоль) и борогидрид натрия (70 мг, 1,8 ммоль), и реакционный раствор перемешивали при 60°C в течение 8 ч. Реакционный раствор концентрировали, и остаток очищали посредством колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат = 10/1) с получением указанного в заголовке продукта (80 мг, белое твердое вещество) с выходом 46%. MS масса/заряд (ESI): 193 [M+1].

[1166] Промежуточное соединение 290**[1167] Метил-3*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридин-5-карбоксилат**

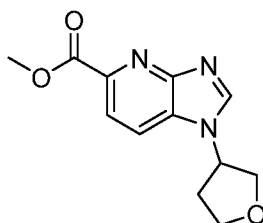
[1168] 3*H*-Имидазо[4,5-*b*]пиридин-5-карбоновую кислоту (0,50 г, 3,07 ммоль) и тионилхлорид (1 мл) последовательно добавляли в метанол (10 мл), и смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч. Реакционный раствор выпаривали до сухого состояния путем ротационного выпаривания с получением указанного в заголовке соединения (0,60 г, неочищенный продукт). LC-MS: масса/заряд [M+H]⁺ = 178.

[1169] Промежуточное соединение 291

[1170] Метил-3-(тетрагидрофуран-3-ил)-3*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридин-5-карбоксилат
(промежуточное соединение 291-A)



[1171] Метил-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1*H*-пиразоло[4,5-*b*]пиридин-5-карбоксилат
(промежуточное соединение 291-B)

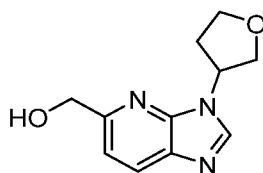


[1172] Метил-3*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридин-5-карбоксилат (600 мг, 3,39 ммоль), 3-йодтетрагидрофуран (1008 мг, 5,09 ммоль) и карбонат калия (1403 мг, 10,17 ммоль) добавляли в *N,N*-диметилформамид (10 мл), и смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Смесь разделяли посредством препаративной тонкослойной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат = 1/1) с получением смеси двух указанных в заголовке соединений (1000 мг, неочищенный продукт) в виде бледно-желтой масляной жидкости. LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+ = 248$.

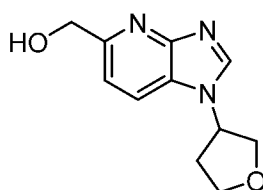
[1173] Промежуточное соединение 292

[1174] 3-(Тетрагидрофуран-3-ил)-3*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридин-5-ил)метанол
(промежуточное соединение 292-A)

282



[1175] (1-(Тетрагидрофуран-3-ил)-1H-имидазо[4,5-*b*]пиридин-5-ил)метанол
(промежуточное соединение 292-B)

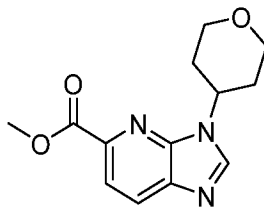


[1176] Тетрагидрофуран (10 мл), смесь метил-3-(тетрагидрофуран-3-ил)-3H-имидазо[4,5-*b*]пиридин-5-карбоксилата и метил-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-пиразоло[4,5-*b*]пиридин-5-карбоксилата (1000 мг, 4,05 ммоль) и борогидрида натрия (770 мг, 20,25 ммоль) последовательно добавляли в метанол (10 мл), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Твердое вещество отфильтровывали из реакционного раствора, и фильтрат концентрировали и затем разделяли посредством препаративной тонкослойной хроматографии (дихлорметан/метанол = 20/1) с получением бледно-желтой масляной жидкости (3-(тетрагидрофуран-3-ил)-3H-имидазо[4,5-*b*]пиридин-5-ил)метанола (90 мг, 10,1%), и бледно-желтой масляной жидкости (1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-имидазо[4,5-*b*]пиридин-5-ил)метанола (40 мг, 4,5%). LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+ = 220$.

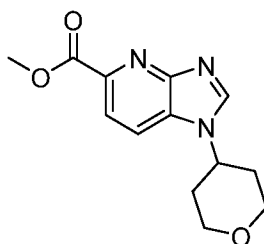
[1177] Промежуточное соединение 293

[1178] Метил-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-3H-имидазо[4,5-*b*]пиридин-5-карбоксилат (промежуточное соединение 293-A)

283

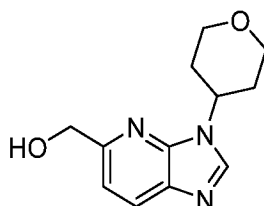


[1179] Метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-пиразоло[4,5-*b*]пиридин-5-карбоксилат (промежуточное соединение 293-B)

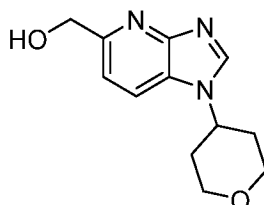


[1180] Метил-3H-имидазо[4,5-*b*]пиридин-5-карбоксилат (700 мг, 3,95 ммоль), тетрагидро-2H-пиран-4-ил-4-метилбензолсульфонат (2022 мг, 7,90 ммоль) и карбонат калия (1635 мг, 11,85 ммоль) добавляли в *N,N*-диметилформамид (20 мл), и смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Реакционный раствор добавляли по каплям в водный раствор (50 мл), экстрагировали с помощью этилацетата (30 мл × 3). Водную фазу концентрировали и затем разделяли посредством препаративной тонкослойной хроматографии (дихлорметан/метанол = 30/1) с получением белого твердого вещества метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-пиразоло[4,5-*b*]пиридин-5-карбоксилата (400 мг, 38,7%). Органическую фазу концентрировали и затем разделяли посредством препаративной тонкослойной хроматографии (дихлорметан/метанол = 30/1) с получением бледно-желтой масляной жидкости метил-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-3H-имидазо[4,5-*b*]пиридин-5-карбоксилата (300 мг, 29,0%). LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+ = 262$.

[1181] Промежуточное соединение 294

[1182] 3-(Тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-3H-имидазо[4,5-*b*]пиридин-5-ил)метанол

[1183] Тетрагидрофуран (5 мл), метил-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-3H-имидазо[4,5-*b*]пиридин-5-карбоксилат (250 мг, 0,96 ммоль) и борогидрид натрия (182 мг, 4,80 ммоль) последовательно добавляли в метанол (5 мл), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Твердое вещество отфильтровывали из реакционного раствора, и фильтрат концентрировали и затем разделяли посредством препаративной тонкослойной хроматографии (дихлорметан/метанол = 20/1) с получением указанного в заголовке соединения (70 мг, 31,4%) в виде бледно-желтой масляной жидкости. LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+ = 234$.

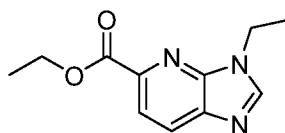
[1184] Промежуточное соединение 295**[1185] 1-(Тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-имидазо[4,5-*b*]пиридин-5-ил)метанол**

[1186] Тетрагидрофуран (5 мл), метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-имидазо[4,5-*b*]пиридин-5-карбоксилат (400 мг, 1,54 ммоль) и борогидрид натрия (293 мг, 7,70 ммоль) последовательно добавляли в

метанол (5 мл), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Твердое вещество отфильтровывали из реакционного раствора, и фильтрат концентрировали и затем разделяли посредством препаративной тонкослойной хроматографии (дихлорметан/метанол = 20/1) с получением указанного в заголовке соединения (200 мг, 55,6%) в виде бледно-желтой масляной жидкости. LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+ = 234$.

[1187] Промежуточное соединение 296

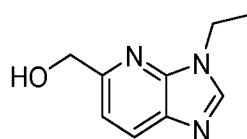
[1188] Этил-3-этил-3*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридин-5-карбоксилат



[1189] 3*H*-Имидазо[4,5-*b*]пиридин-5-карбоновую кислоту (500 мг, 3,07 ммоль), йодэтан (1437 мг, 9,21 ммоль) и карбонат калия (1271 мг, 9,21 ммоль) добавляли в *N,N*-диметилформамид (10 мл), и смесь перемешивали при 80°C в течение 4 ч. Смесь разделяли посредством препаративной тонкослойной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат = 1/1) с получением указанного в заголовке соединения (600 мг, неочищенный продукт) в виде бледно-желтой масляной жидкости. LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+ = 220$.

[1190] Промежуточное соединение 297

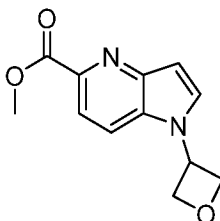
[1191] (3-Этил-3*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридин-5-ил)метанол



[1192] Тетрагидрофуран (5 мл), этил-3-этил-3*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридин-5-карбоксилат (600 мг, 2,75 ммоль) и борогидрид натрия (868 мг, 22,85 ммоль) последовательно добавляли в метанол (5 мл), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Твердое вещество отфильтровывали из реакционного раствора, и фильтрат концентрировали и затем разделяли посредством препаративной тонкослойной хроматографии (дихлорметан/метанол = 20/1) с получением указанного в заголовке соединения (100 мг, 20,7%) в виде белого твердого вещества. LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+ = 178$.

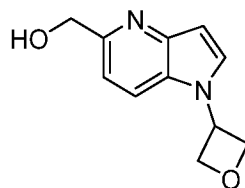
[1193] Промежуточное соединение 298

[1194] Метил-1-(оксетан-3-ил)-1*H*-пирроло[3,2-*b*]пиридин-5-карбоксилат

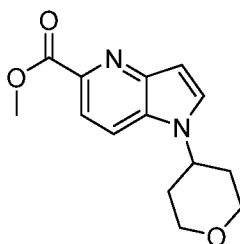


[1195] Метил-1*H*-пирроло[3,2-*b*]пиридин-5-карбоксилат (300 мг, 1,70 ммоль), 3-йодоксетан (627 мг, 3,41 ммоль) и карбонат калия (440 мг, 3,41 ммоль) добавляли в *N,N*-диметилформамид (4 мл), и смесь вводили в реакцию при 105°C в течение 24 ч. Реакционный раствор фильтровали при пониженном давлении, концентрировали и подвергали препаративной тонкослойной хроматографии (дихлорметан/метанол = 45/1) с получением указанного в заголовке соединения (68 мг, 17,2%) в виде белого твердого вещества. LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+ = 233$.

[1196] Промежуточное соединение 299

[1197] (1-(Оксетан-3-ил)-1*H*-пирроло[3,2-*b*]пиридин-5-ил)метанол

[1198] Метил-1-(оксетан-3-ил)-1*H*-пирроло[3,2-*b*]пиридин-5-карбоксилат (65 мг, 0,29 ммоль) добавляли в смешанный раствор тетрагидрофурана (2 мл) и метанола (0,5 мл). Борогидрид натрия (50 мг, 1,32 ммоль) добавляли в реакционный раствор двумя порциями, и реакцию проводили при комнатной температуре в течение 1 ч. Для гашения в реакционный раствор добавляли метанол (20 мл), и смесь концентрировали и подвергали препаративной тонкослойной хроматографии (дихлорметан/метанол = 15/1) с получением указанного в заголовке соединения (22 мг, 37,2%) в виде желтой жидкости. LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+ = 205$.

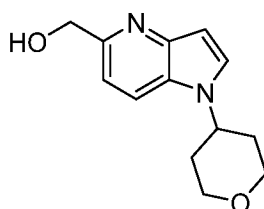
[1199] Промежуточное соединение 300**[1200] Метил-1-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-1*H*-пирроло[3,2-*b*]пиридин-5-карбоксилат**

[1201] Метил-1*H*-пирроло[3,2-*b*]пиридин-5-карбоксилат (300 мг, 1,71 ммоль), тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил-4-метилбензолсульфонат (877 мг, 3,41 ммоль) и карбонат калия (470 мг, 3,41 ммоль) добавляли в DMF (3,5 мл), и смесь вводили в реакцию при 105°C в течение 24 ч. Реакционный раствор фильтровали при пониженном давлении,

концентрировали и подвергали препаративной тонкослойной хроматографии (дихлорметан/метанол = 40/1) с получением указанного в заголовке соединения (105 мг, 23,7 %) в виде желтого твердого вещества. LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+ = 261$.

[1202] Промежуточное соединение 301

[1203] 1-(Тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-5-ил)метанол

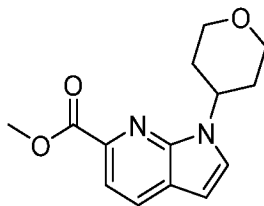


[1204] Метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-5-карбоксилат (105 мг, 0,40 ммоль) добавляли в смешанный раствор тетрагидрофурана (2 мл) и метанола (0,5 мл). Борогидрид натрия (31 мг, 0,81 ммоль) добавляли в реакционный раствор, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Реакционный раствор гасили путем добавления метанола (10 мл), концентрировали, и подвергали препаративной тонкослойной хроматографии (дихлорметан/метанол = 10/1) с получением указанного в заголовке соединения (52 мг, 55,4%) в виде желтого масла. LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+ = 233$.

[1205] Промежуточное соединение 302

[1206] Метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-карбоксилат

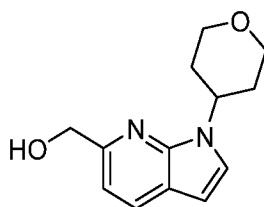
289



[1207] Метил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-6-карбоксилат (200 мг, 1,14 ммоль), тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил-4-метилбензолсульфонат (438 мг, 1,71 ммоль) и карбонат калия (472 мг, 3,42 ммоль) добавляли в *N,N*-диметилформамид (5 мл), и смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Реакционную смесь добавляли по каплям в водный раствор (50 мл), экстрагировали с помощью этилацетата (30 мл × 3), и органические фазы объединяли и промывали с помощью насыщенного солевого раствора (50 мл). Органическую фазу концентрировали и затем разделяли посредством препаративной тонкослойной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат = 3/1) с получением указанного в заголовке соединения (120 мг, 40,5%) в виде бледно-желтой масляной жидкости. LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+ = 261$.

[1208] Промежуточное соединение 303

[1209] 1-(Тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-6-ил)метанол

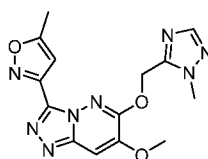


[1210] Тетрагидрофуран (2 мл), метил-1-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-6-карбоксилат (120 мг, 0,46 ммоль) и борогидрид натрия (35 мг, 0,92 ммоль) последовательно добавляли в

метанол (2 мл), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Твердое вещество отфильтровывали из реакционного раствора, и фильтрат концентрировали и затем разделяли посредством препаративной тонкослойной хроматографии (дихлорметан/метанол = 20/1) с получением указанного в заголовке соединения (50 мг, 47,2%) в виде белого твердого вещества. LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+ = 233$.

[1211] **Вариант осуществления 1 (способ A)**

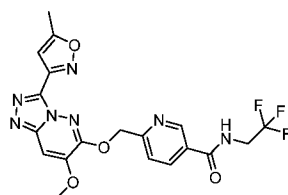
[1212] **3-(7-Метокси-6-((1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-5-ил)метокси)-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазин-3-ил)-5-метилизоксазол**



[1213] 3-(6-Хлор-7-метокси-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазин-3-ил)-5-метилизоксазол (60 мг, 0,23 ммоль), (1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-5-ил)метанол (26 мг, 0,23 ммоль) и карбонат цезия (147 мг, 0,45 ммоль) последовательно добавляли в ацетонитрил (3 мл), затем реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 16 ч. Смесь выливали в ледяную воду, и осажденное твердое вещество собирали путем фильтрации и высушивали с получением 51,0 мг указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества с выходом 66%. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 7,98 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 5,66 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 2,56 (s, 3H). LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+ = 343$.

[1214] **Вариант осуществления 11**

[1215] 6-(((7-Метокси-3-(5-метилизоксазол-3-ил)-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазин-6-ил)окси)метил)-*N*-(2,2,2-трифторэтил)никотинамид

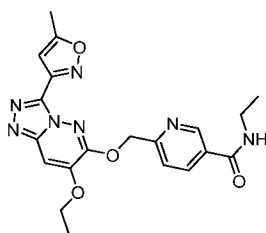


[1216] 6-[7-Метокси-3-(5-метил-изоксазол-3-ил)-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазин-6-ил оксиметил]-никотиновую кислоту (200 мг, 0,52 ммоль), НОВТ (210 мг, 1,56 ммоль) и EDCI (210 мг, 1,56 ммоль) последовательно добавляли в 5 мл DMF. 2,2,2-Трифторэтиламин (1410 мг, 1,0 ммоль) и триэтиламин (0,5 мл) последовательно добавляли в смесь, и затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь разбавляли с помощью этилацетата (10 мл), промывали один раз с помощью солевого раствора (20 мл), высушивали с помощью безводного сульфата натрия и концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной TLC (дихлорметан/метанол = 15/1) с получением 8 мг целевого соединения в форме белого твердого вещества с выходом 3% в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 9,37 - 9,29 (m, 1H), 9,06 (d, J = 2,0 Гц, 1 H), 8,29 (dd, J = 2,2, 8,1 Гц, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,75 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 6,81 (s, 1H), 5,63 (s, 2H), 4,18 - 4,06 (m, 2H), 4,00 (s, 3H), 2,53 (s, 3H). LC-MS: масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+ = 464$.

[1217] Вариант осуществления 12 (способ В)

[1218] 6-(((7-Этокси-3-(5-метилизоксазол-3-ил)-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазин-6-ил)окси)метил)-*N*-этилникотинамид

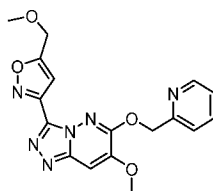
292



[1219] 6-Хлор-7-этоксид-3-(5-метил-изоксазол-3-ил)-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазин (110 мг, 0,39 ммоль), *N*-этил-6-гидроксиметилникотинамид (71 мг, 0,39 ммоль) и карбонат цезия (252 мг, 0,78 ммоль) последовательно добавляли в 20 мл ацетонитрила, затем смесь нагревали до 50°C и перемешивали в течение 2 ч, и фильтровали. Фильтрат концентрировали, и остаток очищали посредством препаративной тонкослойной хроматографии на пластине (дихлорметан/метанол = 20/1) или колоночной хроматографии с получением 30 мг указанного в заголовке соединения в форме белого твердого вещества с выходом 18% в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,01 (br. s., 1H), 8,68 - 8,69 (m, 1H), 8,20 - 8,25 (m, 1H), 7,75 (s, 2H), 6,78 (s, 1H), 5,62 (br. s., 2H), 4,28 (d, *J* = 6,85 Гц, 2H), 3,25 - 3,31 (m, 2H), 2,53 (br. s., 3H), 1,42 (t, *J* = 6,60 Гц, 3H), 1,12 (t, *J* = 6,85 Гц, 3H). LC-MS: масса/заряд [M+H]⁺ = 424.

[1220] **Вариант осуществления 28**

[1221] **3-(7-Метоксид-6-(пиридин-2-илметоксид)-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазин-3-ил)-5-(метоксиметил)изоксазол**

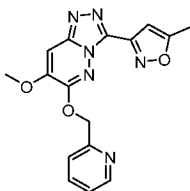


[1222] *N*-(5-Метоксид-6-(2-пиридил-метоксид)пиридазин-3-ил)-5-(метоксиметил)изоксазол-3-карбогидразид (120 мг, 0,31 ммоль) добавляли в уксусную кислоту (3 мл), и смесь

перемешивали при 100°C в течение 5 ч. Реакционный раствор концентрировали, затем разбавляли с помощью дихлорметана и метанола (10/1), промывали с помощью насыщенного водного раствора карбоната натрия, концентрировали и подвергали колоночной хроматографии (дихлорметан/метанол = 30/1) с получением указанного в заголовке соединения (45 мг, 6%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ 8,62-8,60 (m, 1H), 7,88-7,84 (m, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,63-7,61 (m, 1H), 7,40-7,37 (m, 1H), 7,17 (s, 1H), 5,56 (s, 2H), 4,69 (s, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,38 (s, 3H). LC-MS: масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+ = 369$.

[1223] **Вариант осуществления 33 (способ C)**

[1224] **3-(7-Метокси-6-(пиридинил-2-метокси)-[1,2,4]-триазоло[4,3-*b*]пиридазин-3-ил)-5-метилизоксазол**

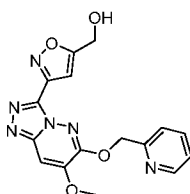


[1225] Исходный материал 2-пиконол (314 мг, 2,88 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (5 мл), и бис(триметилсилил)амид лития (раствор тетрагидрофурана, 1 М, 3,6 мл, 3,6 ммоль) добавляли в раствор при 0°C. Смесь вводили в реакцию при 0°C в течение 30 минут, и затем к полученному добавляли исходный материал 3-(6-хлор-7-метокси-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазин-3-ил)-5-метилизоксазол (636 мг, 2,4 ммоль). Затем реакцию проводили при 50°C в течение ночи. После завершения реакции в реакционный раствор добавляли воду (100 мл), затем смесь экстрагировали с помощью дихлорметана/метанола = 10/1. Органическую фазу собирали, высушивали с помощью безводного сульфата натрия, концентрировали и подвергали колоночной

хроматографии (дихлорметан/метанол = 100 /1 к 90/1 к 80/1) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (650 мг, 80,1%). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8,63-8,61(m, 1H), 7,89-7,85 (m, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,63-7,61 (m, 1H), 7,41-7,38 (m, 1H), 6,88 (s, 1H), 5,55 (s, 2H), 4,00 (s, 3H), 2,55 (s, 3H). LC-MS: масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+ = 339$.

[1226] Вариант осуществления 46

[1227] 3-(7-Метокси-6-(пиридин-2-илметокси)-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазин-3-ил)изоксазол-5-ил)метанол

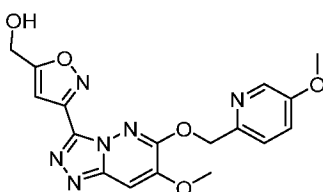


[1228] 6-Хлор-4-метокси-3-(пиридин-2-метокси)пиридазин и его изомер (500 мг, 2 ммоль), ссылаясь на **промежуточное соединение 21**, 5-(гидроксиметил)изоксазол-3-формилгидразид (470 мг, 3 ммоль) и моногидрат *n*-толуолсульфоновой кислоты (380 мг, 2 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (9 мл), и смесь вводили в реакцию при 120°C в течение 3 ч. Реакционный раствор смешивали непосредственно с силикагелем и подвергали колоночной хроматографии (дихлорметан : метанол = 100/1-10/1) с получением коричневого твердого вещества. Затем коричневое твердое вещество подвергали тонкослойной хроматографии (дихлорметан/метанол = 15/1) с получением оранжевого твердого вещества, и оранжевое твердое вещество затем разделяли посредством тонкослойной хроматографии (дихлорметан : метанол = 15: 1) с получением указанного в заголовке соединения (17 мг, выход 2%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц,

CD₃OD): δ 8,579 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 7,91-7,88 (m, 1H), 7,734 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,42-7,39 (m, 1H), 7,07 (s, 1H), 5,63 (s, 2H), 4,80 (s, 2H), 4,07 (s, 3H). LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+ = 355$.

[1229] **Вариант осуществления 47**

[1230] **(3-(7-Метокси-6-((5-метоксипиридин-2-ил)метокси)-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазин-3-ил)изоксазол-5-ил)метанол**

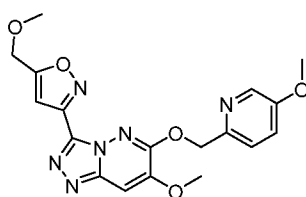


[1231] 6-Хлор-4-метокси-3-((5-метоксипиридин-2-ил)метокси)пиридазин и его изомер (200 мг, 0,71 ммоль) получены со ссылкой на **промежуточное соединение 21**), 5-(гидроксиметил)изоксазол-3-формилгидразид (167 мг, 1,06 ммоль) и *n*-толуолсульфоновую кислоту (122 мг, 0,71 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (4 мл), и смесь вводили в реакцию при 120°C в течение 3 ч. Реакционный раствор разбавляли с помощью раствора бикарбоната натрия, экстрагировали с помощью смеси (дихлорметан/метанол = 10/1), и органическую фазу высушивали с помощью безводного сульфата натрия и концентрировали с получением коричневого твердого вещества. К полученному добавляли 5 мл уксусной кислоты при 90°C, и смесь вводили в реакцию в течение 2 ч. Реакционный раствор непосредственно концентрировали, растворяли в смеси (дихлорметан/метанол = 10/1), промывали с помощью раствора бикарбоната натрия, высушивали с помощью безводного сульфата натрия, концентрировали и разделяли посредством тонкослойной хроматографии (дихлорметан : метанол = 20: 1) с получением указанного в заголовке соединения (17 мг, 6,2%) в виде

желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ = 8,28 (s, 1H), 7,724 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,50-7,46 (m, 2H), 7,15 (s, 1H), 5,58 (s, 2H), 4,71 (s, 2H), 4,07 (s, 3H), 3,91 (s, 3H). LC-MS: масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+ = 385$.

[1232] **Вариант осуществления 48**

[1233] **3-(7-Метокси-6-((5-метоксипиридин-2-ил)метокси)-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазин-3-ил)-5-(метоксиметил)изоксазол**

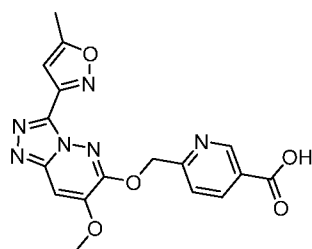


[1234] 6-Хлор-4-метокси-3-((5-метоксипиридин-2-ил)метокси)пиридазин и его изомер (200 мг, 2 ммоль, синтезированы со ссылкой на **промежуточное соединение 21**), 5-(метоксиметил)изоксазол-3-формилгидразид (182 мг, 1,06 ммоль) и *n*-толуолсульфоновую кислоту (122 мг, 0,71 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (4 мл). Экспериментальная процедура была представлена в **варианте осуществления 47** с получением указанного в заголовке соединения (16 мг, 5,6%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ = 8,28 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,72 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,51-7,45 (m, 2H), 7,19 (s, 1H), 5,58 (s, 2H), 4,73 (s, 2H), 4,07 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 3,50 (s, 3H). LC-MS: масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+ = 399$.

[1235] **Вариант осуществления 63**

[1236] **6-(((7-Метокси-3-(5-метилизоксазол-3-ил)-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазин-6-ил)окси)метил)никотинат**

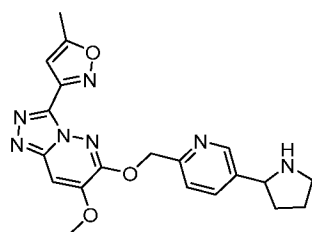
297



[1237] Метил-6-[7-метокси-3-(5-метил-изоксазол-3-ил)-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазин-6-илоксиметил]-никотинат (300 мг, 0,75 ммоль), 1 М гидроксид лития (1,5 мл, 1,5 ммоль) последовательно добавляли в 10 мл этанола, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь дополняли с помощью 0,5 М хлористоводородной кислоты для нейтрализации, с доведением значения pH до 7, разбавляли с помощью воды, экстрагировали с помощью этилацетата. Было установлено, что продукт характеризовался хорошей растворимостью в воде, соответственно водную фазу выпаривали до сухого состояния с получением 200 мг указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества с выходом 70%. LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+ = 383$.

[1238] **Вариант осуществления 69 (способ D)**

[1239] **3-(7-Метокси-6-((5-(пирролидин-2-ил)пиридин-2-ил)метокси)-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазин-3-ил)-5-метилизоксазол**



[1240] Из *трет*-бутил-2-(6-гидроксиметилпиридин-3-ил)пирролидинкарбоксилата (188 мг, 0,68 ммоль),

3-(6-хлор-7-метокси-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазин-3-ил)-5-метилизоксазола (150 мг, 0,56 ммоль) аналогично **способу С** получали продукт *трет*-бутил-2-(6-(((7- метокси-3-(5-метилизоксазол-3-ил)-[1,2,4]-триазоло[4,3-*b*]пиридазин-6-ил)окси)метил)пиридин-3-ил)пирролидин-1-карбоксилат (120 мг, 42%) в виде бледно-желтого твердого вещества, которое растворяли в дихлорметане (3 мл). К полученному добавляли трифторуксусную кислоту (1 мл), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционный раствор выливали в воду; pH реакционного раствора довели до ≥ 11 с помощью 1 М раствора гидроксида натрия, и реакционный раствор экстрагировали, высушивали, концентрировали и разделяли посредством колоночной хроматографии (дихлорметан/метанол = 30/1 -8/1) с получением указанного в заголовке соединения (26,6 мг, выход за две стадии 11%) в виде грязно-белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- D_6) δ 8,59 (s, 1H), 7,84-7,82 (m, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,59-7,57 (m, 1H), 6,91(s, 1H), 4,17-4,14 (m, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,04-3,00(m, 1H), 2,97-2,93 (m, 1H), 2,56(s, 3H), 2,19-2,15 (m, 1H), 1,81-1,76 (m, 2H), 1,54-1,51 (m, 1H). LC-MS: масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 408,0.

[1241] **Вариант осуществления 78**

[1242] **3-(6-(5,6,7,8-Тетрагидро-1,6-нафтиридин-2-ил)метокси)-7-метокси-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазин-3-ил)-5-метилизоксазол**

[1243] Промежуточные соединения

трет-бутил-2-(гидроксиметил)-7,8-дигидро-1,6-нафтиридин-6(5*H*)-карбоксилат

[1244] (0,50 г/1,89 ммоль) и

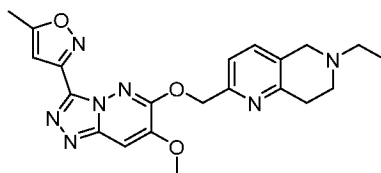
3-(6-хлор-7-метокси-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазин-3-ил)-5-метилизоксазол

(0,53 г/1,05 ммоль) (способ синтеза со ссылкой на: **способ В**) вводили в реакцию с

получением неочищенного продукта (0,88 г) в виде белого твердого вещества. Вышеуказанный неочищенный продукт добавляли в 20 мл раствора HCl/EtOAc (2,6 моль/л/4,04 ммоль), и смесь перемешивали и проводили реакцию при 25-30°C в течение 3 ч. Отбор образцов контролировали, реакцию завершали; реакционный раствор фильтровали, и осадок на фильтре высушивали с получением белого твердого вещества (0,57 г) с выходом 93,07%. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7,74 (s, 1H), 7,49 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,38 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 6,99 (s, 1H), 5,46 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,87 (s, 2H), 3,04 (t, $J = 5,9$ Гц, 2H), 2,85 - 2,75 (m, 2H), 2,56 (s, 3H); LC-MS: масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+ = 395$.

[1245] Вариант осуществления 79 (Способ E)

[1246] 3-(6-(6-Этил-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафталин-2-ил)метокси)-7-метокси-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазин-3-ил)-5-метилизоксазол

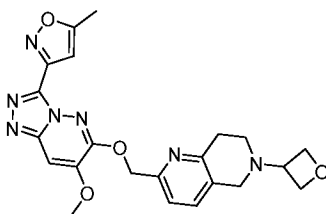


[1247] 3-(7-Метокси-6-((5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафталин-2-ил)метокси)-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазин-3-ил)-5-метилизоксазол (вариант осуществления 78) (40 мг, 0,1 ммоль), йодэтан (23 мг, 0,15 ммоль) и карбонат калия (28 мг, 0,2 ммоль) последовательно добавляли в DMF (1 мл), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь выливали в воду, экстрагировали с помощью этилацетата, высушивали, и концентрировали с получением неочищенного продукта, и разделяли посредством тонкослойной хроматографии с получением 14,7 мг указанного в заголовке соединения с выходом 35% и в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,76 (s, 1H), 7,57 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,41 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 6,98 (d, $J = 1,0$ Гц, 1H), 5,47 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,63 (m, 2H), 2,93 (m, 2H), 2,81 (m, 2H), 2,67 (m, 2H), 2,56 (s, 3H), 1,11 (t, $J = 6,8$ Гц, 3H). LC-MS: масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+ = 422$.

[1248] **Вариант осуществления 84**

[1249] **3-(7-Метокси-6-((6-(оксетан-3-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин-2-ил)метокси)-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазин-3-ил)-5-метилизоксазол**

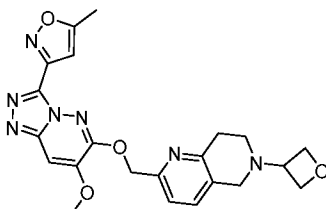


[1250] 3-(7-Метокси-6-((5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин-2-ил)метокси)-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазинпиридин-3-ил)-5-метилизоксазол (25 мг, 0,064 ммоль), оксетан-3-он (23 мг, 0,32 ммоль) и триацетоксиборгидрид натрия (68 мг, 0,32 ммоль) последовательно добавляли в 1,2-дихлорэтан (3 мл), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь выливали в насыщенный раствор бикарбоната натрия, экстрагировали с помощью дихлорметана, высушивали, концентрировали с получением неочищенного продукта, очищенного посредством тонкослойной хроматографии с получением 24,1 мг указанного в заголовке соединения с выходом 84% и в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,47 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,39 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,26 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 5,57 (s, 2H), 4,80 - 4,63 (m, 4H), 4,00 (s, 3H), 3,71 (t, $J = 6,6$ Гц, 1H), 3,52 (s, 2H), 3,08 (t, $J = 5,9$ Гц, 2H), 2,71 (t, $J = 6,1$ Гц, 2H), 2,55 (s, 3H)

[1251] LC-MS: масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+ = 450$.

[1252] Вариант осуществления 84

[1253] 3-(7-Метокси-6-((6-(оксетан-3-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин-2-ил)метокси)-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазин-3-ил)-5-метилизоксазол



[1254] Способ 1: промежуточное соединение 141: (6-(оксетан-3-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафталин-2-ил)метанол и промежуточное соединение 1: 3-(6-хлор-7-метокси-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазин-3-ил)-5-метилизоксазол получали с осуществлением варианта осуществления 84 (синтетический способ со ссылкой на вариант осуществления 12: способ В).

[1255] Способ 2.

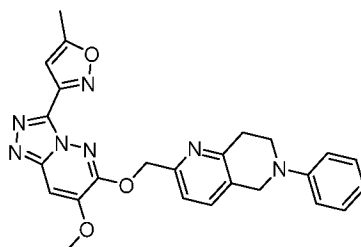
[1256] 3-(7-Метокси-6-((5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин-2-ил)метокси)-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазинпиридин-3-ил)-5-метилизоксазол (соединение из варианта осуществления 78) (25 мг, 0,064 ммоль), оксетан-3-он (23 мг, 0,32 ммоль) и триацетоксиборгидрид натрия (68 мг, 0,32 ммоль) последовательно добавляли в 1,2-дихлорэтан (3 мл), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь выливали в насыщенный раствор бикарбоната натрия, экстрагировали с помощью дихлорметана, высушивали, концентрировали с получением неочищенного продукта, очищенного посредством тонкослойной хроматографии с получением 24,1 мг указанного в заголовке соединения с выходом 84% и в виде белого

твёрдого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,47 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,39 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,26 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 5,57 (s, 2H), 4,80 - 4,63 (m, 4H), 4,00 (s, 3H), 3,71 (t, $J = 6,6$ Гц, 1H), 3,52 (s, 2H), 3,08 (t, $J = 5,9$ Гц, 2H), 2,71 (t, $J = 6,1$ Гц, 2H), 2,55 (s, 3H).

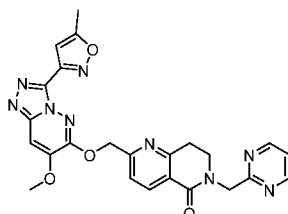
[1257] LC-MS: масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+ = 450$.

[1258] **Вариант осуществления 87**

[1259] **3-(7-Метокси-6-((6-фенил-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафталин-2-ил)метокси)-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазин-3-ил)-5-метилизоксазол**



[1260] 3-(7-Метокси-6-((5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафталин-2-ил)метокси)-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазинпиридин-3-ил)-5-метилизоксазол (вариант осуществления 78) (200 мг, 0,5 ммоль), трифенилбисмут (440 мг, 1 ммоль) и ацетат меди (181 мг, 1 ммоль) последовательно добавляли в 50 мл дихлорметана, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Твёрдое вещество фильтровали целитом, и органическую фазу концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной TLC (дихлорметан/метанол = 20/1) с получением 110 мг целевого соединения с выходом 47% в виде белого твёрдого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,54 (d, $J = 2,93$ Гц, 2H) 7,28 - 7,33 (m, 2H) 7,24 (br. s., 1H) 7,01 (d, $J = 8,31$ Гц, 2H) 6,88 (s, 1H) 6,81 (s, 1H) 5,62 (s, 2H) 4,42 (s, 2H) 4,02 (s, 3H) 3,69 (t, $J = 5,87$ Гц, 2H) 3,19 (t, $J = 5,87$ Гц, 2H) 2,57 (s, 3H). LC-MS: масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+ = 470$.

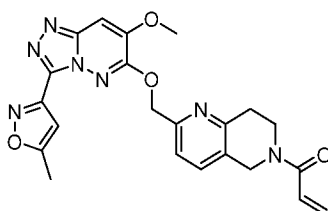
[1261] Вариант осуществления 88 (способ F)**[1262] 2-(((7-Метокси-3-(5-метилизоксазол-3-ил)-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазин-6-ил)окси)метил)-6-(пиримидин-2-илметил)-7,8-дигидро-1,6-нафтиридин-5(6*H*)-он**

[1263] 3-(7-Метокси-6-((5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафталин-2-ил)метокси)-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазинпиримидин-3-ил)-5-метил-изоксазол (120 мг, 0,64 ммоль), пиримидин-2-метилметансульфонат (274 мг, 0,64 ммоль) и триэтиламин (193 мг, 1,9 ммоль) последовательно добавляли в 10 мл дихлорметана, и затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционный раствор разбавляли с помощью воды, экстрагировали с помощью дихлорметана, высушивали и концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной TLC (дихлорметан/метанол = 20/1) с получением 150 мг 3-(7-метокси-6-((6-(пиримидин-2-илметил)-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафталин-2-ил)метокси)-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазин-3-ил)-5-метилизоксазола в виде белого твердого вещества, которое растворяли в 20 мл тетрагидрофурана и воды 3:1. К полученному добавляли бикарбонат натрия (260 мг, 3,1 ммоль) и частицы йода (590 мг, 2,3 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. К полученному добавляли 2 мл водного раствора тиосульфата натрия и 10 мл воды, затем смесь экстрагировали с помощью дихлорметана и этилацетата, с каждым по 1 разу, высушивали, и органическую фазу концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной TLC с получением 62 мг указанного в заголовке соединения в виде

белого твердого вещества с выходом за две стадии 22%. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,70 (d, $J = 4,89$ Гц, 2H) 8,44 (d, $J = 7,83$ Гц, 1H) 7,70 (d, $J = 7,83$ Гц, 1H) 7,26 (br. s., 1H) 7,20 (t, $J = 4,89$ Гц, 1H) 6,79 (s, 1H) 5,68 (s, 2H) 5,06 (s, 2H) 4,05 (s, 3H) 3,85 (t, $J = 6,85$ Гц, 2H) 3,33 (t, $J = 6,85$ Гц, 2H) 2,57 (s, 3H). LC-MS: масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+ = 500$.

[1264] **Вариант осуществления 108 (способ G)**

[1265] **1-(2-(((7-Метокси-3-(5-метилизоксазол-3-ил)-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазин-6-ил)окси)метил)-7,8-дигидро-1,6-нафтиридин-6(5*H*)-ил)проп-2-ен-1-он**

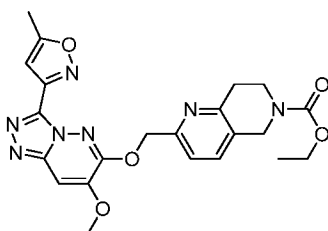


[1266] 3-(7-Метокси-6-((5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафталин-2-ил)метокси)-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазинпиридин-3-ил)-5-метилизоксазол (вариант осуществления 78) (100 мг, 0,254 ммоль), 3-фторпропионовую кислоту (50 мг, 0,508 ммоль), HBTU (191 мг, 0,504 ммоль) и триэтиламин (128 мг, 1,27 ммоль) последовательно добавляли в 20 мл дихлорметана, и затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. TLC (дихлорметан : метанол = 20: 1) показала завершение реакции исходных материалов. Реакционный раствор экстрагировали с помощью водного раствора хлорида аммония, и органическую фазу концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной TLC (дихлорметан/метанол = 20/1) с получением 10 мг целевого соединения с выходом 9% в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,59 (d, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,56 – 7,46 (m, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,65 (d, $J = 10,9$ Гц, 1H), 6,35 (d, $J = 16,3$ Гц, 1H), 5,77 (d, $J = 10,2$ Гц, 1H), 5,61 (s, 2H), 4,94 – 4,70

(m, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,97 – 3,77 (m, 2H), 3,11 (s, 2H), 2,57 (s, 3H). LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+ = 448$.

[1267] **Вариант осуществления 111**

[1268] **Этил-2-(((7-метокси-3-(5-метилизоксазол-3-ил)-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазин-6-ил)окси)метил)7,8-дигидро-1,6-нафтиридин-6(5*H*)-карбоксилат**

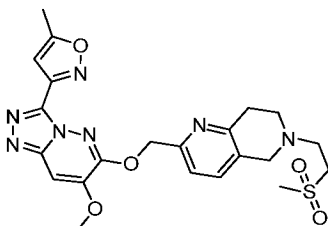


[1269] 3-(7-Метокси-6-((5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафталин-2-ил)метокси)-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазинпиридин-3-ил)-5-метилизоксазол (вариант осуществления 78) (200 мг, 0,508 ммоль) и триэтиламин (257 мг, 2,54 ммоль) растворяли в 20 мл дихлорметана, и смесь охлаждали до 0°C и добавляли трифосген (200 мг, 0,330 ммоль), перемешивали при низкой температуре в течение 10 минут, и затем перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Растворитель выпаривали, к полученному добавляли этанол (10 мл) и триэтиламин (257 мг, 2,54 ммоль), и смесь нагревали с обратным холодильником при 70°C в течение ночи. Реакционный раствор экстрагировали с помощью водного раствора хлорида аммония, и органическую фазу концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной тонкослойной хроматографии (дихлорметан/метанол = 20/1) с получением 60 мг указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества с выходом 51%. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7,75 (s, 1H), 7,69 (d, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,48 (d, $J = 7,9$ Гц, 1H), 6,97 (s, 1H), 5,49 (s, 2H), 4,60 (s, 2H), 4,09 (q, $J = 7,1$ Гц, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,72 (t, $J = 5,8$ Гц, 2H), 2,91 (t, $J = 5,8$ Гц, 2H), 2,55 (s,

3H), 1,21 (t, $J = 7,1$ Гц, 3H). LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+ = 466$.

[1270] **Вариант осуществления 113**

[1271] **3-(7-Метокси-6-((6-(2-(метилсульфонил)этил)-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафталин-2-ил)метокси)-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазин-3-ил)-5-метилизоксазол**

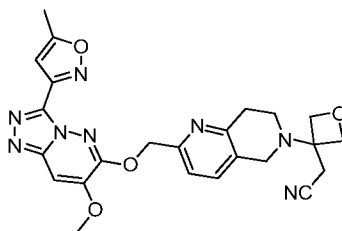


[1272] 3-(7-Метокси-6-((5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафталин-2-ил)метокси)-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазинпиридин-3-ил)-5-метилизоксазол (80 мг, 0,204 ммоль), (метилсульфонил)этилен (108 мг, 1,02 ммоль) и триэтиламин (411 мг, 4,04 ммоль) последовательно добавляли в 20 мл MeOH, затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали и фильтровали с получением 30 мг указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества с выходом 30%. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7,76 (s, 1H), 7,68 (d, $J = 7,7$ Гц, 1H), 7,55 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 6,99 (s, 1H), 5,51 (s, 2H), 4,54-4,49 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,75-3,70 (m, 6H), 3,15-3,10 (m, 5H), 2,55 (s, 3H). LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+ = 500$.

[1273] **Вариант осуществления 114**

[1274] **2-(3-(2-(((7-Метокси-3-(5-метилизоксазол-3-ил)-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазин-6-ил)окси)метил)-7,8-дигидро-1,6-нафтиридин-6(5H)-ил)оксетан-3-ил)ацетонитрил**

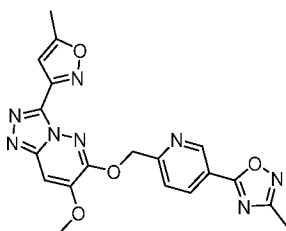
307



[1275] 3-(7-Метокси-6-((5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафталин-2-ил)метокси)-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазинпиридин-3-ил)-5-метилизоксазол (80 мг, 0,204 ммоль), 2-(оксетан-3-илиден)ацетонитрил и триэтиамин (60 мг, 0,612 ммоль) последовательно добавляли в 5 мл MeOH, затем смесь нагревали до температуры образования флегмы в течение 2 дней. Смесь подкисляли с помощью уксусной кислоты, концентрировали, и остаток очищали посредством препаративной тонкослойной хроматографии (дихлорметан/метанол = 20/1) с получением 37 мг указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества с выходом 37%. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7,74 (s, 1H), 7,52 (d, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,39 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 6,95 (s, 1H), 5,46 (s, 2H), 4,56 (d, $J = 6,5$ Гц, 2H), 4,44 (d, $J = 6,5$ Гц, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,65 (s, 2H), 3,09 (s, 2H), 2,91 (d, $J = 5,3$ Гц, 2H), 2,75 (t, $J = 5,6$ Гц, 2H), 2,55 (s, 3H). LC-MS: масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+ = 489$.

[1276] Вариант осуществления 137

[1277] 5-(6-(((7-Метокси-3-(5-метилизоксазол-3-ил)-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазин-6-ил)окси)метил)пиридин-3-ил)-3-метил-1,2,4-оксадиазол



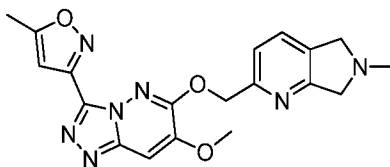
[1278] Исходные

материалы

6-(((7-метокси-3-(5-метилизоксазол-3-ил)-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазин-6-ил)окси)метил)никотиновую кислоту (382 мг, 1 ммоль), *N*-гидроксиацетамидин (74 мг, 1 ммоль), EDCI (300 мг, 1,5 ммоль), HOBt (200 мг, 1,5 ммоль) и DIPEA (260 мг, 2 ммоль) добавляли в DMF (10 мл), и смесь перемешивали при 50°C в течение ночи. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, затем растворитель выпаривали, и остаток очищали посредством колоночной хроматографии с получением 140 мг соединения никотинамида с выходом 31,9%. Соединение никотинамида и гидрохлорид триэтиламина (10 мг, 0,07 ммоль) добавляли в ксилол (15 мл), затем смесь перемешивали при 140°C в течение 2 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, затем растворитель выпаривали, и остаток очищали посредством препаративной пластины с получением 19 мг указанного в заголовке соединения с выходом 14,1% в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) 9,23 - 9,32 (m, 1H) 8,52 (dd, *J* = 8,07, 2,20 Гц, 1H) 7,76 - 7,89 (m, 2H) 6,84 (s, 1H) 5,68 (s, 2H) 4,02 (s, 3H) 2,54 (s, 3H) 2,44 (s, 3H). LC-MS: масса/заряд [M+H]⁺ = 421.

[1279] **Вариант осуществления 160**

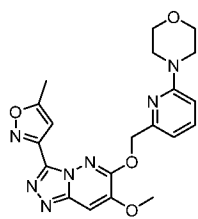
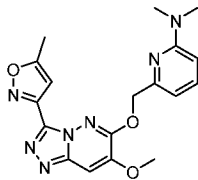
[1280] **3-(7-Метокси-6-((6-метил-6,7-дигидро-5*H*-пирроло[3,4-*b*]пиридин-2-ил)метокси)-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазин-3-ил)-5-метилизоксазол**



[1281] (6-Метил-6,7-дигидро-5*H*-пирроло[3,4-*b*]пиридин-2-ил)метанол (90 мг, 0,545 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (3 мл). К полученному добавляли гексаметилдисилазид лития (1 M) (0,57 мл, 0,572 ммоль) при 0°C, и реакцию проводили

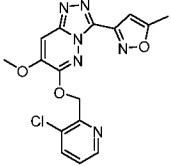
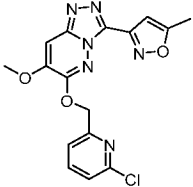
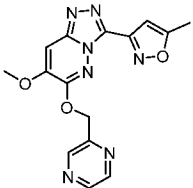
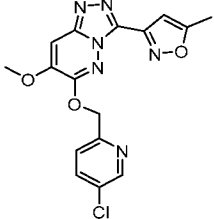
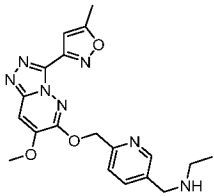
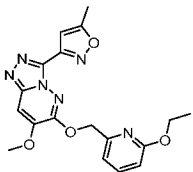
при комнатной температуре в течение получаса. Затем к полученному добавляли 3-(6-хлор-7-метокси-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазин-3-ил)-5-метилизоксазол (159 мг, 0,599 ммоль) при 0°C, затем смесь нагревали до 50°C и проводили реакцию в течение ночи. Реакционный раствор выливали в воду, экстрагировали с помощью дихлорметана, высушивали, концентрировали и разделяли посредством колоночной хроматографии (дихлорметан : метанол = 30: 1) с получением указанного в заголовке соединения (45 мг, 21%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,52 (d, J = 3,2 Гц, 2H), 7,20 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 5,61 (s, 2H), 4,00-3,96 (m, 7H), 2,63 (s, 3H), 2,57 (s, 3H). LC-MS: масса/заряд [M+H]⁺ = 394.

[1282] Оставшиеся варианты осуществления образованы исходным остовом с соответствующим фрагментом в соответствии с подобными способами, описанными выше.

Вариант осуществления	Структура	Способ синтеза	Масс-спектрометрия [M+H] ⁺	¹ H ЯМР (400 МГц)
2		A	424	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7,75 (s, 1H), 7,61 (dd, J = 7,3, 8,3 Гц, 1H), 6,92-6,76 (m, 3H), 5,38 (s, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,74-3,63 (m, 4H), 3,47-3,41 (m, 4H), 2,54 (d, J = 1,0 Гц, 3H)
3		A	382	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7,74 (s, 1H), 7,53 (t, J = 7,8 Гц, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,74 (d, J = 6,8 Гц, 1H), 6,60 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 5,35 (s, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,01 (s, 6H), 2,52 (s, 3H)

4		A	357	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,06 (q, <i>J</i> = 8,0 Гц, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,58 (dd, <i>J</i> = 2,0, 7,3 Гц, 1H), 7,19 (dd, <i>J</i> = 2,2, 8,1 Гц, 1H), 6,89 (s, 1H), 5,51 (s, 2H), 4,00 (s, 3H), 2,55 (s, 3H)
5		A	363	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7,98-7,94 (m, 1H), 7,86-7,81 (m, 1H), 7,80-7,74 (m, 2H), 7,62 (dt, <i>J</i> = 1,2, 7,7 Гц, 1H), 6,96 (d, <i>J</i> = 1,0 Гц, 1H), 5,66 (s, 2H), 3,97 (s, 3H), 2,56 (s, 3H)
6		A	413	(CDCl ₃) δ 8,37 (d, <i>J</i> = 2,9 Гц, 1H), 7,67 (d, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 7,25 (d, <i>J</i> = 2,9 Гц, 1H), 7,20 (s, 1H), 6,81 (d, <i>J</i> = 1,0 Гц, 1H), 5,59 (s, 2H), 4,20-4,15 (m, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,79-3,74 (m, 2H), 3,45 (s, 3H), 2,57 (d, <i>J</i> = 1,0 Гц, 3H)
7		A	399	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,21 (d, <i>J</i> = 5,4 Гц, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,17 (d, <i>J</i> = 5,9 Гц, 1H), 6,95 (d, <i>J</i> = 1,0 Гц, 1H), 5,52 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 2,53 (s, 3H)
8		A	422	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,33 (d, <i>J</i> = 2,9 Гц, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,62 (d, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 7,46 (dd, <i>J</i> = 2,9, 8,3 Гц, 1H), 6,98 (d, <i>J</i> = 1,0 Гц, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,13 (t, <i>J</i> = 6,1 Гц, 2H), 3,97 (s, 3H), 2,66 (t, <i>J</i> = 7,1 Гц, 2H), 2,60-2,51 (m, 3H), 2,08-2,00 (m, 2H)
9		A	427	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,30 (d, <i>J</i> = 2,9 Гц, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,60 (d, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 7,44 (dd, <i>J</i> = 2,9, 8,3 Гц, 1H), 6,98 (d, <i>J</i> = 1,0 Гц, 1H), 5,47 (s, 2H), 4,11 (t, <i>J</i> = 6,4 Гц, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,48-3,45 (m, 2H), 3,28-3,21 (m, 3H),

				2,56 (s, 3H), 1,96 (квинт., $J = 6,2$ Гц, 2H)
10		A	413	(DMSO- d_6) δ 8,41 (d, $J = 5,9$ Гц, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,20 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 6,97 (dd, $J = 2,4, 5,4$ Гц, 1H), 6,90 (s, 1H), 5,49 (s, 2H), 4,22-4,14 (m, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,70-3,60 (m, 2H), 3,28 (s, 3H), 2,55 (s, 3H)
13		B	419	(DMSO- d_6) δ 8,66 (s, 1H), 7,82 - 7,91 (m, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,51 - 7,61 (m, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,22 - 6,35 (m, 1H), 5,53 (s, 2H), 3,99 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 2,38 (br. s., 2H), 2,19 (br. s., 2H), 1,68 - 1,79 (m, 2H), 1,55 - 1,65 (m, 2H)
14		B	379	(DMSO- d_6) δ 8,62 (d, $J = 4,40$ Гц, 1H), 7,84 - 7,90 (m, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,63 (d, $J = 7,83$ Гц, 1H), 7,39 (dd, $J = 6,85, 5,38$ Гц, 1H), 6,82 (s, 1H), 5,59 (s, 2H), 4,08 (d, $J = 6,85$ Гц, 2H), 2,54 (s, 3H), 1,30 - 1,35 (m, 1H), 0,64 (dd, $J = 7,83, 1,47$ Гц, 2H), 0,39 (d, $J = 4,89$ Гц, 2H)
15		B	428	(DMSO- d_6) δ 7,87 (d, $J = 9,1$ Гц, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,27 (d, $J = 9,0$ Гц, 1H), 6,99 (d, $J = 0,8$ Гц, 1H), 5,67 (s, 2H), 4,49 (t, $J = 6,6$ Гц, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,48 (t, $J = 6,3$ Гц, 2H), 3,24 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 2,01 (t, $J = 6,4$ Гц, 2H)
16		B	353	(DMSO- d_6) δ 7,72 - 7,80 (m, 2H), 7,39 - 7,45 (m, 1H), 7,23 - 7,29 (m, 1H), 6,94 (s, 1H), 5,49 (s, 2H), 3,99 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 2,50 - 2,52 (m, 3H)

17		B	373	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,54 (d, J = 3,42 Гц, 1H), 8,05 (d, J = 1,47 Гц, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,44 - 7,51 (m, 1H), 6,81 (s, 1H), 5,69 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 2,53 (s, 3H)
18		B	373	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7,90 - 7,98 (m, 1H), 7,75 - 7,81 (m, 1H), 7,61 - 7,68 (m, 1H), 7,49 - 7,57 (m, 1H), 6,85 - 6,93 (m, 1H), 5,47 - 5,58 (m, 2H), 3,98 - 4,03 (m, 3H), 2,55 - 2,57 (m, 3H)
19		B	340	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,95 (d, J = 0,98 Гц, 1H), 8,64 - 8,75 (m, 2H), 7,77 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 5,63 (s, 2H), 3,99 (s, 3H), 2,55 (s, 3H)
20		B	373	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,67 (br. s., 1H), 8,01 (d, J = 6,36 Гц, 1H), 7,62 - 7,80 (m, 2H), 6,88 (s, 1H), 5,56 (s, 2H), 3,99 (s, 3H), 2,55 (s, 3H)
21		B	396	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,61 (br. s., 2H), 8,83 (d, J = 1,47 Гц, 1H), 8,24 (dd, J = 8,31, 1,96 Гц, 1H), 7,74 - 7,81 (m, 2H), 6,94 (s, 1H), 5,62 (s, 2H), 3,99 (s, 3H), 2,88 - 2,97 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 1,22 (t, J = 7,34 Гц, 3H)
22		B	383	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7,68 - 7,81 (m, 2H), 7,17 (d, J = 7,34 Гц, 1H), 6,71 - 6,87 (m, 2H), 5,45 (s, 2H), 4,28 (d, J = 6,85 Гц, 2H), 4,00 (s, 3H), 2,53 (s, 3H), 1,28 (t, J = 6,85 Гц, 3H)

23		B	383	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,29 (d, <i>J</i> = 2,93 Гц, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,60 (d, <i>J</i> = 8,80 Гц, 1H), 7,42 (dd, <i>J</i> = 8,56, 2,69 Гц, 1H), 6,98 (s, 1H), 5,46 (s, 2H), 4,11 (q, <i>J</i> = 6,85 Гц, 2H), 3,97 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 1,34 (t, <i>J</i> = 6,85 Гц, 3H)
24		B	405	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,53 (s, 1H), 7,67 - 7,83 (m, 3H), 7,14 - 7,55 (t, <i>J</i> = 72 Гц, 1H), 6,91 (s, 1H), 5,55 (s, 2H), 3,99 (s, 3H), 2,55 (s, 3H)
25		B	397	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,27 (d, <i>J</i> = 2,45 Гц, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,59 (d, <i>J</i> = 8,80 Гц, 1H), 7,40 - 7,48 (m, 1H), 6,98 (s, 1H), 5,46 (s, 2H), 4,65 - 4,76 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 1,28 (d, <i>J</i> = 5,87 Гц, 6H)
26		B	414	(CDCl ₃) δ 7,95 (d, <i>J</i> = 8,80 Гц, 1H), 7,25 (br. s., 1H), 7,08 (d, <i>J</i> = 9,29 Гц, 1H), 6,82 (s, 1H), 5,78 (s, 2H), 4,68 - 4,74 (m, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,77 - 3,84 (m, 2H), 3,45 (s, 3H), 2,58 (s, 3H)
27		B	423	(CDCl ₃) δ 8,02 (d, <i>J</i> = 9,29 Гц, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,03 (d, <i>J</i> = 9,29 Гц, 1H), 6,82 (s, 1H), 5,78 (s, 2H), 4,67 (t, <i>J</i> = 5,87 Гц, 2H), 4,01 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 2,53 - 2,57 (m, 2H), 2,22 (квинт., <i>J</i> = 6,48 Гц, 2H)
29		A	364	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,86 (d, <i>J</i> = 4,89 Гц, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,91 - 7,83 (m, 1H), 7,77 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 5,63 (s, 2H), 4,01 (s, 3H), 2,55 (s, 3H)

30		B	364	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,88 - 8,81 (m, 1H), 8,41 (dd, <i>J</i> = 7,83, 1,47 Гц, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,61 (dd, <i>J</i> = 7,83, 4,89 Гц, 1H), 6,82 (s, 1H), 5,75 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 2,53 (s, 3H)
31		B	340	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,26 - 9,12 (m, 1H), 8,83 (d, <i>J</i> = 4,89 Гц, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,67 (d, <i>J</i> = 4,89 Гц, 1H), 6,74 (s, 1H), 5,58 (s, 2H), 4,01 (m, 3H), 2,52 (s, 3H)
32		B	383	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,56 (s, 1H), 7,80 (d, <i>J</i> = 5,9 Гц, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,62 (d, <i>J</i> = 7,8 Гц, 1H), 6,88 (s, 1H), 5,55 (s, 2H), 4,47 (s, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,30 (s, 3H), 2,55 (s, 3H)
34		C	339	(DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8,63-8,61(m, 1H), 7,89-7,85 (m, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,63-7,61 (m, 1H), 7,41-7,38 (m, 1H), 6,88 (s, 1H), 5,55 (s, 2H), 4,00 (s, 3H), 2,55 (s, 3H)
35		B	410	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,00 (d, <i>J</i> = 1,7 Гц, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,22 (dd, <i>J</i> = 8,1, 2,1 Гц, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,70 (d, <i>J</i> = 8,1 Гц, 1H), 6,83 (s, 1H), 5,60 (s, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,30 - 3,27 (m, 2H), 2,53 (s, 3H), 1,12 (t, <i>J</i> = 7,2 Гц, 3H)
36		B	423	(CDCl ₃) δ 7,81 (d, <i>J</i> = 9,78 Гц, 1H) 7,25 (s, 1H) 6,94 (d, <i>J</i> = 9,29 Гц, 1H) 6,79 (s, 1H) 5,42 - 5,48 (m, 2H) 4,29 (t, <i>J</i> = 6,60 Гц, 2H) 4,02 (s, 3H) 2,52 - 2,61 (m, 3H) 2,39 - 2,47 (m, 2H) 2,20 (квинт., <i>J</i> = 6,97 Гц, 2H)

37		B	369	(DMSO- d_6) δ 8,30 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,61 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,43 (dd, J = 8,6, 2,8 Гц, 1H), 6,97 (s, 1H), 5,46 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 2,54 (s, 3H)
38		B	369	(DMSO- d_6) δ 7,78 – 7,71 (m, 2H), 7,18 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 6,84 – 6,77 (m, 2H), 5,44 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 2,52 (s, 3H)
39		B	340	(DMSO- d_6) δ 9,23 (dd, J = 4,9, 1,5 Гц, 1H), 7,92 (dd, J = 8,5, 1,5 Гц, 1H), 7,76 (dd, J = 7,8, 5,6 Гц, 2H), 6,87 (d, J = 0,6 Гц, 1H), 5,76 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 2,53 (s, 3H)
40		B	364	(DMSO- d_6) δ 8,11 (t, J = 7,8 Гц, 1H), 8,03 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 7,94 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 7,76 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 5,60 (s, 2H), 3,99 (s, 3H), 2,54 (s, 3H)
41		B	364	(DMSO- d_6) δ 9,05 (s, 1H), 8,37 (dd, J = 8,2, 2,1 Гц, 1H), 7,82 – 7,77 (m, 2H), 6,80 (s, 1H), 5,64 (s, 2H), 4,00 (s, 3H), 2,53 (s, 3H)
42		B	353	(DMSO- d_6) δ 8,43 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,66 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 7,51 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 6,91 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 3,97 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 2,29 (s, 3H)
43		B	370	(DMSO- d_6) δ 7,87 (d, J = 9,1 Гц, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,28 (d, J = 9,1 Гц, 1H), 6,97 (s, 1H), 5,65 (s, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,96 (s, 3H), 2,55 (s, 3H)

44		B	370	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,55 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 5,51 (s, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 2,55 (s, 3H)
45		C	407	(DMSO- <i>d</i> ₆): 8,20-8,16 (m, 1H), 7,96-7,91 (m, 2H), 7,78 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 5,65 (s, 2H), 4,00 (s, 3H), 2,53-2,50 (m, 3H)
49		C	370	(DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9,00 (d, <i>J</i> = 2,4 Гц, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,53 (d, <i>J</i> = 2,4 Гц, 1H), 6,91 (s, 1H), 5,70 (s, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 2,55 (s, 3H)
50		B	383	(DMSO- <i>d</i> ₆) 7,87 (t, <i>J</i> = 7,8 Гц, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,52 (d, <i>J</i> = 7,8 Гц, 1H), 7,40 (d, <i>J</i> = 7,8 Гц, 1H), 6,90 (s, 1H), 5,52 (s, 2H), 4,50 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 2,54 (s, 3H)
51		B	369	(DMSO- <i>d</i> ₆) 8,41 (d, <i>J</i> = 5,4 Гц, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,19 (d, <i>J</i> = 2,0 Гц, 1H), 6,96 (dd, <i>J</i> = 2,4, 5,4 Гц, 1H), 6,89 (s, 1H), 5,47 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 2,53 (s, 3H)
52		B	369	(DMSO- <i>d</i> ₆) 8,14 (d, <i>J</i> = 3,9 Гц, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,55 (d, <i>J</i> = 8,3 Гц, 1H), 7,42 (dd, <i>J</i> = 4,4, 8,3 Гц, 1H), 6,89 (s, 1H), 5,52 (s, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 2,52 (s, 3H)
53		B	417	(DMSO- <i>d</i> ₆) 9,09 (d, <i>J</i> = 2,0 Гц, 1H), 8,37 (dd, <i>J</i> = 2,4, 8,3 Гц, 1H), 7,86 (d, <i>J</i> = 7,8 Гц, 1H), 7,78 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 5,67 (s, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,27 (s, 3H), 2,53 (s, 3H)

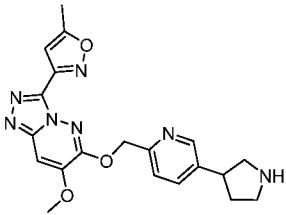
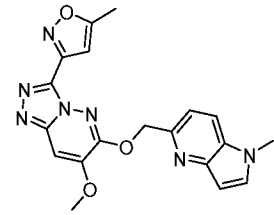
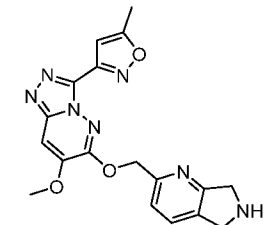
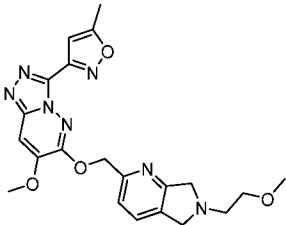
54		B	375	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,61 (d, J = 4,6 Гц, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,86 (td, J = 7,7, 1,5 Гц, 1H), 7,62 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,38 (dd, J = 7,1, 5,2 Гц, 1H), 6,88 (s, 1H), 5,62 (s, 2H), 2,57 (s, 3H)
55		B	427	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,40 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,20 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 6,96 (dd, J = 2,4, 5,4 Гц, 1H), 6,91 (d, J = 1,0 Гц, 1H), 5,49 (s, 2H), 4,10 (s, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,46 - 3,41 (m, 2H), 3,22 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 1,94 (квинт., J = 6,4 Гц, 2H)
56		C	393	(DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8,48 (s, 1H), 7,77 (s, 2H), 7,59-7,57 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 6,91 (s, 1H), 5,51 (s, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,58-3,56 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,33-2,32 (m, 2H), 2,15-2,10 (m, 2H), 2,02-1,99 (m, 1H), 1,86-1,83 (m, 1H)
57		C	379	(DMSO- <i>d</i> ₆): δ 7,77 (s, 1H), 7,72-7,68 (t, J = 7,8 Гц, 1H), 7,34-7,32 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,27-7,25 (d, J = 8 Гц, 1H), 6,83 (s, 1H), 5,46 (s, 2H), 3,99 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 2,13-2,10 (m, 1H), 0,95-0,93 (m, 2H), 0,89-0,88 (m, 2H)
58		C	357	(DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8,63-8,63 (m, 1H), 7,84-7,79 (m, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,76-7,73 (m, 1H), 6,94 (s, 1H), 5,55 (s, 2H), 3,99 (s, 3H), 2,56 (s, 3H)
59		C	407	(DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9,02 (s, 1H), 8,31-8,29 (d, J = 10 Гц, 1H), 7,85-7,83 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,79 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 5,68 (s, 2H), 4,02 (s, 3H), 2,54 (s, 3H)

60		C	399	(DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8,19 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 5,44 (s, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 2,56 (s, 3H)
61		C	423	(DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8,77 (s, 1H), 8,00-7,98 (d, <i>J</i> = 10,4 Гц, 1H), 7,81-7,78 (m, 2H), 6,87 (s, 1H), 5,61 (s, 2H), 4,00 (s, 3H), 2,55 (s, 3H)
62		B	437	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7,96 (d, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 7,80 - 7,73 (m, 2H), 6,95 (s, 1H), 5,59 (s, 2H), 3,97 (d, <i>J</i> = 2,9 Гц, 6H), 2,54 (s, 3H)
64		B	379	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,14 (d, <i>J</i> = 7,1 Гц, 8H), 8,24 (d, <i>J</i> = 2,2 Гц, 9H), 7,78 (s, 8H), 7,20 (d, <i>J</i> = 7,1 Гц, 9H), 6,86 (s, 7H), 6,72 (d, <i>J</i> = 1,5 Гц, 8H), 5,62 (s, 13H), 4,02 (s, 21H), 2,51 (br. s., 18H)
65		B	379	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,66 - 8,36 (m, 1H), 7,50 - 7,22 (m, 7H), 7,15 - 7,04 (m, 2H), 4,94 (s, 2H), 4,07 - 3,99 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 1,99 (s, 1H), 1,36 (br. s., 9H), 1,20 - 1,14 (m, 1H)
66		B	452	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,16 (d, <i>J</i> = 7,6 Гц, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,74 (d, <i>J</i> = 8,0 Гц, 1H), 6,92 (s, 1H), 5,68 (s, 2H), 4,59 (s, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,72 (t, <i>J</i> = 5,2 Гц, 2H), 3,58 (t, <i>J</i> = 5,2 Гц, 2H), 3,26 (s, 3H), 2,55 (s, 3H)

67		C	422	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,14 (d, <i>J</i> = 8,0 Гц, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,74 (d, <i>J</i> = 8,0 Гц, 1H), 6,92 (s, 1H), 5,67 (s, 2H), 4,56 (s, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,58 (q, <i>J</i> = 7,2 Гц, 2H), 2,55 (s, 3H), 1,19 (t, <i>J</i> = 7,2 Гц, 3H)
68		C	408	(DMSO- <i>d</i> ₆): δ 7,76 (s, 1H), 7,71 (d, <i>J</i> = 8,0 Гц, 1H), 7,46 (d, <i>J</i> = 8,0 Гц, 1H), 6,98 (s, 1H), 5,51 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,90 (d, <i>J</i> = 11,6 Гц, 4H), 2,75-7,73 (m, 2H), 2,56 (s, 3H), 1,12-1,10 (m, 3H)
70		D	412	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7,99-7,95 (m, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,66-7,64 (m, 1H), 7,56-7,54 (m, 1H), 6,89 (s, 1H), 5,61 (s, 2H), 4,11-4,08 (m, 1H), 4,06-4,03 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,88-3,85 (m, 1H), 3,83-3,80 (m, 1H), 2,54 (s, 3H)
71		D	412	(DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8,81 (s, 1H), 8,04-8,02 (m, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,73-7,71 (m, 1H), 6,87 (s, 1H), 5,59 (s, 2H), 4,00-3,95 (m, 5H), 3,82-3,78 (m, 2H), 2,55 (s, 3H)
72		B	370	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,63 (d, <i>J</i> = 4,9 Гц, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,27 (d, <i>J</i> = 5,4 Гц, 1H), 6,76 (d, <i>J</i> = 1,0 Гц, 1H), 5,51 (s, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 2,53 (d, <i>J</i> = 1,0 Гц, 3H)
73		B	393	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,27 (s, 1H), 8,19 (d, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,67 (d, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 6,94 (s, 1H), 5,66 (s, 2H), 4,07 (s, 3H), 3,97 (s, 3H), 2,53 (s, 3H)
74		B	369	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7,75 (t, <i>J</i> = 7,1 Гц, 2H), 7,70 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,27 (t, <i>J</i> = 6,8 Гц, 1H), 5,30 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,48 (s, 3H)

81		E	462	(CDCl ₃) δ 7,55 (d, J = 7,3 Гц, 1H), 7,50 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,24 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 5,58 (s, 2H), 4,86-4,73 (m, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,91 (m, 2H), 3,12 - 3,02 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 1,83 (m, 1H), 1,07 - 0,92 (m, 2H), 0,81 (m, 2H)
82		E	448	(CDCl ₃) δ 7,51 - 7,36 (m, 2H), 7,23 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 5,57 (s, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,76 (s, 2H), 3,09 (d, J = 5,4 Гц, 2H), 2,97 (d, J = 5,4 Гц, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,48 (d, J = 6,4 Гц, 2H), 0,97 (m, 1H), 0,59 (m, 2H), 0,19 (m, 2H)
83		E	436	(CDCl ₃) δ 7,48 - 7,38 (m, 2H), 7,24 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 5,56 (s, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,78 (m, 2H), 3,09 - 2,94 m, 5H), 2,55 (s, 3H), 1,17 (d, J = 6,4 Гц, 6H)
85		B	414	(DMSO- d_6) δ 8,53 (d, J = 0,98 Гц, 1H) 8,37 (s, 1H) 7,74 (s, 1H) 7,00 (s, 1H) 5,53 (s, 2H) 4,38 - 4,48 (m, 2H) 3,96 (s, 3H) 3,62 - 3,72 (m, 2H) 3,29 (s, 3H) 2,57 (s, 3H)
86		B	428	(DMSO- d_6) δ 8,53 (s, 1H) 8,33 (s, 1H) 7,73 (s, 1H) 7,01 (s, 1H) 5,52 (s, 2H) 4,35 (t, J = 6,36 Гц, 2H) 3,96 (s, 3H) 3,45 (t, J = 6,11 Гц, 2H) 3,23 (s, 3H) 2,56 (s, 3H) 1,90 - 2,05 (m, 2H)
89		B	394	(DMSO- d_6) δ 8,77 - 8,86 (m, 1H) 8,13 - 8,19 (m, 1H) 7,78 (s, 1H) 7,71 - 7,76 (m, 1H) 6,85 - 6,96 (m, 1H) 5,67 (s, 2H) 4,45 (s, 2H) 4,01 (s, 3H) 2,55 (s, 3H)

90		E	447	(DMSO- d_6) δ 7,74 (s, 1H), 7,52 (d, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,39 (d, $J = 7,9$ Гц, 1H), 6,94 (s, 1H), 5,46 (s, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,66 (s, 2H), 2,89 (d, $J = 5,4$ Гц, 2H), 2,83 (t, $J = 5,7$ Гц, 2H), 2,76 (s, 4H), 2,54 (s, 3H)
91		F	461	(DMSO- d_6) δ 8,22 - 8,31 (m, 1H) 7,77 (s, 1H) 7,59 - 7,66 (m, 1H) 6,91 (s, 1H) 5,59 (s, 2H) 4,01 (s, 3H) 3,75 (d, $J = 8,80$ Гц, 3H) 3,16 (t, $J = 6,60$ Гц, 2H) 2,86 (t, $J = 6,60$ Гц, 2H) 2,55 (s, 3H)
92		B	436	(DMSO- d_6) δ 8,01 - 8,05 (m, 1H) 7,73 - 7,76 (m, 1H) 7,57 - 7,60 (m, 1H) 7,35 - 7,39 (m, 1H) 6,94 (s, 1H) 6,49 (d, $J = 3,42$ Гц, 1H) 5,61 (s, 2H) 4,41 (t, $J = 5,62$ Гц, 2H) 3,97 (s, 3H) 3,68 (t, $J = 5,38$ Гц, 2H) 3,20 (s, 3H) 2,53 (s, 3H)
93		B	450	(DMSO- d_6) δ 8,02 (d, $J = 7,83$ Гц, 1H) 7,74 (s, 1H) 7,58 (d, $J = 3,42$ Гц, 1H) 7,36 (d, $J = 7,83$ Гц, 1H) 6,92 (s, 1H) 6,50 (d, $J = 3,42$ Гц, 1H) 5,60 (s, 2H) 4,29 (t, $J = 7,09$ Гц, 2H) 3,97 (s, 3H) 3,25 (t, $J = 6,11$ Гц, 2H) 3,18 - 3,20 (m, 3H) 2,52 (s, 3H) 1,94 - 2,04 (m, 2H)
94		B	392	(DMSO- d_6) δ 7,97 - 8,06 (m, 1H) 7,74 (s, 1H) 7,51 - 7,62 (m, 1H) 7,30 - 7,41 (m, 1H) 6,95 (s, 1H) 6,39 - 6,53 (m, 1H) 5,60 (s, 2H) 3,97 (s, 3H) 3,83 (s, 3H) 2,52 (s, 3H)
95		D	440	(DMSO- d_6) δ 8,71 (d, $J = 1,47$ Гц, 1H) 7,92 (dd, $J = 8,07, 2,20$ Гц, 1H) 7,76 (s, 1H) 7,66 (d, $J = 8,31$ Гц, 1H) 6,87 (s, 1H) 5,48 - 5,61 (m, 2H) 3,99 (s, 3H) 2,92 - 3,07

				(m, 3H) 2,64 (t, $J = 12,47$ Гц, 1H) 2,55 (s, 3H) 2,08 - 2,25 (m, 1H) 1,93 - 2,07 (m, 2H) 1,69 - 1,82 (m, 1H) 1,56 (d, $J = 13,21$ Гц, 1H)
96		D	408	(DMSO- d_6) δ 8,60 (d, $J = 1,96$ Гц, 1H) 7,89 (dd, $J = 8,07, 2,20$ Гц, 1H) 7,74 (s, 1H) 7,63 (d, $J = 8,31$ Гц, 1H) 6,90 (s, 1H) 5,52 (s, 2H) 3,91 - 4,03 (m, 3H) 3,62 (dd, $J = 10,76, 8,31$ Гц, 2H) 3,47 - 3,53 (m, 2H) 3,40 (ddd, $J = 11,37, 8,44, 3,18$ Гц, 3H) 3,06 - 3,13 (m, 1H) 2,55 (s, 3H) 2,38 (ddd, $J = 19,44, 7,21, 3,18$ Гц, 1H) 1,88 - 2,01 (m, 1H)
97		B	392	(DMSO- d_6) δ 7,88 - 7,97 (d, $J = 8,3$ Гц, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,67 (d, $J = 3,4$ Гц, 1H), 7,43 (d, $J = 8,8$ Гц, 1H) 7,02 (s, 1H) 6,57 (d, $J = 2,9$ Гц, 1H) 5,61 (s, 2H) 3,97 (s, 3H) 3,83 (s, 3H) 2,56 (s, 3H)
98		D	380	(DMSO- d_6): δ 7,78 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,58 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,50 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 5,63 (s, 2H), 4,26 (s, 2H), 4,20 (s, 2H), 4,06 (d, $J = 7,6$ Гц, 3H), 2,60 (s, 3H)
99		E	438	(CD ₃ OD): δ 7,74 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,58 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,50 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 5,62 (s, 2H), 4,08-4,05 (m, 7H), 3,65-3,62 (m, 2H), 3,40 (s, 3H), 3,02-2,99 (m, 2H), 2,60 (s, 3H)

100		C	422	(CD ₃ OD): δ 7,99 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,77 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,41 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 5,65 (s, 2H), 4,47 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,66-3,60 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 1,23-1,17 (m, 3H)
101		C	393	(DMSO- d_6): δ 8,48 (s, 1H), 8,14 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,57 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,98 (s, 1H), 5,65 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 2,54 (s, 3H)
102		E	422	(CD ₃ OD): δ 7,66 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,50 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,39 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 5,52 (s, 2H), 4,02 (s, 2H), 3,99 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 2,87-2,82 (m, 1H), 2,49 (s, 3H), 1,15-1,14 (m, 6H)
103		D	422	(DMSO- d_6): δ 7,79-7,75 (m, 2H), 7,42 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,75 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,93 (s, 1H), 5,52 (s, 2H), 4,00 (m, 3H), 3,03-3,00 (m, 1H), 2,92-2,90 (m, 1H), 2,76-2,74 (m, 1H), 2,67-2,61 (m, 1H), 2,58 (s, 3H), 2,45-2,42 (m, 1H), 1,91-1,88 (m, 1H), 1,66-1,43 (m, 3H)
104		C	379	(DMSO- d_6): δ 8,36 (s, 1H), 8,26 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,48 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 6,89 (s, 1H), 6,10 (s, 2H), 3,97 (s, 3H), 2,50 (s, 3H)
105		B	379	(DMSO- d_6) δ 8,31 (s, 1H), 8,18 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,46 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 6,96 (s, 1H), 5,64 (s, 2H), 3,97 (s, 3H), 2,54 (s, 3H)

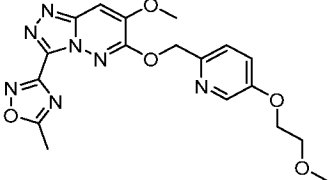
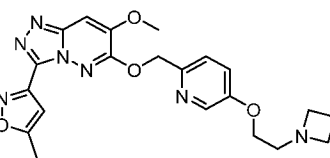
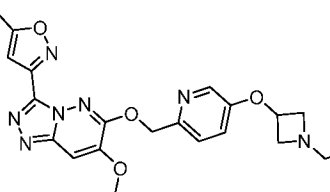
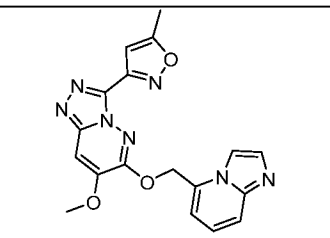
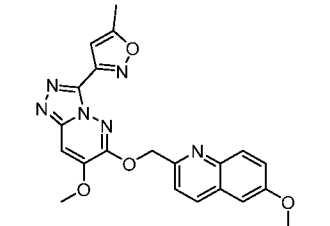
106		B	439	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,32 (d, J = 2,6 Гц, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,60 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,45 (dd, J = 8,5, 2,7 Гц, 1H), 6,98 (s, 1H), 5,47 (s, 2H), 4,15 (dt, J = 10,4, 5,3 Гц, 1H), 4,11 – 4,00 (m, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,83 – 3,63 (m, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,05 – 1,97 (m, 1H), 1,94 – 1,78 (m, 2H), 1,72 – 1,62 (m, 1H)
107		B	480	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,23 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,61 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,92 (s, 1H), 5,58 (s, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,64 (t, J = 6,7 Гц, 2H), 3,52 (t, J = 7,1 Гц, 2H), 3,36 (t, J = 6,2 Гц, 2H), 3,22 (s, 3H), 3,14 (d, J = 6,6 Гц, 2H), 2,55 (s, 3H), 1,82-1,78 (m, 2H)
109		B	436	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,22 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,59 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,90 (s, 1H), 5,55 (s, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,64 (t, J = 6,7 Гц, 2H), 3,51 (dd, J = 14,2, 7,1 Гц, 2H), 3,12 (t, J = 6,7 Гц, 2H), 2,53 (s, 3H), 1,11 (t, J = 7,1 Гц, 3H)
110		B	466	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,23 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,61 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,91 (s, 1H), 5,58 (s, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,74 – 3,62 (m, 4H), 3,53 (t, J = 5,5 Гц, 2H), 3,26 (s, 3H), 3,11 (t, J = 6,7 Гц, 2H), 2,55 (s, 3H)
112		G	494	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7,74 (s, 1H), 7,68 (t, J = 7,2 Гц, 1H), 7,48 (t, J = 6,5 Гц, 1H), 6,97 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,67 (d, J = 18,3 Гц, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,77 (d, J = 4,9 Гц, 2H), 3,32 – 3,28 (m, 2H), 3,20-3,16 (m, 3H), 2,93-2,88 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,46 – 2,37 (m, 2H),

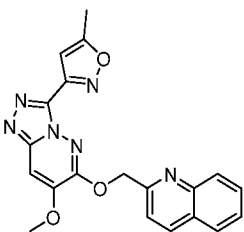
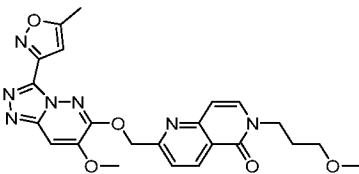
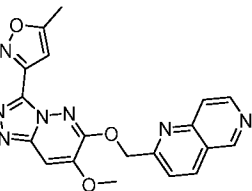
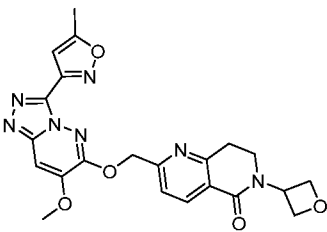
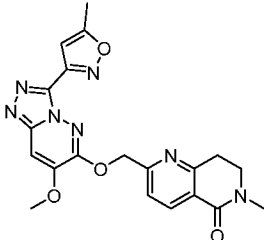
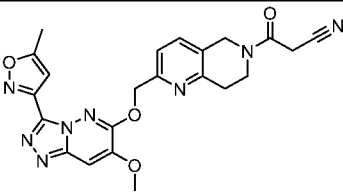
326

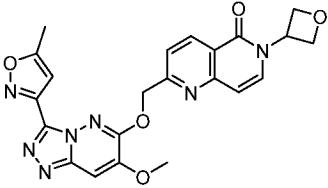
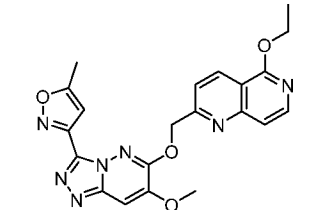
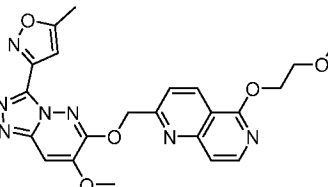
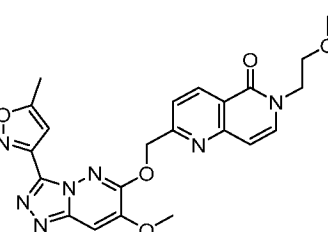
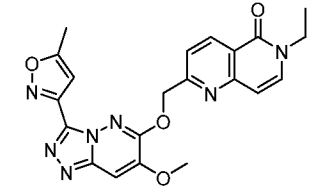
				1,75-1,70 (m, 2H)
115		G	436	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7,72 - 7,75 (m, 1H) 7,64 - 7,71 (m, 1H) 7,44 - 7,51 (m, 1H) 6,94 - 7,01 (m, 1H) 5,44 - 5,51 (m, 2H) 4,61 - 4,72 (m, 2H) 3,98 (s, 3H) 3,74 - 3,80 (m, 2H) 2,96 - 3,02 (m, 1H) 2,82 - 2,90 (m, 1H) 2,55 (s, 3H) 2,11 (s, 3H)
116		D	422	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,50 (s, 1H), 7,79 - 7,67 (m, 2H), 7,60 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,88 (s, 1H), 5,51 (s, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,30 (m, 2H), 2,94 (dd, J = 12,1, 9,3 Гц, 4H), 2,54 (s, 3H), 1,87 (d, J = 22,5 Гц, 4H)
117		B	378	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,08 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 7,81 - 7,75 (m, 2H), 7,26 (dd, J = 8,8, 6,9 Гц, 1H), 7,19 (d, J = 6,1 Гц, 1H), 6,83 (d, J = 0,7 Гц, 1H), 6,75 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 5,95 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 2,48 (s, 3H)
118		C	393	(CD ₃ OD) δ 8,40 (s, 1H), 8,10-8,07 (m, 1H), 7,69-7,67 (m, 1H), 7,48 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 5,75 (s, 2H), 4,06 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 2,57 (s, 3H)
119		D	396	(CDCl ₃) δ 7,18 (s, 1H), 6,98-6,96 (m, 1H), 6,91-6,89 (m, 1H), 6,79 (s, 1H), 5,39 (s, 2H), 4,91 (s, 1H), 4,24-4,22 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,58-3,55 (m, 2H), 2,56 (s, 3H).
120		D	394	(CD ₃ OD) δ 7,63 (s, 1H), 7,54-7,52 (m, 1H), 7,51 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 5,57 (s, 2H), 4,08 (s, 3H), 4,04 (s, 2H), 3,14-3,10 (m, 2H),

				2,91-2,88 (m, 2H), 2,61 (s, 3H)
121		C	397	(CD ₃ OD) δ 8,08 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 5,50 (s, 2H), 4,38-4,32 (m, 4H), 4,06 (s, 3H), 2,60 (s, 3H)
122		C	478	(DMSO-d ₆) δ 7,80-7,77 (m, 2H), 7,45-7,43 (m, 1H), 7,31-7,29 (m, 1H), 6,90 (s, 1H), 5,52 (s, 2H), 4,53-4,36 (m, 4H), 3,99 (s, 3H), 3,38-3,35 (m, 1H), 2,94-2,88 (m, 1H), 2,75-2,69 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 1,94-1,85 (m, 2H), 1,75-1,68 (m, 2H), 1,56-1,48 (m, 2H)
123		D	408	(CD ₃ OD) δ 7,88-7,84 (m, 1H), 7,63-7,61 (m, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,39-7,37 (m, 1H), 6,87 (s, 1H), 5,62 (s, 2H), 4,09 (s, 3H), 3,86-3,83 (m, 1H), 3,74-3,70 (m, 1H), 3,5-3,58 (m, 2H), 3,49-3,42 (m, 1H), 2,59 (s, 3H), 2,54-2,47 (m, 1H), 2,24-2,19 (m, 1H)
124		C	426	(CD ₃ OD) δ 8,72 (s, 1H), 8,03-8,00 (m, 1H), 7,76-7,74 (m, 1H), 7,44 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 5,61 (s, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,79-3,64 (m, 4H), 2,53 (s, 3H), 2,42 (s, 3H)
125		D	426	(CD ₃ OD) δ 7,80-7,76 (m, 1H), 7,52-7,50 (m, 2H), 7,39 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 5,52 (s, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,23-3,15 (m, 4H), 2,46 (s, 3H), 2,30-2,20 (m, 2H)

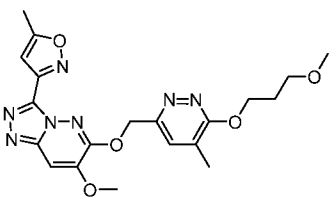
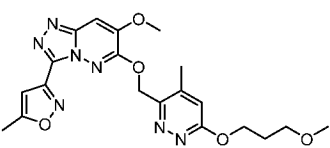
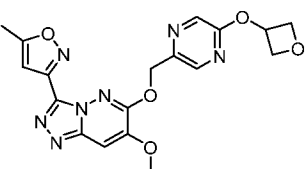
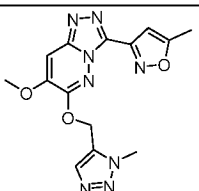
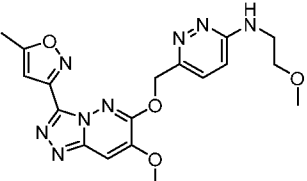
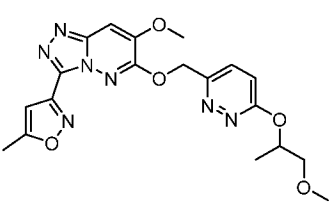
126		D	422	(CD ₃ OD) δ 7,84-7,80 (m, 1H), 7,55-7,54 (m, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,31-7,29 (m, 1H), 6,90 (s, 1H), 5,60 (s, 2H), 4,08 (s, 3H), 3,23-3,19 (m, 2H), 2,95-2,89 (m, 1H), 2,84-2,77 (m, 2H), 2,59 (s, 3H), 1,96-1,92 (m, 2H), 1,81-1,77 (m, 2H)
127		C	440	(CD ₃ OD) δ 8,77 (s, 1H), 8,07-8,05 (m, 1H), 7,81-7,79 (m, 1H), 7,50 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 5,66 (s, 2H), 4,07 (s, 3H), 3,86-3,74 (m, 4H), 2,75-7,72 (m, 2H), 2,57 (s, 3H), 1,08-1,04 (m, 3H)
128		C	468	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,82-8,81 (m, 1H), 8,06-8,04 (m, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,73-7,71 (m, 1H), 6,86 (s, 1H), 5,59 (s, 2H), 4,61-4,58 (m, 2H), 4,41-4,38 (m, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,92-3,86 (m, 1H), 3,79-3,64 (m, 4H), 2,55 (s, 3H)
129		B	429	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7,93 (d, <i>J</i> = 9,3 Гц, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,25 (d, <i>J</i> = 9,3 Гц, 1H), 5,61 (s, 2H), 4,47 (t, <i>J</i> = 6,4 Гц, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,46 (t, <i>J</i> = 6,4 Гц, 2H), 3,23 (s, 3H), 2,74 (s, 3H), 1,99 (t, <i>J</i> = 6,4 Гц, 2H)
130		B	465	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,58 (d, <i>J</i> = 8,3 Гц, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,71 (t, <i>J</i> = 8,1 Гц, 3H), 6,68 (d, <i>J</i> = 7,3 Гц, 1H), 5,65 (s, 2H), 4,15 (t, <i>J</i> = 5,1 Гц, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,62 (t, <i>J</i> = 5,1 Гц, 2H), 3,24 (s, 3H), 2,73 (s, 3H)
131		G	498	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7,94 (d, <i>J</i> = 7,3 Гц, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,70 - 7,56 (m, 1H), 7,54 - 7,37 (m, 5H), 6,97 (s, 1H), 5,49 (s, 2H), 4,81 (br. s., 1H),

				4,64 (br. s., 1H), 3,98 (s, 3H), 3,67 (br. s., 2H), 2,98 (br. s., 2H), 2,55 (s, 3H)
132		B	414	(CDCl ₃) δ 7,80 (d, <i>J</i> = 2,4 Гц, 1H), 7,20 (d, <i>J</i> = 8,3 Гц, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,79 (dd, <i>J</i> = 2,9, 8,8 Гц, 1H), 5,08 (s, 2H), 3,69 - 3,66 (m, 2H), 3,52 (s, 2H), 2,94 (s, 3H), 2,26 (s, 3H)
133		C	438	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,32 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,63 (d, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 7,46 (dd, <i>J</i> = 2,9, 8,8 Гц, 1H), 6,99 (s, 1H), 5,49 (s, 2H), 4,16 (br. s., 2H), 3,98 (s, 3H), 3,65 (br. s., 4H), 3,15 (br. s., 2H), 2,57 (s, 3H), 2,21 - 2,10 (m, 2H)
134		B	438	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,25 (d, <i>J</i> = 2,9 Гц, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,61 (d, <i>J</i> = 8,3 Гц, 1H), 7,37 (dd, <i>J</i> = 2,9, 8,3 Гц, 1H), 6,98 (s, 1H), 5,49 (s, 2H), 5,13 (t, <i>J</i> = 6,1 Гц, 1H), 4,07 - 4,00 (m, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,80 - 3,73 (m, 2H), 2,93 (q, <i>J</i> = 7,2 Гц, 2H), 2,56 (s, 3H), 1,10 (t, <i>J</i> = 7,1 Гц, 3H)
135		B	378	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,07 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,70 - 7,62 (m, 2H), 7,33 - 7,21 (m, 2H), 7,03 (s, 1H), 5,82 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 2,53 (s, 3H)
136		B	419	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,31 (d, <i>J</i> = 8,80 Гц, 1H), 7,93 (d, <i>J</i> = 8,80 Гц, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,68 (d, <i>J</i> = 8,31 Гц, 1H), 7,35-7,45 (m, 2H), 6,85 (s, 1H), 5,67 (s, 2H), 3,99 (s, 4H), 3,88 (s, 4H)

138		B	389	(DMSO- d_6) δ 8,44 (d, J = 8,31 Гц, 1H), 8,01 (d, J = 8,31 Гц, 1H), 8,05 (d, J = 8,31 Гц, 1H), 7,72-7,84 (m, 3H), 7,64 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 5,75 (s, 2H), 4,02 (s, 3H), 2,46 (s, 3H)
139		B	478	(DMSO- d_6) δ 8,56 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,72 (d, J = 7,34 Гц, 1H), 7,67 (d, J = 8,31 Гц, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,71 (d, J = 7,34 Гц, 1H), 5,68 (s, 2H), 3,94-4,10 (m, 5H), 3,29-3,32 (m, 2H), 3,21 (s, 3H), 2,49 (s, 5H), 1,90 (квинт., J = 6,60 Гц, 2H)
140		B	390	(DMSO- d_6) δ 9,42 (s, 1H), 8,77 (d, J = 5,87 Гц, 1H), 8,65 (d, J = 8,31 Гц, 1H), 7,93 (d, J = 5,87 Гц, 1H), 7,89 (d, J = 8,80 Гц, 1H), 7,79 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 5,80 (s, 2H), 4,03 (s, 4H), 2,45 (s, 4H)
141		B	464	(DMSO- d_6) δ 8,19 - 8,27 (m, 1H) 7,78 (s, 1H) 7,58 - 7,64 (m, 1H) 6,93 (s, 1H) 5,60 (s, 2H) 5,46 (m, 1H) 4,72 - 4,79 (m, 4H) 4,01 (s, 3H) 3,81 (t, J = 6,60 Гц, 2H) 3,18 - 3,24 (t, J = 6,60 Гц, 2H) 2,55 (s, 3H)
142		B	422	(DMSO- d_6) δ 8,23 (m, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,60 (m, 1H), 6,92 (s, 1H), 5,58 (s, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,64 (t, J = 6,85 Гц, 2H), 3,14 (t, J = 6,85 Гц, 2H), 3,03 (s, 3H), 2,54 (s, 3H)
143		G	461	(DMSO- d_6) δ 7,61 - 7,78 (m, 2H), 7,46 - 7,54 (m, 1H), 6,99 (s, 1H), 5,49 (s, 2H), 4,60 - 4,71 (m, 2H), 4,12 - 4,20 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,66 - 3,84 (m, 2H), 2,86 -

				3,05 (m, 2H), 2,55 (s, 3H)
144		B	462	(DMSO- <i>d</i> ₆) □ 8,56 (d, <i>J</i> = 8,31 Гц, 1H), 7,91 (d, <i>J</i> = 7,83 Гц, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,69 (d, <i>J</i> = 8,31 Гц, 1H), 6,76-6,86 (m, 2H), 5,70 (s, 2H), 5,60-5,68 (m, 1H), 4,87-4,98 (m, 2H), 4,80 (t, <i>J</i> = 6,85 Гц, 2H), 4,02 (s, 3H)
145		B	434	(DMSO- <i>d</i> ₆) □ 8,55-8,63 (m, 1H), 8,20-8,28 (m, 1H), 7,79 (s, 2H), 7,43-7,49 (m, 1H), 6,73 (s, 1H), 5,76 (s, 2H), 4,52-4,57 (m, 4H), 4,03 (s, 3H), 2,47 (s, 4H), 1,39-1,46 (m, 5H)
146		B	464	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) □ 8,60 (d, <i>J</i> = 8,31 Гц, 1H), 8,26 (d, <i>J</i> = 5,87 Гц, 1H), 7,74-7,91 (m, 2H), 7,49 (d, <i>J</i> = 5,87 Гц, 1H), 6,73 (br. s., 1H), 5,77 (br. s., 2H), 4,62 (br. s., 2H), 4,04 (br. s., 2H), 3,78 (br. s., 1H)
147		B	464	(DMSO- <i>d</i> ₆) □ 8,58 (d, <i>J</i> = 8,31 Гц, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,67 (d, <i>J</i> = 8,31 Гц, 1H), 7,71 (d, <i>J</i> = 7,83 Гц, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,70 (d, <i>J</i> = 7,83 Гц, 1H), 5,68 (s, 2H), 4,15 (t, <i>J</i> = 5,38 Гц, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,62 (t, <i>J</i> = 5,38 Гц, 2H), 3,24 (s, 3H)
148		B	434	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) □ 8,59 (d, <i>J</i> = 8,31 Гц, 1H), 7,76-7,88 (m, 2H), 7,68 (d, <i>J</i> = 8,31 Гц, 1H), 6,68-6,84 (m, 2H), 5,69 (s, 2H), 3,94-4,10 (m, 5H), 2,52-2,59 (m, 2H), 1,25-1,32 (m, 3H)

149		C	410	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7,74 (s, 1H), 6,97-6,94 (m, 2H), 6,76 (d, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,21 (t, <i>J</i> = 4 Гц, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,44 (t, <i>J</i> = 4 Гц, 2H), 3,01 (s, 3H), 2,55 (s, 3H)
150		B	440	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7,88 (d, <i>J</i> = 9,3 Гц, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,32 (d, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 6,98 (s, 1H), 5,66 (s, 2H), 4,53 (s, 2H), 4,51 (d, <i>J</i> = 5,9 Гц, 2H), 4,30 (d, <i>J</i> = 5,9 Гц, 2H), 3,96 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 1,36 (s, 3H)
151		B	384	(CDCl ₃) □ 8,10 (d, <i>J</i> = 8,3 Гц, 1H), 7,72 (d, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 7,31 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 5,90 (s, 2H), 4,85 (s, 2H), 4,05 (s, 3H), 3,51 (s, 3H), 2,61 (s, 3H)
152		B	440	(DMSO- <i>d</i> ₆) □ 7,87 (d, <i>J</i> = 9,3 Гц, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,25 (d, <i>J</i> = 9,3 Гц, 1H), 6,99 (s, 1H), 5,64 (s, 2H), 5,45 - 5,33 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,90 - 3,82 (m, 2H), 3,50 (t, <i>J</i> = 9,5 Гц, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,05 (d, <i>J</i> = 12,7 Гц, 2H), 1,67 (dd, <i>J</i> = 3,9, 12,7 Гц, 2H)
153		B	412	(CD ₃ OD) δ 8,06 (d, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,08 (d, 1H), 6,80 (s, 1H), 5,81 (m, 1H), 5,75 (s, 2H), 5,05 (t, 2H), 4,75 (dd, 2H), 3,99 (s, 3H), 2,56 (s, 3H)
154		B	426	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7,87 (d, <i>J</i> = 9,3 Гц, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,28 (d, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 6,99 (s, 1H), 5,70 - 5,66 (m, 1H), 5,65 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,95 - 3,91 (m, 1H), 3,89 - 3,84 (m, 1H), 3,81 (d, <i>J</i> = 6,8 Гц, 1H), 3,78 - 3,72 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,35 - 2,23

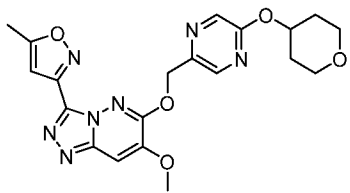
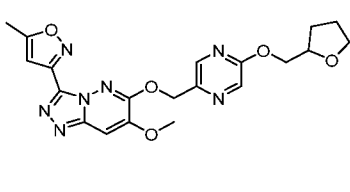
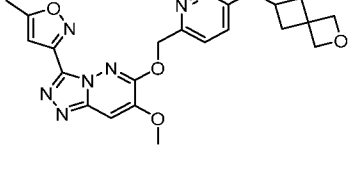
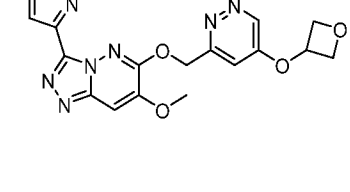
				(m, 1H), 2,08 - 1,99 (m, 1H)
155		C	442	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7,79 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,00(s, 1H), 5,61 (s, 2H), 4,52-4,49 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,51-3,48 (m, 2H), 3,25 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,03-2,00 (m, 2H)
156		C	442	(CDCl ₃) δ 7,21 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 5,78 (s, 2H), 4,61-4,58 (m, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,55-3,52 (m, 2H), 3,35 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,10-2,07 (m, 2H)
157		B	412	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,47 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 5,59 (квинт., <i>J</i> = 5,6 Гц, 1H), 5,51 (s, 2H), 4,89 (t, <i>J</i> = 6,8 Гц, 2H), 4,60 - 4,55 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 2,55 (s, 3H)
158		B	343	(CDCl ₃) δ 8,07 (s, 1H) 7,21 (s, 1H) 6,83 (s, 1H) 5,63 (s, 2H) 4,19 (s, 3H) 3,93 - 4,03 (m, 3H) 2,57 (s, 3H)
159		B	413	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7,71 (s, 1H), 7,49 (d, <i>J</i> = 9,3 Гц, 1H), 7,17 (br. s., 1H), 7,03 (s, 1H), 6,90 (d, <i>J</i> = 9,3 Гц, 1H), 5,48 (s, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,49 - 3,48 (m, 4H), 3,24 (s, 3H), 2,54 (s, 3H)
161		B	428	(DMSO- <i>d</i> ₆) □ 7,87 (d, <i>J</i> = 9,0 Гц, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,25 (d, <i>J</i> = 9,0 Гц, 1H), 7,00 (d, <i>J</i> = 0,8 Гц, 1H), 5,66 (s, 2H), 5,59 - 5,50 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,61 - 3,48 (m, 2H), 3,30 - 3,25 (m, 3H), 2,60 - 2,54 (m, 3H), 1,31 (d, <i>J</i> = 6,5 Гц, 3H)

162		B	440	(DMSO- <i>d</i> ₆) □ 7,89 (d, <i>J</i> = 9,0 Гц, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,29 (d, <i>J</i> = 9,0 Гц, 1H), 6,99 (d, <i>J</i> = 1,0 Гц, 1H), 5,66 (s, 2H), 4,43 (dd, <i>J</i> = 6,8, 10,5 Гц, 1H), 4,35 (dd, <i>J</i> = 7,8, 10,5 Гц, 1H), 4,01 - 3,93 (m, 3H), 3,82 - 3,73 (m, 2H), 3,70 - 3,62 (m, 1H), 3,56 (dd, <i>J</i> = 5,5, 8,8 Гц, 1H), 2,78 - 2,66 (m, 1H), 2,59 - 2,54 (m, 3H), 2,08 - 1,96 (m, 1H), 1,74 - 1,63 (m, 1H)
163		B	482	(CDCl ₃) □ 7,99 (d, 1H) 7,19 - 7,24 (m, 1H) 7,02 (d, 1H) 6,81 (s, 1H) 6,77 - 6,86 (m, 1H) 5,77 (s, 2H) 4,67 (t, 2H) 3,99 (s, 3H) 3,08 (br. s., 2H) 2,89 - 3,02 (m, 4H) 2,73 - 2,82 (m, 2H) 2,62 (s, 5H) 2,57 (s, 3H)
164		B	469	(CDCl ₃) □ □ 7,96 (d, 1H) 7,23 (s, 1H) 7,03 (d, 1H) 6,80 (s, 1H) 5,76 (s, 2H) 4,68 (t, 2H) 3,99 (s, 3H) 3,64 - 3,82 (m, 4H) 2,84 (t, 2H) 2,57 (s, 7H)
165		B	440	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7,88 (d, <i>J</i> = 8,80 Гц, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,30 (d, <i>J</i> = 9,29 Гц, 1H), 6,98 (s, 1H), 5,66 (s, 2H), 4,42-4,49 (m, 1H), 4,34-4,40 (m, 1H), 4,21 (dd, <i>J</i> = 6,85, 3,91 Гц, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,78 (q, <i>J</i> = 7,01 Гц, 1H), 3,63-3,71 (m, 1H), 2,56 (s, 3H), 1,95-2,06 (m, 1H), 1,90-1,80 (m, 2H), 1,75-1,60 (m, 1H)
166		B	428	(DMSO- <i>d</i> ₆) □ 7,97 (d, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 7,84 - 7,72 (m, 2H), 6,88 (s, 1H), 5,78 (s, 2H), 4,81 (s, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,70 - 3,61 (m, 2H), 3,53 - 3,47 (m, 2H), 3,24 (s, 3H), 2,55 (s, 3H)

167		B	450	(CDCl ₃) δ 7,69 - 7,76 (m, 1H) 7,55 (d, J = 7,34 Гц, 1H) 7,25 (t, J = 3,67 Гц, 2H) 6,80 (s, 1H) 5,63 (s, 2H) 4,03 (s, 3H) 3,44 (br. s., 2H) 2,91 (br. s., 3H) 2,57 (s, 4H) 2,09 - 2,41 (m, 5H) 1,37 - 1,43 (m, 3H)
168		B	442	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7,87 (d, J = 9,1 Гц, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,27 (d, J = 9,1 Гц, 1H), 6,99 (d, J = 0,8 Гц, 1H), 5,67 (s, 2H), 4,50 (t, J = 6,5 Гц, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,51 (t, J = 6,3 Гц, 2H), 3,42 (q, J = 7,0 Гц, 2H), 2,57 (s, 3H), 2,00 (t, J = 6,4 Гц, 2H), 1,09 (t, J = 7,0 Гц, 3H)
169		B	408	(CDCl ₃) δ 8,55 (s, 1H), 7,81 (d, J = 7,4 Гц, 1H), 7,66 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,22 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 5,63 (s, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,72 (s, 2H), 3,40-3,36 (s, 4H), 2,56 (s, 3H), 2,26-2,12 (m, 2H)
170		B	439	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,34 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,61 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,48 (dd, J = 2,7, 8,6 Гц, 1H), 6,97 (s, 1H), 5,46 (s, 2H), 4,47 (d, J = 5,9 Гц, 2H), 4,29 (d, J = 5,9 Гц, 2H), 4,13 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 1,35 (s, 3H)
171		B	454	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7,88 (d, J = 9,1 Гц, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,28 (d, J = 9,1 Гц, 1H), 6,99 (d, J = 0,9 Гц, 1H), 5,67 (s, 2H), 4,32 (d, J = 6,5 Гц, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,87 (dd, J = 3,4, 10,7 Гц, 2H), 3,32 (br. s., 1H), 3,29 (d, J = 4,4 Гц, 1H), 2,56 (s, 3H), 2,15 - 2,01 (m, 1H), 1,67 (dd, J = 1,8, 12,9 Гц, 2H), 1,41 - 1,28 (m, 2H)

172		B	411	(CDCl ₃) δ 8,46 (d, <i>J</i> = 5,7 Гц, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,10 (d, <i>J</i> = 2,4 Гц, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,61 (dd, <i>J</i> = 5,7, 2,4 Гц, 1H), 5,59 (s, 2H), 5,30 (t, <i>J</i> = 5,5 Гц, 1H), 4,98 (t, <i>J</i> = 6,8 Гц, 2H), 4,76-4,72 (m, 2H), 4,02 (s, 3H), 2,58 (s, 3H).
173		B	439	(CDCl ₃) δ 8,33 (d, <i>J</i> = 2,45 Гц, 1H) 7,70 (d, <i>J</i> = 8,31 Гц, 1H) 7,17 - 7,24 (m, 2H) 6,82 (s, 1H) 5,60 (s, 2H) 4,00 (s, 3H) 3,97 (d, <i>J</i> = 6,85 Гц, 1H) 3,88 - 3,95 (m, 3H) 3,79 (d, <i>J</i> = 7,83 Гц, 1H) 3,72 (dd, <i>J</i> = 8,80, 4,89 Гц, 1H) 2,72 - 2,82 (m, 1H) 2,58 (s, 3H) 2,07 - 2,19 (m, 1H) 1,66 - 1,83 (m, 1H)
174		B	439	(CDCl ₃) δ 8,34 (d, <i>J</i> = 2,9 Гц, 1H), 7,70 (d, <i>J</i> = 8,3 Гц, 1H), 7,24 (dd, <i>J</i> = 2,9, 8,8 Гц, 1H), 7,20 (s, 1H), 6,85-6,78 (m, 1H), 5,60 (s, 2H), 4,60-4,47 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 4,00-3,91 (m, 2H), 3,64-3,52 (m, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,10 - 2,01 (m, 2H), 1,85 - 1,75 (m, 2H)
175		B	411	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,23 (d, <i>J</i> = 2,9 Гц, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,61 (d, <i>J</i> = 8,6 Гц, 1H), 7,29 (dd, <i>J</i> = 3,0, 8,5 Гц, 1H), 6,98 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 5,39 (t, <i>J</i> = 5,3 Гц, 1H), 4,94 (t, <i>J</i> = 6,8 Гц, 2H), 4,56 (dd, <i>J</i> = 4,8, 7,4 Гц, 2H), 3,97 (s, 3H), 2,56 (s, 3H)
176		B	407	(CDCl ₃) δ 7,87 (d, 1H) 7,76 (s, 1H) 7,44 (d, 1H) 7,23 (s, 1H) 6,80 (s, 1H) 5,67 (s, 2H) 4,01 (s, 3H) 2,87 (d, 2H) 2,57 (s, 3H) 1,36 (t, 3H)

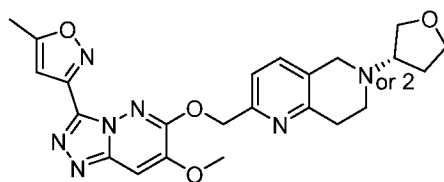
337

177		B	452	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7,86 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,23 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 6,98 (s, 1H), 5,63 (s, 2H), 5,15 (t, J = 6,8 Гц, 1H), 4,63 (s, 2H), 4,53 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 2,79 (ddd, J = 2,9, 7,2, 10,4 Гц, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,28 (d, J = 6,4 Гц, 2H)
178		B	440	(CDCl ₃) δ 8,53 (s, 1H) 8,31 (s, 1H) 7,24 (s, 1H) 6,81 (s, 1H) 5,62 (s, 2H) 4,38 - 4,46 (m, 1H) 4,22 - 4,33 (m, 2H) 3,99 (s, 3H) 3,90 - 3,96 (m, 1H) 3,80 - 3,87 (m, 1H) 2,58 (s, 3H) 2,03 - 2,12 (m, 1H) 1,91 - 2,01 (m, 2H) 1,71 (d, J = 4,40 Гц, 1H)
179		B	452	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7,86 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,23 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 6,98 (s, 1H), 5,63 (s, 2H), 5,15 (t, J = 6,8 Гц, 1H), 4,63 (s, 2H), 4,53 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 2,79 (ddd, J = 2,9, 7,2, 10,4 Гц, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,28 (d, J = 6,4 Гц, 2H)
180		B	412	(CDCl ₃) δ 8,86 (d, J = 2,93 Гц, 1H) 7,41 (d, J = 2,45 Гц, 1H) 7,23 (s, 1H) 6,84 (s, 1H) 5,81 (s, 2H) 5,37 - 5,44 (m, 1H) 4,98 (t, J = 6,60 Гц, 2H) 4,74 (dd, J = 7,34, 4,89 Гц, 2H) 4,02 (s, 3H) 2,61 (s, 3H)

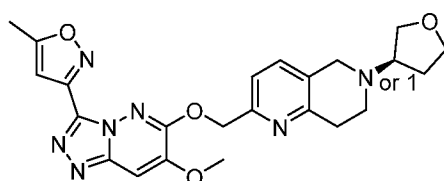
[1283] Вариант осуществления 181

[1284] (S)-3-(7-Метокси-6-((6-(тетрагидрофуран-3-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин-2-ил)метокси)-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазин-3-ил)-5-метилизоксазол

338

[1285] **Вариант осуществления 182**

[1286] **(R)-3-(7-Метокси-6-((6-(тетрагидрофуран-3-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтопиридин-2-ил)метокси)-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазин-3-ил)-5-метилизоксазол**



[1287] 3-(7-Метокси-6-(((5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтопиридин-2-ил)метокси)-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазин-3-ил)-5-метилизоксазол (800 мг, 2,03 ммоль) и дигидрофуран-3(2*H*)-он (CAS: 22929-52-8, 500 мг, 5,8 ммоль) растворяли в 100 мл метанола, затем к полученному добавляли цианоборгидрид натрия (630 мг, 10 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционный раствор концентрировали, растворяли в воде (100 мл), экстрагировали с помощью дихлорметана (200 мл × 2), разделяли, и органическую фазу концентрировали с получением 900 мг бледно-желтого твердого вещества (неочищенный продукт), которое хирально разделяли с получением белого твердого вещества (используя способ хирального разделения, время удерживания 5,316 минуты)

(S)-3-(7-метокси-6-((6-(тетрагидрофуран-3-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин-2-ил)метокси)-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазин-3-ил)-5-метилизоксазола (308 мг,

33%); с получением белого твердого вещества (используя способ хирального разделения, время удерживания 4,327 минуты)

(R)-3-(7-метокси-6-((6-(тетрагидрофуран-3-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин-2-ил)метокси)-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазин-3-ил)-5-метилизоксазола (314 мг, 33%).

[1288] Способ хирального разделения:

[1289] Прибор: Waters UPC2 аналитический SFC (SFC-H)

[1290] Колонка: ChiralPak AD, 150 × 4,6 мм I.D., 3 мкм

[1291] Подвижная фаза: А представляет собой CO₂ и В представляет собой метанол (0,05% DEA)

[1292] Градиент: В 50%

[1293] Скорость потока: 2,5 мл/мин.

[1294] Обратное давление: 100 бар

[1295] Температура колонки: 35°C

[1296] Длина волны: 220 нм

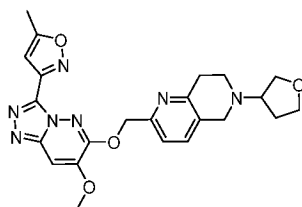
[1297] Вариант осуществления 181: ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-*d*₆) ppm 7,47 - 7,41 (m, 2H), 7,40 (br. s., 1H), 7,20 (s, 1H), 6,79 (s, 2H) - 5,57 (m, 1H), 4,03 (br. s., 1H), 3,82 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 3,76 - 3,68 (m, 2H), 3,65 - 3,56 (m, 2H), 3,21 - 3,49 (m, 1H), 3,07 - 2 (m, 2H) (t, J = 5,62 Гц, 2H), 2,84- 2,87 2,75 (s, 1H) 2,55 (br. s., 1H), 2,17 (br. s., 2H) 1,97 (d, J = 6,85 Гц, 2H); LC-MS: масса/заряд [M+H]⁺ = 464.

[1298] Вариант осуществления 182: ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-*d*) 7,46 - 7,35 (m, 2H), 7,20 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 5,56 (s, 2H), 4,02 - 3,92 (m, 5H), 3,86 - 3,78 (m, 1H), 3,76

- 3,69 (m, 2H), 3,67 - 3,57 (m, 1H), 3,21 (квинт., $J = 7,0$ Гц, 1H), 3,07 (t, $J = 5,9$ Гц, 2H), 2,92 (td, $J = 5,9, 11,7$ Гц, 1H), 2,79 (td, $J = 5,7, 11,6$ Гц, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,19 - 2,11 (m, 1H), 1,98 - 1,91 (m, 1H); LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+ = 464$.

[1299] **Вариант осуществления 183 (способ Н)**

[1300] **3-(7-Метокси-6-(((6-(тетрагидрофуран-3-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин-2-ил)метокси)-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазин-3-ил)-5-метилизоксазол**

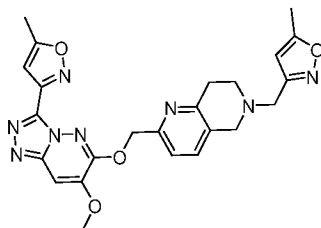


[1301] 3-(7-Метокси-6-(((5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтопиридин-2-ил)метокси)-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазин-3-ил)-5-метилизоксазол (300 мг, 0,7 ммоль) и дигидрофуран-3(2*H*)-он (CAS: 22929-52-8, 100 мг, 1 ммоль) растворяли в 10 мл метанола, затем к полученному добавляли цианоборгидрид натрия (200 мг, 3 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. К полученному добавляли воду, и смесь экстрагировали с помощью дихлорметана, разделяли, концентрировали и очищали посредством препаративной пластины (дихлорметан : метанол = 10: 1) с получением указанного в заголовке соединения (168 мг, 52%) в виде белого твердого вещества.

[1302] ^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ- d_6) δ ppm 7,44 - 7,49 (m, 1H) 7,36 - 7,42 (m, 1H) 7,21 (s, 1H) 6,81 (s, 1H) 5,59 (s, 2H) 4,01 (m, 5H) 3,78 - 3,66 (m, 4H) 3,23 (t, $J = 6,85$ Гц, 1H) 3,05 - 3,15 (m, 2H) 2,95 (dt, $J = 11,62, 5,69$ Гц, 1H) 2,76 - 2,87 (m, 1H) 2,57 (s, 3H) 2,09 - 2,23 (m, 1H) 1,93 - 2,05 (m, 1H); LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+ = 464$.

[1303] Вариант осуществления 187 (способ I)

[1304] 3-((2-(((7-Метокси-3-(5-метилизоксазол-3-ил)-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазин-6-ил)окси)метил)-7,8-дигидро-1,6-нафтиридин-6(5*H*)-ил)метил)-5-метилизоксазол
ол

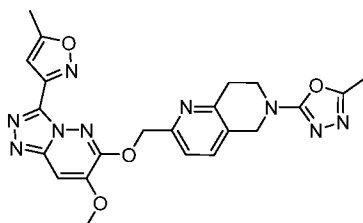


[1305] 3-(7-Метокси-6-(((5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтопиридин-2-ил)метокси)-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазин-3-ил)-5-метилизоксазол (120 мг, 0,3 ммоль), 3-хлорметил-5-метилизоксазол (CAS: 35166-37-1, 100 мг, 0,9 ммоль) и карбонат калия (300 мг, 2,5 ммоль) растворяли в 5 мл ацетонитрила, затем смесь нагревали до 70°C и перемешивали в течение 2 ч. Твердое вещество фильтровали, реакционный раствор концентрировали и очищали посредством препаративной пластины (дихлорметан : метанол = 10: 1) с получением указанного в заголовке соединения (23 мг, 15%) в виде белого твердого вещества.

[1306] ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-*d*₆) δ ppm 7,45 (d, J = 7,34 Гц, 1H) 7,36 (d, J = 7,34 Гц, 1H) 7,21 (s, 1H) 6,80 (br. s., 1H) 6,05 (br. s., 1H) 5,58 (br.s., 2H) 4,00 (s, 3H) 3,77 (br. s., 2H) 3,68 (br. s., 2H) 3,08 (br. s., 2H) 2,92 (br. s., 2H) 2,57 (s, 3H) 2,42 (s, 3H); LC-MS: масса/заряд [M+H]⁺ = 489.

[1307] Вариант осуществления 192

[1308] 2-(2-(((7-Метокси-3-(5-метилизоксазол-3-ил)-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазин-6-илокси)метил)-7,8-дигидро-1,6-нафтиридин-6(5*H*)-ил)-5-метил-1,3,4-оксадиазол
л



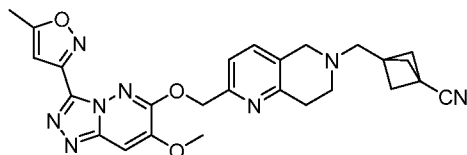
[1309] 3-(7-Метокси-6-(((5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтопиридин-2-ил)метокси)-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазин-3-ил)-5-метилизоксазол (100 мг, 0,23 ммоль), 2-бром-5-метил-1,3,4-оксадиазол (CAS: 864750-58-3, 38 мг, 0,23 ммоль) и бикарбонат натрия (84 мг, 1 ммоль) растворяли в 5 мл DMF, затем смесь нагревали до 80°C и перемешивали в течение 3 ч. Бикарбонат натрия в виде твердого вещества фильтровали, и реакционный раствор концентрировали и очищали посредством препаративной пластины (дихлорметан : метанол = 10: 1) с получением указанного в заголовке соединения (13 мг, 12 %) в виде белого твердого вещества.

[1310] ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-*d*₆) δ ppm 7,56 - 7,64 (m, 1H) 7,49 - 7,54 (m, 1H) 7,24 (s, 1H) 6,80 (s, 1H) 5,61 (s, 2H) 5,30 (s, 3H) 4,68 (s, 2H) 3,88 (t, J = 5,62 Гц, 2H) 3,16 (t, J = 5,14 Гц, 2H) 2,57 (s, 3H) 2,42 (s, 3H); LC-MS: масса/заряд [M+H]⁺ = 476.

[1311] **Вариант осуществления 194**

[1312] 3-((2-(((7-Метокси-3-(5-метилизоксазол-3-ил)-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазин-6-ил)окси)метил)-7,8-дигидро-1,6-нафтиридин-6(5*H*)-ил)метил)бицикло[1,1,1]пентан-1-карбонитрил

343

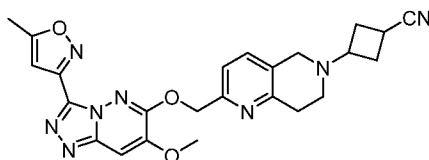


[1313] 3-(Гидроксиметил)бицикло[1,1,1]пентан-1-карбонитрил (cas: 1370705-39-7, 200 мг, 1,63 ммоль) растворяли в дихлорметане (10 мл). К полученному последовательно добавляли триэтиламин (600 мг, 6 ммоль) и хлорид *n*-толуолсульфонила (310 мг, 1,63 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч, промывали с помощью водного раствора хлорида аммония (10 мл $\times$ 2), и органическую фазу концентрировали с получением 400 мг бледно-желтого твердого вещества (неочищенный продукт). Затем полученный в результате неочищенный продукт растворяли в ацетонитриле (5 мл). К полученному последовательно добавляли 3-(7-метокси-6-(((5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин-2-ил)метокси))-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазин-3-ил)-5-метилизоксазол (100 мг, 0,25 ммоль) и карбонат калия (138 мг, 1 ммоль), и смесь нагревали и перемешивали при 80°C в течение 16 ч с получением посредством препаративной пластины указанного в заголовке соединения (24 мг, 19%) в виде бледно-желтого твердого вещества.

[1314] ^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-*d*) δ = 7,45 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,35 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,22 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 5,56 (s, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,63 (s, 2H), 3,03 (t, J = 5,1 Гц, 2H), 2,82 (t, J = 5,6 Гц, 2H), 2,61 (s, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,24 (s, 6H); LC-MS: масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+ = 499$.

[1315] **Вариант осуществления 195**

[1316] 3-(2-(((7-Метокси-3-(5-метилизоксазол-3-ил)-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазин-6-ил)окси)метил)-7,8-дигидро-1,6-нафтиридин-6(5*H*)-ил)циклобутан-1-карбонитрил



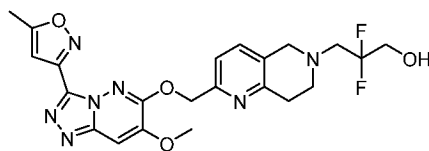
[1317] 3-Гидроксициклобутан-1-карбонитрил (cas: 20249-17-6, 200 мг, 2,15 ммоль) растворяли в дихлорметане (10 мл). К полученному последовательно добавляли по каплям триэтиламин (1 г, 10 ммоль) и трифторметансульфоновый ангидрид (608 мг, 2,15 ммоль) при 0°C, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Затем к полученному добавляли 3-(7-метокси-6-(((5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин-2-ил)метокси)-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазин-3-ил)-5-метилизоксазол (100 мг, 0,25 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч с получением посредством препаративной пластины указанного в заголовке соединения (10 мг, 8%) в виде бледно-желтого твердого вещества.

[1318] ^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-*d*) δ = 7,45 (d, J = 14,7 Гц, 2H), 7,23 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 5,52 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,65 - 3,57 (m, 2H), 3,29 (br. s., 1H), 3,12 - 3,02 (m, 2H), 2,55-2,49 (m, 6H), 1,32 (d, J = 6,8 Гц, 4H); LC-MS: масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+ = 473$.

[1319] **Вариант осуществления 196**

[1320] 2,2-Дифтор-3-(2-((((7-метокси-3-(5-метилизоксазол-3-ил)-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазин-6-ил)окси)метил)-7,8-дигидро-1,6-нафтиридин-6(5*H*)-ил)пропан-1-о

л



[1321] 2,2-Дифторпропан-1,3-диол (cas: 428-63-7, 150 мг, 1,34 ммоль) растворяли в дихлорметане (10 мл). К полученному последовательно добавляли по каплям триэтиламин (500 мг, 5 ммоль) и трифторметансульфоновый ангидрид (280 мг, 1 ммоль) при 0°C, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Затем к полученному добавляли 3-(7-метокси-6-((((5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин-2-ил)метокси)-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазин-3-ил)-5-метилизоксазол (80 мг, 0,20 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч с получением посредством препаративной пластины указанного в заголовке соединения (8 мг, 8%) в виде бледно-желтого твердого вещества.

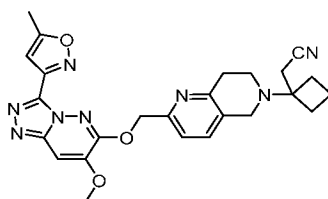
[1322] ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-*d*) 7,48 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 6,80 (d, *J* = 0,8 Гц, 1H), 5,58 (s, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,91 (s, 2H), 3,85 (s, 2H), 3,13 - 3,04 (m, 6H), 2,56 (d, *J* = 0,8 Гц, 3H); LC-MS: масса/заряд [M+H]⁺ = 488.

[1323] Вариант осуществления 197

[1324] 2-(2-((((7-Метокси-3-(5-метилизоксазол-3-ил)-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазин-6-ил)окси)метил)-7,8-дигидро-1,6-нафтиридин-6(5*H*)-ил)циклобутил)ацетонитр

ил

346

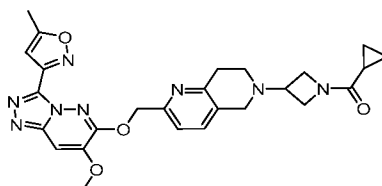


[1325] 3-(7-Метокси-6-(((5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтопиридин-2-ил)метокси)-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазин-3-ил)-5-метилизоксазол (100 мг, 0,25 ммоль), 2-циклобутилиденацетонитрил (CAS: 27784-69-6, 100 мг, 1 ммоль) и триэтиламин (200 мг, 2 ммоль) растворяли в 10 мл метанола, затем смесь нагревали до 80°C и перемешивали в течение ночи. Реакционный раствор концентрировали и очищали посредством препаративной пластины (дихлорметан : метанол = 10: 1) с получением указанного в заголовке соединения (22 мг, 18 %) в виде белого твердого вещества.

[1326] ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 7,68 - 7,79 (m, 1H) 7,51 - 7,58 (m, 1H) 7,35 - 7,43 (m, 1H) 6,91 - 7,00 (m, 1H) 5,42 - 5,50 (m, 2H) 3,98 (s, 3H) 3,61 - 3,71 (m, 2H) 2,88 (br. s., 4 H) 2,73 - 2,80 (m, 2H) 2,56 (s, 3H) 2,09 - 2,19 (m, 2H) 1,94 - 2,03 (m, 2H) 1,82 - 1,91 (m, 1H) 1,72 - 1,80 (m, 1H); LC-MS: масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+ = 487$.

[1327] **Вариант осуществления 198**

[1328] Циклопропил(3-(2-(((7-метокси-3-(5-метилизоксазол-3-ил)-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазин-6-ил)окси)метил)-7,8-дигидро-1,6-нафтиридин-6(5*H*)-ил)азетидин-1-ил)метанон



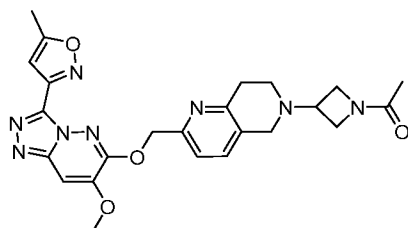
[1329] Гидрохлорид

3-(6-((6-(азетидин-3-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин-2-ил)метокси)-7-метокси-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазин-3-ил)-5-метилизоксазола (100 мг, 0,22 ммоль) растворяли в 10 мл дихлорметана, затем к полученному добавляли триэтиламин (1 мл) и хлорид циклопропанкарбонила (CAS: 4023-34-1, 330 мг, 0,33 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. К полученному добавляли водный раствор хлорида аммония, и смесь экстрагировали с помощью дихлорметана, разделяли, концентрировали и очищали посредством препаративной пластины (дихлорметан : метанол = 10: 1) с получением указанного в заголовке соединения (16 мг, 14 %) в виде белого твердого вещества.

[1330] ^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ- d_6) δ ppm 7,37 - 7,53 (m, 2H) 7,24 (br. s., 1H) 6,81 (s, 1H) 5,60 (s, 2H) 4,34 - 4,42 (m, 1H) 4,23 (br. s., 1H) 4,13 (t, $J = 8,56$ Гц, 1H) 3,95 - 4,04 (m, 4H) 3,54 - 3,68 (m, 2H) 3,40 - 3,49 (m, 1H) 3,07 - 3,16 (m, 2H) 2,81 (t, $J = 5,62$ Гц, 2H) 2,57 (s, 3H) 1,42 (br. s., 1H) 0,97 (br. s., 2 H) 0,76 (d, $J = 6,85$ Гц, 2H); LC-MS: масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+ = 517$.

[1331] **Вариант осуществления 199**

[1332] 1-(3-(2-(((7-Метокси-3-(5-метилизоксазол-3-ил)-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазин-6-ил)окси)метил)-7,8-дигидро-1,6-нафтиридин-6(5*H*)-ил)азетидин-1-ил)этан-1-ол
н



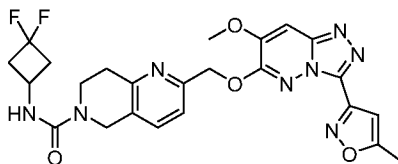
[1333] Гидрохлорид

3-(6-(((6-(азетидин-3-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин-2-ил)метокси)-7-метокси-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазин-3-ил)-5-метилизоксазола (100 мг, 0,22 ммоль) растворяли в 10 мл дихлорметана, затем к полученному добавляли триэтиламин (1 мл) и уксусный ангидрид (300 мг, 0,33 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. К полученному добавляли водный раствор хлорида аммония, и смесь экстрагировали с помощью дихлорметана, разделяли, концентрировали и очищали посредством препаративной пластины (дихлорметан : метанол = 10: 1) с получением указанного в заголовке соединения (36 мг, 33 %) в виде белого твердого вещества.

[1334] ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 7,49 - 7,61 (m, 1H) 7,39 - 7,45 (m, 1H) 6,92 - 7,03 (m, 1H) 5,53 - 5,54 (m, 1H) 5,42 - 5,55 (m, 2H) 4,15 - 4,21 (m, 1H) 4,03 - 4,08 (m, 1H) 3,98 (s, 3H) 3,88 - 3,94 (m, 1H) 3,72 - 3,78 (m, 1H) 3,52 - 3,62 (m, 2H) 3,23 - 3,28 (m, 1H) 2,88 - 2,97 (m, 2H) 2,66 - 2,79 (m, 2H) 2,56 (s, 3H) 1,76 (s, 3H); LC-MS: масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+ = 491$.

[1335] Вариант осуществления 201 (способ J)

[1336] *N*-(3,3-Дифторциклобутил)-2-(((7-метокси-3-(5-метилизоксазол-3-ил)-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридино-6-ил)окси)метил)-7,8-дигидро-1,6-нафтиридин-6(5*H*)-карбонаксамид



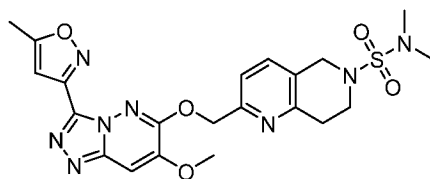
[1337] Гидрохлорид

3-(7-метокси-6-(((5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтопиридин-2-ил)метокси)-[1,2,4]триазоло[4,

3-*b*]пиридазин-3-ил)-5-метилизоксазола (233 мг, 0,54 ммоль), триэтиламин (154 мг, 1,5 ммоль) и дихлорметан (3 мл) смешивали и перемешивали на ледяной бане, и затем добавляли по каплям к перемешиваемой смеси гидрохлорида 3,3-дифторциклобутиламина (144 мг, 1,0 ммоль), трифосгена (99 мг, 0,33 ммоль), триэтиламина (250 мг, 2,5 ммоль) и дихлорметана (3 мл); и смесь перемешивали в течение ночи после завершения добавления. Воду добавляли в реакционный раствор, затем фазы разделяли, и органический слой непосредственно разделяли посредством колоночной хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (53 мг) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-*d*) δ ppm 2,44 - 2,60 (m, 5H) 2,94 - 3,09 (m, 4H) 3,72 (t, $J = 5,87$ Гц, 2H) 4,01 (s, 3H) 4,21 (br. s., 1H) 4,61 (s, 2H) 5,07 (d, $J = 5,87$ Гц, 1H) 5,60 (s, 2H) 6,80 (s, 1H) 7,21 (s, 1H) 7,44 - 7,59 (m, 2H); LC-MS: масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+ = 527$.

[1338] **Вариант осуществления 205 (Способ К)**

[1339] **2-(((7-Метокси-3-(5-метилизоксазол-3-ил)-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазин-6-ил)окси)метил)-*N,N*-диметил-7,8-дигидро-1,6-нафтиридин-6(5*H*)-сульфонамид**



[1340] Гидрохлорид

3-(7-метокси-6-(((5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин-2-ил)метокси)-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазин-3-ил)-5-метилизоксазола (100 мг, 0,25 ммоль), триэтиламин (150 мг, 1,5 ммоль) и хлорид диметилсульфамоила (73 мг, 0,51 ммоль) добавляли в DCM (4 мл), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционный

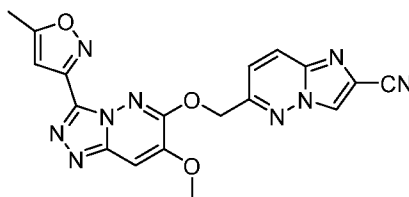
раствор непосредственно разделяли и очищали посредством препаративной пластины (дихлорметан/метанол = 10/1) с получением указанного в заголовке соединения (25 мг, 24%).

[1341] ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) = 7,56 (d, J = 8,2 Гц, 1 H), 7,45 (d, J = 7,8 Гц, 1 H), 7,22 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 5,60 (s, 2H), 4,44 (s, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,62 (t, J = 6,1 Гц, 2 H), 3,12 (t, J = 5,9 Гц, 2 H), 2,84 (s, 6 H), 2,56 (s, 3H). LC-MS: масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$

[1342] =501.

[1343] Вариант осуществления 211 (способ L)

[1344] 6-(((7-Метокси-3-(5-метилизоксазол-3-ил)-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазин-6-ил)окси)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-карбонитрил



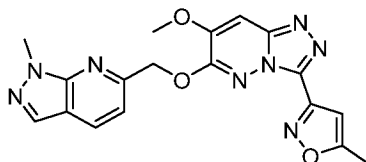
[1345] В защитной атмосфере азота при комнатной температуре 6-(гидроксиметил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-карбонитрил (60 мг, 0,34 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (3 мл), и к полученному добавляли *трет*-бутанол калия, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут. К полученному добавляли 3-(6-хлор-7-метокси-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазин-3-ил)-5-метилизоксазол (68 мг, 0,26 ммоль), и реакционный раствор перемешивали в течение 2 ч. После завершения реакции реакционный раствор концентрировали, и остаток очищали посредством колоночной хроматографии (дихлорметан/метанол = 10/1) с получением указанного в заголовке продукта (7,5 мг, белое твердое вещество) с выходом 5%. LC-MS:

масса/заряд $[M+H]^+ = 404$.

[1346] ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9,23 (s, 1H), 8,32 (d, $J = 9,4$ Гц, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,69 (d, $J = 9,5$ Гц, 1H), 6,94 (s, 1H), 5,69 (s, 2H), 4,00 (s, 3H), 2,55 (s, 3H).

[1347] **Вариант осуществления 220**

[1348] **3-(7-Метокси-6-(((1-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-6-ил)метокси)-[1,2,4-триазоло[4,3-*b*]пиридазин-3-ил)-5-метилизоксазол**

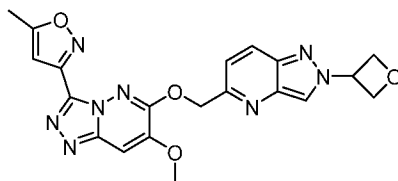


[1349] Гидрохлорид

3-(7-метокси-6-(((5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтопиридин-2-ил)метокси)-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазин-3-ил)-5-метилизоксазола (150 мг, 0,56 ммоль), (1-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-6-ил)метанол (92 мг, 0,56 ммоль), фосфат калия (179 мг, 0,85 ммоль) и ацетонитрил (5 мл) добавляли в реакционную колбу соответствующим образом и смесь вводили в реакцию при 50°C в течение ночи. Реакционный раствор фильтровали, и осадок на фильтре промывали водой с получением указанного в заголовке соединения (87 мг) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 2,58 (br. s., 3 H) 3,93 (br. s., 3 H) 4,06 (br. s., 3 H) 5,65 (br. s., 2 H) 7,03 (br. s., 1H) 7,68 (br. s., 1H) 8,16 (br. s., 1H) 8,51 (br. s., 1H) 8,82 (br. s., 1H); LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+ = 393$.

[1350] **Вариант осуществления 226 (способ М)**

[1351] **3-(7-Метокси-6-((2-(оксетан-3-ил)-2*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-ил)метокси**

3-(6-хлор-7-метокси-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазин-3-ил)-5-метилизоксазол

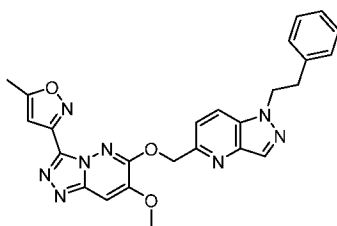
[1352] (2-(Оксетан-3-ил)-2*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-ил)метанол (20 мг, 0,1 ммоль) добавляли в тетрагидрофуран (4 мл), и к полученному добавляли гидрид натрия (12 мг, 0,5 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 минут. Затем 3-(6-хлор-7-метокси-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазин-3-ил)-5-метилизоксазол (27 мг, 0,1 ммоль) добавляли в реакционный раствор, и реакцию проводили при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционный раствор непосредственно очищали посредством тонкослойной хроматографии (дихлорметан/безводный метанол = 20/1) с получением указанного в заголовке соединения (23,6 мг, 55,7%) в виде белого твердого вещества.

[1353] ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,51 - 2,54 (m, 3H) 3,96 - 4,01 (m, 3H) 4,99 - 5,07 (m, 4H) 5,60 - 5,65 (m, 2H) 5,90 - 5,97 (m, 1H) 6,91 - 6,94 (m, 1H) 7,51 - 7,56 (m, 1H) 7,72 - 7,76 (m, 1H) 8,19 - 8,25 (m, 1H) 8,81 - 8,84 (m, 1H); LC-MS: масса/заряд [M+H]⁺ = 435.

[1354] Вариант осуществления 229

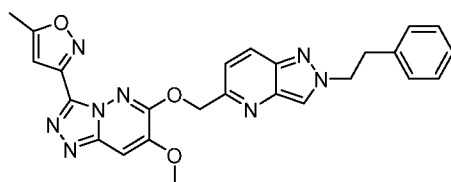
[1355] 3-(7-Метокси-6-(((1-фенэтил-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-ил)метокси))-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазин-3-ил)-5-метилизоксазол

353



[1356] Вариант осуществления 230

[1357] 3-(7-Метокси-6-(((2-фенэтил-2H-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-ил)метокси))-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазин-3-ил)-5-метилизоксазол



[1358] Экспериментальная процедура была такой же, как для 3-(7-метокси-6-((2-(оксетан-3-ил)-2H-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-ил)метокси))-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазин-3-ил)-5-метилизоксазола. Из исходного материала, представляющего собой смесь (2-фенэтил-2H-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-ил)метанола/(1-фенэтил-1H-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-ил)метанола (500 мг, 1,98 ммоль) и 3-(6-хлор-7-метокси-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазин-3-ил)-5-метилизоксазола (525 мг, 1,98 ммоль), получали указанное в заголовке соединение (360 мг) в виде желтого твердого вещества. Затем получали указанное в заголовке соединение 3-(7-метокси-6-(((2-фенэтил-2H-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-ил)метокси))-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазин-3-ил)-5-метилизоксазол (52 мг, 5,5%) в виде белого твердого вещества.

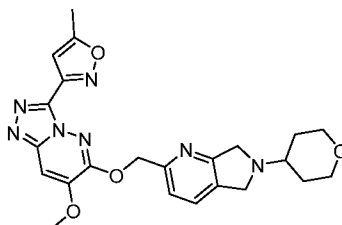
[1359] ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-*d*) δ ppm 2,54 (s, 3H) 3,33 (t, J = 7,09 Гц, 2H) 4,02 (s, 3H) 4,69 (t, J = 7,09 Гц, 2H) 5,72 (s, 2H) 6,79 (s, 1H) 7,08 (d, J = 6,36 Гц, 2H) 7,23

(d, $J = 5,38$ Гц, 3H) 7,25 - 7,26 (m, 1H) 7,59 (d, $J = 8,80$ Гц, 1H) 7,95 (s, 1H) 8,12 (d, $J = 8,80$ Гц, 1H); LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+ = 483$.

[1360] Указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества 3-(7-метокси-6-(((1-фенэтил-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-ил)метокси))-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазин-3-ил)-5-метилизоксазола (152 мг, 16%). ^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-*d*) δ ppm 2,57 (s, 3H) 3,21 (t, $J = 7,09$ Гц, 2H) 4,01 (s, 3H) 4,60 (t, $J = 7,09$ Гц, 2H) 5,74 (s, 2H) 6,79 (s, 1H) 7,03 (d, $J = 5,87$ Гц, 2H) 7,13 - 7,19 (m, 3H) 7,21 (s, 1H) 7,45 (s, 1H) 7,60 (d, $J = 8,80$ Гц, 1H) 8,26 (s, 1H), LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+ = 483$.

[1361] Вариант осуществления 253 (способ N)

[1362] 3-(7-Метокси-6-((6-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-6,7-дигидро-5*H*-пирроло[3,4-*b*]пиридин-2-ил)метокси))-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазин-3-ил)-5-метилизоксазол
Д

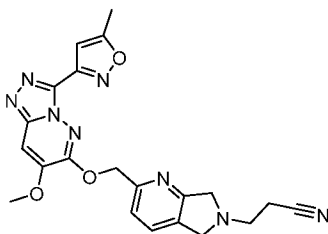


[1363] 3-(6-((6,7-Дигидро-5*H*-пирроло[3,4-*b*]пиридин-2-ил)метокси)-7-метокси-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазин-3-ил)-5-метилизоксазол (30 мг, 0,079 ммоль) растворяли в дихлорметане (10 мл). 50 мг уксусной кислоты добавляли по каплям, и затем к полученному добавляли тетрагидро-4*H*-пиран-4-он (32 мг, 0,32 ммоль), и смесь вводили в реакцию при комнатной температуре в течение 30 минут, и затем к полученному добавляли триацетоксиборгидрид натрия (67 мг, 0,316 ммоль), и смесь вводили в реакцию при комнатной температуре в течение 3 ч. После завершения реакции

добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия по каплям в реакционный раствор с доведением до слабого щелочного pH раствора. Неочищенный продукт указанного в заголовке соединения получали путем фильтрации. Неочищенный продукт подвергали колоночной хроматографии (дихлорметан/метанол = 10/1) с получением указанного в заголовке соединения (22 мг, 71%) в виде грязно-белого твердого вещества. LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+ = 464$. ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,56 (q, $J = 7,7$ Гц, 2H), 7,21 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 5,62 (s, 2H), 4,05 (d, $J = 8,9$ Гц, 6H), 4,00 (s, 3H), 3,47 (t, $J = 11,2$ Гц, 2H), 2,73 (s, 1H), 2,57 (s, 3H), 1,91 (d, $J = 12,0$ Гц, 2H), 1,69 (d, $J = 10,1$ Гц, 2H).

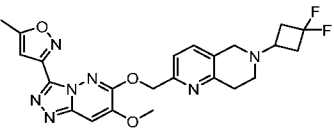
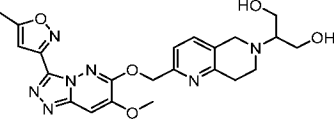
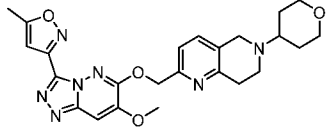
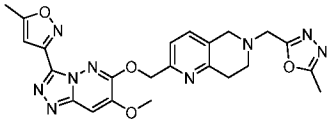
[1364] Вариант осуществления 256

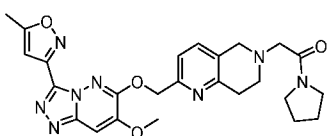
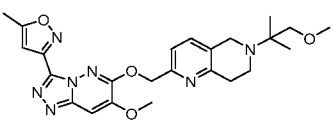
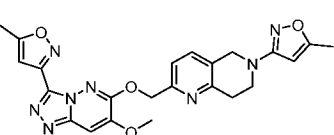
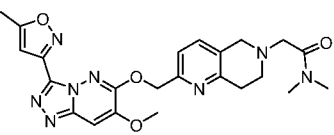
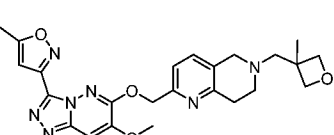
[1365] 3-(2-(((7-Метокси-3-(5-метилизоксазол-3-ил)-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазин-6-ил)окси)метил)-5,7-дигидро-6H-пирроло[3,4-*b*]пиридин-6-ил)пропаненитрил



[1366] 3-(6-(((6,7-Дигидро-5H-пирроло[3,4-*b*]пиридин-2-ил)метокси)-7-метокси-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазин-3-ил)-5-метилизоксазол (30 мг, 0,079 ммоль) растворяли в этаноле (2 мл), и к полученному добавляли по каплям триэтиламин (50 мг, 0,079 ммоль). Затем к полученному добавляли акрилонитрил (21 мг, 0,316 ммоль), и реакцию проводили при 100°C в течение 30 минут под воздействием микроволнового излучения. Смесь подвергали колоночной хроматографии (дихлорметан/метанол = 10/1), затем получали указанное в заголовке соединения (20 мг, 58%) в виде грязно-белого твердого вещества. LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+ = 433$. ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,56 (s, 2H),

7,22 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 5,62 (s, 2H), 4,10 (s, 4H), 4,00 (s, 3H), 3,11 (t, $J = 6,9$ Гц, 2H), 2,63 (t, $J = 6,9$ Гц, 2H), 2,57 (s, 3H).

Вариант осуществления	Структура	Способ синтеза	Масс-спектрометрия [M+H] ⁺	¹ H ЯМР (400 МГц)
184		Н	484	(400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) ppm 2,55 (s, 3H) 2,69 (br. s., 2H) 2,77 (br. s., 1H) 2,90 (br. s., 2H) 3,55-3,40 (m, 4H) 3,62 (s, 3H) 3,97 (br. s., 2H) 5,47 (s, 2H) 6,96 (br. s., 1H) 7,40 (br. s., 1H) 7,54 (br. s., 1H) 7,71 (br. s., 1H)
185		Н	468	(400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7,68 - 7,78 (m, 1H) 7,47 - 7,56 (m, 1H) 7,33 - 7,41 (m, 1H) 6,92 - 7,01 (m, 1H) 5,37 - 5,50 (m, 2H) 4,33 - 4,45 (m, 2H) 3,98 (s, 3H) 3,82 - 3,92 (m, 2H) 3,49 - 3,64 (m, 4H) 2,97 - 3,03 (m, 2H) 2,84 - 2,91 (m, 2H) 2,68 - 2,75 (m, 1H) 2,55 (s, 3H)
186		Н	478	(400 МГц, CDCl ₃) δ ppm 7,44 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,39 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,20 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 5,57 (s, 2H), 4,05-4,08 (m, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,80 (s, 2H), 3,39-3,45 (t, $J = 7,6$ Гц, 2H), 3,06-3,09 (t, $J = 5,6$ Гц, 2H), 2,95-2,97 (t, $J = 5,6$ Гц, 2H), 2,71-2,73 (m, 1H), 2,56 (s, 3H), 1,68-1,86 (m, 4H)
188		І	490	(400 МГц, ХЛОРОФОРМ- <i>d</i> ₆) δ ppm 7,44 - 7,49 (m, 1H) 7,38 (d, $J = 7,83$ Гц, 1H) 7,20 - 7,23 (m, 1H) 6,80 (s, 1H) 5,58 (s, 2H) 4,00 - 4,02 (m, 3H) 3,99 (s, 2H) 3,78 (s, 2H) 3,08 - 3,15 (m, 2H) 2,97 - 3,04 (m, 2H) 2,57 (s, 3H) 2,53 - 2,56 (m, 3H)

189		I	505	(400 МГц, ХЛОРОФОРМ- <i>d</i> ₆) δ ppm 7,45 (s, 1H) 7,35 - 7,41 (m, 1H) 7,20 (s, 1H) 6,82 (s, 1H) 5,59 (s, 2H) 4,01 (s, 3H) 3,83 (s, 2H) 3,52 (d, J = 5,38 Гц, 4 H) 3,38 (s, 2H) 3,11 (d, J = 5,38 Гц, 2H) 3,01 (br. s., 2H) 2,58 (s, 3H) 1,92 - 1,99 (m, 2H) 1,83 - 1,90 (m, 2H)
190		B	480	(400 МГц, ХЛОРОФОРМ- <i>d</i> ₆) δ ppm 7,40 (q, J = 7,83 Гц, 2H) 7,20 (s, 1H) 6,82 (s, 1H) 5,58 (s, 2H) 4,00 (s, 3H) 3,88 (s, 2H) 3,37 (br. s., 2H) 3,36 (s, 3H) 3,04 (d, J = 4,89 Гц, 2H) 2,98 (d, J = 4,89 Гц, 2H) 2,58 (s, 3H) 1,18 (s, 6H)
191		B	475	(400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7,71 - 7,77 (m, 1H) 7,65 - 7,70 (m, 1H) 7,43 - 7,50 (m, 1H) 6,94 - 7,01 (m, 1H) 6,12 - 6,17 (m, 1H) 5,43 - 5,54 (m, 2H) 4,39 - 4,46 (m, 2H) 3,96 - 3,98 (m, 3H) 3,60 - 3,65 (m, 2H) 2,91 - 3,01 (m, 2H) 2,53 - 2,55 (m, 3H) 2,24 - 2,30 (m, 3H)
193		I	479	(400 МГц, ХЛОРОФОРМ- <i>d</i> ₆) δ ppm 7,44 - 7,50 (m, 1H) 7,35 - 7,41 (m, 1H) 7,22 (s, 1H) 6,82 (s, 1H) 5,59 (s, 2H) 4,01 (s, 3H) 3,80 (s, 2H) 3,43 (s, 2H) 3,11 (s, 4H) 2,98 (s, 6 H) 2,58 (s, 3H)
200		H	478	(400 МГц, ХЛОРОФОРМ- <i>d</i>) d = 7,46 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,36 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,21 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 5,59 (s, 2H), 4,55 (d, J = 5,4 Гц, 2H), 4,40 (d, J = 5,4 Гц, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,58 (s, 2H), 3,09 - 3,02 (m, 2H), 2,79 - 2,72 (m, 4H), 2,57 (s, 3H), 1,44 (s, 3H)

202		J	507	(400 МГц, ХЛОРОФОРМ- <i>d</i>) d ppm 2,56 (s, 3H) 3,08 (t, J = 5,62 Гц, 2H) 3,28 - 3,36 (m, 4H) 3,59 (t, J = 5,62 Гц, 2H) 3,66 - 3,75 (m, 4H) 4,00 (s, 3H) 4,44 (s, 2H) 5,58 (s, 2H) 6,79 (s, 1H) 7,24 (s, 1H) 7,46 (d, J = 8,31 Гц, 1H) 7,54 (d, J = 7,83 Гц, 1H)
203		J	465	(400 МГц, ХЛОРОФОРМ- <i>d</i>) d ppm 2,56 (s, 3H) 2,89 (s, 6H) 3,07 - 3,12 (m, 2H) 3,56 (t, J = 5,38 Гц, 2H) 4,00 (s, 3H) 4,40 (s, 2H) 5,59 (s, 2H) 6,80 (s, 1H) 7,22 (s, 1H) 7,40 - 7,60 (m, 2H)
204		J	533	(400 МГц, CDCl ₃) = 7,62 - 7,47 (m, 2H), 7,25 - 7,24 (m, 1H), 6,80 (s, 1H), 5,60 (s, 2H), 4,45 (s, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,98 - 3,88 (m, 2H), 3,63 (t, J = 5,6 Гц, 2H), 3,16 - 3,11 (m, 2H), 3,09 (s, 3H), 2,56 (s, 3H)
206		K	478	(400 МГц, CDCl ₃) = 7,57 - 7,46 (m, 2H), 7,26 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 5,59 (s, 2H), 4,76 (s, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,96 (t, J = 5,6 Гц, 2H), 3,07 (t, J = 5,6 Гц, 2H), 2,56 (s, 3H), 1,32 (s, 9H)
207		J	501	(400 МГц, ХЛОРОФОРМ- <i>d</i>) d = 7,57 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,50 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,21 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 5,73 (br. s., 1H), 5,61 (s, 2H), 4,96 (br. s., 1H), 4,64 (s, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,74 (t, J = 5,6 Гц, 2H), 3,63 (d, J = 18,1 Гц, 2H), 3,10 (t, J = 5,4 Гц, 2H), 2,58 (s, 3H)
208		J	519	(400 МГц, ХЛОРОФОРМ- <i>d</i>) d = 7,59 (d, J = 7,3 Гц, 1H), 7,51 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,22 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 5,62 (s, 2H), 4,93 (br. s., 1H), 4,66 (s, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,97 (d, J = 7,8 Гц, 2H), 3,76 (t, J = 5,6 Гц, 2H), 3,11 (t, J = 5,4 Гц, 2H),

				2,58 (s, 3H)
209		K	472	(400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7,63 - 7,77 (m, 2H) 7,49 (s, 1H) 6,95 (s, 1H) 5,48 (s, 2H) 4,42 (s, 2H) 3,98 (s, 3H) 3,54 (t, J = 5,62 Гц, 2H) 3,01 (t, J = 5,62 Гц, 2H) 2,98 (s, 3H) 2,54 (s, 3H)
210		K	486	(400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7,74 (s, 1H) 7,64 - 7,71 (m, 1H) 7,45 - 7,53 (m, 1H) 6,92 - 7,01 (m, 1H) 5,49 (s, 2H) 4,48 (s, 2H) 3,98 (s, 3H) 3,61 (br. s., 2H) 3,12 - 3,19 (m, 2H) 2,93 - 3,04 (m, 2H) 2,55 (s, 3H) 1,22 (d, J = 6,85 Гц, 3H)
212		B	463	(400 МГц, ХЛОРОФОРМ- <i>d</i>) δ ppm 1,71 - 1,82 (m, 2H) 1,94 (d, J = 13,21 Гц, 2H) 2,49 (s, 3H) 2,97 (br. s., 1H) 3,50 (t, J = 11,25 Гц, 2H) 3,95 (s, 3H) 3,98 (d, J = 12,23 Гц, 2H) 5,60 (s, 2H) 6,72 (s, 1H) 7,25 (s, 1H) 7,40 (d, J = 9,29 Гц, 1H) 7,69 (s, 1H) 7,83 (d, J = 9,29 Гц, 1H)
213		B	423	(400 МГц, ХЛОРОФОРМ- <i>d</i>) δ ppm 7,97 (s, 1H), 7,92 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 7,51 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 7,24 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 5,70 (s, 2H), 4,68 (s, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,49 (s, 3H), 2,57 (s, 3H)
214		B	422	(400 МГц, ХЛОРОФОРМ- <i>d</i>) δ ppm 8,11 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 7,55 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 7,28 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 5,71 (s, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,67 (td, J = 7,0, 13,8 Гц, 1H), 2,55 (s, 3H), 1,52 (d, J = 6,8 Гц, 6H)
215		B	464	(400 МГц, ХЛОРОФОРМ- <i>d</i>) δ ppm 8,12 (d, J = 9,8 Гц, 1H), 7,58 (d, J = 9,8 Гц, 1H), 7,29 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 5,72 (s, 2H), 4,18 - 4,10 (m, 2H), 4,04

				(s, 3H), 3,70-3,64 (m, $J = 2,0$ Гц, 3H), 2,56 (s, 3H), 2,30 - 2,16 (m, 2H), 2,13 - 2,04 (m, 2H)
216		B	394	(400 МГц, ХЛОРОФОРМ- d) $d = 8,10$ (d, $J = 9,3$ Гц, 1H), 7,61 (d, $J = 9,3$ Гц, 1H), 7,28 (br. s., 1H), 6,78 (s, 1H), 5,72 (s, 2H), 4,03 (s, 3H), 2,84 (s, 3H), 2,56 (s, 3H).
217		B	464	(400 МГц, ХЛОРОФОРМ- d) $d = 8,78$ (d, $J = 7,3$ Гц, 1H), 7,50 (d, $J = 6,8$ Гц, 1H), 7,26 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 5,74 (s, 2H), 4,11 - 3,99 (m, 5H), 3,64-3,55 (m, 2H), 3,28 - 3,15 (m, 1H), 2,57 (s, 3H), 2,0-2,04 (m, 4H).
218		L	422	(400 МГц, DMSO- d_6) δ 7,94 (s, 2H), 7,72 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,01 (d, $J = 0,8$ Гц, 1H), 5,52 (s, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,93 (m, 6H), 2,57 (s, 3H)
219		L	422	(400 МГц, DMSO- d_6) δ 7,75 (m, $J = 9,5$ Гц, 2H), 7,12 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,72 (m, 1H), 5,93 (s, 2H), 4,14 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 2,58 (s, 3H)
221		B	446	(400 МГц, ХЛОРОФОРМ- d_6) δ ppm 8,29 (s, 1H) 7,89 - 7,96 (m, 1H) 7,80 - 7,87 (m, 1H) 7,23 (s, 1H) 6,80 (s, 1H) 5,77 (s, 2H) 4,45 - 4,69 (m, 2H) 4,01 (s, 3H) 3,30 - 3,44 (m, 1H) 2,57 (s, 3H) 1,38 (d, $J = 6,85$ Гц, 3H)
222		M	469	(400 МГц, ХЛОРОФОРМ- d) d ppm 2,55 (s, 3H) 3,99 (s, 3H) 5,60 (s, 2H) 5,75 (s, 2H) 6,78 (s, 1H) 7,15 - 7,23 (m, 3H) 7,27 - 7,33 (m, 3H) 7,69 (s, 2H) 8,28 (s, 1H)

223		M	469	(400 МГц, ХЛОРОФОРМ- <i>d</i>) d ppm 2,52 (s, 3H) 3,99 - 4,03 (m, 3H) 5,62 (s, 2H) 5,71 (s, 2H) 6,76 (s, 1H) 7,22 (s, 1H) 7,28 - 7,32 (m, 2H) 7,33 - 7,40 (m, 3H) 7,57 (d, J = 8,80 Гц, 1H) 8,10 (d, J = 8,80 Гц, 1H) 8,17 (s, 1H)
224		B	474	(400 МГц, CDCl ₃) = 8,22 (s, 1H), 7,88 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,72 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,22 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 5,83 (s, 1H), 5,71 (s, 2H), 5,56 (s, 2H), 3,97 (s, 3H), 2,53 (s, 3H), 2,30 (s, 3H)
225		B	474	(400 МГц, CDCl ₃) = 8,28 (s, 1H), 8,11 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,61 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 5,96 (s, 1H), 5,79 - 5,61 (m, 4H), 4,02 (s, 3H), 2,62 - 2,32 (m, 6H)
227		M	435	(400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) d ppm 2,52 - 2,56 (m, 3H) 3,94 - 4,00 (m, 3H) 4,96 - 5,04 (m, 4H) 5,63 - 5,68 (m, 2H) 6,05 - 6,09 (m, 1H) 6,93 - 6,96 (m, 1H) 7,68 - 7,74 (m, 2H) 8,22 - 8,26 (m, 1H) 8,45 - 8,48 (m, 1H)
228		M	432	(400 МГц, ХЛОРОФОРМ- <i>d</i>) d ppm 2,51 (s, 3H) 2,98 (t, J = 6,60 Гц, 2H) 3,97 (s, 3H) 4,62 (t, J = 6,36 Гц, 2H) 5,71 (s, 2H) 6,75 (s, 1H) 7,26 (s, 1H) 7,77 (s, 1H) 7,90 (s, 1H) 8,23 (s, 1H)
231		M	449	(400 МГц, ХЛОРОФОРМ- <i>d</i>) d ppm 2,47 (d, J = 7,83 Гц, 1H) 2,55 (s, 3H) 2,58 - 2,67 (m, 1H) 4,01 (s, 3H) 4,13 - 4,28 (m, 4H) 5,29 (br. s., 1H) 5,72 (s, 2H) 6,78 (s, 1H) 7,23 (s, 1H) 7,57 (d, J = 8,80 Гц, 1H) 8,09 (d, J = 8,80 Гц, 1H) 8,29 (s, 1H)

232		M	449	(400 МГц, ХЛОРОФОРМ- <i>d</i>) d ppm 2,57 (s, 5H) 4,01 (s, 5H) 4,12 - 4,22 (m, 2H) 4,22 - 4,29 (m, 1H) 5,78 (s, 2H) 6,81 (s, 1H) 7,77 (d, J = 8,80 Гц, 1H) 7,94 (d, J = 8,80 Гц, 1H) 8,25 (s, 1H)
233		H	448	(400 МГц, ХЛОРОФОРМ- <i>d</i>) d ppm 2,54 (s, 3H) 2,56 (s, 3H) 3,72 - 3,78 (m, 2H) 4,02 (s, 5H) 5,25 - 5,30 (m, 1H) 5,73 (s, 2H) 6,79 (s, 1H) 7,23 (s, 1H) 7,56 - 7,63 (m, 1H) 8,10 - 8,14 (m, 1H) 8,34 (s, 1H)
234		H	448	(400 МГц, ХЛОРОФОРМ- <i>d</i>) d ppm 2,58 (s, 6H) 3,81 (t, J = 7,58 Гц, 2H) 4,00 (s, 3H) 4,06 (t, J = 7,58 Гц, 2H) 5,34 (t, J = 7,34 Гц, 1H) 5,77 (s, 2H) 6,81 (s, 1H) 7,22 (s, 1H) 7,79 (d, J = 8,31 Гц, 1H) 7,93 (d, J = 8,80 Гц, 1H) 8,31 (s, 1H)
235		M	421	(400 МГц, ХЛОРОФОРМ- <i>d</i>) d ppm 1,64 (d, J = 6,85 Гц, 6H) 2,52 (s, 3H) 3,98 (s, 3H) 4,80 (dt, J = 13,33, 6,79 Гц, 1H) 5,69 (s, 2H) 6,74 (s, 1H) 7,21 (s, 1H) 7,53 (d, J = 8,80 Гц, 1H) 8,07 (d, J = 9,29 Гц, 1H) 8,19 (s, 1H)
236		M	421	(400 МГц, ХЛОРОФОРМ- <i>d</i>) d ppm 1,59 (d, J = 6,85 Гц, 6H) 2,55 (s, 3H) 4,01 (s, 3H) 4,83 (dt, J = 13,21, 6,60 Гц, 1H) 5,75 (s, 2H) 6,79 (s, 1H) 7,39 (s, 1H) 7,71 (d, J = 8,80 Гц, 1H) 7,83 (d, J = 8,80 Гц, 1H) 8,23 (s, 1H)
237		M	393	(400 МГц, ХЛОРОФОРМ- <i>d</i>) d ppm 2,56 (s, 3H) 4,01 (s, 3H) 4,28 (s, 3H) 5,73 (s, 2H) 6,78 (s, 1H) 7,25 (d, J = 8,80 Гц, 1H) 7,59 (d, J = 8,80 Гц, 1H) 8,06 - 8,12 (m, 1H) 8,18 (s, 1H)

363

238		M	463	(400 МГц, ХЛОРОФОРМ- <i>d</i>) d ppm 2,19 - 2,31 (m, 4H) 2,55 (s, 3H) 3,61 (t, <i>J</i> = 11,00 Гц, 2H) 4,01 (s, 3H) 4,18 (d, <i>J</i> = 11,25 Гц, 2H) 4,62 - 4,74 (m, 1H) 5,72 (s, 2H) 6,77 (s, 1H) 7,20 - 7,24 (m, 1H) 7,58 (d, <i>J</i> = 8,31 Гц, 1H) 8,09 (d, <i>J</i> = 8,80 Гц, 1H) 8,24 (s, 1H)
239		M	463	(400 МГц, ХЛОРОФОРМ- <i>d</i>) d ppm 1,97 (d, <i>J</i> = 12,72 Гц, 2H) 2,32 - 2,46 (m, 2H) 2,56 (s, 3H) 3,60 (t, <i>J</i> = 11,98 Гц, 2H) 3,99 (s, 3H) 4,16 (d, <i>J</i> = 10,76 Гц, 2H) 4,64 (t, <i>J</i> = 11,49 Гц, 1H) 5,77 (s, 2H) 6,80 (s, 1H) 7,21 (s, 1H) 7,75 - 7,81 (m, 1H) 7,84 - 7,90 (m, 1H) 8,24 (s, 1H)
240		M	437	(400 МГц, ХЛОРОФОРМ- <i>d</i>) d ppm 2,54 (br. s., 3 H) 3,32 (br. s., 3H) 3,87 (br. s., 2 H) 4,00 (br. s., 3H) 4,61 (br. s., 2H) 5,71 (br. s., 2H) 6,77 (br. s., 1H) 7,18 - 7,23 (m, 1H) 7,56 (d, <i>J</i> = 8,80 Гц, 1H) 8,07 (d, <i>J</i> = 8,80 Гц, 1H) 8,29 (br. s., 1H)
241		M	437	(400 МГц, ХЛОРОФОРМ- <i>d</i>) d ppm 2,55 (s, 3H) 3,25 (s, 3H) 3,80 (t, <i>J</i> = 5,14 Гц, 2H) 4,00 (s, 3H) 4,54 (t, <i>J</i> = 5,14 Гц, 2H) 5,76 (s, 2H) 6,78 (s, 1H) 7,23 (s, 1H) 7,72 (d, <i>J</i> = 8,80 Гц, 1H) 7,89 (d, <i>J</i> = 8,80 Гц, 1H) 8,23 (s, 1H)
242		L	449	(400 МГц, CDCl ₃) δ 7,90 (d, <i>J</i> = 8,7 Гц, 1H), 7,81 (d, <i>J</i> = 8,7 Гц, 1H), 7,22 (s, 1H), 6,81 (d, <i>J</i> = 0,8 Гц, 1H), 5,79 (s, 2H), 5,68 (m, 1H), 5,24 (t, <i>J</i> = 6,6 Гц, 2H), 5,13 (t, <i>J</i> = 7,4 Гц, 2H), 4,01 (s, 3H), 2,71 (s, 3H), 2,58 (s, 3H)

243		L	421	(400 МГц, CDCl ₃) 7,74 (m, 2H), 7,22 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 5,78 (s, 2H), 4,37 (d, J = 6,9 Гц, 2H), 4,00 (s, 3H), 2,68 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 1,49 (t, J = 6,7 Гц, 3H).
244		L	421	(400 МГц, CDCl ₃) δ 8,02 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 7,54 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 7,22 (s, 1H), 6,80 (d, J = 0,8 Гц, 1H), 5,73 (s, 2H), 4,45 (q, J = 7,3 Гц, 2H), 4,01 (s, 3H), 2,74 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 1,55 (m, 3H)
245		B	449	(400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ= 8,24 (s, 1H), 7,93 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,65 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 5,75 (s, 2H), 5,10 - 5,04 (m, 1H), 4,26 - 4,17 (m, 2H), 4,03 (dd, J = 5,9, 10,3 Гц, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,90 (d, J = 7,3 Гц, 1H), 2,66 (s, 1H), 2,57 - 2,56 (m, 3H), 2,24 - 2,15 (m, 1H)
246		B	449	(400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ= 8,23 (s, 1H), 8,10 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,67 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 5,77 (s, 2H), 5,50 (dt, J = 2,9, 5,1 Гц, 1H), 4,27 - 4,19 (m, 1H), 4,18 - 4,12 (m, 1H), 4,12 - 4,06 (m, 1H), 4,05 - 3,98 (m, 4H), 2,68 - 2,60 (m, 1H), 2,57 (s, 3H), 2,31 - 2,22 (m, 1H).
247		B	463	(400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ= 8,17 (s, 1H), 8,11 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,67 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,24 (br. s., 1H), 6,79 (s, 1H), 5,77 (s, 2H), 4,87 (br. s., 1H), 4,17 (d, J = 10,8 Гц, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,67 (t, J = 11,5 Гц, 2H), 2,57 (s, 3H), 2,26 - 2,13 (m, 4H)

365

248		B	463	(400 МГц, ХЛОРОФОРМ- <i>d</i>) δ = 8,25 (s, 1H), 7,85 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,67 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 5,75 (s, 2H), 4,45 (br. s., 1H), 4,15 (d, J = 8,3 Гц, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,58 (t, J = 12,0 Гц, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,25 - 2,05 (m, 4H)
249		B	407	(400 МГц, ХЛОРОФОРМ- <i>d</i>) δ = 8,16 (s, 1H), 8,12 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,65 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,25 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 5,76 (s, 2H), 4,38 (q, J = 7,3 Гц, 2H), 4,01 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 1,57 (t, J = 7,3 Гц, 3H)
250		B	434	(400 МГц, ХЛОРОФОРМ- <i>d</i>) δ = 7,91 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,67 (d, J = 3,4 Гц, 1H), 7,59 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,21 (s, 1H), 6,84 - 6,81 (m, 2H), 5,76 (s, 2H), 5,55 - 5,48 (m, 1H), 5,20 (t, J = 7,3 Гц, 2H), 5,08 - 5,04 (m, 2H), 4,00 (s, 3H), 2,58 (s, 3H)
251		B	462	(400 МГц, ХЛОРОФОРМ- <i>d</i>) δ = 7,72 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,48 (br. s., 2H), 7,21 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,66 (br. s., 1H), 5,66 (s, 2H), 4,39 (br. s., 1H), 4,09 (d, J = 9,3 Гц, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,59 - 3,53 (m, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,13 - 2,01 (m, 2H), 1,98 - 1,92 (m, 2H)
252		B	462	(400 МГц, ХЛОРОФОРМ- <i>d</i>) δ = 7,93 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,42 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,34 (d, J = 3,4 Гц, 1H), 7,24 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,49 (d, J = 2,9 Гц, 1H), 5,74 (s, 2H), 5,11 - 5,02 (m, 1H), 4,12 (d, J = 10,8 Гц, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,66 (t, J = 11,7 Гц, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,12 - 2,00 (m, 4H)

366

254		N	450	(400 МГц, CDCl ₃ & CD ₃ OD) δ 7,57 – 7,49 (m, 2H), 7,20 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 5,62 (s, 2H), 4,03 (m, 2H), 3,99 (m, 6H), 3,93 (m, 1H), 3,90 – 3,83 (m, 1H), 3,79 (m, 1H), 3,42 – 3,35 (m, 1H), 2,57 (s, 3H), 2,19 – 2,09 (m, 1H), 2,07 – 1,97 (m, 1H)
255		N	436	(400 МГц, CDCl ₃) δ 7,60 – 7,54 (m, 2H), 7,21 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 5,63 (s, 2H), 4,81 (t, J = 6,7 Гц, 2H), 4,75 (t, J = 6,1 Гц, 2H), 4,10 (m, 1H), 4,04 (m, 4H), 4,01 (s, 3H), 2,57 (s, 3H)
257		N	447	(400 МГц, CDCl ₃) δ 7,56 (s, 2H), 7,21 (s, 1H), 6,80 (d, J = 0,8 Гц, 1H), 5,62 (s, 2H), 4,00 (m, 7H), 2,92 (m, 2H), 2,57 (s, 3H), 2,53 (m, 2H), 1,95 (m, 2H)
258		L	449	(400 МГц, CDCl ₃) δ 8,14 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 7,62 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 7,26 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 5,82 – 5,74 (m, 3H), 5,35 (t, J = 6,5 Гц, 2H), 5,13 (t, J = 7,2 Гц, 2H), 4,02 (s, 3H), 2,72 (s, 3H), 2,57 (s, 3H)

[1367] Биологический экспериментальный способ

[1368] Предыдущие исследования выявили, что рецепторы GABA_A опосредуют по меньшей мере два вида ингибирования, а именно фазическое ингибирование и тоническое ингибирование. При возрастании уровня GABA до миллимоля рецепторы GABA_A быстро десенсибилизируются, демонстрируют низкую аффинность к GABA и запускается фазическое ингибирование. При активации GABA рецепторов GABA_A при уровне от нескольких сотен наномоль до нескольких десятков микромоль высокоаффинные внесинаптические рецепторы GABA_A опосредуют тоническое ингибирование и регулируют чувствительность нейронов и передачу сигнала. (Farrant

M et al. (2005) Variations on an inhibitory theme: phasic and tonic activation of GABA(A) receptors. *Nat Rev Neurosci* 6:215–229Y). Yeung JY et al раскрывает, что низкие концентрации GABA с большей долей вероятности активируют рецепторы $\alpha 5$ -GABA_A (Yeung JY et al (2003). Тонически активированные рецепторы GABA_A, расположенные в гиппокампальных нейронах, характеризуются высокой аффинностью, низкопроводимыми сенсорами к внеклеточной GABA. *Mol Pharmacol*; 63: 2-8). В К. Y LEE et al сообщали, что низкие концентрации GABA-активированных постоянных высокоаффинных токов GABA_A определяли с помощью выделенных клеток DRG, культивированных в течение 24 ч, 20 мкМ GABA-активированные высокоаффинные токи GABA_A достигали значений около 100 пА/пФ. (Lee K Y et al. Upregulation of high-affinity GABA(A) receptors in cultured rat dorsal root ganglion neurons. *Neuroscience* 208 (2012) 133–142). В 2013, I. Lecker et al сообщали, что L-655,708, обратный агонист рецепторов $\alpha 5$ -GABA_A, дозозависимо ингибировал ток, с учетом низких концентраций GABA (5, 50 и 500 нМ). При возрастании концентрации GABA до 1 мкМ наивысшая концентрация L-655,708 способна подавить только 15% тока. Если концентрация GABA продолжает снижаться, то L-655,708 не оказывает ингибирующего эффекта на ток, индуцированный GABA. (I. Lecker et al (2013). Потенцирование активности рецепторов GABA_A парообразующими анестетиками снижается селективными агонистами рецепторов $\alpha 5$ -GABA_A. *British Journal of Anaesthesia* 110 (S1): i73–i81).

[1369] Скрининг уровня клеток

[1370] Авторы настоящего изобретения применяли электрофизиологические способы для определения эффективности лекарственных средств как обратных агонистов, подлежащих испытанию в отношении рецепторов $\alpha 5$ -GABA_A. Подробные способы

являются следующими.

[1371] Различные субъединицы рецепторов GABA_A экспрессировали в клеточной линии эпителия почки человека, а именно в клеточной линии 293 (HEK293). Клетки культивировали в культуральной среде и применяли в качестве клеточной модели для скрининга анальгетиков. Субъединицы α , β и γ необходимы для образования полных и функциональных рецепторов GABA_A. В данном варианте осуществления авторы настоящего изобретения создали следующую клеточную модель: субъединицу $\alpha 5$ (см. последовательности белков в GenBank № доступа NM_000810.3), субъединицу $\beta 3$ (см. последовательности белков в GenBank, № доступа NM_000814.5) и субъединицу $\gamma 2$ (см. последовательности белков в GenBank, № доступа NM_000816.3) экспрессировали в клеточной линии HEK293 одновременно с последующим скринингом моноклональной клеточной линии. Данная клеточная линия содержала рецептор $\alpha 5$ -GABA_A и полноценно функционирующий рецептор GABA_A.

[1372] Стабильно трансфицированные моноклональные клетки HEK-293, экспрессирующие рецепторы $\alpha 5$ -GABA_A, культивировали в 10 см чашках для культивирования и пассировали, когда клетки вырастали до 80%-90%. Во время пассирования культуральную среду сначала удаляли, затем 3 мл соли фосфатного буфера DPBS (Gibco™) добавляли в культуральные чашки, и культуральные чашки легко встряхивали, и DPBS удаляли. К полученному добавляли 1 мл трипсина (TrypLE Express, Gibco™), и клетки открепляли при 37°C в течение 1-2 минут. Затем добавляли 3 мл полной среды (DMEM + 10% FBS (Gibco™)), и диспергировали клетки на дне культуральных чашек. Клеточную суспензию переносили в 15 мл центрифужную пробирку (Corning) и затем центрифугировали при 200 g в течение 3 минут.

Супернатант отбрасывали, добавляли 4 мл полной среды, и клетки аккуратно выдували и ресуспендировали для применения. При проведении пассирования клеток клеточную суспензию разбавляли в соотношении 1:5 или 1:10. При подготовке клеток для электрофизиологического использования клеточную суспензию разбавляли в соотношении 1:12, затем помещали в 24-луночную чашку (CorningTM), в которую помещали стеклянные пластины, и проводили предварительную обработку с помощью Poly-D-лизина, и клетки тестировали после прикрепления к стенкам. Время культивирования клеток для электрофизиологического использования составляло не более 48 ч.

[1373] Параметры концентрации лекарственного средства: конечная концентрация лекарственного средства, применяемого в скрининге лекарственного средства, составляла 100 нМ, и диапазон концентрации GABA составлял 0,05 мкМ. Конечные концентрации лекарственного средства, применяемые в исследовании агонистической эффективности обратной зависимости от дозы (%), составляли 0,3 нМ, 3 нМ, 10 нМ, 30 нМ, 100 нМ и 300 нМ. В электрофизиологических экспериментах применяли метод локальной фиксации потенциала на целой клетке со ссылкой на литературу (I. Lecker, Y. Yin, D. S. Wang and B.A. Orser, (2013) Potentiation of GABAA receptor activity by volatile anaesthetics is reduced by $\alpha 5$ -GABAA receptor-preferring inverse agonists, British Journal of Anaesthesia 110 (S1): i73–i81). Компоненты внеклеточного раствора (ECS) для электрофизиологического использования выглядели следующим образом: 150 мМ NaCl, 5 мМ KCl, 2,5 мМ CaCl₂, 1 мМ MgCl₂, 10 мМ HEPES и 10 мМ глюкозы (pH 7,4); внутренние растворы для электродов для электрофизиологического применения выглядели следующим образом: 140 мМ CsCl, 11 мМ EGTA, 10 мМ HEPES, 2 мМ CaCl₂, 1 мМ MgCl₂, 4 мМ MgATP, 2 мМ TEA (pH 7,3). Обработка сигнала проводилась с

использованием усилителя EPC-10 и программного обеспечения PatchMaster (НЕКА). Измерительный электрод изображен с применением боросиликатного стекла, и сопротивление электрода составляло от 4 до 6 МОм. Для внеклеточного введения применяли систему ALA-VC3-8PP™. Для регистрирования отбирали независимо растущие отдельные клетки. Во время регистрирования потенциал клеточной мембраны фиксировали на уровне -60 мВ. Во время эксперимента внеклеточный раствор наносили на клетки в течение приблизительно 20 секунд. Когда базовый уровень достигал устойчивого состояния, внеклеточный раствор заменяли на GABA. Затем становилось возможным определение тока, индуцированного GABA. После приблизительно 20-40 секунд при устойчивом токе внеклеточный раствор заменяли на соответствующий раствор лекарственного средства для определения эффекта лекарственного средства. В заключение, раствор заменяли на внеклеточный раствор, и тестирование завершали, когда базовый уровень возвращался до предшествующему введению уровня. Только данные с базовым уровнем менее, чем -120 пА, которые подлежали восстановлению после введения, анализировали в последующем. GABA разбавляли до конечной концентрации 0,05 мкМ во внеклеточном растворе. Затем лекарственные средства разбавляли до требуемой концентрации во внеклеточном растворе, содержащем GABA.

[1374] Результаты экспериментов анализировали с помощью программного обеспечения PatchMaster. Во время анализа токи потерь (I_{leak}), токи GABA до (I_{pre}) и после (I_{post}) введения записывали соответственно. Эффекты лекарственных средств рассчитывали с использованием следующего уравнения: эффективность обратного агонизма (%) = $100 - 100 * (I_{\text{post}} - I_{\text{leak}}) / (I_{\text{pre}} - I_{\text{leak}})$.

[1375] Результаты скрининга соединений показаны в таблице 1.

[1376] Таблица 1

Вариант осуществлен ия	Эффективнос ть обратного агонизма соединения %	Вариант осуществлен ия	Эффективнос ть обратного агонизма соединения %	Вариант осуществлен ия	Эффективнос ть обратного агонизма соединения %
1	41,9	61	45,8	121	37,4
2	26,6	62	35,7	122	31,9
3	37,1	63	24,2	123	36,7
4	40,8	64	40,0	124	43,9
5	31,5	65	55,4	125	41,8
6	42,2	66	62,0	126	38,3
7	30,1	67	58,0	127	41,8
8	57,8	68	51,3	128	41,2
9	40,6	69	50,0	129	45,8
10	37,1	70	31,7	130	39,9
11	35,4	71	40,7	131	52,2
12	29,6	72	54,3	132	57,3
13	29,0	73	34,5	133	36,9
14	19,4	74	40,4	134	30,4
15	45,8	75	44,3	135	39,5
16	31,1	76	41,6	136	37,3
17	47,7	77	44,8	137	47,2
18	23,0	78	43,4	138	42,9
19	35,4	79	47,6	139	49,0
20	42,9	80	47,2	140	49,3
21	36,3	81	45,9	141	40,6

372

22	22,1	82	47,9	142	50,2
23	41,2	83	39,9	143	49,6
24	35,0	84	39,6	144	42,0
25	34,1	85	57,3	145	51,3
26	41,7	86	41,8	146	33,4
27	42,0	87	39,7	147	39,8
28	35,4	88	32,5	148	69,6
29	66,9	89	47,2	149	71,7
30	29,4	90	64,9	150	46,2
31	34,1	91	47,8	151	55,8
32	41,6	92	52,8	152	39,3
33	40,4	93	36,5	153	49,4
34	38,0	94	32,9	154	45,2
35	39,3	95	48,1	155	50,1
36	25,9	96	38,8	156	40,5
37	42,1	97	32,6	157	46,8
38	32,0	98	38,0	158	53,1
39	36,5	99	33,7	159	50,4
40	39,0	100	35,3	160	49,3
41	39,4	101	32,9	161	53,1
42	44,9	102	47,3	162	36,6
43	44,2	103	43,9	163	45,2
44	44,8	104	48,2	164	33,9
45	42,4	105	49,3	165	49,8
46	48,7	106	60,4	166	49,9
47	45,2	107	39,3	167	42,5

373

48	34,7	108	54,9	168	37,5
49	37,2	109	47,3	169	40,7
50	38,8	110	58,6	170	32,9
51	46,2	111	59,6	171	53,1
52	38,0	112	52,4	172	47,6
53	48,8	113	36,7	173	58,8
54	43,5	114	36,0	174	43,5
55	25,1	115	32,9	175	36,0
56	21,6	116	44,9	176	50,1
57	17,6	117	32,3	177	56,5
58	38,5	118	63,7	178	36,7
59	35,7	119	35,9	179	39,0
60	45,8	120	42,6	180	65,4
181	59	206	44,7	234	53,2
182	53,8	207	49,3	235	43,5
183	55,8	208	52,2	236	54,8
184	33,9	209	48,8	237	57,9
185	45,6	210	43,4	239	48
186	56	211	64,7	241	51,3
187	50,4	212	72,6	242	54,7
188	52,4	213	59,5	243	50,5
189	52,4	214	34,9	244	75,1
190	38,3	215	36,8	246	46,6
191	44	216	52,1	247	60,4
192	40,8	217	45,6	248	31,4
193	32,6	220	51,8	249	51,2

374

194	41,5	222	44,3	250	47,4
195	45,8	224	46,7	252	42,2
196	50,8	225	74,4	253	56,1
198	55,9	226	45,9	254	39
199	56,8	227	61,5	255	45,4
200	37,4	228	44,7	256	40,2
201	48,3	229	30,8	257	50
202	57,4	230	57,2	258	54,7
203	63,6	231	40,3		
204	49,7	232	53,4		
205	52,5	233	41,3		

[1377] **Эффективный вариант осуществления 2. Растворимость соединений**

[1378] Экспериментальные материалы и инструменты

[1379] 50 мМ фосфатного буферного раствора с pH = 7,4: 0,39 г $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ и 1,4025 г Na_2HPO_4 отвешивали и помещали в колбу Эрленмейера, затем к полученному добавляли 240 мл воды. Твердое вещество растворяли и тщательно перемешивали, и значение pH доводили до 7,4 с помощью 10 М раствора NaOH, и полученный раствор переносили в 250 мл волюметрическую колбу, с последующим разбавлением до метки с помощью воды.

[1380] Имитация кишечного сока FaSSIF: 54,76 мг FaSSIF-V2 (Biorelevant, партия V2FAS-0619-A, серия V2FAS01) взвешивали и добавляли к 15 мл буферного раствора. После растворения раствор дополняли до 30 мл и отстаивали при комнатной температуре в течение 1 ч перед применением.

[1381] Высокоэффективная жидкостная хроматография Waters e2695 HPLC, Mettler XSE105 аналитические весы.

[1382] Способ проведения эксперимента

[1383] Сперва 10 мМ исходный раствор получали с помощью DMSO и разбавляли с помощью разбавителя (ACN: PB буфер 50:50) в 1 мкМ-200 мкМ в качестве стандартного раствора.

[1384] Моделировали термодинамическую растворимость в кишечном соке (TS в FaSSIF). Приблизительно 0,3 мг каждого образца отвешивали и добавляли в 1,5 мл раствора FaSSIF, две части одновременно, встряхивали при 1000 об./мин. при 37°C в течение 4 ч, фильтровали. 1 мл исходного фильтрата удаляли, и отбирали 400 мкл полученного в результате фильтрата. Фильтрат определяли с использованием высокоэффективного жидкостного хроматографа (УФ). Результаты испытаний соединений по настоящему изобретению показаны в таблице 2 ниже.

[1385] Таблица 2

Соединение №.	Термодинамическая растворимость мкг/мл	Соединение №.	Термодинамическая растворимость мкг/мл	Соединение №.	Термодинамическая растворимость мкг/мл	Соединение №.	Термодинамическая растворимость мкг/мл
1	146,30	84	197,00	141	63,90	187	176,11
6	46,90	85	53,90	150	262,96	189	75,81
7	37,79	88	60,30	151	174,98	193	200,00
9	60,30	90	84,90	152	43,98	198	204,03
19	49,20	99	222,40	153	189,08	200	228,50
21	519,10	100	70,00	154	177,01	202	32,57

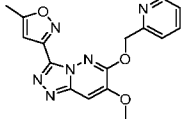
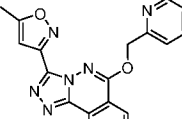
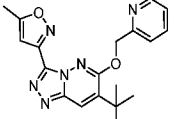
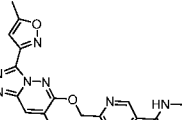
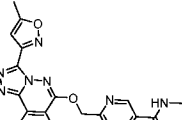
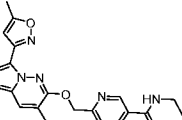
376

28	55,20	102	30,80	156	73,80	203	264,44
31	43,80	103	322,20	158	38,17	206	34,75
32	262,40	107	212,50	160	245,82	208	33,97
33	32,30	109	54,00	162	236,53	210	47,00
36	122,70	110	46,60	163	179,45	213	30,17
39	180,30	112	317,90	164	309,04	214	236,89
43	48,70	113	191,10	166	300,01	216	167,06
47	40,40	114	138,80	167	407,92	217	57,57
49	142,60	115	137,00	168	59,90	231	30,55
50	83,00	122	48,39	169	306,36	232	58,97
55	38,00	124	365,41	170	66,14	233	244,78
63	306,90	126	202,90	173	32,78	234	265,62
66	145,60	127	223,40	174	35,43	240	43,50
68	145,70	128	118,10	179	44,90	241	91,76
75	52,40	129	85,40	180	146,30	247	32,73
78	254,90	130	30,90	185	238,90	253	38,88
80	195,20	135	35,40	186	95,40		

[1386] Термодинамическая растворимость в фосфатно-буферном растворе (TS в PBS).

1 мг образца отвешивали, и к имеющемуся добавляли 1,5 мл 50 mM фосфатно-буферного раствора (pH 7,4), затем смесь встряхивали при комнатной температуре в течение 24 ч, чтобы удостовериться, что образец стал насыщенным, и фильтровали. Фильтрат определяли с использованием высокоэффективного жидкостного хроматографа (УФ). Проводили тестирование соединений по настоящему изобретению и соединений для сравнения данным способом, и результаты показаны в таблице 3 ниже.

[1387] Таблица 3

Соединение №	Термодинамическая растворимость мкг/мл	Сравнительное соединение	Термодинамическая растворимость мкг/мл	Сравнительное соединение	Термодинамическая растворимость мкг/мл
 Вариант осуществления 33	20,1	 α5IA-II	0,3	 Вариант осуществления 33	2,6
 Вариант осуществления 35	14,2	 Соединение 07 согласно CN106854207A	0,8	 Соединение 42 согласно CN107344936 A	2,5

[1388] Заключение. В сравнении с исходным остовом триазолофалазина и исходным остовом 7-трет-бутилтриазолопиридазина термодинамическая растворимость соединения по настоящему изобретению значительно возросла, что может в значительной степени снизить сложность разработки состава в доклинических и клинических исследованиях и увеличить биологическую доступность при пероральном введении.

[1389] Эффективный вариант осуществления 3. Исследование стабильности на микросомах печени крыс (RLM).

[1390] Экспериментальные материалы

[1391] Микросомы печени крыс (Xenotech, порядковый номер R1000, номер партии

1310030), 100 mM буферный раствор на основе фосфата калия (pH 7,4), 10 mM хлорид магния.

[1392] Получение соединения: 5 мкл исходного раствора соединения DMSO (10 mM) добавляли в 495 мкл метанола с получением промежуточного раствора с концентрацией соединения равной 100 мкМ. Затем 50 мкл раствора с промежуточным соединением отбирали и растворяли в 450 мкл буферного раствора на основе фосфата калия с получением тестируемого раствора с конечной концентрацией равной 10 мкМ.

[1393] Система восстановления NADPH (концентрация изоцитрата дегидрогеназы 1 ед./мл).

[1394] Микросомы печени (конечная концентрация 0,5 мг белка/ мл).

[1395] Раствор для остановки реакции: холодный ацетонитрил, содержащий 100 нг/мл толбутамида и 100 нг/мл лабеталола, в качестве внутреннего стандарта.

[1396] Способ проведения эксперимента

[1397] (1) Получение буферного раствора

[1398] Буферный раствор А: 1,0 л 0,1 М буферного раствора фосфата калия, содержащего 1,0 mM EDTA

[1399] Буферный раствор В: 1,0 л 0,1 М буферного раствора дифосфата калия, содержащего 1,0 mM EDTA

[1400] Буферный раствор С: 0,1 М буферного раствора фосфата калия, 1,0 mM EDTA, pH 7,4, титровали с помощью 700 мл буферного раствора В и буферного раствора А,

мониторинг осуществляли с помощью pH-метра.

[1401] (2) Получение эталонного вещества (кетансерина) и концентрирование вводимого раствора тестируемого вещества:

[1402] 5000 вводимый раствор: 10 мкл 10 мМ DMSO исходного раствора эталонного вещества и исходный раствор тестируемого вещества добавляли в 190 мкл ACN соответственно. 1,5 мМ вводимого раствора (содержащего 0,75 мг/мл микросом печени): 1,5 г/мл мМ вводимого раствора и 18,75 мкл 20 мг/мл микросом печени добавляли в 479,75 мкл буфер С на жидкий лед.

[1403] (3) NADPH добавляли в буферный раствор С с получением исходного раствора NADPH (6 мМ).

[1404] (4) 30 мкл 1,5 мМ вводимого раствора (содержащего 0,75 мг/мл микросом печени) помещали на жидкий лед и добавляли в лунки планшета для тестирования в разные моменты времени (0-, 5-, 15-, 30-, 45-минут) соответственно.

[1405] (5) Сперва 135 мкл IS, содержащего CAN, добавляли в лунки планшета для тестирования в момент времени 0 мин., и затем добавляли 15 мкл исходного раствора NADPH (6 мМ).

[1406] (6) В другие моменты времени планшет для тестирования и исходный раствор NADPH предварительно нагревали на водяной бане при 37°C в течение 5 минут.

[1407] (7) 15 мкл исходного раствора NADPH (6 мМ) отбирали и добавляли в предварительно инкубированный планшет для тестирования, и вводили в реакцию, и фиксировали время.

[1408] (8) В 5 минут, 15 минут, 30 минут и 45 минут, 135 мкл IS, содержащего CAN, добавляли в соответствующий планшет для тестирования соответственно, и тестирование завершали.

[1409] (9) Планшеты для тестирования встряхивали с использованием шейкера (IKA, MTS 2/4) в течение 10 минут (600 об./минут) и затем центрифугировали в течение 15 минут (Thermo Multifuge × 3R, 5594 g).

[1410] (10) 50 мкл супернатанта из каждой лунки добавляли в 96-луночный планшет для образцов, содержащий 50 мкл сверхчистой воды (Millipore, ZMQS50F01), и образцы анализировали посредством LC/MS.

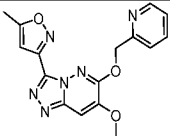
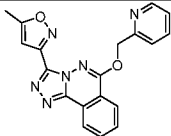
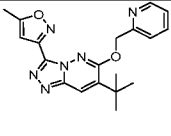
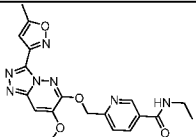
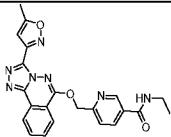
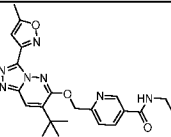
[1411] Данные о стабильности на основе микросом печени крыс для соединений по настоящему изобретению показаны в таблице 4 ниже.

[1412] Таблица 4

Соединение №	RLM мкл/мин./мг	Соединение №	RLM мкл/мин./мг	Соединение №	RLM мкл/мин./мг
84	0	154	1	187	15
128	6	160	6	211	5
129	14	166	0	213	10
151	1	183	5	253	10
152	23	185	9		
153	5	186	22		

[1413] Данные о стабильности на основе микросом печени крыс для соединений по настоящему изобретению и сравнительных соединений показаны в таблице 5 ниже.

[1414] Таблица 5

Соединение №	RLM мкл/м ин./м г	Сравнительное соединение	RLM мкл/мин./м г	Сравнительное соединение	RLM мкл/мин./м г
 33	0,3	 α5IA-II	28,2		33,6
 35	11,4	 Соединение 07 согласно CN106854207 А	26	 Соединение 42 согласно CN107344936А	142,6

[1415] Заключение. В сравнении с исходным остовом триазолофалазина и с исходным остовом 7-трет-бутилтриазолопиридазина соединения по настоящему изобретению характеризуются лучшей стабильностью микросом печени крыс, могут в значительной степени снижать уровень клиренса *in vivo* и характеризуются лучшей биологической доступностью при пероральном введении.

[1416] Эффективный вариант осуществления 4. Фармакокинетический эксперимент на крысах

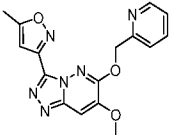
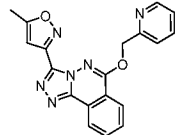
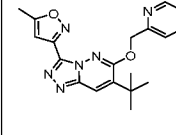
[1417] В фармакокинетическом эксперименте на крысах для оценки абсорбции соединений у крыс применяли максимальную концентрацию лекарственного средства в плазме крови ($C_{\max}$). В течение ночи перед введением всех крыс не кормили; тестируемые соединения растворяли и вводили перорально (po) самцам крыс SD, в каждой группе было 3 крысы. После введения тестируемых соединений кровь собирали

путем пункции яремной вены через 0,25, 0,5, 1,2, и 4,8 ч, объем образцов составлял приблизительно 0,25 мл. Концентрацию лекарственного средства в плазме крови определяли с помощью способа LC-MS/MS, и фармакокинетические параметры рассчитывали с помощью программного обеспечения Phoenix WinNonlin 7,0. Доза составляла 10 мг/кг, и носитель представлял собой 5% водный раствор СМС-Na.

[1418] В фармакокинетическом эксперименте на крысах для оценки проницаемости соединений в головной мозг применяли соотношение концентрации лекарственного средства в плазме крови и в ткани головного мозга. В течение ночи перед введением всех крыс не кормили; тестируемые соединения растворяли и вводили перорально (po) самцам крыс SD, в каждой группе было 3 крысы. После введения тестируемых соединений кровь собирали путем пункции яремной вены через 0,5 ч, объем образцов составлял приблизительно 0,25 мл. Одновременно отбирали весь головной мозг. Концентрацию лекарственного средства в плазме крови и в ткани головного мозга определяли посредством способа LC-MS/MS, и фармакокинетические параметры рассчитывали с помощью программного обеспечения Phoenix WinNonlin 7,0. Доза составляла 10 мг/кг, и носитель представлял собой 5% водный раствор СМС-Na. В таблице 6 ниже показаны максимальная концентрация лекарственного средства в плазме крови и соотношения проницаемости головного мозга (ткань головного мозга/соотношения концентраций в плазме крови) соединениями по настоящему изобретению и сравнительными соединениями.

[1419] Таблица 6

383

Соединение №			
	33	α5IA-II	
Максимальная концентрация лекарственного средства в плазме крови	1778 нг/мл	25,7 нг/мл	216 нг/мл
Коэффициент проницаемости головного мозга	7%	151%	65,1%

[1420] Заключение. В сравнении с исходным остовом триазолофалазина и исходным остовом 7-*трет*-бутилтриазолопиридазина соединения по настоящему изобретению характеризуются лучшей абсорбцией и являются более подходящими для получения лекарственных средств. Более того, соединения по настоящему изобретению характеризуются меньшим коэффициентом проницаемости головного мозга и меньшим количеством побочных эффектов в отношении центральной нервной системы (CNS).

[1421] Данные о коэффициенте проницаемости головного мозга крыс (соотношение концентрации в тканях головного мозга/в плазме крови) соединений по настоящему изобретению показаны в таблице 7 ниже.

[1422] Таблица 7

Соединение №	Коэффициент проницаемости головного мозга	Соединение №	Коэффициент проницаемости головного мозга	Соединение №	Коэффициент проницаемости головного мозга
84	0,45%	154	2,57%	187	2,93%
128	3,2%	160	4,41%	211	1,8%
129	4,7%	166	1%	213	1,79%
151	2%	183	1,83%	253	1,33%
152	2,43%	185	0		

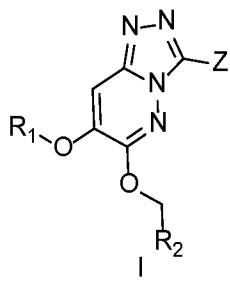
384

153	2%	186	4,42%		

[1423] Хотя конкретные варианты осуществления по настоящему изобретению были описаны выше, специалисту в данной области техники будет понятно, что они являются всего лишь вариантами осуществления, в эти варианты осуществления можно вносить различные изменения или модификации без отступления от принципа и сути настоящего изобретения. Следовательно, объем защиты настоящего изобретения определяется прилагаемой формулой изобретения.

Формула изобретения

1. Соединение, представленное формулой I, его *цис-транс*-изомер, его энантиомер, его диастереомер, его рацемат, его сольват, его гидрат, его фармацевтически приемлемая соль или пролекарство на его основе:



где Z представляет собой 5- или 6-членное гетероароматическое кольцо, содержащее 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из кислорода, азота и серы, и при этом гетероароматическое кольцо обязательно замещено одним или более R₃;

R₃ независимо представляет собой галоген, циано, C₁₋₆алкил, C₁₋₆алкокси(C₁₋₆алкил), C₃₋₆циклоалкил(C₁₋₆)алкокси, C₃₋₆циклоалкил(C₁₋₆)алкокси(C₁₋₆)алкил, C₃₋₇гетероциклоалкил или C₃₋₇гетероциклоалкил(C₁₋₆)алкил и R₃ обязательно замещен 1-4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидроксила, C₁₋₆алкила и C₁₋₆алкиламино;

R₁ представляет собой H, C₁₋₆алкил, C₃₋₆циклоалкил, C₃₋₇гетероциклоалкил, C₃₋₆циклоалкил(C₁₋₆)алкил или C₁₋₆алкокси(C₁₋₆)алкил и R₁ обязательно замещен 1-4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидроксила, C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкокси и C₁₋₆алкиламино;

R₂ представляет собой гетероциклил, фенил или гетероарил и R₂ обязательно замещен 1-4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена,

циано, оксо, -R, -OR, -C(O)R, -NHR, C₃₋₆циклоалкенила, -NR₄R₅, -C(O)NR₄R₅, -COOH, -SO₂-C₁₋₆алкила и -SO₂NR₆R₇;

R независимо представляет собой H, C₁₋₆алкил, C₁₋₆алкенил, C₃₋₆циклоалкил, C₃₋₆циклоалкенил, гетероциклил, арил или гетероарил и R необязательно замещен 1-3 R¹;

R¹ независимо представляет собой галоген, циано, гидроксил, C₃₋₆циклоалкил, C₁₋₆алкиламино, C₁₋₆алкил, (C₁₋₆)алкокси, C₁₋₃алкил, замещенный циано или галогеном, C₁₋₆алкилсульфурил, гетероциклил, гетероарил, 5–10-членный гетероарил, замещенный 1-3 R¹⁻¹, -(C=O)NR₈R₉, C₃₋₆циклоалкил, замещенный 1-3 циано, -(C=O)R², C₆₋₁₈арил или 3–9-членный гетероциклил, замещенный 1-3 R¹⁻³, -SO₂R₁₀;

R¹⁻¹ независимо представляет собой C₁₋₆алкил;

R₈ и R₉ независимо представляют собой H или C₁₋₆алкил или R₈ и R₉ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членный гетероциклил, и при этом гетероатом выбран из одного или нескольких N, S и O, и число гетероатомов составляет 1, 2 или 3;

R¹⁻² представляет собой C₃₋₆циклоалкил или C₁₋₆алкил;

R¹⁻³ независимо представляет собой C₁₋₆алкил;

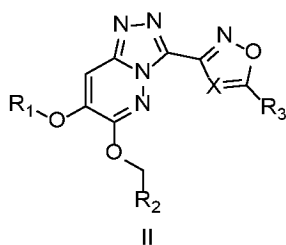
R₁₀ представляет собой C₁₋₆алкил;

R₄ и R₅ независимо представляют собой H, C₁₋₆алкил или C₃₋₆циклоалкил или R₄ и R₅ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членный гетероциклоалкил, и при этом гетероатом выбран из одного или нескольких N, S и O, и

число гетероатомов составляет 1, 2 или 3; каждый из R_4 и R_5 необязательно замещен 1-5 заместителями, независимо выбранными из amino, галогена, гидроксила, C_{1-6} алкила и C_{1-6} алкокси;

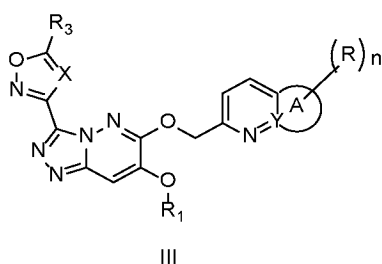
R_6 и R_7 независимо представляют собой C_{1-6} алкил.

2. Соединение, представленное формулой I, его *цис-транс* изомер, его энантиомер, его диастереомер, его рацемат, его сольват, его гидрат, его фармацевтически приемлемая соль или пролекарство на его основе по п. 1, где формула I представлена формулой II:



где X представляет собой N или CH;

предпочтительно формула II представлена формулой III:



где Y представляет собой C или N; A представляет собой 5-6-членное гетероциклическое кольцо, 5-6-членное гетероароматическое кольцо или отсутствует, и при этом гетероатомы в 5-6-членном гетероциклическом кольце и 5-6-членном гетероароматическом кольце независимо представляют собой N, и число гетероатомов

составляет 1 или 2; n представляет собой любое целое число от 0 до 4.

3. Соединение, представленное формулой I, его *цис-транс*-изомер, его энантиомер, его диастереомер, его рацемат, его сольват, его гидрат, его фармацевтически приемлемая соль или пролекарство на его основе по п. 1, где

R₃ представляет собой C₁₋₆алкил или C₁₋₆алкокси(C₁₋₆)алкил и R₃ необязательно замещен 1-4 гидроксилами;

R₁ представляет собой C₁₋₆алкил или C₃₋₆циклоалкил(C₁₋₆)алкил и R₁ необязательно замещен 1-4 атомами галогена;

R₂ представляет собой фенил или гетероарил и R₂ необязательно замещен 1-4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, оксо, -R, -OR, -C(O)R, C₃₋₆циклоалкенила, -NR₄R₅, -C(O)NR₄R₅, -COOH, -SO₂-C₁₋₆алкила и -SO₂NR₆R₇;

где -R представляет собой -C₁₋₆алкил, -C₁₋₆алкенил, -C₃₋₆циклоалкил, -гетероциклил, -арил или -гетероарил; -OR представляет собой -O-C₁₋₆алкил или -O-гетероциклил; -C(O)R представляет собой -C(O)-C₁₋₆алкил, -C(O)-C₁₋₆алкенил, -C(O)-C₃₋₆циклоалкил или -C(O)-арил.

4. Соединение, представленное формулой I, его *цис-транс*-изомер, его энантиомер, его диастереомер, его рацемат, его сольват, его гидрат, его фармацевтически приемлемая соль или пролекарство на его основе по любому из пп. 1-3, где R₃ представляет собой C₁₋₆алкил или C₁₋₆алкокси(C₁₋₆)алкил и R₃ необязательно замещен 1-4 гидроксилами;

R₁ представляет собой C₁₋₆алкил или C₃₋₆циклоалкил(C₁₋₆)алкил и R₁ необязательно

замещен 1-4 атомами галогена;

R₂ представляет собой фенил или гетероарил, и при этом гетероарил представляет собой 5–6-членный моноциклический гетероарил или 9–10-членный бициклический гетероарил, и при этом 9–10-членный бициклический гетероарил представляет собой бициклический гетероарил из 5–6-членного гетероарила, конденсированного с 5–6-членным гетероарилом;

R₂ необязательно замещен 1-4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, оксо, -R, -OR, C₃₋₆циклоалкенила, -NR₄R₅, -SO₂-C₁₋₆алкила и -SO₂NR₆R₇; при этом -R представляет собой -C₁₋₆алкил, -C₁₋₆алкенил, -C₃₋₆циклоалкил, -гетероциклил, -арил или -гетероарил; -OR представляет собой -O-C₁₋₆алкил или -гетероциклил; -C(O)R представляет собой -C(O)-C₁₋₆алкил, -C(O)-C₁₋₆алкенил, -C(O)-C₃₋₆циклоалкил или -C(O)-арил.

5. Соединение, представленное формулой I, его *цис-транс*-изомер, его энантиомер, его диастереомер, его рацемат, его сольват, его гидрат, его фармацевтически приемлемая соль или пролекарство на его основе по любому из пп. 1-3, где R₃ представляет собой C₁₋₆алкил;

R₁ представляет собой C₁₋₆алкил;

R₂ представляет собой 9–10-членный бициклический гетероарил, и при этом 9–10-членный бициклический гетероарил представляет собой бициклический гетероарил из 5–6-членного гетероарила, конденсированного с 5–6-членным гетероарилом;

R₂ необязательно замещен 1-4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, оксо, -R, -OR, C₃₋₆циклоалкенила, -NR₄R₅,

-SO₂-C₁₋₆алкила и -SO₂NR₆R₇; при этом -R представляет собой -C₁₋₆алкил, -C₁₋₆алкенил, -C₃₋₆циклоалкил, -гетероциклил, -арил или -гетероарил; -OR представляет собой -O-C₁₋₆алкил или -гетероциклил; -C(O)R представляет собой -C(O)-C₁₋₆алкил, -C(O)-C₁₋₆алкенил, -C(O)-C₃₋₆циклоалкил или -C(O)-арил.

6. Соединение, представленное формулой I, его *цис-транс*-изомер, его энантиомер, его диастереомер, его рацемат, его сольват, его гидрат, его фармацевтически приемлемая соль или пролекарство на его основе по любому из пп. 1-3, где

R₁ представляет собой C₁₋₆алкил;

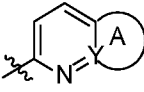
R₃ представляет собой C₁₋₆алкил;

R₂ представляет собой гетероарил; при этом гетероарил представляет собой 5–10-членный гетероарил, где гетероатом представляет собой N, и число гетероатомов составляет 1, 2 или 3; R₂ необязательно замещен 1-4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из циано, -R или -OR; при этом R независимо представляет собой C₁₋₆алкил или гетероциклил, и R необязательно замещен 1-3 R'; причем R' независимо представляет собой галоген, гидроксил, 3–9-членный гетероциклил, замещенный 1-3 R'³, 5–10-членный гетероарил, замещенный R'¹ или (C₁₋₆)алкокси.

7. Соединение, представленное формулой I, его *цис-транс*-изомер, его энантиомер, его диастереомер, его рацемат, его сольват, его гидрат, его фармацевтически приемлемая соль или пролекарство на его основе по п. 6, где

R₁ представляет собой C₁₋₆алкил;

R₃ представляет собой C₁₋₆алкил;

R₂ представляет собой ; Y представляет собой C или N; A представляет собой 5–6-членное гетероциклическое кольцо, и при этом гетероатом в 5–6-членном гетероциклическом кольце представляет собой N, и число гетероатомов составляет 1 или 2; R₂ необязательно замещен 1-4 заместителями, выбранными из группы, состоящей из C₁₋₆алкила или гетероциклила;

R' независимо представляет собой гидроксил или 5–10-членный гетероарил, замещенный 1-3 R'¹;

если R₂ необязательно замещен 1-4 C₁₋₆алкилом или гетероциклилом, положение замещения находится при гетероатоме кольца A.

8. Соединение, представленное формулой I, его *цис-транс*-изомер, его энантиомер, его диастереомер, его рацемат, его сольват, его гидрат, его фармацевтически приемлемая соль или пролекарство на его основе по п. 1, где Z представляет собой 5- или 6-членное гетероароматическое кольцо, содержащее 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из кислорода, азота и серы, и гетероароматическое кольцо необязательно замещено одним или более R₃;

R₃ выбран из галогена, циано, C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкокси(C₁₋₆алкил), C₃₋₆циклоалкил(C₁₋₆)алкокси, C₃₋₆циклоалкил(C₁₋₆)алкокси(C₁₋₆)алкила, C₃₋₇гетероциклоалкила, C₃₋₇гетероциклоалкил(C₁₋₆)алкила, и каждый из которых необязательно замещен 1-4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидроксила, C₁₋₆алкила и C₁₋₆алкиламино;

R_1 выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{3-6} циклоалкила, C_{3-7} гетероциклоалкила, C_{3-6} циклоалкил(C_{1-6})алкила, C_{1-6} алкокси(C_{1-6})алкила, и каждый из которых необязательно замещен 1-4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидроксила, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси и C_{1-6} алкиламино;

R_2 представляет собой гетероциклил, фенил или гетероарил; каждый из которых необязательно замещен 1-4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, оксо, -R, -OR, -C(O)R, -NHR, C_{3-6} циклоалкенила, -NR₄R₅, -C(O)NR₄R₅, -COOH, -SO₂- C_{1-6} алкила;

R выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкенила, C_{3-6} циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила, и каждый из которых необязательно замещен 1-3 R';

R' выбран из галогена, циано, гидроксила, C_{3-6} циклоалкила, C_{1-6} алкиламино, C_{1-6} алкила, (C_{1-6})алкокси, C_{1-3} алкила, замещенного циано или галогеном, C_{1-6} алкилсульфурила, гетероциклила или гетероарила;

R_4 или R_5 независимо представляет собой H или C_{1-6} алкил, и при этом C_{1-6} алкил необязательно замещен 1-5 заместителями, причем заместители независимо выбраны из amino, галогена, гидроксила, C_{1-6} алкила или C_{1-6} алкокси.

9. Соединение, представленное формулой I, его *цис-транс*-изомер, его энантиомер, его диастереомер, его рацемат, его сольват, его гидрат, его фармацевтически приемлемая соль или пролекарство на его основе по п. 1, где R_3 независимо представляет собой C_{1-6} алкил или C_{1-6} алкокси(C_{1-6})алкил; R_3 необязательно замещен 1-4 гидроксилами;

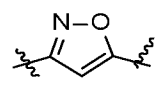
и/или Z представляет собой 5-членное гетероароматическое кольцо, содержащее 2 гетероатома, независимо выбранных из кислорода и азота;

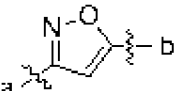
и/или R_1 представляет собой C_{1-6} алкил или C_{3-6} циклоалкил(C_{1-6})алкил и R_1 необязательно замещен 1-4 атомами галогена;

и/или R_2 представляет собой фенил или гетероарил; гетероарил представляет собой 5–10-членный гетероарил, при этом гетероатомы в 5–10-членном гетероариле представляют собой азот и/или кислород, и число гетероатомов составляет 1-4, такой как 5–6-членный моноциклический гетероарил или 9–10-членный бициклический гетероарил; при этом 9–10-членный бициклический гетероарил представляет собой, например, бициклический гетероарил из 5–6-членного гетероарила, конденсированного с 5–6-членным гетероарилом, или бициклический гетероарил из 5–6-членного гетероарила, конденсированного с 5–6-членным гетероциклилом;

и/или R_2 необязательно замещен 1-4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, оксо, -R, -OR, -NHR, C_{3-6} циклоалкенила, $-NR_4R_5$, $-SO_2-C_{1-6}$ алкила и $-SO_2NR_6R_7$, предпочтительно циано, -R и -OR.

10. Соединение, представленное формулой I, его *цис-транс*-изомер, его энантиомер, его диастереомер, его рацемат, его сольват, его гидрат, его фармацевтически приемлемая соль или пролекарство на его основе по любому из пп. 1-9, где если Z представляет собой 5-членное гетероароматическое кольцо, содержащее 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из кислорода, азота и серы, 5-членное гетероароматическое кольцо, содержащее 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из кислорода, азота и серы представляет собой 5-членное гетероароматическое кольцо, содержащее 2 гетероатома, независимо выбранных из кислорода, азота и серы, например, изоксазол, в

качестве другого примера представляет собой , в качестве еще одного

примера представляет собой , его конец b присоединен к R₃;

и/или если R₃ несколько, R₃ являются одинаковыми или разными;

и/или число R₃ составляет 1 или 2;

и/или если R₃ представляет собой C₁₋₆алкил, C₁₋₆алкил представляет собой метил, этил, *n*-пропил или изопропил, например, метил;

и/или если R₃ представляет собой C₁₋₆алкоксиC₁₋₆алкил, его алкильный конец присоединен к Z;

и/или если R₃ представляет собой C₁₋₆алкоксиC₁₋₆алкил, C₁₋₆алкокси представляет собой метокси, этокси, *n*-пропокси, изопропокси, *n*-бутокси, изобутокси, *втор*-бутокси или *трет*-бутокси, например, метокси, этокси, *n*-пропокси, изопропокси, и в качестве другого примера представляет собой метокси;

и/или если R₃ представляет собой C₁₋₆алкоксиC₁₋₆алкил, C₁₋₆алкил представляет собой метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, изобутил, *втор*-бутил или *трет*-бутил, например, метил, этил, *n*-пропил или изопропил, и в качестве другого примера представляет собой метил;

и/или если R₃ замещен 1-4 заместителями, число заместителей составляет 1, 2, 3 или 4, например, 1 или 2;

и/или если R₃ представляет собой C₁₋₆алкил, C₁₋₆алкил представляет собой метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, изобутил, *втор*-бутил или *трет*-бутил, например, метил, этил, *n*-пропил, изопропил, и в качестве другого примера представляет собой метил;

и/или если R_1 представляет собой C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкил представляет собой, например, метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, изобутил, *втор*-бутил или *трет*-бутил;

и/или если R_1 замещен галогеном, галоген представляет собой фтор, хлор, бром или йод, например, фтор;

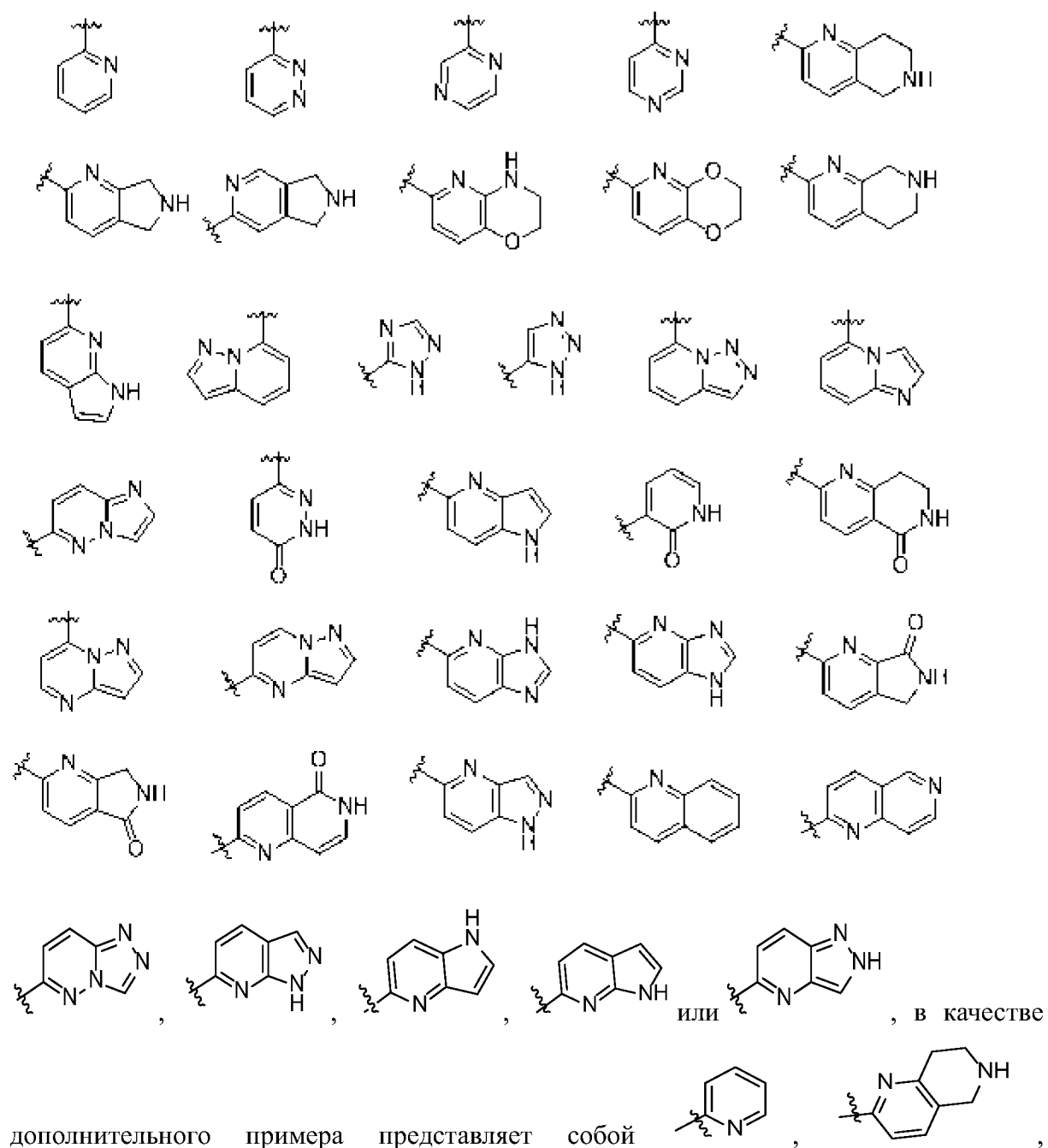
и/или если R_1 замещен 1-4 заместителями, число заместителей составляет 1, 2, 3 или 4, например, 1 или 2;

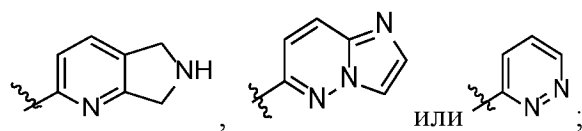
и/или если R_1 представляет собой C_{3-6} циклоалкил(C_{1-6})алкил, C_{1-6} алкил представляет собой метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, изобутил, *втор*-бутил или *трет*-бутил, в качестве другого примера представляет собой метил;

и/или если R_1 представляет собой C_{3-6} циклоалкил(C_{1-6})алкил, C_{3-6} циклоалкил представляет собой циклопропил, циклобутил, цикlopентил или циклогексил, например, циклопропил или циклобутил;

и/или если R_2 представляет собой гетероарил, гетероарил представляет собой 5–10-членный гетероарил, и гетероатомы представляют собой азот и/или кислород, и число гетероатомов составляет 1-4; например, 5–6-членный моноциклический гетероарил или 9–10-членный бициклический гетероарил, в качестве другого примера представляет собой 5–6-членный моноциклический гетероарил, 9–10-членный бициклический гетероарил из 5–6-членного гетероарила, конденсированного с 5–6-членным гетероарилом, или 9–10-членный бициклический гетероарил из 5–6-членного гетероарила, конденсированного с 5–6-членным гетероциклилом; в качестве еще одного примера представляет собой триазилил, пиридил, пиридазинил, пиримидинил, пиразинил, пиразолопиридил, пирролопиридил, пиридопирролонил,

нафтиридирил, хинолил, имидазопиридирил, диоксинопиридирил, пиридооксазинил, пиразолопиримидинил, пиридопиразолил, пиридопирролил, пиридопиразолил, пиридонил, пиридоимидазолил, пиридоотриазолил, пиридонил, пиридоотриазолил, пиридазинонил, гетеронафтил, нафтиридинонил, имидазопиридазинил, индолил, диазанафтил, тетрагидронафтиридирил или нафтиридирил, в качестве еще одного примера представляет собой

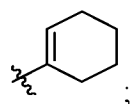




и/или R_2 замещен 1-4 заместителями, число заместителей составляет 1, 2, 3 или 4, например, 1 или 2;

и/или если R_2 замещен галогеном, галоген представляет собой фтор, хлор, бром или йод, например, фтор или хлор;

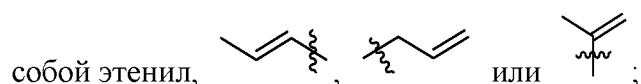
и/или если R_2 замещен C_{3-6} циклоалкенилом, C_{3-6} циклоалкенил представляет собой циклопропенил, циклобутенил, цикlopентенил или циклогексенил, например,



и/или если R_2 замещен $-SO_2-C_{1-6}$ алкилом, C_{1-6} алкил представляет собой метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, изобутил, *втор*-бутил или *трет*-бутил, например, метил, этил, *n*-пропил или изопропил, и в качестве другого примера представляет собой метил и этил;

и/или если R независимо представляет собой C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкил представляет собой метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, изобутил, *втор*-бутил или *трет*-бутил, например, метил, этил, *n*-пропил, изопропил или *трет*-бутил;

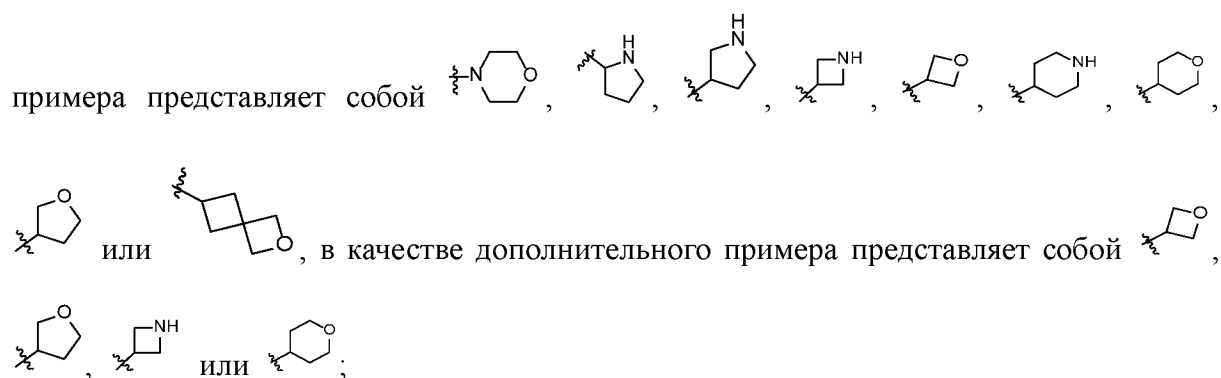
и/или если R независимо представляет собой C_{1-6} алкенил, C_{1-6} алкенил представляет



и/или если R независимо представляет собой C_{3-6} циклоалкил, C_{3-6} циклоалкил представляет собой циклопропил, циклобутил, цикlopентил или циклогексил,

например, циклобутил или циклопропил;

и/или если R независимо представляет собой гетероциклил, гетероциклил представляет собой 3–10-членный гетероциклил, где гетероатомы представляют собой азот и/или кислород, и число гетероатомов составляет 1, 2 или 3, в качестве другого примера представляет собой 5–6-членный моногетероциклил или 7–8-членный гетероспироциклил, где гетероатомы независимо представляют собой азот и/или кислород, и число гетероатомов составляет 1 или 2, и в качестве еще одного примера представляет собой морфолинил, пирролидинил, азетидинил, оксетанил, пиперидинил, тетрагидропиранил, тетрагидрофуранил или 2-оксо-[3,3]гептил, в качестве еще одного



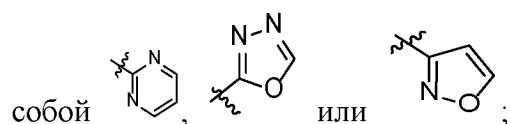
и/или если R представляет собой C₃₋₆циклоалкенил, C₃₋₆циклоалкенил представляет



и/или если R представляет собой арил, арил представляет собой C₆₋₁₄арил, например, фенил, нафтил, фенантрил или антранил, и в качестве другого примера представляет собой фенил;

и/или если R представляет собой гетероарил, гетероарил представляет собой 5–10-членный гетероарил, где гетероатом представляет собой азот и/или кислород, и число гетероатомов составляет 1, 2 или 3, например, 5-членный моноциклический

гетероарил, где гетероатом представляет собой азот и/или кислород, и число гетероатомов составляет 2 или 3, в качестве другого примера представляет собой пиримидинил, оксадиазолил или изоксазолил, в качестве другого примера представляет



и/или если R' независимо представляет собой галоген, галоген представляет собой фтор, хлор, бром или йод, например, фтор;

и/или если R' независимо представляет собой C₃₋₆циклоалкил, C₃₋₆циклоалкил представляет собой циклопропил, циклобутил, цикlopентил или циклогексил, например, циклопропил;

и/или если R' независимо представляет собой C₁₋₆алкиламино, C₁₋₆алкиламино представляет собой C₁₋₃алкиламино, например, этиламино, в качестве другого примера представляет собой -NH₂;

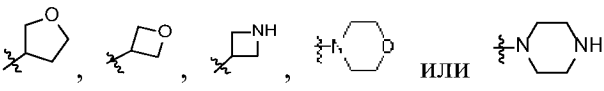
и/или если R' независимо представляет собой C₁₋₆алкил, C₁₋₆алкил представляет собой, например, метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, изобутил, *втор*-бутил или *трет*-бутил, в качестве другого примера представляет собой метил, этил, *n*-пропил или изопропил, в качестве еще одного примера представляет собой метил;

и/или если R' независимо представляет собой C₁₋₆алкокси, C₁₋₆алкокси представляет собой метокси, этокси, *n*-пропокси, изопропокси, *n*-бутокси, изобутокси, *втор*-бутокси или *трет*-бутокси, например, метокси, этокси, *n*-пропокси или изопропокси, и в качестве другого примера представляет собой метокси;

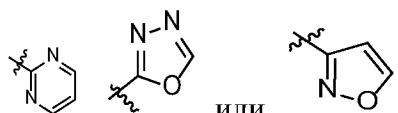
и/или если R' независимо представляет собой C₁₋₃алкил, замещенный циано или

галогеном, C_{1-3} алкил представляет собой метил, этил, *n*-пропил или изопропил, например, метил;

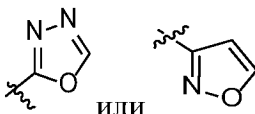
и/или если R' независимо представляет собой гетероциклил, гетероциклил представляет собой 3–6-членный моноциклический гетероциклил, и гетероатом представляет собой азот и/или кислород, и число гетероатомов составляет 1 или 2, например, тетрагидрофуранил, оксетанил, азетидинил, морфолинил или пиперазинил, в качестве

другого примера представляет собой , в качестве еще одного примера представляет собой ;

и/или если R' независимо представляет собой гетероарил, гетероарил представляет собой 5–10-членный гетероарил, где гетероатом представляет собой азот и/или кислород, и число гетероатомов составляет 1, 2 или 3, например, 5-членный моноциклический гетероарил, где гетероатом представляет собой азот и/или кислород, и число гетероатомов составляет 1, 2 или 3, в качестве другого примера представляет собой пиримидинил, оксадиазолил или изоксазолил, в качестве еще одного примера

представляет собой ;

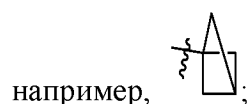
и/или если R' независимо представляет собой 5–10-членный гетероарил, замещенный 1-3 R'^{+1} , гетероарил представляет собой 5–6-членный гетероарил, и гетероатомы представляют собой азот и/или кислород, и число гетероатомов составляет 1, 2 или 3,

например, оксадиазолил или оксадиазолил, например, ;

и/или если R'^{+1} независимо представляет собой C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкил представляет собой

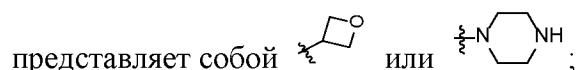
метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, изобутил, *втор*-бутил или *трет*-бутил, например, метил, этил, *n*-пропил или изопропил, в качестве другого примера представляет собой метил;

и/или если R' независимо представляет собой C₃₋₆-циклоалкил, замещенный 1-3 циано, C₃₋₆-циклоалкил представляет собой 5-членный бициклический мостиковый циклоалкил,



и/или если R' независимо представляет собой C₆₋₁₄арил, C₆₋₁₄арил представляет собой фенил, нафтил, фенантрин или антрацилин, например, фенил;

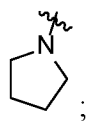
и/или если R' независимо представляет собой 3–6-членный гетероцикл, замещенный 1-3 R¹⁻³, 3–6-членный гетероцикл представляет собой 4–6-членный моногетероцикл, и гетероатомы представляют собой азот и/или кислород, и число гетероатомов составляет 1 или 2, например, пиперазинин или оксетанин, в качестве другого примера



и/или если R¹⁻³ независимо представляет собой C₁₋₆алкил, C₁₋₆алкил представляет собой, например, метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, изобутил, *втор*-бутил или *трет*-бутил, например, метил, этил, *n*-пропил или изопропил, в качестве другого примера представляет собой метил;

и/или если R₈ и R₉ независимо представляют собой C₁₋₆алкил, C₁₋₆алкил представляет собой метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, изобутил, *втор*-бутил или *трет*-бутил, например, метил, этил, *n*-пропил или изопропил, в качестве другого примера представляет собой метил;

и/или если R₈ и R₉ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членный гетероцикл, 5- или 6-членный гетероцикл представляет собой

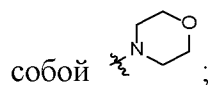


и/или если R₁₀ представляет собой C₁₋₆алкил, C₁₋₆алкил представляет собой метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, изобутил, *втор*-бутил или *трет*-бутил, например, метил, этил, *n*-пропил или изопропил, и в качестве другого примера представляет собой метил;

и/или если R₄ и R₅ независимо представляют собой C₁₋₆алкил, C₁₋₆алкил представляет собой метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, изобутил, *втор*-бутил или *трет*-бутил, в качестве другого примера представляет собой метил, этил или *n*-пропил;

и/или если R₄ и R₅ независимо представляют собой C₃₋₆циклоалкил, C₃₋₆циклоалкил представляет собой циклопропил, циклобутил, цикlopентил или циклогексил, например, циклогексил;

и/или если R₄ и R₅ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членный гетероциклоалкил, 5- или 6-членный гетероциклоалкил представляет



и/или если R₄ и R₅ независимо замещены 1-5 заместителями, и заместители независимо представляют собой галоген, галоген представляет собой фтор, хлор, бром или йод, например, фтор;

и/или если R₄ и R₅ независимо замещены 1-5 заместителями, число заместителей составляет 1, или 2, или 3;

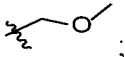
и/или если R_6 и R_7 независимо представляют собой C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкил представляет собой метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, изобутил, *втор*-бутил или *трет*-бутил, например, метил, этил, *n*-пропил или изопропил, в качестве другого примера представляет собой метил;

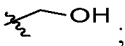
и/или если R_2 замещен 1-4 заместителями, и заместители представляют собой -R, -R представляет собой - C_{1-6} алкил, - C_{1-6} алкенил, - C_{3-6} циклоалкил, -гетероциклил, -арил или -гетероарил;

и/или если R_2 замещен 1-4 заместителями, и заместители представляют собой -OR, -OR представляет собой -O- C_{1-6} алкил или -O-гетероциклил;

и/или если R_2 замещен 1-4 заместителями, и заместители представляют собой -C(O)R, -C(O)R представляет собой -C(O)- C_{1-6} алкил, -C(O)- C_{1-6} алкенил, -C(O)- C_{3-6} циклоалкил или -C(O)-арил.

11. Соединение, представленное формулой I, его *цис-транс*-изомер, его энантиомер, его диастереомер, его рацемат, его сольват, его гидрат, его фармацевтически приемлемая соль или пролекарство на его основе по п. 8, где если R_3 представляет собой C_{1-6} алкокси C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси C_{1-6} алкил представляет собой C_{1-3} алкокси C_{1-3} алкил,

например,  ;

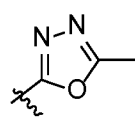
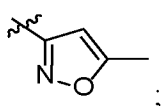
и/или если R_3 представляет собой C_{1-6} алкил, замещенный гидроксильной группой, R_3 представляет собой  ;

и/или если R_1 представляет собой C_{3-6} циклоалкил(C_{1-6})алкил, C_{3-6} циклоалкил(C_{1-6})алкил представляет собой C_3 циклоалкил(C_{1-3})алкил, например,  ;

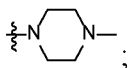
и/или если R_2 замещен 2, 3 или 4 заместителями, заместители являются одинаковыми или разными;

и/или если R_2 представляет собой 9–10-членный бициклический гетероарил из 5–6-членного гетероарила, конденсированного с 5–6-членным гетероциклилом, положение замещения заместителя находится при гетероатоме в 5–6-членном гетероциклиле;

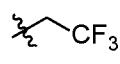
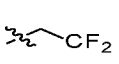
и/или если R' независимо представляет собой 5–10-членный гетероарил, замещенный

R'^1 , 5–10-членный гетероарил, замещенный R'^1 , представляет собой  или  ;

и/или если R' независимо представляет собой 3–6-членный гетероциклил, замещенный

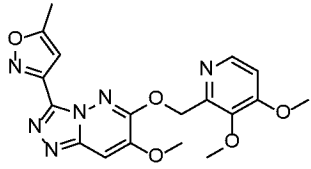
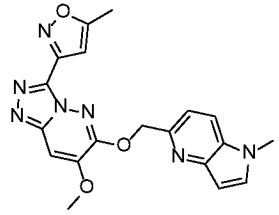
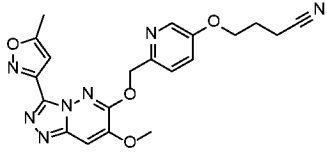
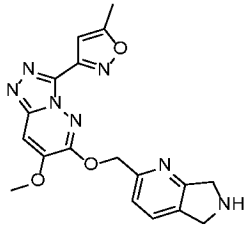
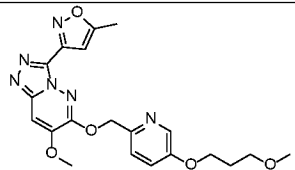
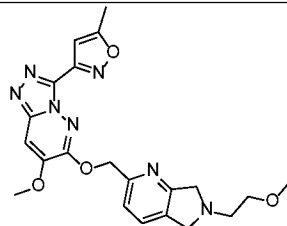
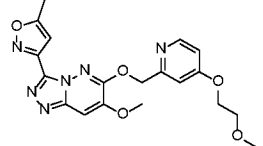
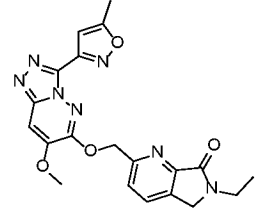
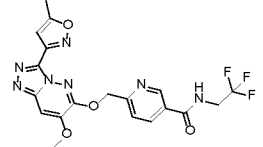
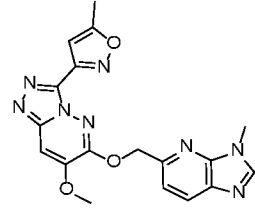
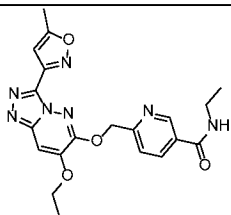
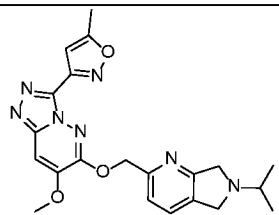
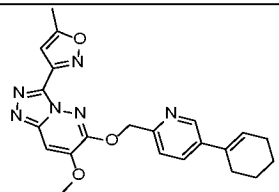
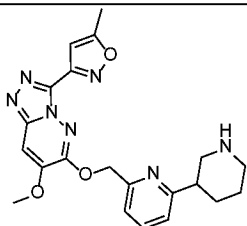
1-3 R'^3 , 3–6-членный гетероциклил, замещенный 1-3 R'^3 , представляет собой  или  ;

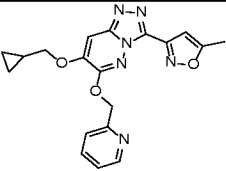
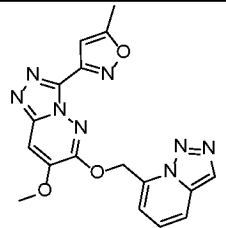
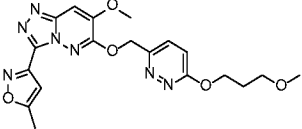
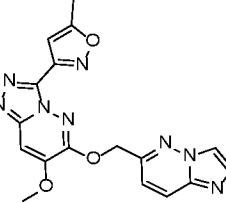
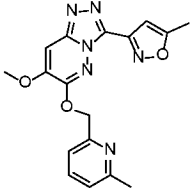
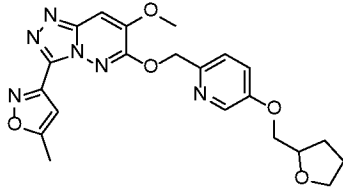
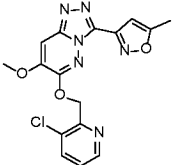
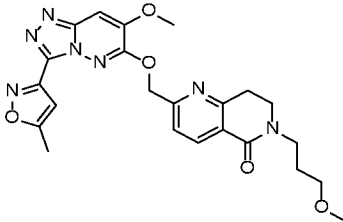
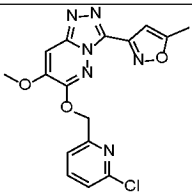
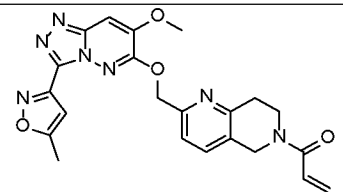
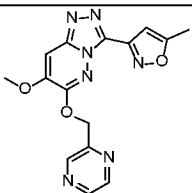
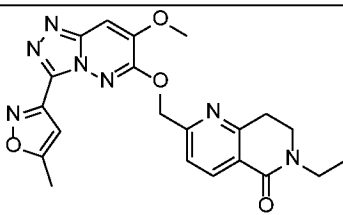
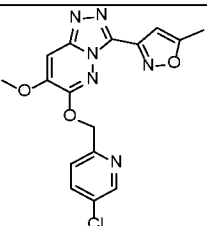
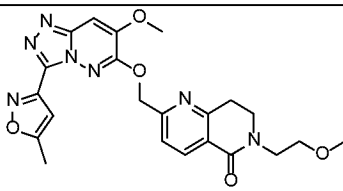
и/или если R_4 и R_5 независимо замещены 1-5 заместителями, R_4 и R_5 независимо

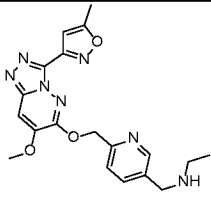
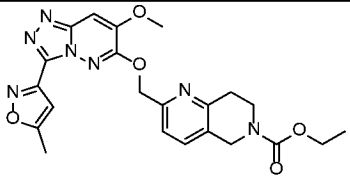
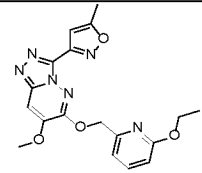
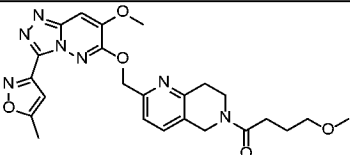
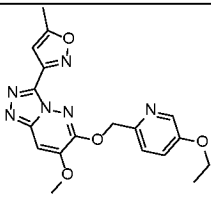
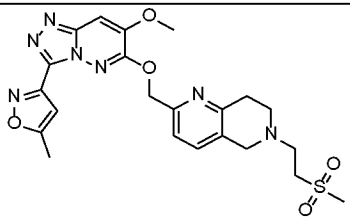
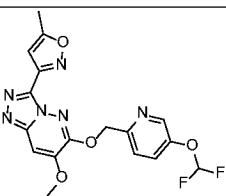
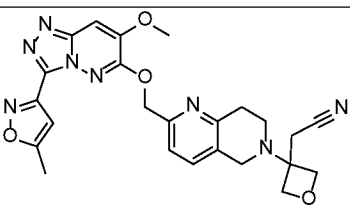
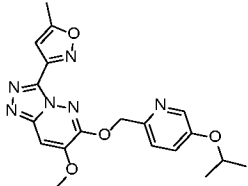
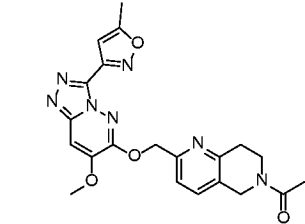
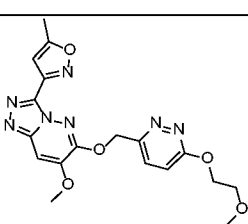
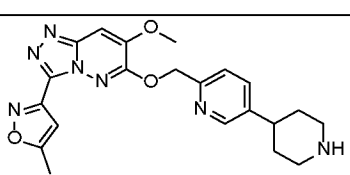
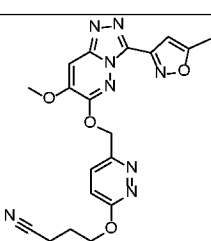
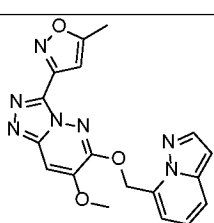
представляют собой  или .

12. Соединение, представленное формулой I, его *цис-транс*-изомер, его энантиомер, его диастереомер, его рацемат, его сольват, его гидрат, его фармацевтически приемлемая соль или пролекарство на его основе по п. 1, где соединение I представляет собой любое из следующих соединений:

Вариант осуществлени я	Структура	Вариант осуществлени я	Структура
1		91	
2		92	
3		93	
4		94	
5		95	
6		96	

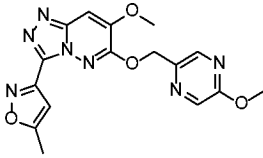
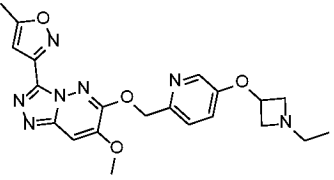
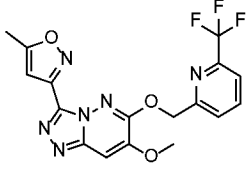
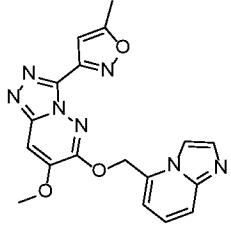
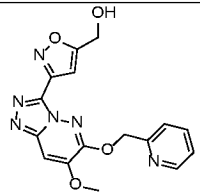
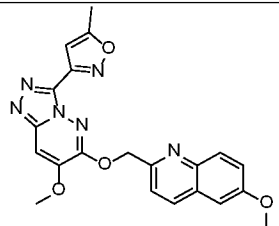
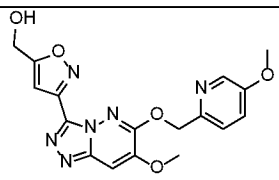
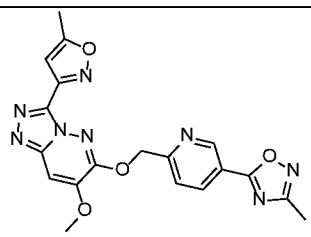
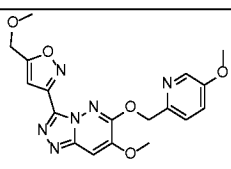
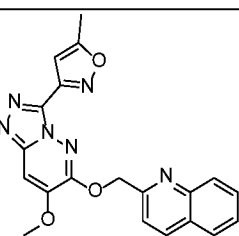
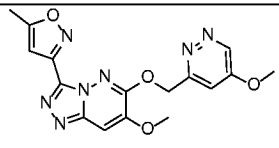
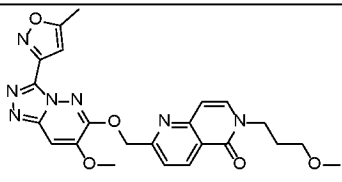
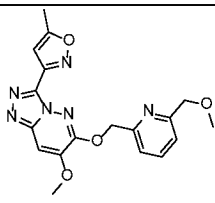
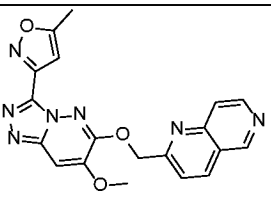
7		97	
8		98	
9		99	
10		100	
11		101	
12		102	
13		103	

14		104	
15		105	
16		106	
17		107	
18		108	
19		109	
20		110	

21		111	
22		112	
23		113	
24		114	
25		115	
26		116	
27		117	

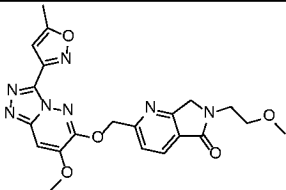
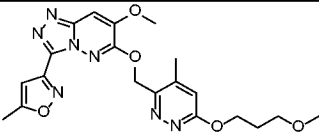
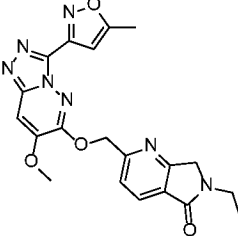
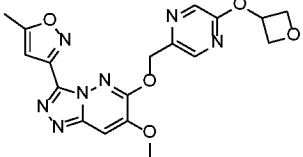
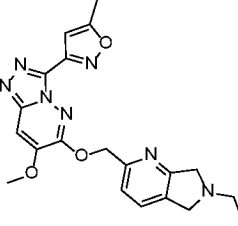
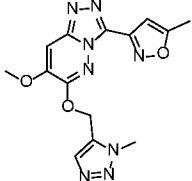
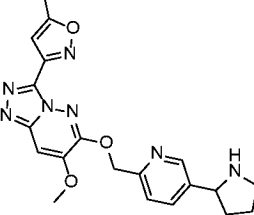
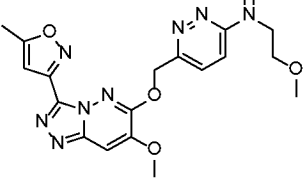
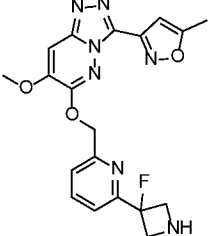
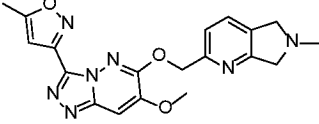
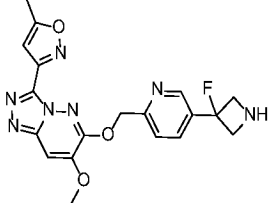
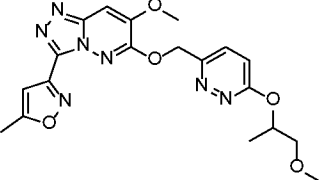
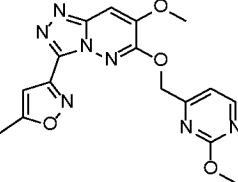
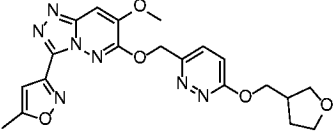
28		118	
29		119	
30		120	
31		121	
32		122	
33		123	
34		124	
35		125	

36		126	
37		127	
38		128	
39		129	
40		130	
41		131	
42		132	
43		133	

44		134	
45		135	
46		136	
47		137	
48		138	
49		139	
50		140	

51		141	
52		142	
53		143	
54		144	
55		145	
56		146	
57		147	

58		148	
59		149	
60		150	
61		151	
62		152	
63		153	
64		154	
65		155	

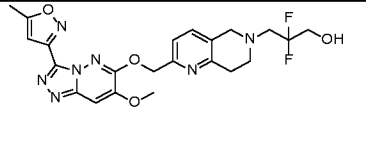
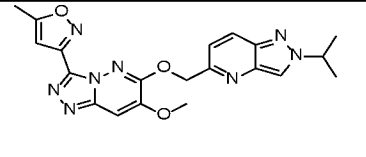
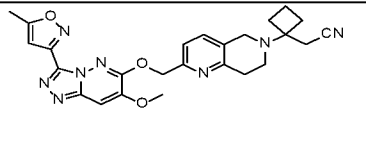
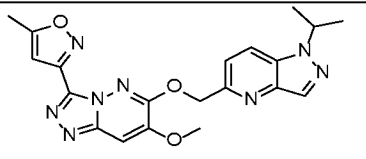
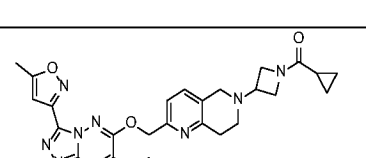
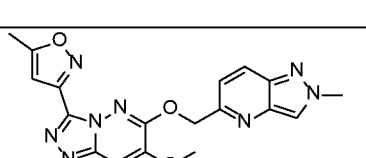
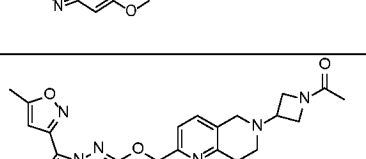
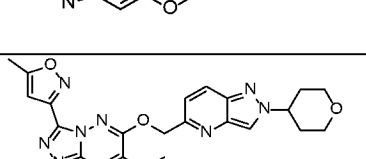
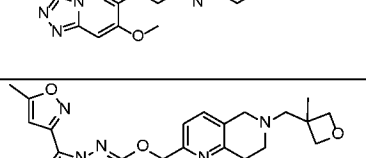
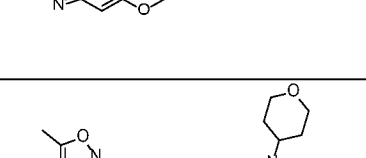
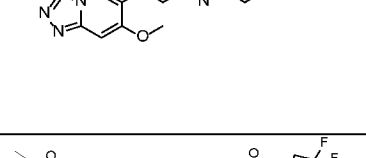
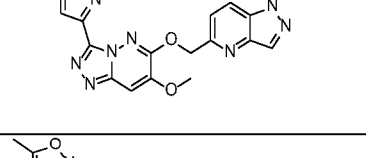
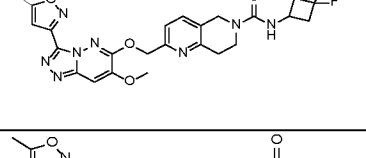
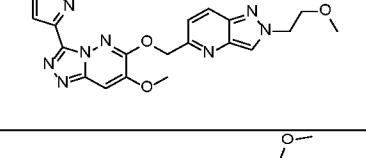
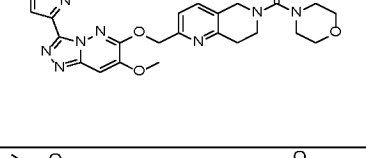
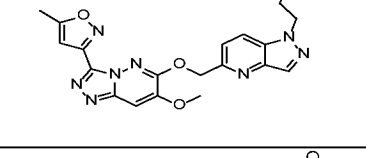
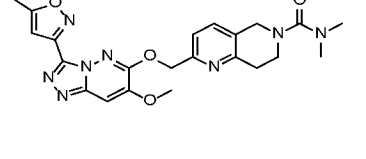
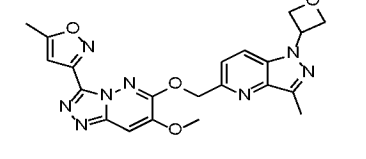
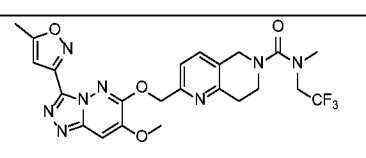
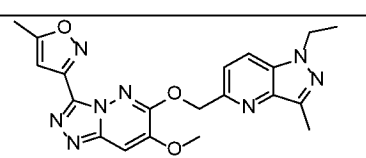
66		156	
67		157	
68		158	
69		159	
70		160	
71		161	
72		162	

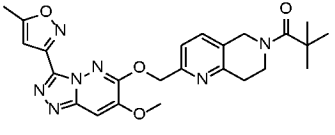
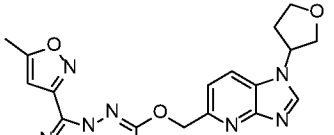
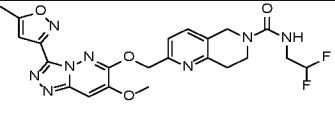
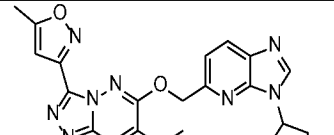
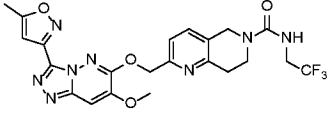
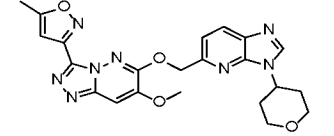
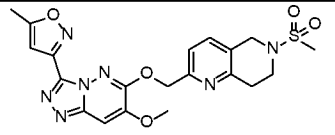
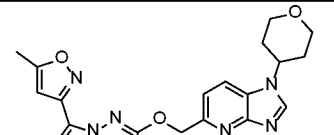
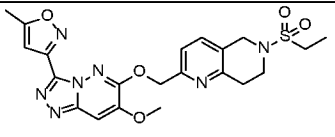
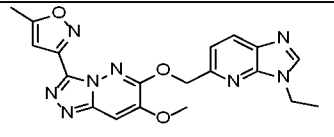
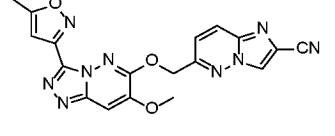
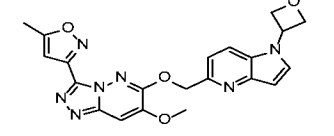
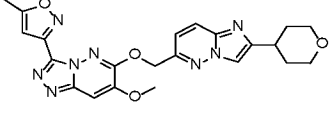
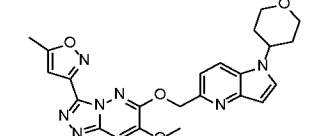
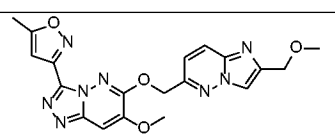
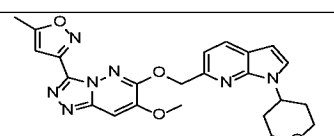
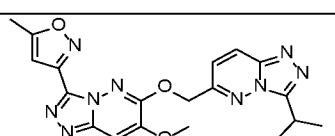
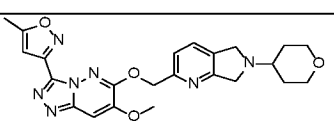
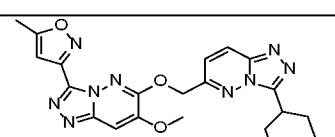
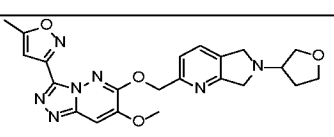
73		163	
74		164	
75		165	
76		166	
77		167	
78		168	
79		169	
80		170	

81		171	
82		172	
83		173	
84		174	
85		175	
86		176	
87		177	

88		178	
89		179	
90		180	
181		220	
182		221	
183		222	
184		223	
185		224	

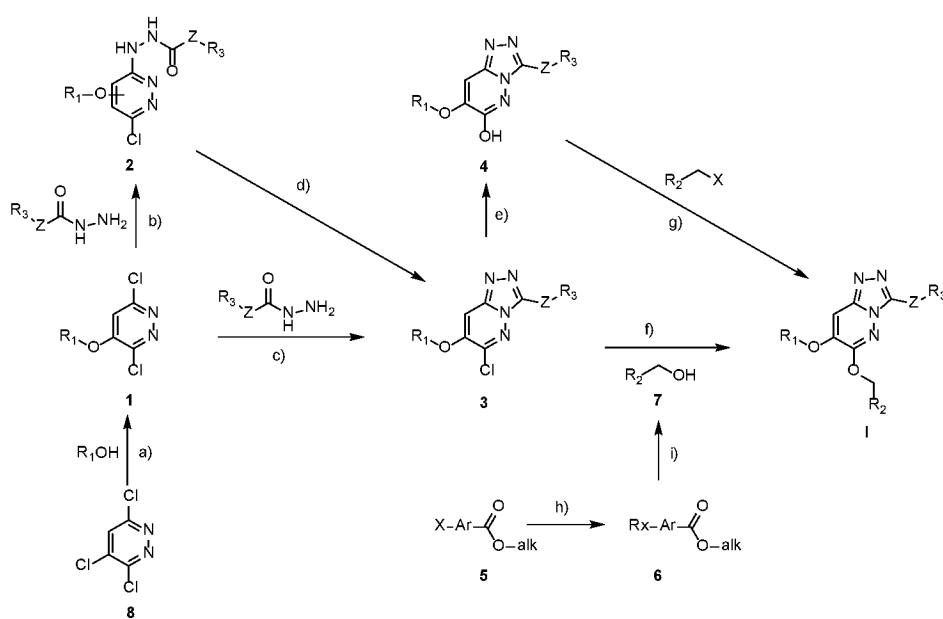
186		225	
187		226	
188		227	
189		228	
190		229	
191		230	
192		231	
193		232	
194		233	
195		234	

196		235	
197		236	
198		237	
199		238	
200		239	
201		240	
202		241	
203		242	
204		243	
205		244	

206		245	
207		246	
208		247	
209		248	
210		249	
211		250	
212		251	
213		252	
214		253	
215		254	

216		255	
217		256	
218		257	
219		258	

13. Соединение, представленное формулой I, его *цис-транс*-изомер, его энантиомер, его диастереомер, его рацемат, его сольват, его гидрат, его фармацевтически приемлемая соль или пролекарство на его основе по любому из пп. 1-12, где предусмотрены следующие стадии:



где X представляет собой галоген, и определения Z, R₁ и R₂ описаны в любом из пп. 1-12.

14. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение, представленное формулой I, его *цис-транс*-изомер, его энантиомер, его диастереомер, его рацемат, его сольват, его гидрат, его фармацевтически приемлемую соль или пролекарство на его основе по любому из пп. 1-12 и фармацевтически приемлемый носитель.

15. Применение соединения, представленного формулой I, его *цис-транс*-изомера, его энантиомера, его диастереомера, его рацемата, его сольвата, его гидрата, его фармацевтически приемлемой соли или пролекарства на его основе по любому из пп. 1-12, или фармацевтической композиции по п. 14 в изготовлении лекарственного препарата.

16. Применение по п. 15, где лекарственный препарат применяется для лечения, предупреждения или облегчения заболевания, связанного с рецептором $\alpha 5$ -GABAA; при этом заболевание, связанное с рецептором $\alpha 5$ -GABAA, представляет собой, например, одно или более из заболеваний, связанных с когнитивными функциями, болезни Альцгеймера, дисмнезии, синдрома Дауна, бокового амиотрофического склероза (ALS), привыкания к лекарственному средству, синдрома беспокойных ног, дефицита когнитивных функций, мультиинфарктной деменции, боли, инсульта и отсутствия концентрации внимания, в качестве другого примера представляет собой боль.

17. Применение соединения, представленного формулой I, его *цис-транс*-изомера, его энантиомера, его диастереомера, его рацемата, его сольвата, его гидрата, его фармацевтически приемлемой соли или пролекарства на его основе по любому из пп.

1-12 или фармацевтической композиции по п. 14 в изготовлении лекарственного препарата для лечения или предупреждения заболевания, связанного с рецептором $\alpha 5$ -GABAA.

18. Применение соединения, представленного формулой I, его *цис-транс*-изомера, его энантиомера, его диастереомера, его рацемата, его сольвата, его гидрата, его фармацевтически приемлемой соли или пролекарства на его основе по любому из пп. 1-12 или фармацевтической композиции по п. 14 в изготовлении лекарственного препарата для лечения или предупреждения заболевания, где заболевание представляет собой одно или более из боли, болезни Альцгеймера, мультиинфарктной деменции и инсульта.

19. Способ лечения или предупреждения заболевания, связанного с рецептором $\alpha 5$ -GABAA, включающий введение пациенту эффективной дозы соединения, представленного формулой I, его *цис-транс*-изомера, его энантиомера, его диастереомера, его рацемата, его сольвата, его гидрата, его фармацевтически приемлемой соли или пролекарства на его основе по любому из пп. 1-14 или фармацевтической композиции по п. 12.

20. Способ лечения или предупреждения заболевания, включающий введение пациенту эффективной дозы соединения, представленного формулой I, его *цис-транс*-изомера, его энантиомера, его диастереомера, его рацемата, его сольвата, его гидрата, его фармацевтически приемлемой соли или пролекарства на его основе по любому из пп. 1-12 или фармацевтической композиции по п. 14, где заболевание представляет собой одно или несколько из боли, болезни Альцгеймера, мультиинфарктной деменции и инсульта.