

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202292523** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2023.03.06

(22) Дата подачи заявки
2021.05.05

(51) Int. Cl. *C07D 213/02* (2006.01)
C07D 231/02 (2006.01)
C07D 249/04 (2006.01)
C07D 261/02 (2006.01)

(54) **ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ АГЕНТЫ НА ОСНОВЕ ГЕТЕРОАРОМАТИЧЕСКОГО
МАКРОЦИКЛИЧЕСКОГО ЭФИРА**

(31) PCT/CN2020/088590; 63/125,733

(32) 2020.05.05; 2020.12.15

(33) CN; US

(86) PCT/US2021/030842

(87) WO 2021/226208 2021.11.11

(88) 2021.12.16

(71) Заявитель:
НУВАЛЕНТ, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:

Тан Синьсин (CN), Хоран Джошуа
Кортни, Менте Скот Ричард, Пелиш
Генри Ефрем, Шаир Мэттью Д.,
Тангпирачайкул Анупонг (US)

(74) Представитель:

Поликарпов А.В., Соколова М.В.,
Путинцев А.И., Черкас Д.А., Игнатъев
А.В., Билык А.В., Дмитриев А.В.,
Бучака С.М., Бельтюкова М.В. (RU)

(57) Раскрыты гетероциклические гетероароматические макроциклические эфирные соединения, фармацевтически приемлемые соли соединений и их фармацевтические композиции. Изобретение дополнительно относится к способам лечения или предотвращения рака с использованием гетероциклических гетероароматических макроциклических эфирных соединений, фармацевтически приемлемых солей соединений и их фармацевтических композиций.

A1

202292523

202292523

A1

ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ АГЕНТЫ НА ОСНОВЕ ГЕТЕРОАРОМАТИЧЕСКОГО МАКРОЦИКЛИЧЕСКОГО ЭФИРА

РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

Данная заявка заявляет приоритет по патентной заявке РСТ № РСТ/CN2020/088590, поданной 5 мая 2020 г.; и предварительной патентной заявке США № 63/125733, поданной 15 декабря 2020 г.; которые обе в полном объеме включены в данный документ посредством ссылки.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Рецепторные тирозинкиназы (RTK) представляют собой ферменты клеточной поверхности которые получают внешние сигналы, такие как сигналы роста или деления, и передают эти сигналы в клетку посредством киназной активности. Многие RTK являются протоонкогенами; аберрантная активность RTK может обуславливать выживаемость, рост и пролиферацию клеток, приводя к раку и схожим нарушениям. Эта аберрантная киназная активность может быть вызвана мутациями, такими как активирующие мутации в киназном домене, генными перестройками, результатом которых являются слитые белки, содержащие интактный киназный домен, амплификацией и другими изменениями. Протоонкогены RTK включают *ROS1*, киназу анапластической лимфомы (*ALK*), *NTRK1* (кодирует TRKA), *NTRK2* (кодирует TRKB) и *NTRK3* (кодирует TRKC).

ROS1 представляет собой протоонкоген RTK, при этом перестройки *ROS1* были выявлены в случаях немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ), глиобластомы, воспалительной миофибробластической опухоли (ВМО), холангиокарциномы, рака яичника, рака желудка, колоректального рака, ангиосаркомы и шпидоидной меланомы. Онкогенные слияния гена *ROS1* содержат киназный домен ROS1 (3'-область), слитый с 5'-областью ряда генов-партнеров. Примеры генов-партнеров по слиянию *ROS1*, встречающиеся при НМРЛ, включают *SLC34A2*, *CD74*, *TPM3*, *SDC4*, *EZR*, *LRIG3*, *KDELRL2*, *CEP72*, *CLTL*, *CTNND2*, *GOPC*, *GPRC6A*, *LIMA1*, *LRIG3*, *MSN*, *MYO5C*, *OPRM1*, *SLC6A17* (предположительно), *SLMAP*, *SRSF6*, *TFG*, *TMEM106B*, *TPD52L1*, *ZCCHC8* и *CCDC6*. Другие партнеры по слиянию включают *CAPRIN1*, *CEP85L*, *CHCHD3*, *CLIP1* (предположительно), *EEFIG*, *KIF21A* (предположительно), *KLC1*, *SART3*, *ST13* (предположительно), *TRIM24* (предположительно), *ERC1*, *FIP1L1*, *HLLA*, *KIAA1598*, *MYO5A*, *PPFIBP1*, *PWWP2A*, *FNI*, *YWHAЕ*, *CCDC30*, *NCOR2*, *NFKB2*, *APOB*, *PLG*, *RBP4* и

GOLGB1.

ALK представляет собой протоонкоген RTK, при этом перестройки *ALK* были выявлены во многих случаях рака, включая НМРЛ, анапластическую крупноклеточную лимфому (АККЛ), ВМО, диффузную В-крупноклеточную лимфому (ДВККЛ), плоскоклеточную карциному пищевода (ПККП), почечную медуллярную карциному, почечно-клеточную карциному, рак молочной железы, рак толстой кишки, серозную карциному яичника, папиллярный рак щитовидной железы и шпидоидные опухоли, а активирующие мутации *ALK* были выявлены в случае нейробластомы. Онкогенные слияния гена *ALK* содержат киназный домен *ALK* (3'-область), слитый с 5'-областью более чем 20 разных генов-партнеров, среди которых наиболее распространенными являются *EML4* при НМРЛ и *NPM* при АККЛ. Другие гены-партнеры включают *TMP1*, *WDCP*, *GTF2IRD1*, *TPM3*, *TPM4*, *CLTC*, *LMNA*, *PRKARIA*, *RANBP2*, *TFG*, *FNI*, *KLC1*, *VCL*, *STRN*, *HIP1*, *DCTN1*, *SQSTM1*, *TPR*, *CRIM1*, *PTPN3*, *FBXO36*, *ATIC* и *KIF5B*.

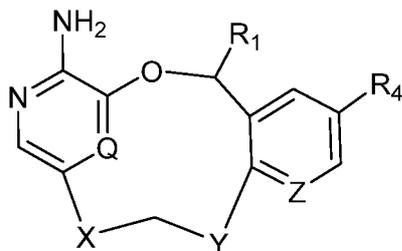
NTRK1, *NTRK2* и *NTRK3* представляют собой протоонкогены RTK, которые кодируют киназы семейства TRK, при этом хромосомные перестройки *NTRK1*, *NTRK2* и *NTRK3* были выявлены с низкой частотой в случаях многих видов рака. Однако в случае лечения *ROS1*-положительных или *ALK*-положительных пациентов ингибирование TRK, в частности в центральной нервной системе (ЦНС), было связано с нежелательными явлениями, включая головокружение/атаксию/нарушение походки, парестезию, набор массы и когнитивные изменения.

Агенты, которые согласно известному уровню техники использовали для лечения онкогенных *ROS1* и *ALK*, имеют существенные недостатки. Эти недостатки могут проявляться в виде одного или более из следующего: связанное ингибирование TRK, ограничение активности ЦНС и неадекватная активность против мутаций резистентности. Лечение *ROS1*-положительных или *ALK*-положительных пациентов, сопровождаемое ингибированием TRK, связано с нежелательными явлениями, в частности в ЦНС, включая головокружение/атаксию/нарушение походки, парестезию, набор массы и когнитивные изменения. Дополнительно существует необходимость в способных проникать в ЦНС и не затрагивающих TRK ингибиторах киназного домена *ROS1* дикого типа и *ROS1* с приобретенными мутациями резистентности, возникающими по отдельности или в комбинации, включая G2032R, D2033N, S1986F, S1986Y, L2026M, L1951R, E1935G, L1947R, G1971E, E1974K, L1982F, F2004C, F2004V, E2020K, C2060G, F2075V, V2089M,

V2098I, G2101A, D2113N, D2113G, L2155S, L2032K и L2086F. Аналогично, существует необходимость в способных проникать в ЦНС и не затрагивающих TRK ингибиторах ALK с приобретенными мутациями резистентности. Сообщалось о ряде мутаций лекарственной резистентности ALK, возникающих по отдельности или в комбинации, включая G1202R, L1196M, G1269A, C1156Y, I1171T, I1171N, I1171S, F1174L, V1180L, S1206Y, E1210K, I1151Tins, F1174C, G1202del, D1203N, S1206Y, S1206C, L1152R, L1196Q, L1198P, L1198F, R1275Q, L1152P, C1156T и F1245V.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Раскрытый в данном документе аспект представляет соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемую соль:



(I)

где

Q представляет собой CH или N;

Z представляет собой CR₅ или N;

X представляет собой 5-членный гетероарилен, содержащий 1–3 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы; причем 5-членный гетероарилен замещен 0, 1 или 2 R₂;

Y представляет собой гетероарилен, выбранный из группы, состоящей из 1,2*-замещенного имидазолилена, 4*,5-замещенного имидазолилена, 4*,5-замещенного 1,2,3-оксадиазолилена, 3*,4-замещенного 1,2,5-оксадиазолилена, 3*,4-замещенного 1,2-оксазолилена, 4*,5-замещенного 1,3-оксазолилена, 2*,3-замещенного пирозинилена, 1*,5-замещенного пирозолилена, 3*,4-замещенного пирозолилена, 3*,4-замещенного пиридазинилена, 2*,3-замещенного пиридинилена, 4*,5-замещенного пиримидинилена, 2*,3-замещенного пирролилена, 5*,6-замещенного 1,2,3,4-тетразинилена, 1*,5-

замещенного 1,2,3,4-тетразолилена, 1,5*-замещенного 1,2,3,4-тетразолилена, 4*,5-замещенного 1,2,3-тиадиазолилена, 3*,4-замещенного 1,2,5-тиадиазолилена, 3*,4-замещенного 1,2-тиазолилена, 4*,5-замещенного 1,3-тиазолилена, 4*,5-замещенного 1,2,3-триазинилена, 5*,6-замещенного 1,2,4-триазинилена, 5,6*-замещенного 1,2,4-триазинилена, 1*,5-замещенного 1,2,3-триазолилена, 4*,5-замещенного 1,2,3-триазолилена, 1*,5-замещенного 1,2,4-триазолилена, 1,5*-замещенного 1,2,4-триазолилена и 3*,4-замещенного 1,2,4-триазолилена; причем гетероарилен замещен 0, 1 или 2 R₃;

* указывает точку присоединения X или Y к метиленовой группе, связанной с X и Y;

в Y атом альфа гетероариленового кольца в точке присоединения к метиленовой группе и бета в точке присоединения к ароматическому кольцу, содержащему Z, представляет собой азот;

R₁ выбран из группы, состоящей из H, метила и гидроксиметила;

каждый R₂ независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена, CN, C₁₋₄ алкокси, C₁₋₄ алкила, галоген-C₁₋₄ алкила, C₃₋₄ циклоалкилметила, C₃₋₆ циклоалкила и C₃₋₆ гетероциклоалкила;

R₃ выбран из группы, состоящей из H, галогена, CN, C₁₋₄ алкокси, галоген-C₁₋₄ алкила и C₁₋₄ алкила; и

каждый из R₄ и R₅ независимо представляет собой H или F.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложена фармацевтическая композиция, подходящая для применения у субъекта в лечении или предотвращении рака, содержащая эффективное количество любого из соединений, описанных в данном документе (например, соединения по изобретению, такого как соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль), и один или более фармацевтически приемлемых эксципиентов. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические препараты могут быть предназначены для лечения или предотвращения состояния или заболевания, описанного в данном документе.

В аспекте изобретения предложены способы лечения рака, который характеризуется одной или более мутациями в генах *ROSI* или *ALK*, включающий введение нуждающемуся

в этом субъекту эффективного количества раскрытого в данном документе соединения (например, соединения формулы (I) или любого из раскрытых в данном документе его вариантов осуществления). В определенных вариантах осуществления соединение является ингибитором ROS1, в других вариантах осуществления соединение является ингибитором ALK, в дополнительных вариантах осуществления соединение является ингибитором ROS1 и ALK. В определенных аспектах субъект-человек нуждается в таком лечении.

Эти виды рака включают, но не ограничиваются этим, немелкоклеточный рак легкого, воспалительную миофибробластическую опухоль, рак яичника, шпизоидную меланому, глиобластому, холангиокарциному, рак желудка, колоректальный рак, ангиосаркому, анапластическую крупноклеточную лимфому, диффузную В-крупноклеточную лимфому, плоскоклеточную карциному пищевода, почечную медуллярную карциному, почечно-клеточную карциному, рак молочной железы, папиллярный рак щитовидной железы и нейробластому.

В некоторых вариантах осуществления способ лечения или предотвращения рака может включать введение соединения формулы (I) вместе с одним или более другими химиотерапевтическими агентами.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

Определения

Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в данном документе, имеют значение, обычно подразумеваемое специалистом в области техники настоящего изобретения. Следующие ссылки дают специалисту общее определение многих терминов, используемых в этом описании: Singleton et al., Dictionary of Microbiology and Molecular Biology (2nd ed. 1994); The Cambridge Dictionary of Science and Technology (Walker ed., 1988); The Glossary of Genetics, 5th Ed., R. Rieger et al. (eds.), Springer Verlag (1991); и Hale & Marham, The Harper Collins Dictionary of Biology (1991). В контексте данного документа следующие термины имеют значения, приписываемые им ниже, если не указано иное.

В некоторых вариантах осуществления химические структуры представлены вместе с соответствующим химическим названием. В случае несоответствий преимущество имеет химическая структура, а не название.

В этом изобретении термины «содержит», «содержащий», «закрывающий»,

«имеющий» и т. п. могут иметь значение, приписываемое им в Патентном законе США, и могут означать «включает», «включающий» и т. п.; выражения «состоящий преимущественно из» или «состоит преимущественно» аналогичным образом имеют значение, указанные в Патентном законе США, а сам термин является открытым, что допускает присутствие более того, что указано, если основные или новые характеристики того, что указано, по существу не меняются наличием более того, что указано, но исключает варианты осуществления, соответствующие предшествующему уровню техники.

Если иное специально не указано или не очевидно из контекста, в контексте данного документа термин «или» следует понимать как включительный. Если иное специально не указано или не очевидно из контекста, в контексте данного документа формы единственного числа следует понимать как включающие единственное или множественное число.

Термин «ацил» известен в данной области техники и относится к группе, представленной общей формулой гидрокарбилС(О)-, предпочтительно алкилС(О)-.

Термин «ациламино» известен в данной области техники и относится к аминогруппе, замещенной ацильной группой, и может быть представлен, например, формулой гидрокарбилС(О)NH-.

Термин «ацилокси» известен в данной области техники и относится к группе, представленной общей формулой гидрокарбилС(О)О-, предпочтительно алкилС(О)О-.

Термин «алкокси» относится к алкильной группе, предпочтительно к низшей алкильной группе, к которой присоединен кислород. Типичные алкоксигруппы включают метокси, этокси, пропокси, трет-бутокси и т. п.

Термин «алкоксиалкил» относится к алкильной группе, замещенной алкоксигруппой, и может быть представлен общей формулой алкил-О-алкил.

Термин «алкенил» в контексте данного документа относится к алифатической группе, содержащей по меньшей мере одну двойную связь, и включает как «незамещенные алкенилы», так и «замещенные алкенилы», причем последние относятся к алкенильным остаткам, имеющим заместители, замещающие атом водорода на одном или более атомах углерода алкенильной группы. Такие заместители могут встречаться на одном или более атомах углерода, которые включены или не включены в одну или более двойных связей. Более того, такие заместители включают все заместители, которые предусмотрены для алкильных групп, как обсуждается ниже, за исключением случаев, когда этого не позволяет

стабильность. Например, предусмотрено замещение алкенильной группы одним или более алкильными, карбоциклильными, арильными, гетероциклильными или гетероарильными группами.

«Алкильная» группа или «алкан» представляет собой неароматический углеводород с прямой или разветвленной цепью, который является полностью насыщенным. Обычно алкильная группа с линейной или разветвленной цепью имеет от 1 до 20 атомов углерода, предпочтительно, от 1 до 10, если не указано иное. Примеры групп с линейной и разветвленной алкильной группой включают метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, гексил, пентил и октил. Алкильная группа с линейной или разветвленной цепью C₁-C₆ также называется «низшей алкильной» группой.

Кроме того, термин «алкил» (или «низший алкил»), используемый в описании, примерах и формуле изобретения, включает как «незамещенные алкилы», так и «замещенные алкилы», причем последние относятся к алкильным остаткам, имеющим заместители, замещающие атом водорода на одном или более атомах углерода углеводородного остова. Такие заместители, если не указано иное, могут включать, например, галоген, гидроксил, карбонил (такой как карбоксил, алкоксикарбонил, формил или ацил), тиокарбонил (такой как тиоэфир, тиоацетат, или тиоформиат), алкокси, фосфорил, фосфат, фосфонат, фосфинат, амино, амидо, амидин, имин, циано, нитро, азидо, сульфгидрил, алкилтио, сульфат, сульфонат, сульфоамид, сульфонамидо, сульфонил, гетероциклил, аралкил или ароматический или гетероароматический фрагмент. Специалистам в данной области техники понятно, что фрагменты, замещенные в углеводородной цепи, сами могут быть замещены, если это целесообразно. Например, заместители замещенного алкила могут включать замещенные и незамещенные формы амино, азидо, имино, амидо, фосфорильных (включая фосфонат и фосфинат), сульфонильных (включая сульфат, сульфонамидо, сульфоамид и сульфонат) и силильных групп, а также простые эфиры, алкилтио, карбонилы (включая кетоны, альдегиды, карбоксилаты и сложные эфиры), -CF₃, -CN и т. п. Типичные замещенные алкилы описаны ниже. Циклоалкилы могут быть дополнительно замещены алкилами, алкенилами, алкокси, алкилтио, аминоалкилами, карбонилзамещенными алкилами, -CF₃, -CN и т. п.

Термин «C_{x-y}», используемый в сочетании с химическим фрагментом, таким как ацил, ацилокси, алкил, алкенил, алкинил или алкокси, включает группы, которые содержат от x до y атомов углерода в цепи. Например, термин «C_{x-y}-алкил» относится к замещенным

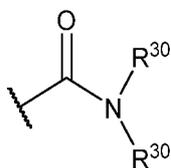
или незамещенный насыщенным углеводородным группам, включая алкил с прямой цепью и алкил с разветвленной цепью, которые содержат от x до y атомов углерода в цепи, включая галогеналкильные группы, такие как трифторметил и 2,2,2-трифторэтил и т.д. S_0 алкил обозначает водород, где группа находится в концевом положении, связь является внутренней. Термины « C_{2-y} алкенил» и « C_{2-y} алкинил» относятся к замещенным или незамещенным ненасыщенным алифатическим группам, аналогичным по длине и возможному замещению на алкилах, описанных выше, но которые содержат по меньшей мере одну двойную или тройную связь, соответственно.

Термин «алкиламино» в контексте данного документа относится к аминогруппе, замещенной по меньшей мере одной алкильной группой.

Термин «алкилтио» в контексте данного документа относится к тиольной группе, замещенной алкильной группой, и может быть представлен общей формулой алкилS-

Термин «алкинил» в контексте данного документа относится к алифатической группе, содержащей по меньшей мере одну тройную связь, и включает как «незамещенные алкинилы», так и «замещенные алкинилы», причем последние относятся к алкинильным остаткам, имеющим заместители, замещающие на одном или более атомах углерода алкинильной группы. Такие заместители могут встречаться на одном или более атомах углерода, которые включены или не включены в одну или более тройных связей. Более того, такие заместители включают все, предусмотренные для алкильных групп, как обсуждается выше, за исключением тех случаев, когда этого не позволяет стабильность. Например, предусмотрено замещение алкинильных групп одной или более алкильными, карбоциклическими, арильными, гетероциклическими или гетероарильными группами.

Термин «амид» в контексте данного документа относится к группе



где каждый R^{30} независимо представляет собой водород или гидрокарбильную группу, или два R^{30} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют гетероцикл, содержащий от 4 до 8 атомов в кольцевой структуре.

Термины «амин» и «амино» известны в данной области техники и относятся как к незамещенным, так и к замещенным аминам и их солям, например, фрагменту, который может быть представлен

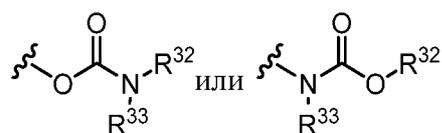


где каждый R^{31} независимо представляет собой водород или гидрокарбильную группу, или два R^{31} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют гетероцикл, содержащий от 4 до 8 атомов в кольцевой структуре. Термин «аминоалкил» в контексте данного документа относится к алкильной группе, замещенной аминогруппой.

Термин «аралкил» в контексте данного документа относится к алкильной группе, замещенной арильной группой.

Термин «арил» в контексте данного документа включает замещенные или незамещенные ароматические группы с одним кольцом, в которых каждый атом кольца представляет собой углерод. Предпочтительно кольцо представляет собой 5–7-членное кольцо, более предпочтительно 6-членное кольцо. Термин «арил» также включает полициклические кольцевые системы, имеющие два или более циклических кольца, в которых два или более атомов углерода являются общими для двух соседних колец, причем по меньшей мере одно из колец является ароматическим, например, другие циклические кольца могут быть циклоалкилами, циклоалкенилами, циклоалкинилами, арилами, гетероарилами и/или гетероциклами. Арильные группы включают бензол, нафталин, фенантрен, фенол, анилин и т. п.

Термин «карбамат» известен в данной области техники и относится к группе



где R^{32} и R^{33} независимо представляют собой водород или гидрокарбильную группу, такую как алкильная группа, или R^{32} и R^{33} вместе с промежуточным(ми) атомом(ами) образуют гетероцикл, содержащий от 4 до 8 атомов в кольцевой структуре.

Термины «карбоцикл» и «карбоциклический» в контексте данного документа относятся к насыщенному или ненасыщенному кольцу, в котором каждый атом кольца представляет собой углерод. Термин карбоцикл включает как ароматические карбоциклы, так и неароматические карбоциклы. Неароматические карбоциклы включают как циклоалкановые кольца, в которых все атомы углерода являются насыщенными, так и циклоалкеновые кольца, которые содержат по меньшей мере одну двойную связь.

Термин «карбоцикл» включает 5–7-членные моноциклические и 8–12-членные бициклические кольца. Каждое кольцо бициклического карбоцикла может быть выбрано из насыщенных, ненасыщенных и ароматических колец. Карбоцикл включает бициклические молекулы, в которых один, два, три или более атомов являются общими для двух колец. Термин «конденсированный карбоцикл» относится к бициклическому карбоциклу, в котором каждое из колец имеет два общих соседних атома с другим кольцом. Каждое кольцо конденсированного карбоцикла может быть выбрано из насыщенных, ненасыщенных и ароматических колец. В иллюстративном варианте осуществления ароматическое кольцо, например, фенил, может быть конденсировано с насыщенным или ненасыщенным кольцом, например, циклогексаном, циклопентаном или циклогексеном. Любая комбинация насыщенных, ненасыщенных и ароматических бициклических колец, если позволяет валентность, включена в определение карбоцикла. Типовые «карбоциклы» включают циклопентан, циклогексан, бицикло[2.2.1]гептан, 1,5-циклооктадиен, 1,2,3,4-тетрагидронафталин, бицикло[4.2.0]окт-3-ен, нафталин и адамантан. Типовые конденсированные карбоциклы включают декалин, нафталин, 1,2,3,4-тетрагидронафталин, бицикло[4.2.0]октан, 4,5,6,7-тетрагидро-1H-инден и бицикло[4.1.0]гепт-3-ен. «Карбоциклы» могут быть замещены в любом одной или более позициях, способных нести атом водорода.

«Циклоалкильная» группа представляет собой циклический углеводород, который является полностью насыщенным. «Циклоалкил» включает моноциклические и бициклические кольца. Как правило, моноциклическая циклоалкильная группа содержит от 3 до около 10 атомов углерода, чаще от 3 до 8 атомов углерода, если не указано иное. Второе кольцо бициклического циклоалкила может быть выбрано из насыщенных, ненасыщенных и ароматических колец. Циклоалкил включает бициклические молекулы, в которых один, два или три или более атомов являются общими для двух колец. Термин «конденсированный циклоалкил» относится к бициклическому циклоалкилу, в котором каждое из колец имеет два общих соседних атома с другим соседним кольцом. Второе кольцо конденсированного бициклического циклоалкила может быть выбрано из насыщенных, ненасыщенных и ароматических колец. «Циклоалкенильная» группа представляет собой циклический углеводород, содержащий одну или более двойных связей.

Термин «карбоциклилалкил» в контексте данного документа относится к алкильной

группе, замещенной карбоциклической группой.

Термин «С₃₋₄ циклоалкилметил» в контексте данного документа относится к метильной группе, замещенной карбоциклической группой, содержащей от 3 до 4 атомов углерода.

Термин «карбонат» известен в данной области техники и относится к группе -ОСО₂-R³⁴, где R³⁴ представляет собой гидрокарбильную группу.

Термин «карбокси», как используется в настоящем документе, относится к группе, представленной формулой -СО₂Н.

Термин «сложный эфир» в контексте данного документа относится к группе -С(О)OR³⁵, где R³⁵ представляет собой гидрокарбильную группу.

Термин «простой эфир» в контексте данного документа относится к гидрокарбильной группе, связанной через атом кислорода с другой гидрокарбильной группой. Соответственно, простой эфирный заместитель гидрокарбильной группы может представлять собой гидрокарбил-О-. Простые эфиры могут быть симметричными или несимметричными. Примеры простых эфиров включают, но не ограничиваются этим, гетероцикл-О-гетероцикл и арил-О-гетероцикл. Простые эфиры включают «алкоксиалкильные» группы, которые могут быть представлены общей формулой алкил-О-алкил.

Термины «галло» и «галоген» в контексте данного документа означают галоген и включают хлор, фтор, бром и йод.

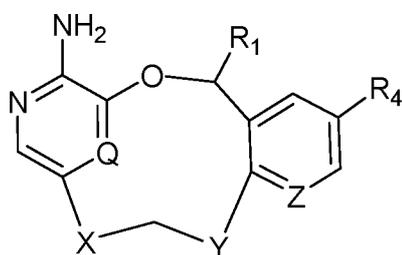
Термины «гетаралкил» и «гетероаралкил» в контексте данного документа относятся к алкильной группе, замещенной гетарильной группой.

Термин «гетероалкил» в контексте данного документа относится к насыщенной или ненасыщенной цепи из атомов углерода и по меньшей мере одного гетероатома, где никакие два гетероатома не являются соседними.

Термины «гетероарил» и «гетарил» включают замещенные или незамещенные ароматические однокольцевые структуры, предпочтительно, 5–7-членные кольца, более предпочтительно, 5–6-членные кольца, причем кольцевые структуры содержат по меньшей мере один гетероатом, предпочтительно от одного до четырех гетероатомов, более предпочтительно один или два гетероатома. Термины «гетероарил» и «гетарил» также включают полициклические кольцевые системы, имеющие два или более циклических кольца, в которых два или более атомов углерода являются общими для двух соседних

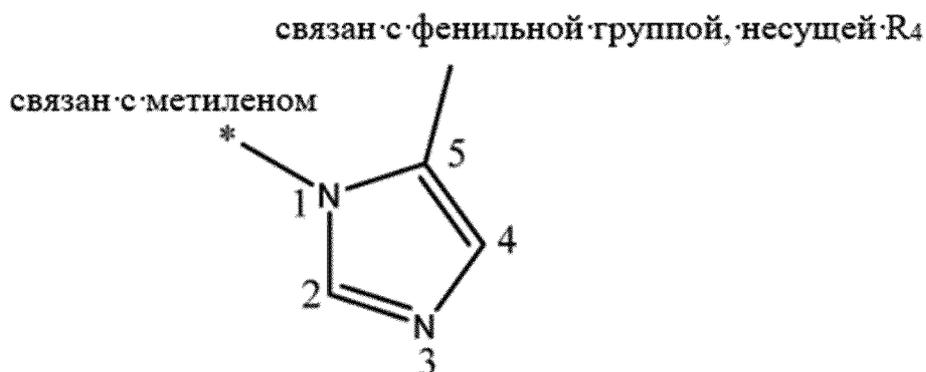
колец, причем по меньшей мере одно из колец является гетероароматическим, например, другие циклические кольца могут быть циклоалкилами, циклоалкенилами, циклоалкинилами, арилами, гетероарилами и/или гетероциклами. Гетероарильные группы включают, например, пиррол, фуран, тиофен, имидазол, оксазол, тиазол, пиразол, пиридин, пиразин, пиридазин и пиримидин и т. п.

Отметка в виде звездочки (*) на гетероарильном кольцевом фрагменте, соответствующем X или Y в соединении формулы (I), обозначает кольцевой атом фрагмента, связанный с метиленовой группой между X и Y, как проиллюстрировано ниже:



Формула (I)

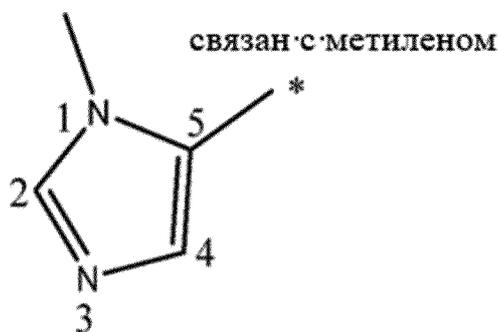
Например, «1*,5-замещенный имидазолилэн» в случае Y означает замещение:



Для обозначения позиций кольцевых атомов в тексте описания используются правила нумерации IUPAC для гетероарильных колец, как описано выше. В этом примере 1-позиция имидазолилэна связана с метиленовой группой, поэтому она обозначена звездочкой. Обозначение звездочкой используется как в названиях, так и в структурах гетероарильных в случае X и Y. В данном случае для Y кольцевой атом в 5-позиции не отмечен, поскольку он связан с фенильной группой, несущей переменный R4.

В случае X типовым кольцом будет «1,5*-замещенный имидазолилэн», как показано ниже.

связан с ароматическим кольцевым подшипником Q



Кольцевой атом, связанный с метиленовой группой (5-позиция в этом примере) обозначен звездочкой как в названиях, так и в структурах кольцевых X гетероариленов. Кольцевой атом, связанный с ароматическим кольцом, несущим Q, не отмечен.

Термин «гетероатом» в контексте данного документа означает атом любого элемента, отличного от углерода или водорода. Предпочтительными гетероатомами являются азот, кислород и сера.

Термины «гетероциклил», «гетероцикл» и «гетероциклический» относятся к замещенным или незамещенным неароматическим кольцевым структурам, предпочтительно 3–10-членным кольцам, более предпочтительно от 3–7-членным кольцам, чьи кольцевые структуры содержат по меньшей мере один гетероатом, предпочтительно от одного до четырех гетероатомов, более предпочтительно один или два гетероатома. Термины «гетероциклил» и «гетероциклический» также включают полициклические кольцевые системы, имеющие два или более циклических кольца, в которых два или более атомов углерода являются общими для двух соседних колец, причем по меньшей мере одно из колец является гетероциклическим, например, другие циклические кольца могут быть циклоалкилами, циклоалкенилами, циклоалкинилами, арилами, гетероарилами и/или гетероциклилами. Гетероциклильные группы включают, например, пиперидин, пиперазин, пирролидин, морфолин, лактоны, лактамы и т. п.

Термин «гетероциклилалкил» в контексте данного документа относится к алкильной группе, замещенной гетероциклической группой.

Термин «гидрокарбил» в контексте данного документа относится к группе, которая связана через атом углерода, который не имеет заместителя =O или =S, и, как правило, имеет по меньшей мере одну углерод-водородную связь и преимущественно углеродную основную цепь, но может необязательно содержать гетероатомы. Таким образом, группы,

подобные метилу, этоксиэтилу, 2-пиридилу и трифторметилу, считаются гидрокарбильными в целях этой заявки, но заместители, такие как ацетил (который имеет =O заместитель на связывающем атоме углерода) и этокси (который присоединен через атом кислорода, но не атом углерода), — нет. Гидрокарбильные группы включают, но не ограничиваются этим, арил, гетероарил, карбоцикл, гетероциклил, алкил, алкенил, алкинил и их комбинации.

Термин «гидроксиалкил» в контексте данного документа относится к алкильной группе, замещенной гидроксигруппой.

Подразумевается, что термин «низший» при использовании в сочетании с химическим фрагментом, таким как ацил, ацилокси, алкил, алкенил, алкинил или алкокси, означает, включает группы, в которых присутствует десять или меньше неводородных атомов в заместителе, предпочтительно шесть или меньше. «Низший алкил», например, относится к алкильной группе, которая содержит десять или менее атомов углерода, предпочтительно шесть или менее. В некоторых вариантах осуществления заместители ацил, ацилокси, алкил, алкенил, алкинил, или алкокси по определению в данном документе представляют собой, соответственно, низший ацил, низший ацилокси, низший алкил, низший алкенил, низший алкинил или низший алкокси, независимо от того, присутствуют ли они отдельно или в комбинации с другими заместителями, такими как, опять же, гидроксиалкил и аралкил (в этом случае, например, атомы в арильной группе не учитываются при подсчете атомов углерода в алкильном заместителе).

Термины «полициклил», «полицикл» и «полициклический» относятся к двум или более кольцам (например, циклоалкилы, циклоалкенилы, циклоалкинилы, арилы, гетероарилы и/или гетероциклилы), в которых два или более атомов являются общими для двух соседних колец, например, кольца представляют собой «конденсированные кольца». Каждое из колец полицикла может быть замещено или незамещено. В некоторых вариантах осуществления каждое кольцо полицикла содержит от 3 до 10 атомов в кольце, предпочтительно от 5 до 7.

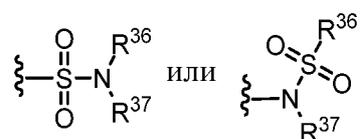
Термин «силлил» относится к кремниевому фрагменту с тремя присоединенными к нему гидрокарбильными группами.

Термин «замещенный» относится к фрагментам, имеющим заместители, заменяющие водород на одном или более атомах углерода основной цепи. Понятно, что «замещение» или «замещенный» включает в себя неявное условие, что такое замещение

соответствует допустимой валентности замещенного атома и заместителя, и что замещение приводит к стабильному соединению, например, которое самопроизвольно не подвергается трансформации, такой как перегруппировка, циклизация, элиминирование и т. д. Как используется в настоящем документе, термин «замещенный» предполагает включение всех допустимых заместителей органических соединений. В широком аспекте допустимые заместители включают ациклические и циклические, разветвленные и неразветвленные, карбоциклические и гетероциклические, ароматические и неароматические заместители органических соединений. Допустимых заместителей может быть один или более и они могут быть одинаковыми или разными соединения для соответствующих органических соединений. В целях этого изобретения гетероатомы, такие как азот, могут иметь водородные заместители и/или любые допустимые заместители органических соединений, описанных в данном документе, которые удовлетворяют валентности гетероатомов. Заместители могут включать любые заместители, описанные в данном документе, например, галоген, гидроксил, карбонил (такой как карбоксил, алкоксикарбонил, формил или ацил), тиокарбонил (такой как тиоэфир, тиоацетат или тиоформиат), алкокси, фосфорил, фосфат, фосфонат, фосфинат, аминок, амидо, амидин, имин, циано, нитро, азидо, сульфгидрил, алкилтио, сульфат, сульфонат, сульфоамид, сульфонамидо, сульфонил, гетероциклил, аралкил или ароматический или гетероароматический фрагмент. Специалистам в данной области техники понятно, что заместители сами по себе могут быть замещены, если это целесообразно. Если специально не указано, что они являются «незамещенными», отсылки к химическим фрагментам в данном документе следует понимать как включающие замещенные варианты. Например, отсылка на «арильную» группу или «арильный» фрагмент неявно включает как замещенные, так и незамещенные варианты.

Термин «сульфат» известен в данной области техники и относится к группе $-\text{OSO}_3\text{H}$ или ее фармацевтически приемлемой соли.

Термин «сульфонамид» известен в данной области техники и относится к группе, представленной общими формулами



где R^{36} и R^{37} независимо представляют водород или гидрокарбил, такой как алкил, или R^{36}

и R³⁷ вместе с промежуточным(и) атомом(ами) образуют гетероцикл, содержащий от 4 до 8 атомов в кольцевой структуре.

Термин «сульфоксид» известен в данной области техники и относится к группе -S(O)-R³⁸, где R³⁸ представляет собой гидрокарбил.

Термин «сульфонат» известен в данной области техники и относится к группе SO₃H или ее фармацевтически приемлемой соли.

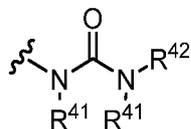
Термин «сульфон» известен в данной области техники и относится к группе -S(O)₂-R³⁹, где R³⁹ представляет собой гидрокарбил.

Термин «тиоалкил» в контексте данного документа относится к алкильной группе, замещенной тиольной группой.

В контексте данного документа термин «сложный тиоэфир» относится к группе -C(O)SR⁴⁰ или -SC(O)R⁴⁰, где R⁴⁰ представляет собой гидрокарбил.

Термин «сложный тиоэфир» в контексте данного документа эквивалентен простому эфиру, в котором кислород заменен серой.

Термин «мочевина» известен в данной области техники и может быть представлен общей формулой



где R⁴¹ и R⁴² независимо представляют собой водород или гидрокарбил, такой как алкил, или R⁴¹ в каждом случае вместе с R⁴² и промежуточным(и) атомом(ами) образует гетероцикл, содержащий от 4 до 8 атомов в кольцевой структуре.

Термин «защитная группа» относится к группе атомов, которые при присоединении к реакционноспособной функциональной группе в молекуле маскируют, снижают или предотвращают реакционную способность функциональной группы. Как правило, защитную группу можно при необходимости избирательно удалять в ходе синтеза. Примеры защитных групп можно найти в Greene and Wuts, *Protective Groups in Organic Chemistry*, 3rd Ed., 1999, John Wiley & Sons, NY and Harrison et al., *Compendium of Synthetic Organic Methods*, Vols. 1-8, 1971-1996, John Wiley & Sons, NY. Репрезентативные азотзащитные группы включают, но не ограничиваются этим, формил, ацетил, трифторацетил, бензил, бензилоксикарбонил («CBZ»), трет-бутоксикарбонил («Boc»), триметилсилил («TMS»), 2-триметилсилилэтансульфонил («TES»), тритильные и

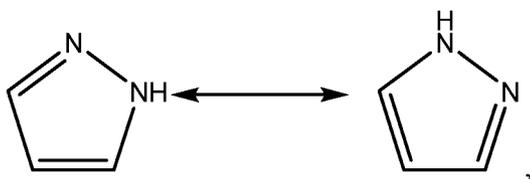
замещенные тритильные группы, аллилоксикарбонил, 9-фторенилметилоксикарбонил («FMOC»), нитро-вератрилоксикарбонил («NVOC») и т. п. Репрезентативные гидроксильные защитные группы включают, но не ограничиваются этим, группы, в которых гидроксильная группа ацилирована (этерифицирована) или алкилирована, такие как бензиловый и тритиловый эфиры, а также алкиловые эфиры, тетрагидропираниловые эфиры, триалкилсилиловые эфиры (например, группы TMS или TIPS), эфиры гликолей, такие как производные этиленгликоля и пропиленгликоля, и аллиловые эфиры.

В некоторых вариантах осуществления соединения по изобретению могут быть рацемическими. В некоторых вариантах осуществления соединения по изобретению могут быть обогащены одним энантиомером. Например, соединение по изобретению может иметь э. и. более чем около 30 % э. и., около 40 % э. и., около 50 % э. и., около 60 % э. и., около 70 % э. и., около 80 % э. и., около 90 % э. и. или даже около 95 % э. и. или более. В некоторых вариантах осуществления соединения по изобретению могут иметь более одного стереоцентра. В некоторых таких вариантах осуществления соединения по изобретению могут быть обогащены одним или более диастереомерами. Например, соединение по изобретению может иметь более чем около 30 % д. и., около 40 % д. и., около 50 % д. и., около 60 % д. и., около 70 % д. и., около 80 % д. и., около 90 % д. и. или даже около 95 % или больший д. и.

В некоторых вариантах осуществления терапевтический препарат может быть обогащен для получения преимущественно одного энантиомера соединения (например, формулы (I)). Обогащенная энантиомерами смесь может содержать, например, по меньшей мере около 60 мольных процентов одного энантиомера или, более предпочтительно, по меньшей мере около 75, около 90, около 95 или даже около 99 мольных процентов. В некоторых вариантах осуществления соединения, обогащенное одним энантиомером, практически не содержит другой энантиомер, причем «практически не содержит» означает, что рассматриваемое вещество составляет менее чем около 10 %, или менее чем около 5 %, или менее чем около 4 %, или менее чем около 3 %, или менее чем около 2 %, или менее чем около 1 % по сравнению с количеством другого энантиомера, например, в композиции или смеси соединений. Например, если композиция или смесь соединений содержит около 98 граммов первого энантиомера и около 2 грамм второго энантиомера, можно сказать, что они содержат около 98 мольных процентов первого энантиомера и только около 2 % второго энантиомера.

В некоторых вариантах осуществления терапевтический препарат может быть обогащен для получения преимущественно одного диастереомера соединения (например, формулы (I)). Обогащенная диастереомерами смесь может содержать, например, по меньшей мере около 60 мольных процентов одного диастереомера или, более предпочтительно, по меньшей мере около 75, около 90, около 95 или даже около 99 мольных процентов.

В некоторых вариантах осуществления фрагмент в соединении существует в виде смеси таутомеров. «Таутомер» представляет собой структурный изомер фрагмента или соединения, который легко подвергается взаимопревращению с другим структурным изомером. Например, кольцо пиразола имеет два таутомера:



которые отличаются положениями пи-связей и атома водорода. Если явно не указано иное, изображение одного таутомера фрагмента или соединения охватывает все возможные таутомеры.

Термин «субъект», которому предполагается осуществлять введение, включает, но не ограничивается этим, человека (т. е. мужчину или женщину любой возрастной группы, например, педиатрического субъекта (например, младенца, ребенка, подростка) или взрослого субъекта (например, молодого взрослого, взрослого среднего возраста или пожилого взрослого)) и/или других приматов (например, яванских макаков, макаков-резус); млекопитающих, включая коммерчески значимых млекопитающих, таких как крупный рогатый скот, свиньи, лошади, овцы, козы, кошки и/или собаки; и/или птиц, включая коммерчески значимых птиц, таких как куры, утки, гуси, перепела и/или индейки. Предпочтительными субъектами являются люди.

В контексте данного документа терапевтический препарат, который «предотвращает» расстройство или патологическое состояние, относится к соединению, которое в статистической выборке уменьшает возникновение расстройства или патологического состояния в обработанном образце по сравнению с необработанным контрольным образцом, или задерживает начало или уменьшает тяжесть одного или более симптомов расстройства или патологического состояния по сравнению с необработанным

контрольным образцом. Эти эффекты также называются «профилактическими» эффектами. Таким образом, в контексте данного документа и если не указано иное, термины «предотвращение» и «предотвращать» относятся к подходу получения благоприятных или желательных результатов, включая, но не ограничиваясь этим, профилактическую пользу. Для профилактической пользы терапевтическое средство можно вводить пациенту с риском развития конкретного заболевания или пациенту, сообщающему об одном или более физиологических симптомах заболевания, даже если не был поставлен диагноз этого заболевания. В одном варианте осуществления терапевтическое средство вводят до клинического проявления нежелательного состояния (например, заболевания или другого нежелательного состояния субъекта) для профилактической пользы (например, оно защищает субъекта от развития нежелательного состояния).

В контексте данного документа и если не указано иное, термины «лечение» и «лечить» относятся к терапевтическим или паллиативным мерам. Благоприятные или желаемые клинические результаты включают, но не ограничиваются этим, облегчение, полное или частичное, симптомов, связанных с заболеванием, или расстройством, или патологическим состоянием, уменьшение степени заболевания, стабилизацию (т. е. отсутствие ухудшения) состояния заболевания, задержку или замедление прогрессирования заболевания, улучшение или временное смягчение болезненного состояния (например, одного или более симптомов заболевания) и ремиссию (частичную или полную), выявляемые или невыявляемые. «Лечение» также может означать продление выживаемости по сравнению с ожидаемой выживаемостью при отсутствии лечения. В одном варианте осуществления «лечение» включает введение терапевтического средства после проявления нежелательного состояния (т. е. оно предназначено для уменьшения, облегчения или стабилизации существующего нежелательного состояния или его побочных эффектов).

Подразумевается, что термин «пролекарство» предназначен охватывать соединения, которые в физиологических условиях преобразуются в терапевтически активные агенты по настоящему изобретению (например, соединение формулы (I)). Общепринятый способ получения пролекарства заключается во включении одного или более выбранных фрагментов, которые гидролизуются в физиологических условиях, высвобождая необходимую молекулу. В других вариантах осуществления пролекарство преобразуется в

результате ферментативной активности в организме субъекта. Например, сложные эфиры или карбонаты (например, сложные эфиры или карбонаты спиртов или карбоновых кислот) являются предпочтительными пролекарствами по настоящему изобретению. В некоторых вариантах осуществления некоторые или все соединения формулы (I) в составе, представленном выше, могут быть заменены соответствующим подходящим пролекарством, например, когда гидроксил в родительском соединении представлен в виде сложного эфира, или карбоната, или карбоновой кислоты.

«Эффективное количество» в контексте данного документа относится к количеству, которое является достаточным для достижения необходимого биологического эффекта. «Терапевтически эффективное количество» в контексте данного документа относится к количеству, которое является достаточным для достижения необходимого терапевтического эффекта. Например, терапевтически эффективное количество может относиться к количеству, которое является достаточным для исправления по меньшей мере одного признака или симптома рака.

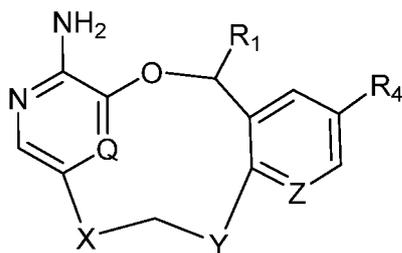
«Ответ» на способ лечения может включать, помимо прочего, уменьшение количества или ослабление негативных симптомов, уменьшение прогрессирования заболевания или его симптомов, повышение количества благоприятных симптомов или клинических результатов, уменьшение количества побочных эффектов, стабилизацию заболевания, частичное или полное излечение заболевания.

В контексте данного документа и если не указано иное, термин «рецидивный» относится к расстройству, заболеванию или патологическому состоянию, которое демонстрировало ответ на предыдущее лечение (например, с достижением полного ответа), а затем прогрессировало. Предыдущее лечение может включать одну или более линий терапии.

В контексте данного документа и если не указано иное, термин «рефрактерный» относится к расстройству, заболеванию или патологическому состоянию, которое не демонстрировало ответ на предыдущее лечение, которое могло включать одну или более линий терапии.

Соединения

В одном аспекте в данном документе предложено соединение формулы (I) или его энантиомер, смесь энантиомеров или таутомер, или его фармацевтически приемлемая соль:



(I)

где

Q представляет собой CH или N;

Z представляет собой CR₅ или N;

X представляет собой 5-членный гетероарилен, содержащий 1–3 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы; причем 5-членный гетероарилен замещен 0, 1 или 2 R₂;

Y представляет собой 5- или 6-членный гетероарилен, содержащий 1–3 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы; причем 5- или 6-членный гетероарилен замещен 0, 1 или 2 R₃;

в Y точка присоединения к метиленовой группе, связанной с X и Y, и точка присоединения к ароматическому кольцу, содержащему Z, находятся на соседних атомах, а атом альфа 5–6-членного гетероариленового кольца в точке присоединения к метиленовой группе и бета в точке присоединения к ароматическому кольцу, содержащему Z, представляет собой азот;

R₁ выбран из группы, состоящей из H, метила и гидроксиметила;

каждый R₂ независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена, CN, C₁₋₄ алкокси, C₁₋₄ алкила, галоген-C₁₋₄ алкила, C₃₋₄ циклоалкилметила, C₃₋₆ циклоалкила и C₃₋₆ гетероциклоалкила;

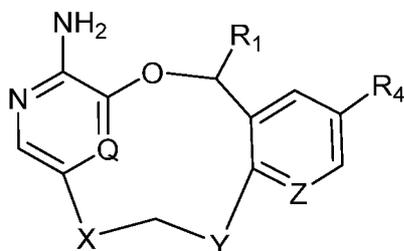
каждый R₃ независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена, CN, C₁₋₄ алкокси, галоген-C₁₋₄ алкила и C₁₋₄ алкила; и

каждый из R₄ и R₅ независимо представляет собой H или F;

при условии, что X не представляет собой 3*,4-замещенный пиразолилен, где *

указывает точку присоединения X или Y к метиленовой группе, связанной с X и Y;

В одном аспекте раскрыто соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль:



(I)

где

Q представляет собой CH или N;

Z представляет собой CR₅ или N;

X представляет собой 5-членный гетероарилен, содержащий 1–3 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы; причем 5-членный гетероарилен замещен 0, 1 или 2 R₂;

Y представляет собой гетероарилен, выбранный из группы, состоящей из 1,2*-замещенного имидазолилена, 4*,5-замещенного имидазолилена, 4*,5-замещенного 1,2,3-оксадиазолилена, 3*,4-замещенного 1,2,5-оксадиазолилена, 3*,4-замещенного 1,2-оксазолилена, 4*,5-замещенного 1,3-оксазолилена, 2*,3-замещенного пиразинилена, 1*,5-замещенного пиразолилена, 3*,4-замещенного пиразолилена, 3*,4-замещенного пиридазинилена, 2*,3-замещенного пиридинилена, 4*,5-замещенного пиримидинилена, 2*,3-замещенного пирролилена, 5*,6-замещенного 1,2,3,4-тетразинилена, 1*,5-замещенного 1,2,3,4-тетразолилена, 1,5*-замещенного 1,2,3,4-тетразолилена, 4*,5-замещенного 1,2,3-тиадиазолилена, 3*,4-замещенного 1,2,5-тиадиазолилена, 3*,4-замещенного 1,2-тиазолилена, 4*,5-замещенного 1,3-тиазолилена, 4*,5-замещенного 1,2,3-триазинилена, 5*,6-замещенного 1,2,4-триазинилена, 5,6*-замещенного 1,2,4-триазинилена, 1*,5-замещенного 1,2,3-триазолилена, 4*,5-замещенного 1,2,3-триазолилена, 1*,5-замещенного 1,2,4-триазолилена, 1,5*-замещенного 1,2,4-триазолилена и 3*,4-замещенного 1,2,4-триазолилена; причем гетероарилен замещен 0, 1 или 2 R₃;

* указывает точку присоединения X или Y к метиленовой группе, связанной с X и Y;

в Y атом альфа гетероариленового кольца в точке присоединения к метиленовой группе и бета в точке присоединения к ароматическому кольцу, содержащему Z, представляет собой азот;

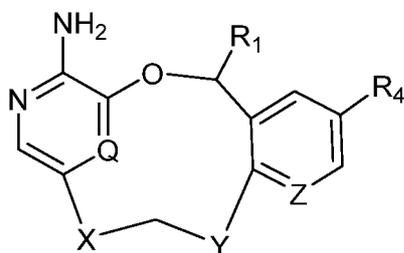
R₁ выбран из группы, состоящей из H, метила и гидроксиметила;

каждый R₂ независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена, CN, C₁₋₄ алкокси, C₁₋₄ алкила, галоген-C₁₋₄ алкила, C₃₋₄ циклоалкилметила, C₃₋₆ циклоалкила и C₃₋₆ гетероциклоалкила;

каждый R₃ независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена, CN, C₁₋₄ алкокси, галоген-C₁₋₄ алкила и C₁₋₄ алкила; и

каждый из R₄ и R₅ независимо представляет собой H или F.

В одном аспекте раскрыто соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль:



(I)

где

Q представляет собой CH или N;

Z представляет собой CR₅ или N;

X представляет собой 5-членный гетероарилен, содержащий 1–3 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы; причем 5-членный гетероарилен замещен 0, 1 или 2 R₂;

Y представляет собой гетероарилен, выбранный из группы, состоящей из 1,2*-замещенного имидазолилена, 4*,5-замещенного имидазолилена, 4,5*-замещенного

имидазолилена, 4*,5-замещенного 1,2,3-оксадиазолилена, 3*,4-замещенного 1,2,5-оксадиазолилена, 3*,4-замещенного 1,2-оксазолилена, 4*,5-замещенного 1,3-оксазолилена, 2*,3-замещенного пиразинилена, 1*,5-замещенного пиразолилена, 3*,4-замещенного пиразолилена, 3*,4-замещенного пиридазинилена, 2*,3-замещенного пиридинилена, 4*,5-замещенного пиримидинилена, 2*,3-замещенного пирролилена, 5*,6-замещенного 1,2,3,4-тетразинилена, 1*,5-замещенного 1,2,3,4-тетразолилена, 1,5*-замещенного 1,2,3,4-тетразолилена, 4*,5-замещенного 1,2,3-тиадиазолилена, 3*,4-замещенного 1,2,5-тиадиазолилена, 3*,4-замещенного 1,2-тиазолилена, 4*,5-замещенного 1,3-тиазолилена, 4*,5-замещенного 1,2,3-триазинилена, 5*,6-замещенного 1,2,4-триазинилена, 5,6*-замещенного 1,2,4-триазинилена, 1*,5-замещенного 1,2,3-триазолилена, 4*,5-замещенного 1,2,3-триазолилена, 1*,5-замещенного 1,2,4-триазолилена, 1,5*-замещенного 1,2,4-триазолилена и 3*,4-замещенного 1,2,4-триазолилена; причем гетероарилен замещен 0, 1 или 2 R₃;

* указывает точку присоединения X или Y к метиленовой группе, связанной с X и Y;

в Y атом альфа гетероариленового кольца в точке присоединения к метиленовой группе и бета в точке присоединения к ароматическому кольцу, содержащему Z, представляет собой азот;

R₁ выбран из группы, состоящей из H, метила и гидроксиметила;

каждый R₂ независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена, CN, C₁₋₄ алкокси, C₁₋₄ алкила, галоген-C₁₋₄ алкила, C₃₋₄ циклоалкилметила, C₃₋₆ циклоалкила и C₃₋₆ гетероциклоалкила;

каждый R₃ независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена, CN, C₁₋₄ алкокси, галоген-C₁₋₄ алкила и C₁₋₄ алкила; и

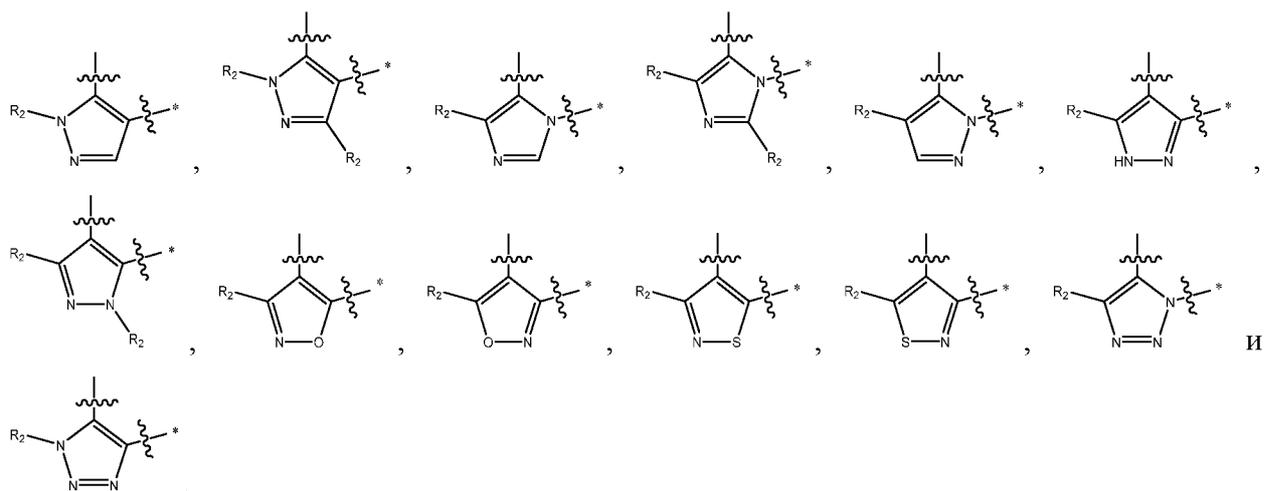
каждый из R₄ и R₅ независимо представляет собой H или F.

В некоторых вариантах осуществления X представляет собой 5-членный гетероарилен, выбранный из группы, состоящей из пиразолилена, изоксалилена, изотиазолилена, имидазолилена и триазолилена. В некоторых вариантах осуществления X представляет собой 5-членный гетероарилен, выбранный из группы, состоящей из пиразолилена и триазолилена. В определенных вариантах осуществления X представляет

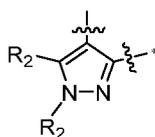
собой 5-членный гетероарилен, выбранный из группы, состоящей из 4*,5-замещенного пиразолилена, 4,5*-замещенного пиразолилена, 1*,5-замещенного пиразолилена, 4*,5-замещенного изоксалилена, 3*,4-замещенного изоксалилена, 3*,4-замещенного изотиазолилена, 4*,5-замещенного изотиазолилена, 4*,5-замещенного имидазолилена, 1*,5-замещенного имидазолилена, 1*,5-замещенного триазолилена и 4*,5-замещенного триазолилена.

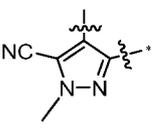
В некоторых вариантах осуществления X представляет собой 5-членный гетероарилен, выбранный из группы, состоящей из пиразолилена, изоксалилена, изотиазолилена, имидазолилена и триазолилена. В некоторых вариантах осуществления X представляет собой 5-членный гетероарилен, выбранный из группы, состоящей из пиразолилена и триазолилена. В определенных вариантах осуществления X представляет собой 5-членный гетероарилен, выбранный из группы, состоящей из 4*,5-замещенного пиразолилена, 4,5*-замещенного пиразолилена, 1*,5-замещенного пиразолилена, 4*,5-замещенного изоксалилена, 4,5*-замещенного изоксалилена, 3*,4-замещенного изоксалилена, 3*,4-замещенного изотиазолилена, 4*,5-замещенного изотиазолилена, 4,5*-изотиазолилена, 4*,5-замещенного имидазолилена, 1*,5-замещенного имидазолилена, 1*,5-замещенного триазолилена и 4*,5-замещенного триазолилена.

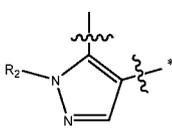
В определенных вариантах осуществления X представляет собой 5-членный гетероарилен, выбранный из группы, состоящей из:

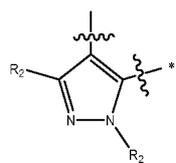


В одном варианте осуществления X представляет собой пиразолиленил. В одном варианте осуществления X не представляет собой 3*,4-замещенный пиразолиленил. В одном

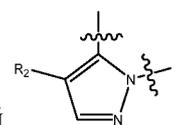
варианте осуществления X не представляет собой  . В одном варианте

осуществления X не представляет собой  . В другом варианте осуществления X представляет собой 3*,4-замещенный пиразолилен. В другом варианте осуществления X представляет собой 4*,5-замещенный пиразолилен. В другом варианте осуществления X представляет собой 4,5*-замещенный пиразолилен. В другом варианте осуществления X представляет собой 1*,5-замещенный пиразолилен. В одном варианте осуществления X

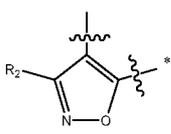
представляет собой  . В одном варианте осуществления X представляет собой

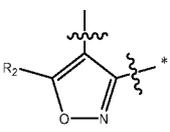


. В одном варианте осуществления X представляет собой

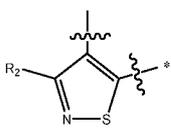


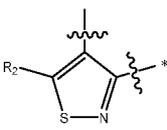
В одном варианте осуществления X представляет собой изоксалилен. В одном варианте осуществления X представляет собой 4*,5-замещенный изоксалилен. В одном варианте осуществления X представляет собой 4,5*-замещенный изоксалилен. В одном варианте осуществления X представляет собой 3*,4-замещенный изоксалилен. В одном

варианте осуществления X представляет собой  . В одном варианте

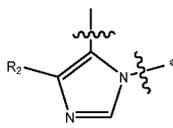
осуществления X представляет собой  .

В одном варианте осуществления X представляет собой изотиазолилен. В одном варианте осуществления X представляет собой 3*,4-замещенный изотиазолилен. В одном варианте осуществления X представляет собой 4*,5-замещенный изотиазолилен. В одном варианте осуществления X представляет собой 4,5*-замещенный изотиазолилен. В одном

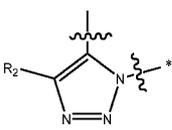
варианте осуществления X представляет собой  . В одном варианте

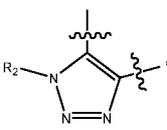
осуществления X представляет собой 

В одном варианте осуществления X представляет собой имидазолилен. В одном варианте осуществления X представляет собой 4*,5-замещенный имидазолилен. В одном варианте осуществления X представляет собой 1*,5-замещенный имидазолилен. В одном

варианте осуществления X представляет собой 

В одном варианте осуществления X представляет собой триазолилен. В одном варианте осуществления X представляет собой 1*,5-замещенный триазолилен. В одном варианте осуществления X представляет собой 4*,5-замещенный триазолилен. В одном

варианте осуществления X представляет собой  . В одном варианте

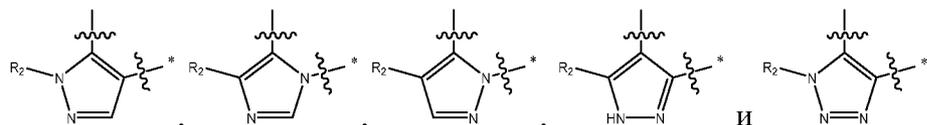
осуществления X представляет собой 

В одном варианте осуществления X замещен 0 R₂ (т. е. все открытые позиции на X представляют собой H). В одном варианте осуществления X замещен 1 R₂, который не представляет собой H. В одном варианте осуществления X замещен 2 R₂, которые не представляют собой H.

R₂ независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена, CN, C₁₋₄ алкокси, C₁₋₄ алкила, галоген-C₁₋₄ алкила, C₃₋₄ циклоалкилметила, C₃₋₆ циклоалкила и C₃₋₆ гетероциклоалкила. В одном варианте осуществления R₂ не представляет собой H. В одном варианте осуществления R₂ представляет собой C₁₋₄ алкил. В одном варианте осуществления R₂ представляет собой метил. В одном варианте осуществления R₂ представляет собой этил. В одном варианте осуществления R₂ представляет собой изопропил. В одном варианте осуществления R₂ представляет собой циклопропил. В одном варианте осуществления R₂ представляет собой циклобутил. В одном варианте осуществления R₂ представляет собой циклопропилметил. В одном варианте осуществления R₂ представляет собой -CHF₂. В одном варианте осуществления R₂ представляет собой -CH₂CHF₂. В одном варианте осуществления R₂ представляет собой галоген. В одном варианте осуществления R₂ представляет собой фтор. В одном варианте

осуществления R₂ представляет собой хлор. В одном варианте осуществления R₂ представляет собой CN. В одном варианте осуществления R₂ представляет собой метокси.

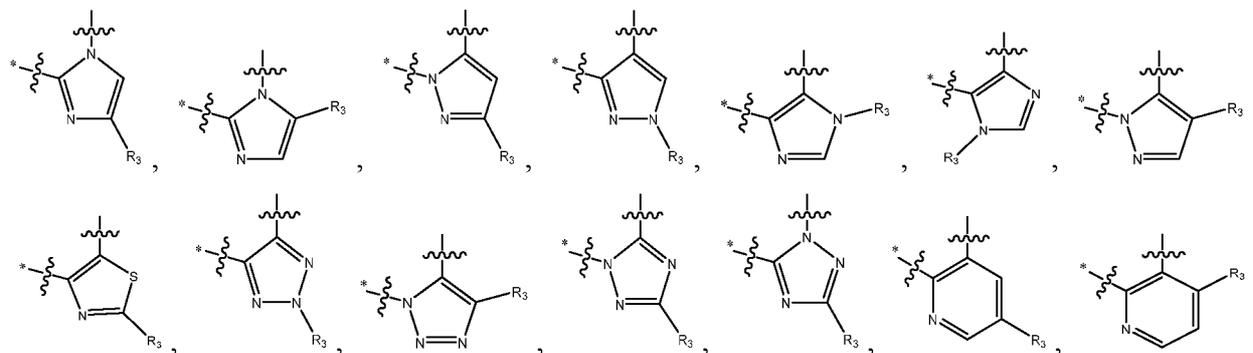
В определенных вариантах осуществления X представляет собой 5-членный гетероарилен, выбранный из группы, состоящей из:

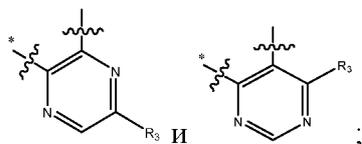


В некоторых вариантах осуществления Y представляет собой гетероарилен, выбранный из группы, состоящей из 1*,5-замещенного пиразолилена, 3*,4-замещенного пиразолилена, 1,2*-замещенного имидазолилена, 4*,5-замещенного имидазолилена, 1*,5-замещенного 1,2,3-триазолилена, 4*,5-замещенного 1,2,3-триазолилена, 1*,5-замещенного 1,2,4-триазолилена, 1,5*-замещенного 1,2,4-триазолилена, 4*,5-замещенного 1,3-триазолилена, 2*,3-замещенного пиридилилена, 4*,5-замещенного пиримидинилена и 2*,3-замещенного пиазинилена.

В некоторых вариантах осуществления Y представляет собой гетероарилен, выбранный из группы, состоящей из 1*,5-замещенного пиразолилена, 3*,4-замещенного пиразолилена, 1,2*-замещенного имидазолилена, 4*,5-замещенного имидазолилена, 4,5*-замещенного имидазолилена, 1*,5-замещенного 1,2,3-триазолилена, 4*,5-замещенного 1,2,3-триазолилена, 1*,5-замещенного 1,2,4-триазолилена, 1,5*-замещенного 1,2,4-триазолилена, 4*,5-замещенного 1,3-триазолилена, 2*,3-замещенного пиридилилена, 4*,5-замещенного пиримидинилена и 2*,3-замещенного пиазинилена.

В определенных вариантах осуществления Y представляет собой гетероарилен, выбранный из группы, состоящей из:

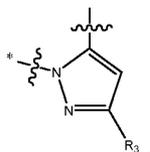




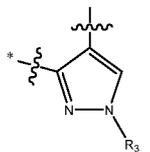
* указывает точку присоединения Y к метиленовой группе, связанной с X и Y; и

R₃ выбран из группы, состоящей из H, галогена, CN, C₁₋₄ алкокси, галоген-C₁₋₄ алкила и C₁₋₄ алкила.

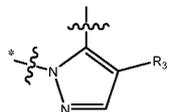
В одном варианте осуществления Y представляет собой 5-членный гетероарилен. В одном варианте осуществления Y представляет собой пиразолилэн. В одном варианте осуществления Y представляет собой 1*,5-замещенный пиразолилэн. В одном варианте осуществления Y представляет собой 3*,4-замещенный пиразолилэн. В одном варианте



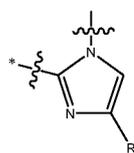
осуществления Y представляет собой



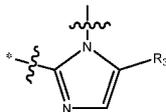
представляет собой



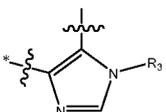
В одном варианте осуществления Y представляет собой имидазолилэн. В одном варианте осуществления Y представляет собой 1,2*-замещенный имидазолилэн. В одном варианте осуществления Y представляет собой 4*,5-замещенный имидазолилэн. В одном варианте осуществления Y представляет собой 4,5*-замещенный имидазолилэн. В одном



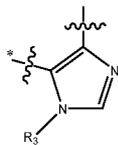
варианте осуществления Y представляет собой



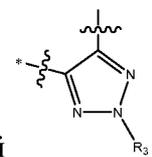
осуществления Y представляет собой



представляет собой

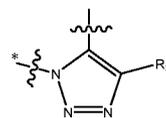


В одном варианте осуществления Y представляет собой триазиолилен. В одном варианте осуществления Y представляет собой 1*,5-замещенный 1,2,3-триазиолилен. В одном варианте осуществления Y представляет собой 4*,5-замещенный 1,2,3-триазиолилен. В одном варианте осуществления Y представляет собой 1*,5-замещенный 1,2,4-триазиолилен. В одном варианте осуществления Y представляет собой 1,5*-замещенный -

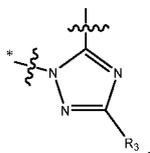


1,2,4-триазиолилен. В одном варианте осуществления Y представляет собой

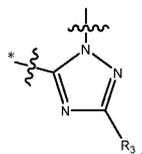
одном варианте осуществления Y представляет собой



осуществления Y представляет собой

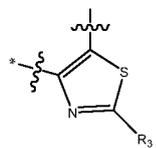


представляет собой



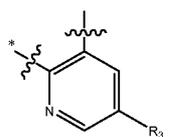
В одном варианте осуществления Y представляет собой тиазолилен. В одном варианте осуществления Y представляет собой 4*,5-замещенный -1,3-тиазиолилен. В одном

варианте осуществления Y представляет собой

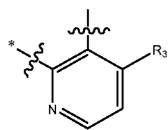


В одном варианте осуществления Y представляет собой 6-членный гетероариллен. В одном варианте осуществления Y представляет собой пиридиниллен. В одном варианте осуществления Y представляет собой 2*,3-замещенный пиридиниллен. В одном варианте

осуществления Y представляет собой

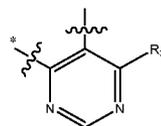


В одном варианте осуществления Y



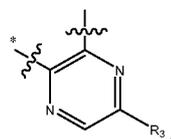
представляет собой

В одном варианте осуществления Y представляет собой пиримидинилен. В одном варианте осуществления Y представляет собой 4*,5-замещенный пиримидинилен. В одном



варианте осуществления Y представляет собой

В одном варианте осуществления Y представляет собой пиазинилен. В одном варианте осуществления Y представляет собой 2*,3-замещенный пиазинилен. В одном



варианте осуществления Y представляет собой

В одном варианте осуществления Y замещен 0 R₃ (т. е. все открытые позиции на Y представляют собой H). В одном варианте осуществления Y замещен 1 R₃, который не представляет собой H. В одном варианте осуществления Y замещен 2 R₃, которые не представляют собой H.

В одном варианте осуществления R₃ выбран из группы, состоящей из H, галогена, CN, C₁₋₄алкокси, галоген-C₁₋₄ алкила и C₁₋₄ алкила. В одном варианте осуществления R₃ не представляет собой H. В одном варианте осуществления R₃ представляет собой C₁₋₄ алкил. В одном варианте осуществления R₃ представляет собой метил. В одном варианте осуществления R₃ представляет собой этил. В одном варианте осуществления R₃ представляет собой галоген. В одном варианте осуществления R₃ представляет собой фтор. В одном варианте осуществления R₃ представляет собой хлор. В одном варианте осуществления R₃ представляет собой CN.

В одном варианте осуществления X представляет собой пиазолилэн, предложенный в данном документе (например, 4*,5-замещенный пиазолилэн, предложенный в данном документе), а Y представляет собой пиазолилэн, предложенный в данном документе. В другом варианте осуществления Y представляет собой имидазолилэн, предложенный в данном документе. В другом варианте осуществления Y представляет собой триазолилэн, предложенный в данном документе. В другом варианте осуществления Y представляет собой тиазолилэн, предложенный в данном документе. В

данном документе. В другом варианте осуществления Y представляет собой пиразинилен, предложенный в данном документе.

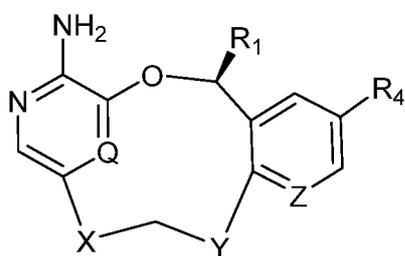
В одном варианте осуществления X представляет собой триазилилен, предложенный в данном документе, а Y представляет собой пиразолилен, предложенный в данном документе. В другом варианте осуществления Y представляет собой имидазолилен, предложенный в данном документе. В другом варианте осуществления Y представляет собой триазилилен, предложенный в данном документе. В другом варианте осуществления Y представляет собой тиазолилен, предложенный в данном документе. В другом варианте осуществления Y представляет собой пиридилинен, предложенный в данном документе. В другом варианте осуществления Y представляет собой пиримидинилен, предложенный в данном документе. В другом варианте осуществления Y представляет собой пиразинилен, предложенный в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления Q представляет собой СН. В других вариантах осуществления Q представляет собой N.

В некоторых вариантах осуществления Z представляет собой CR₅. В конкретных вариантах осуществления R₅ представляет собой H. В конкретных вариантах осуществления R₅ представляет собой F. В других вариантах осуществления Z представляет собой N.

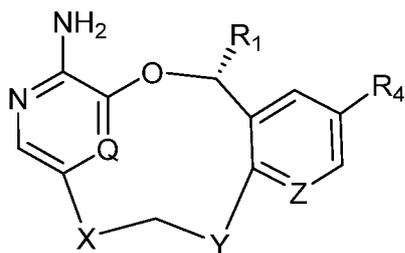
В некоторых вариантах осуществления R₄ представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления R₄ представляет собой F.

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) имеет структуру (I-A):



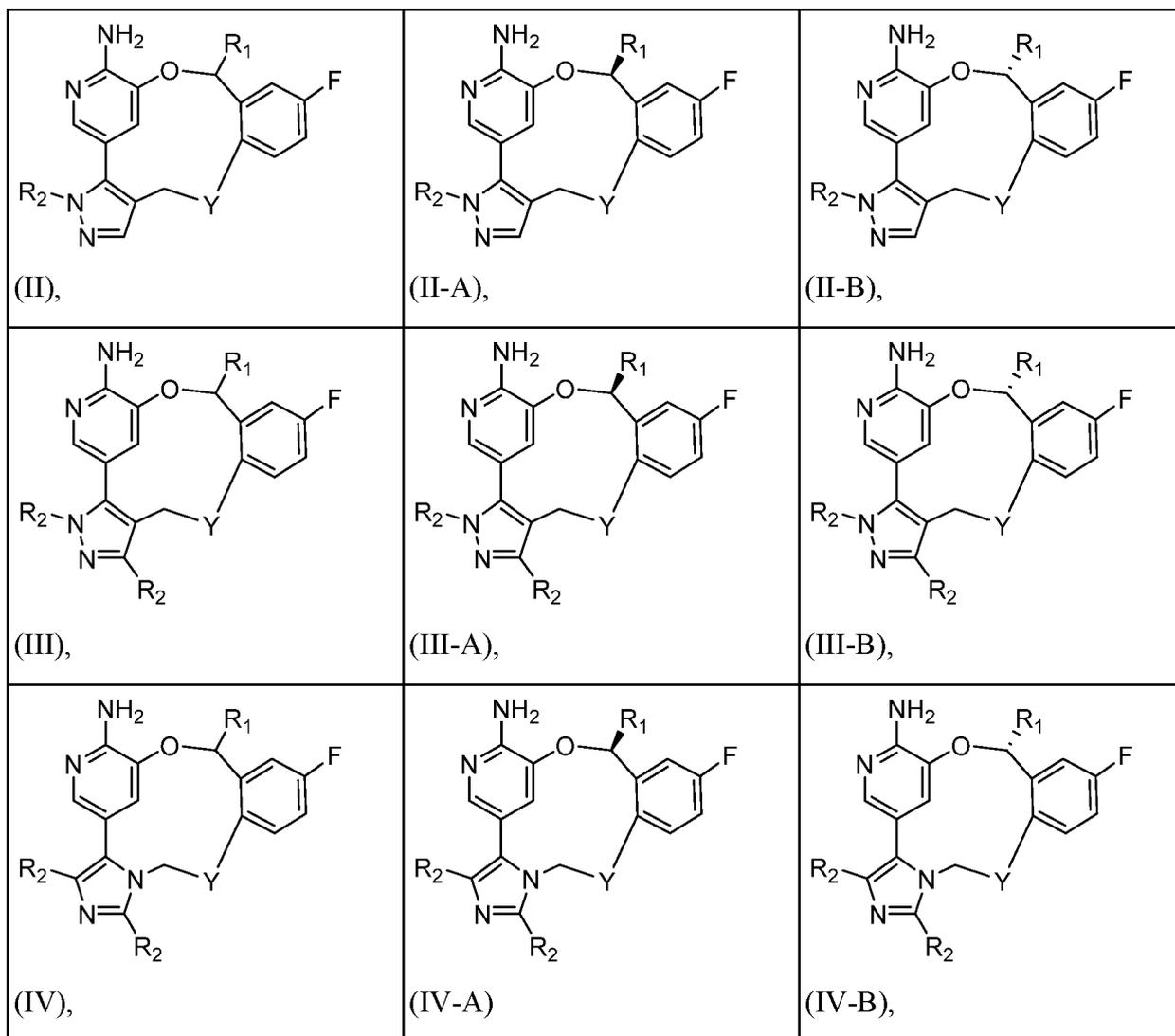
(I-A).

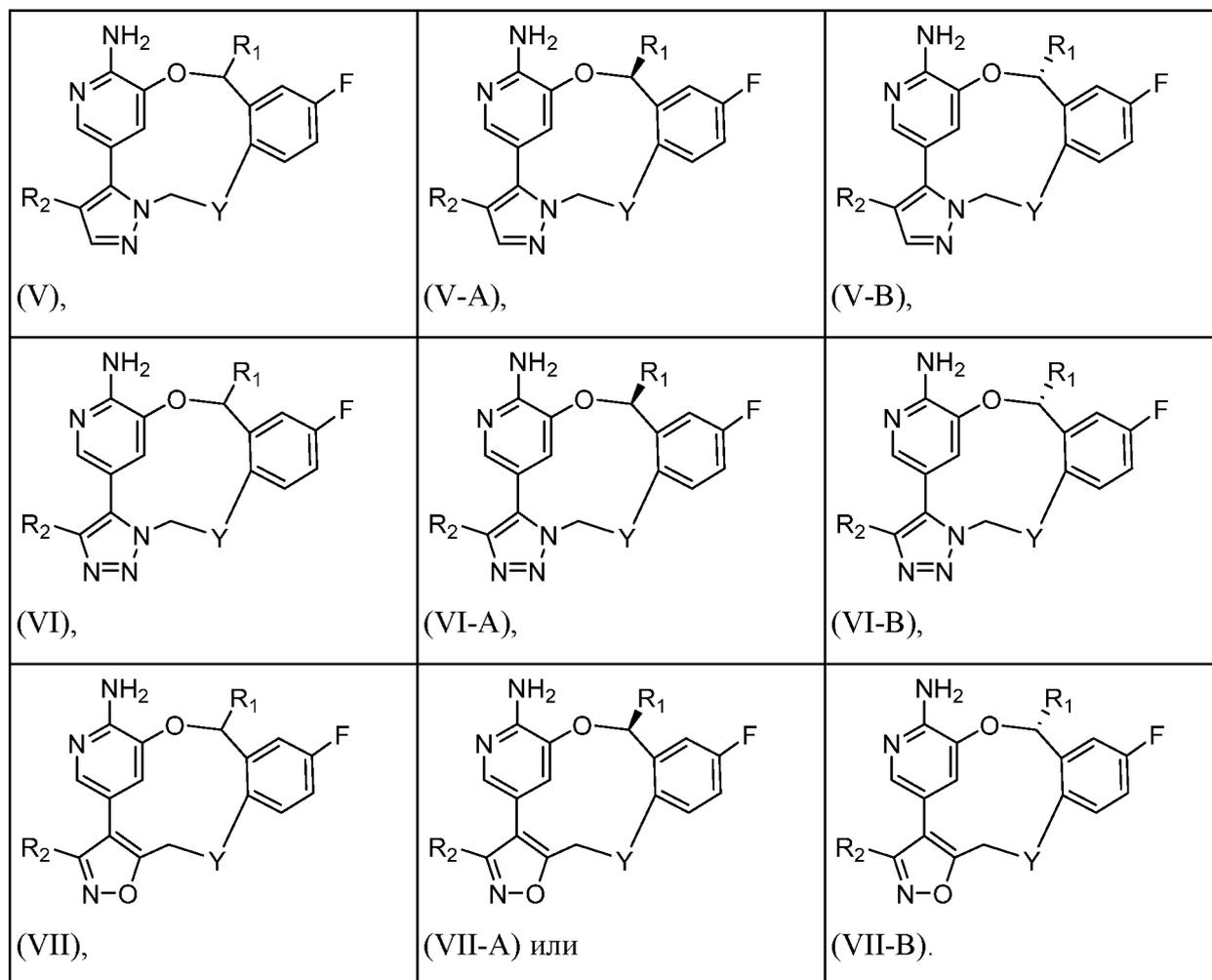
В других вариантах осуществления соединение формулы (I) имеет структуру (I-B):



(I-B).

В одном аспекте соединение представляет собой соединение любой из следующих формул или его энантиомер, смесь энантиомеров или таутомер, или его фармацевтически приемлемую соль:

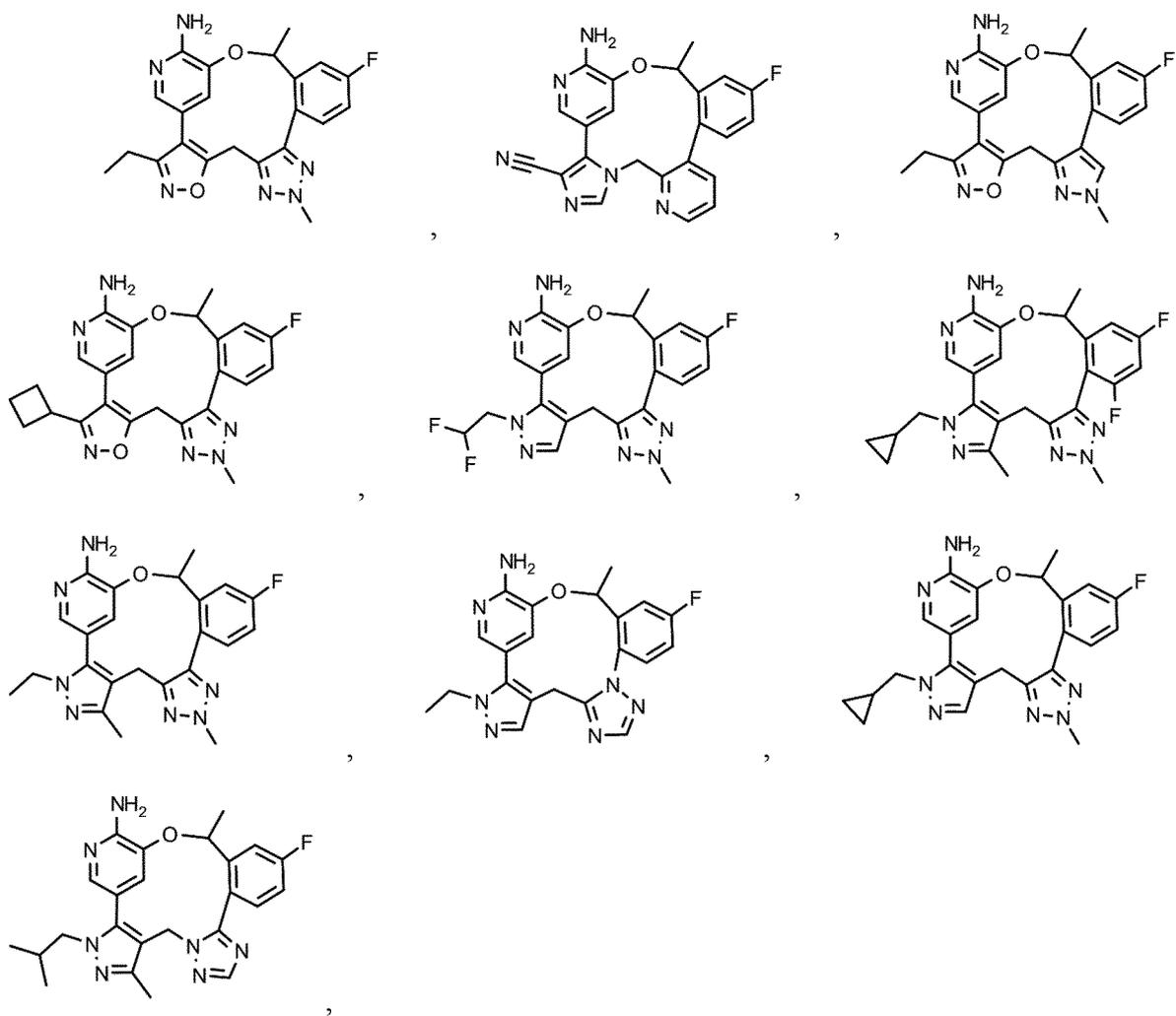




В некоторых вариантах осуществления каждый R₂ независимо выбран из группы, состоящей из H, CN, метила, этила, изобутила, метокси, хлора, трифторметила, циклопропила, циклопропилметила, 2-фторэтила, дифторэтила, 2,2-дифторэтила, циклобутила и оксетанила.

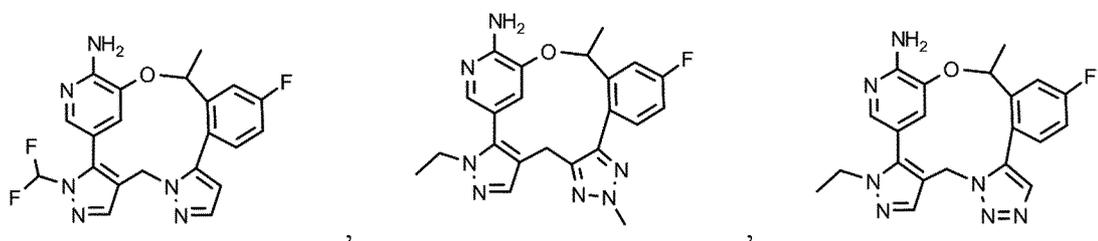
В некоторых вариантах осуществления R₃ выбран из группы, состоящей из H, фтора, хлора, CN, метила и этила.

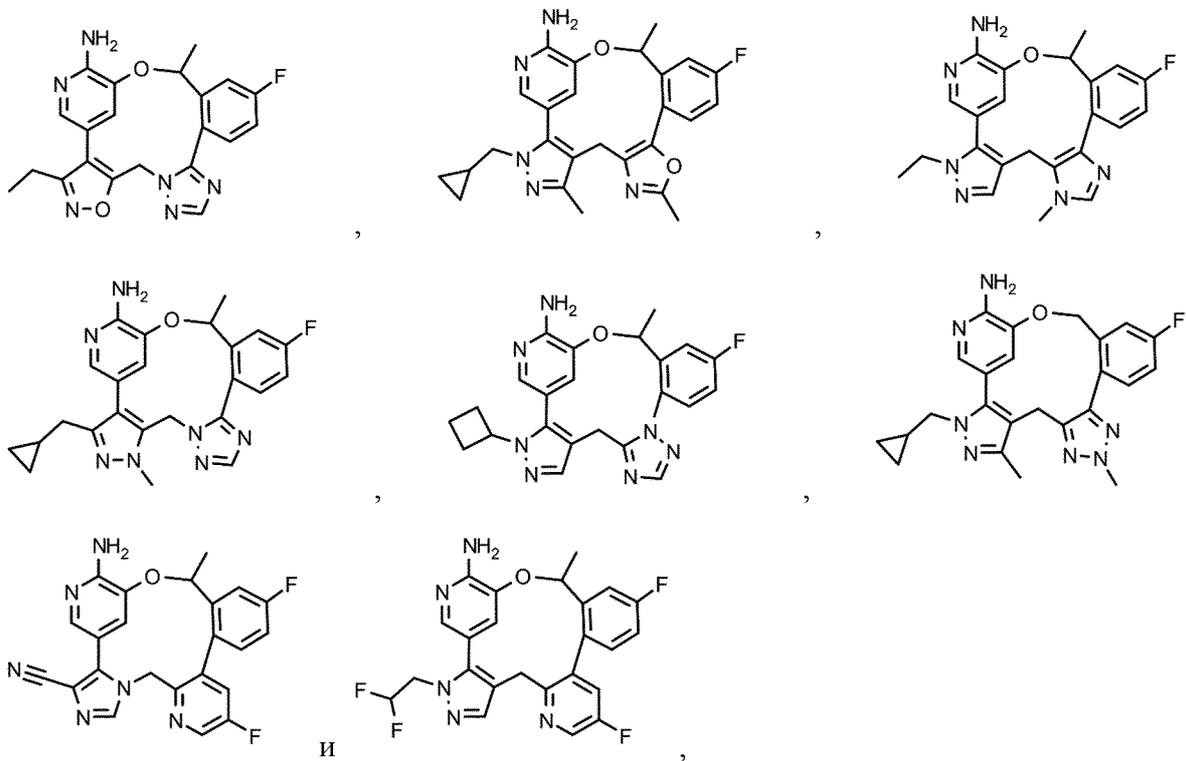
В определенных вариантах осуществления соединение выбрано из группы, состоящей из:



или их энантиомер, смесь энантиомеров или таутомер, или их фармацевтически приемлемую соль.

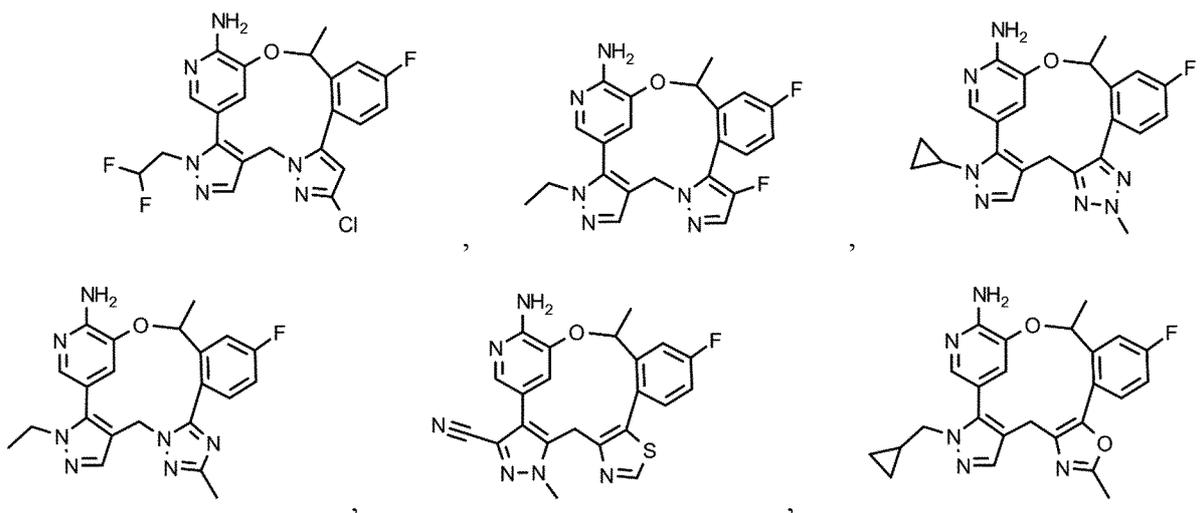
В определенных вариантах осуществления соединение выбрано из группы, состоящей из:

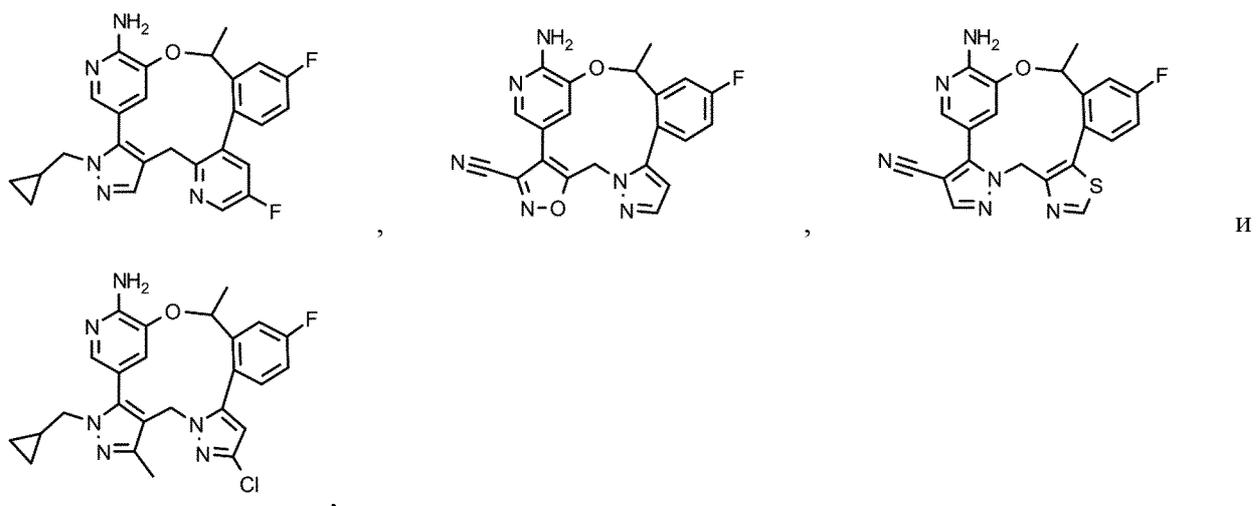




или их энантиомер, смесь энантиомеров или таутомер, или их фармацевтически приемлемую соль.

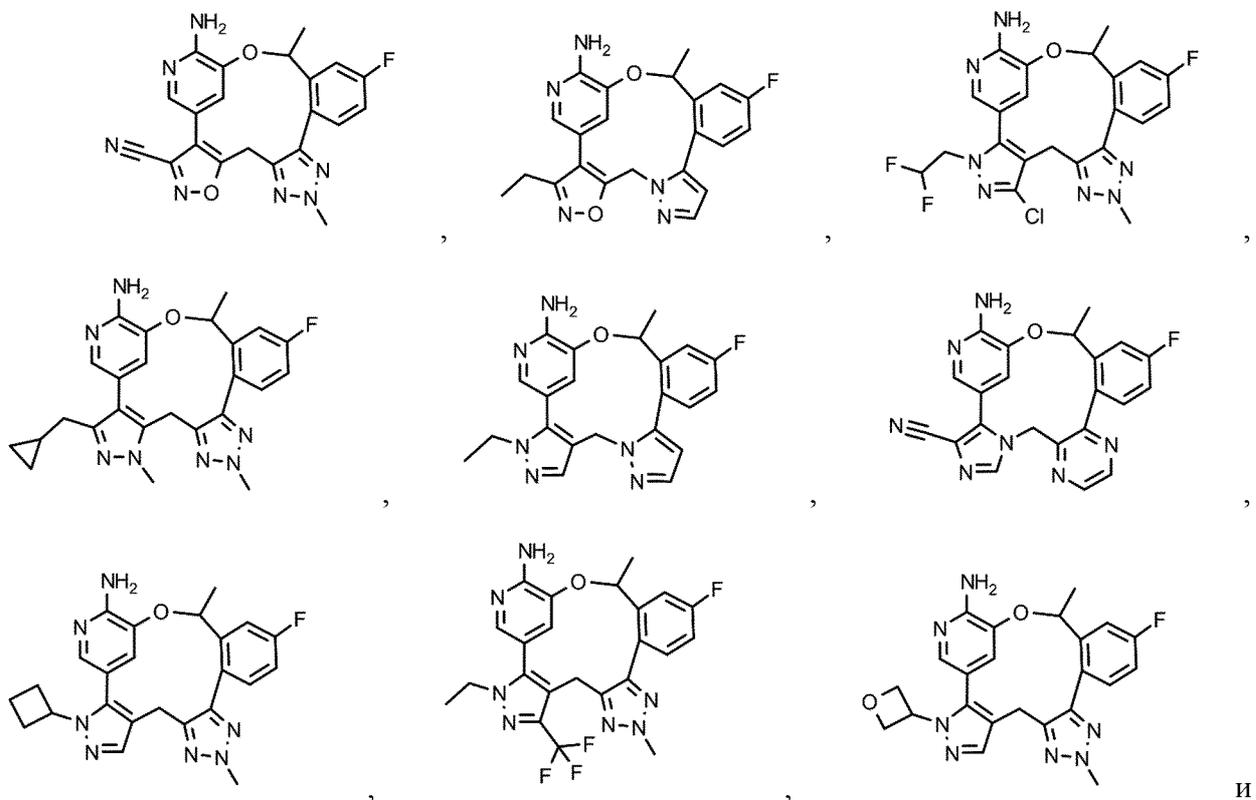
В определенных вариантах осуществления соединение выбрано из группы, состоящей из:

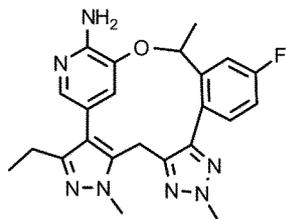




или их энантиомер, смесь энантиомеров или таутомер, или их фармацевтически приемлемую соль.

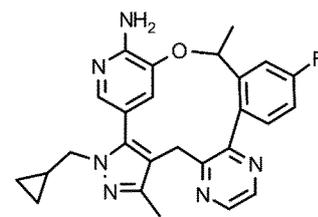
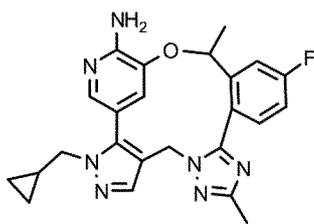
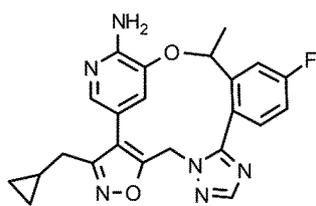
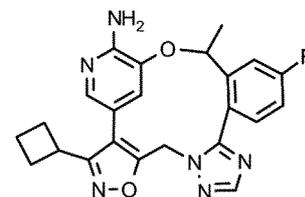
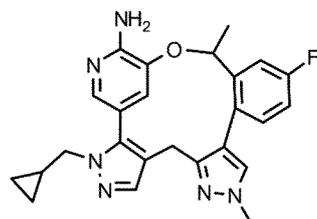
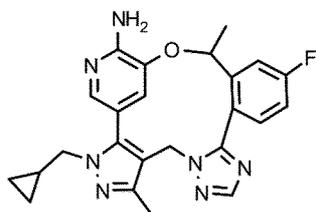
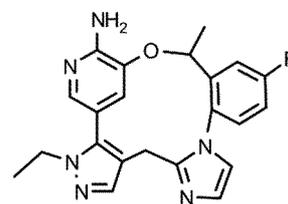
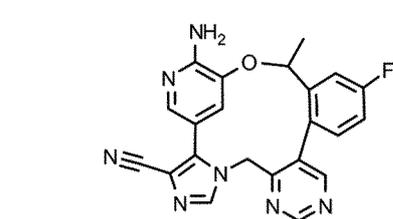
В определенных вариантах осуществления соединение выбрано из группы, состоящей из:



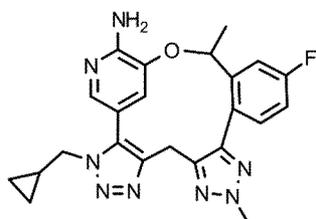


или их энантиомер, смесь энантиомеров или таутомер, или их фармацевтически приемлемую соль.

В определенных вариантах осуществления соединение выбрано из группы, состоящей из:

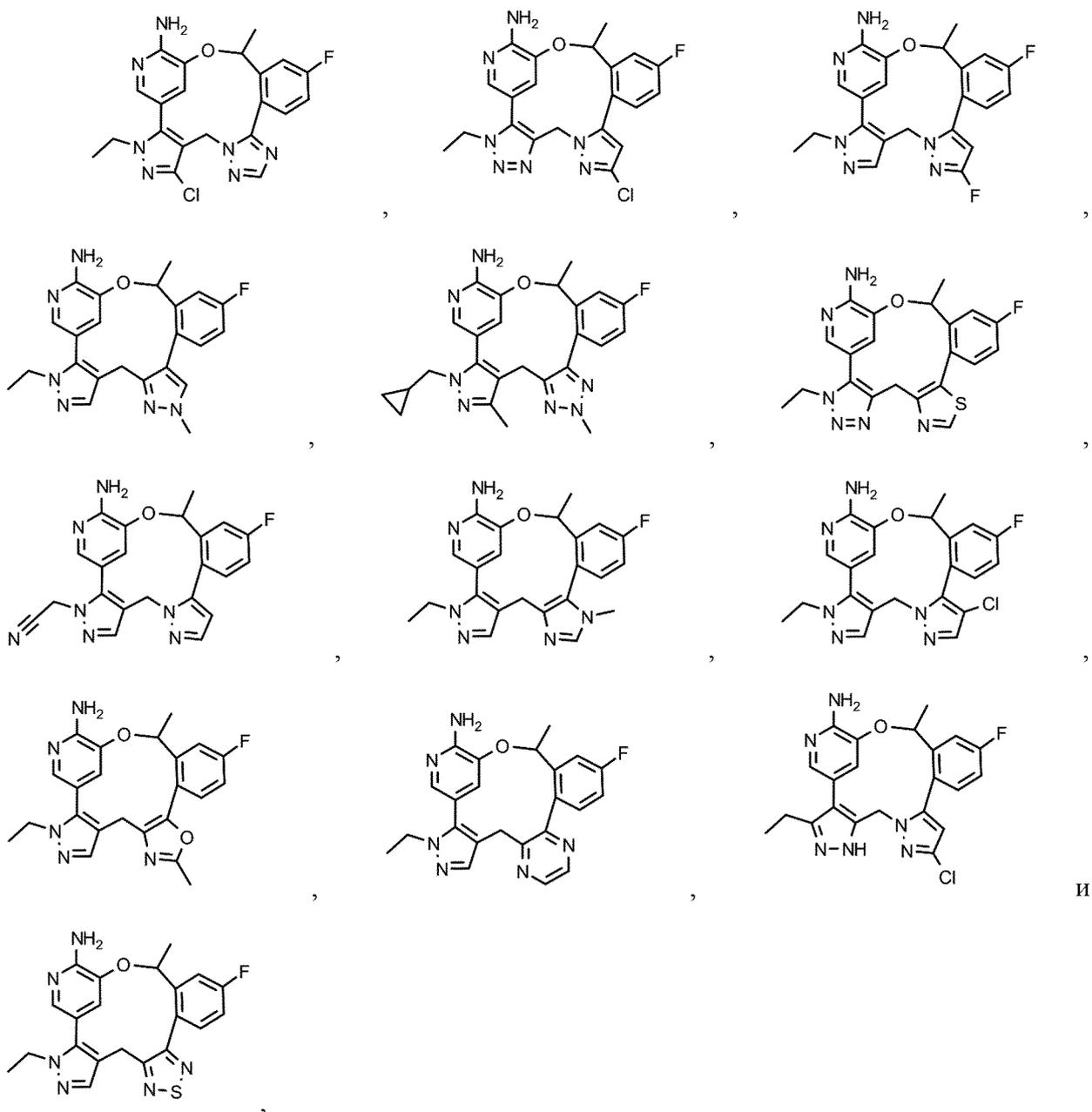


и



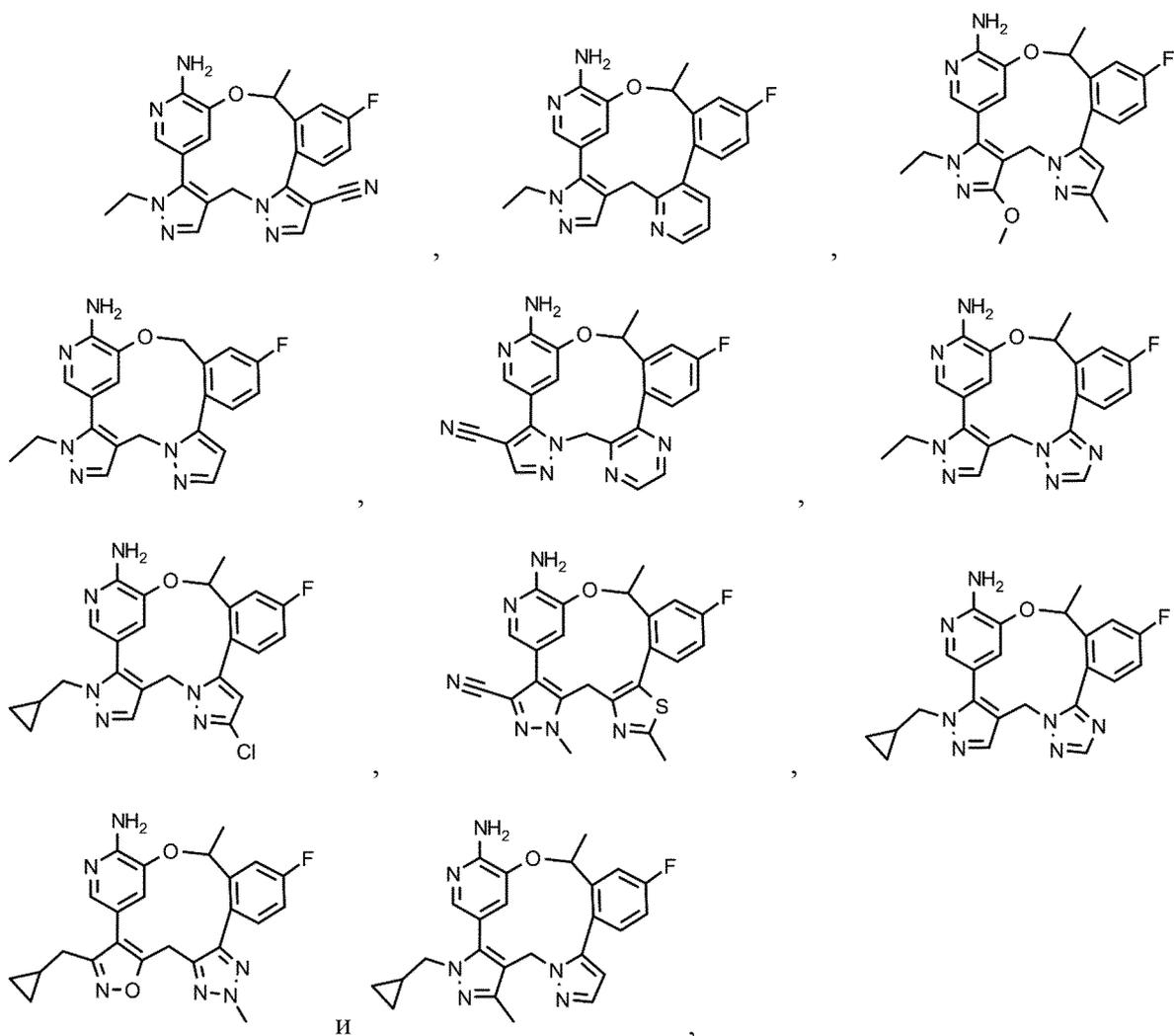
или их энантиомер, смесь энантиомеров или таутомер, или их фармацевтически приемлемую соль.

В определенных вариантах осуществления соединение выбрано из группы, состоящей из:



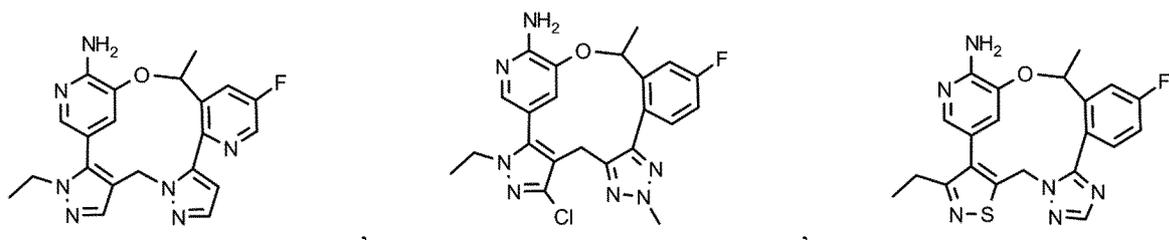
или их энантиомер, смесь энантиомеров или таутомер, или их фармацевтически приемлемую соль.

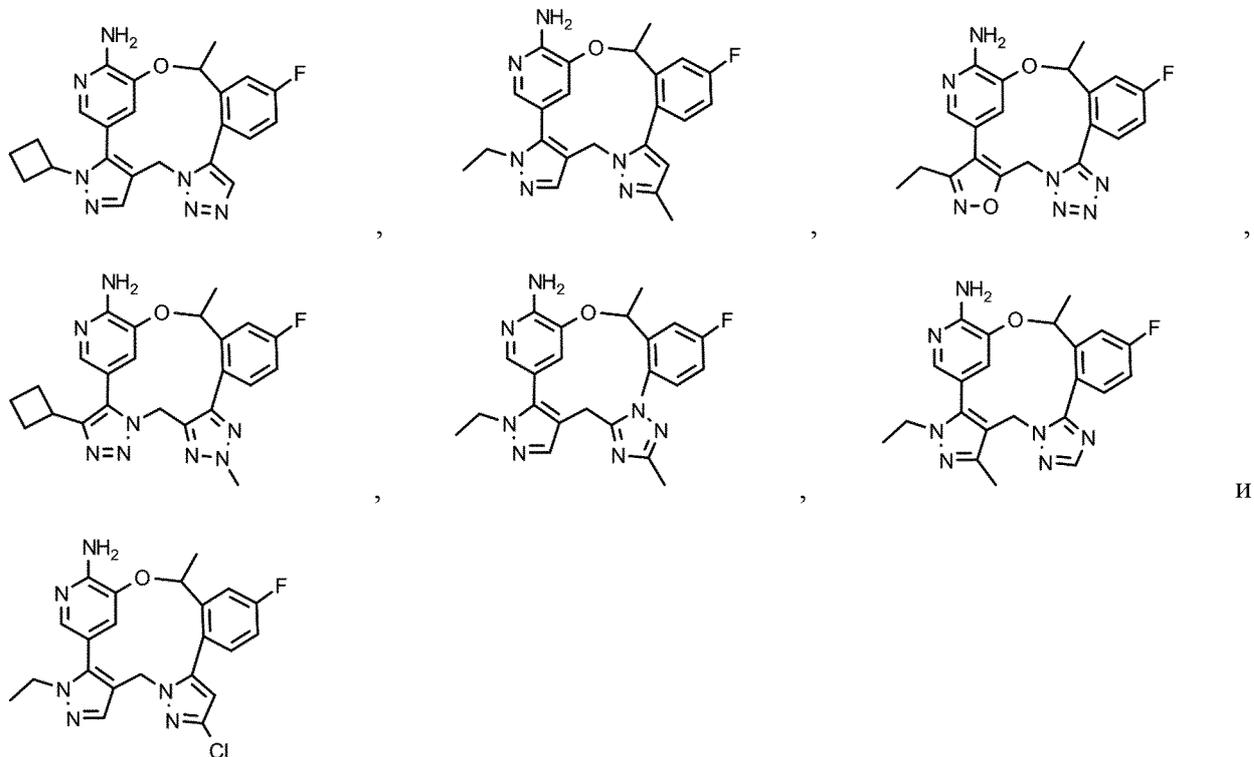
В определенных вариантах осуществления соединение выбрано из группы, состоящей из:



или их энантиомер, смесь энантиомеров или таутомер, или их фармацевтически приемлемую соль.

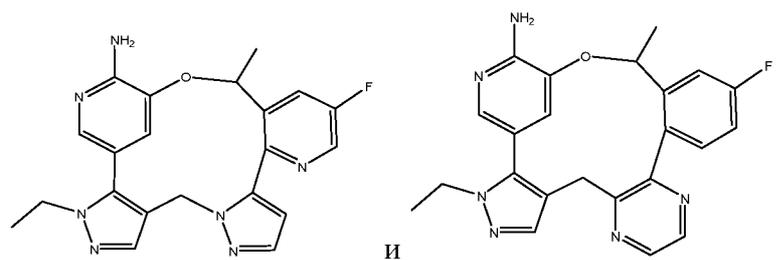
В определенных вариантах осуществления соединение выбрано из группы, состоящей из:





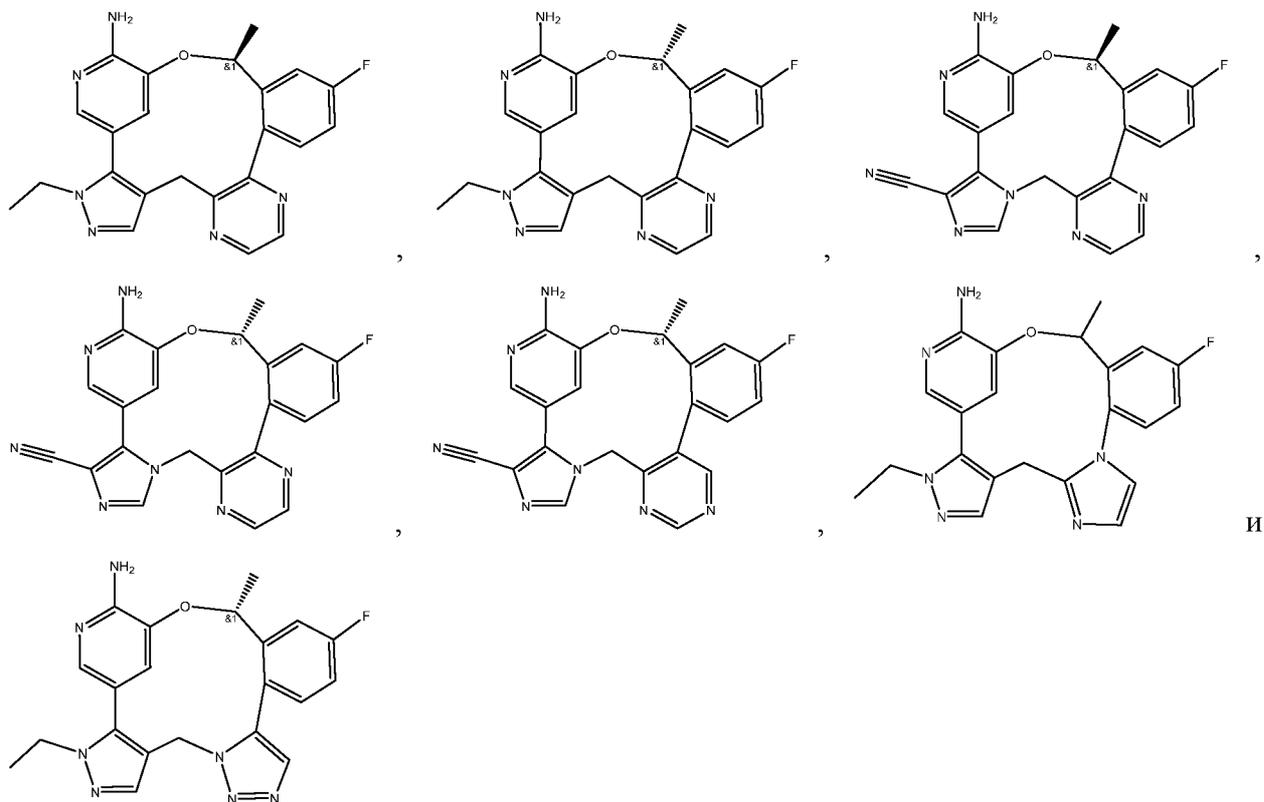
или их энантиомер, смесь энантиомеров или таутомер, или их фармацевтически приемлемую соль.

В определенных вариантах осуществления соединение выбрано из группы, состоящей из:

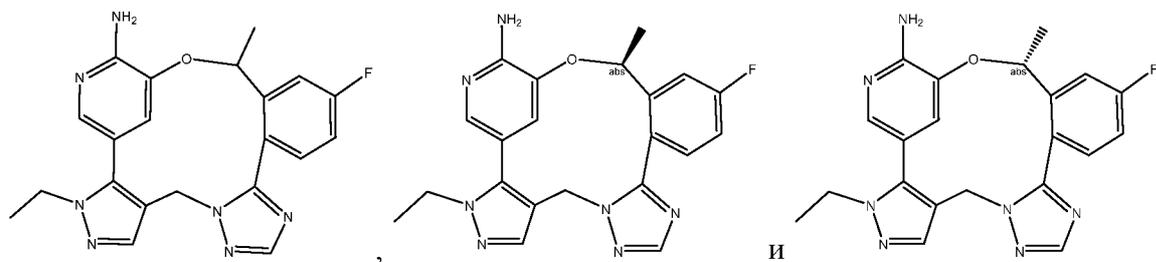


или их энантиомер, смесь энантиомеров или таутомер, или их фармацевтически приемлемую соль.

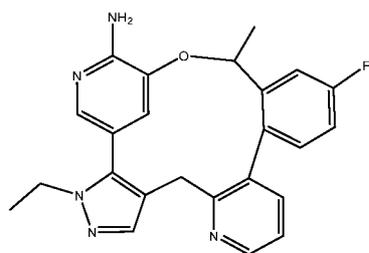
В определенных вариантах осуществления соединение выбрано из группы, состоящей из:



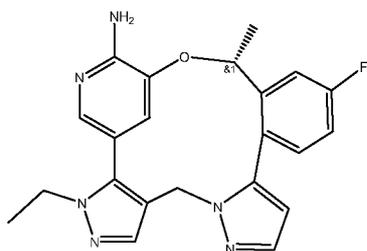
В определенных вариантах осуществления соединение выбрано из группы, состоящей из:



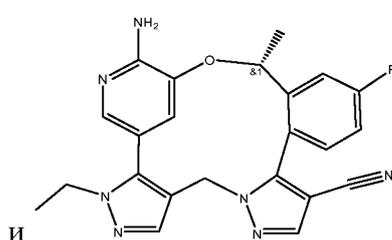
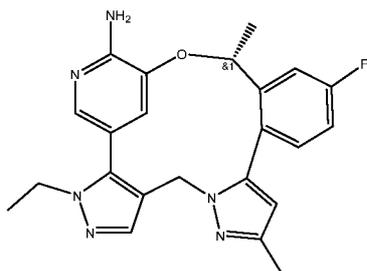
В определенных вариантах осуществления соединение представляет собой:



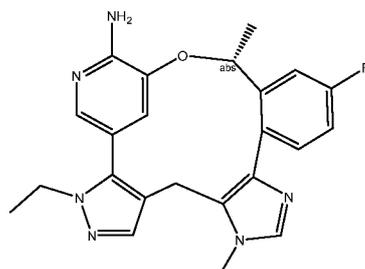
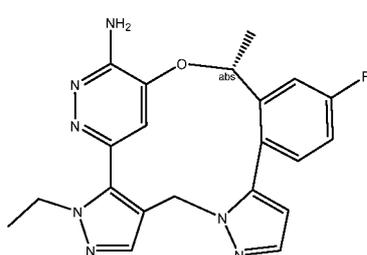
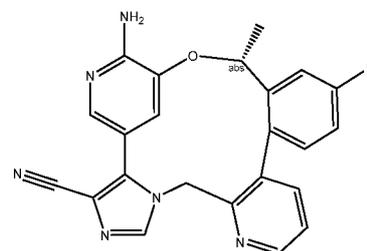
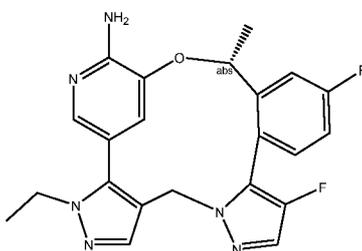
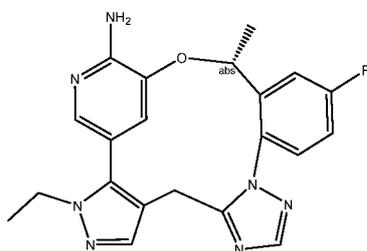
В определенных вариантах осуществления соединение представляет собой:



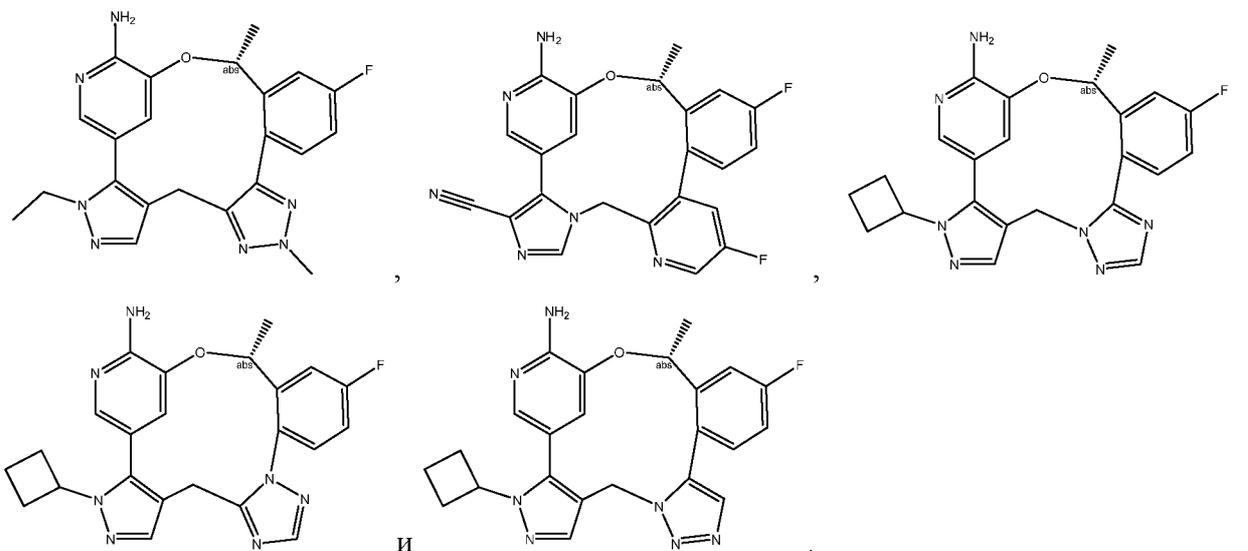
В определенных вариантах осуществления соединение выбрано из группы, состоящей из:



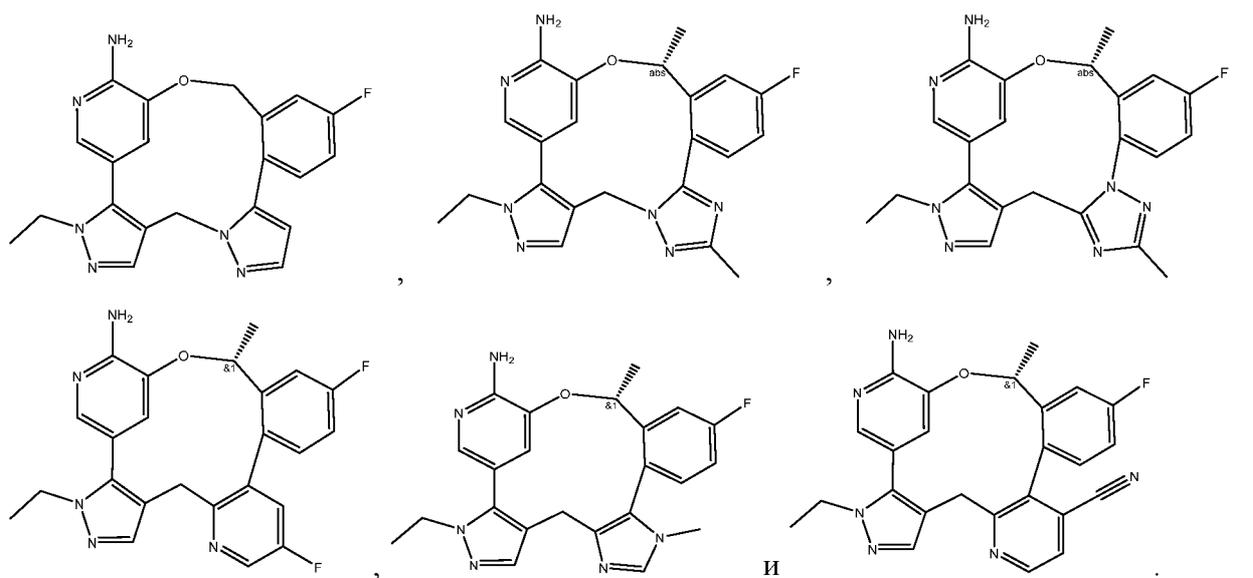
В определенных вариантах осуществления соединение выбрано из группы, состоящей из:



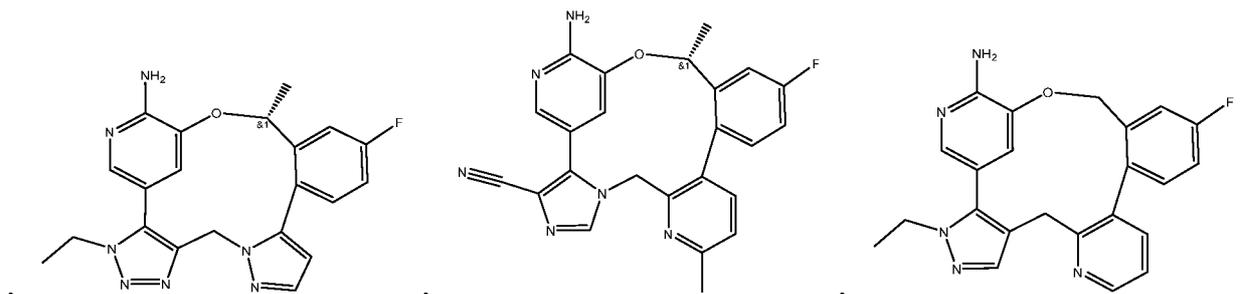
В определенных вариантах осуществления соединение выбрано из группы, состоящей из:

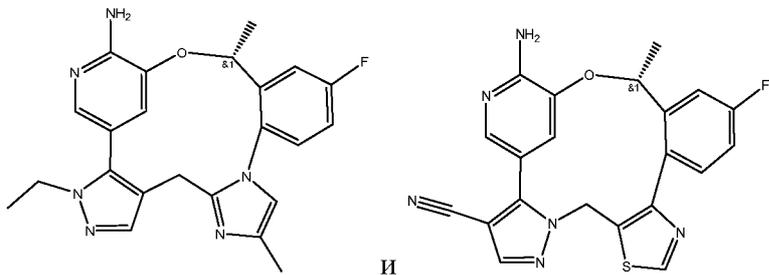


В определенных вариантах осуществления соединение выбрано из группы, состоящей из:

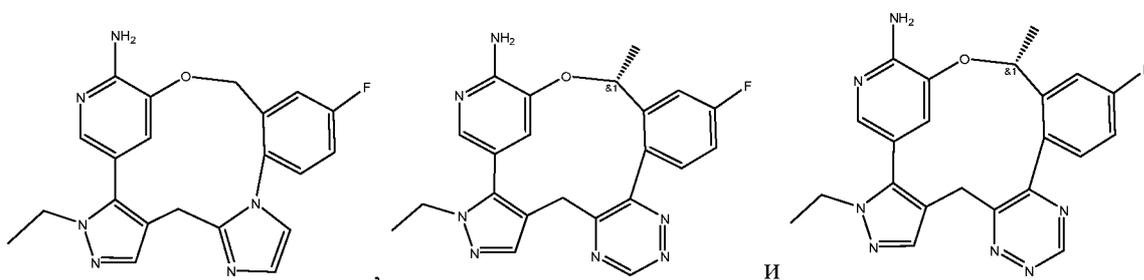


В определенных вариантах осуществления соединение выбрано из группы, состоящей из:

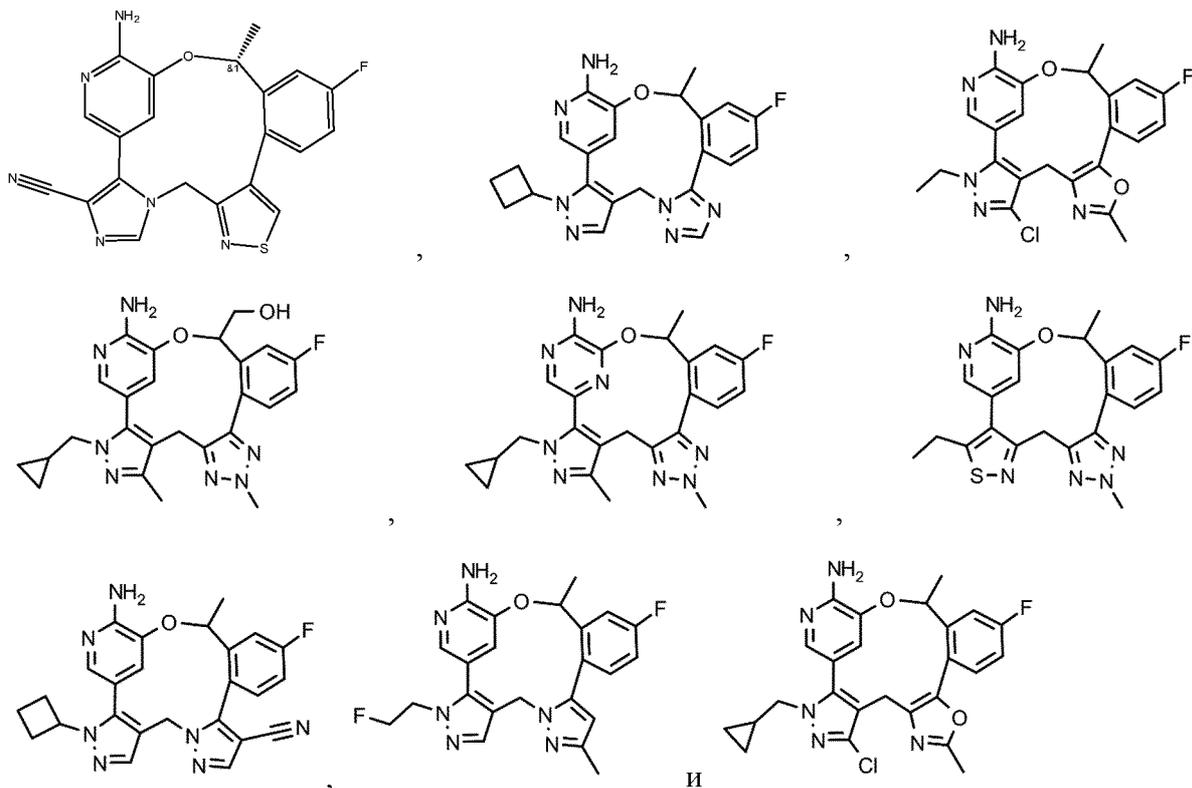




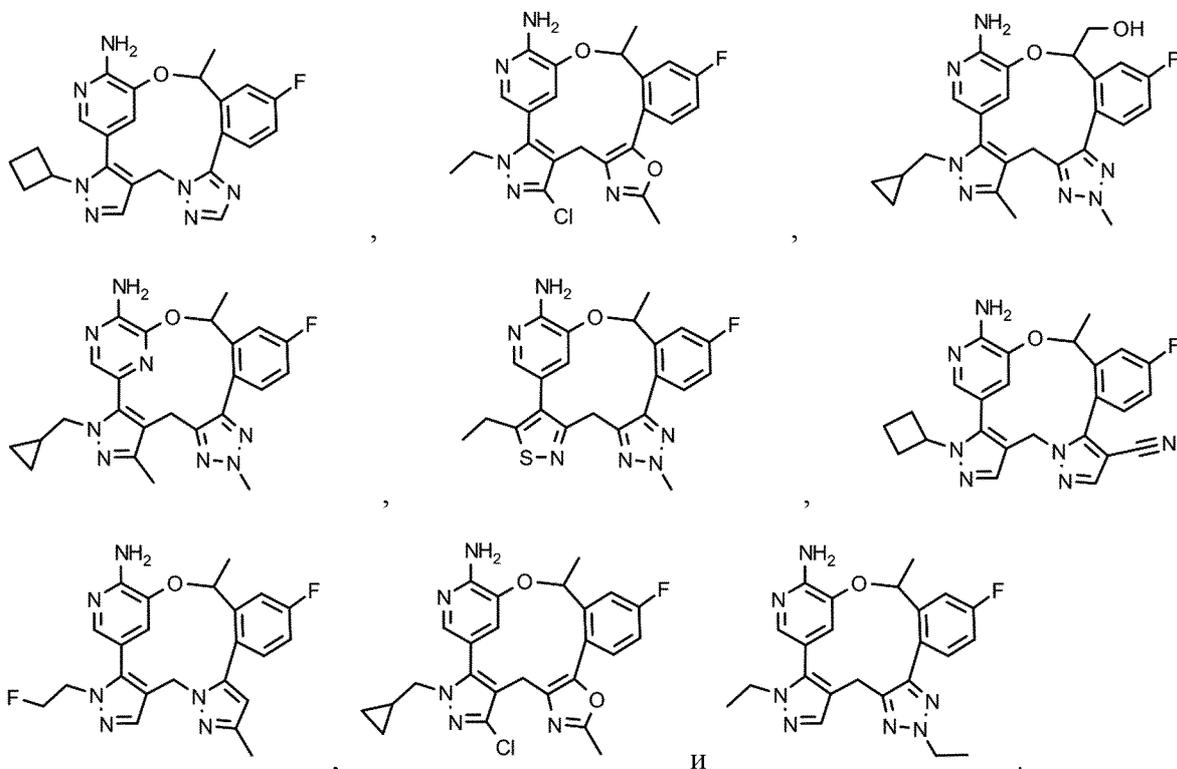
В определенных вариантах осуществления соединение выбрано из группы, состоящей из:



В определенных вариантах осуществления соединение выбрано из группы, состоящей из:

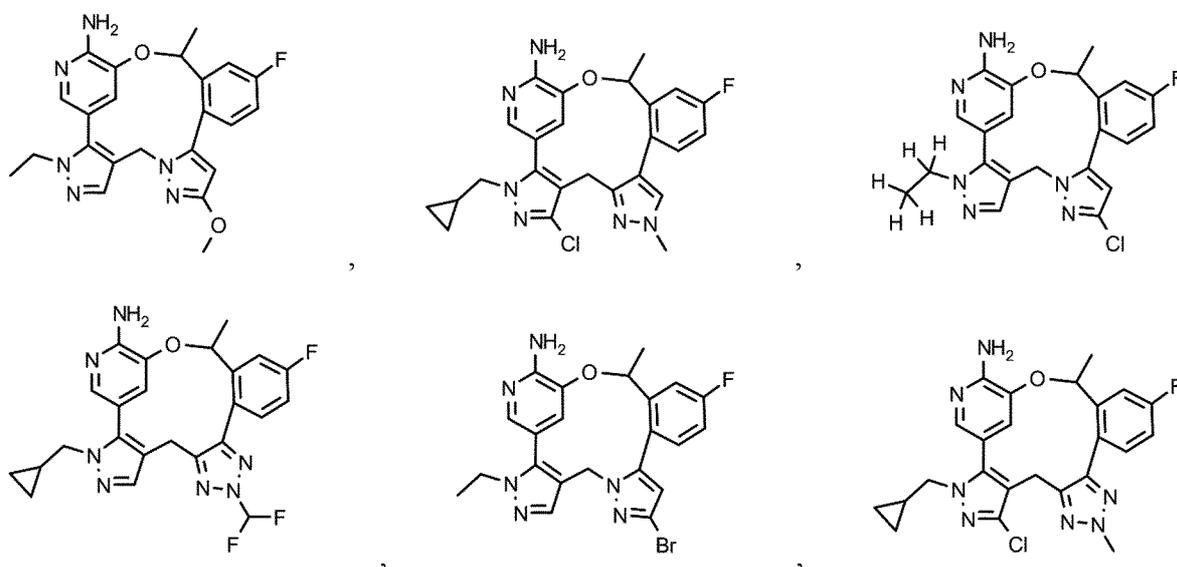


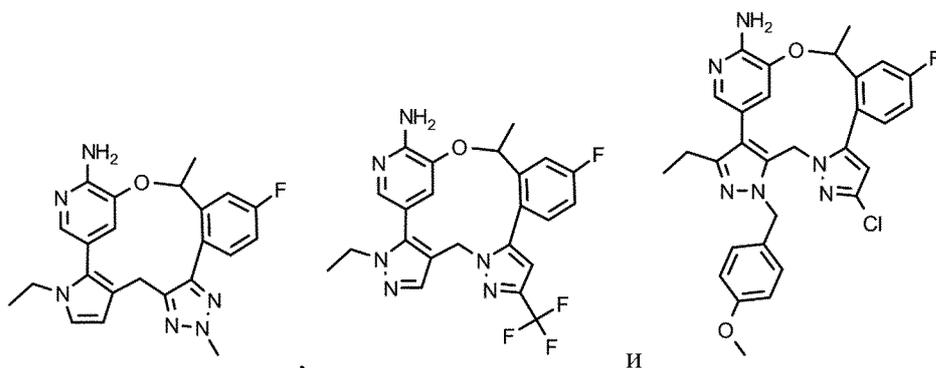
В определенных вариантах осуществления соединение выбрано из группы, состоящей из:



или их энантиомер, смесь энантиомеров или таутомер, или их фармацевтически приемлемую соль.

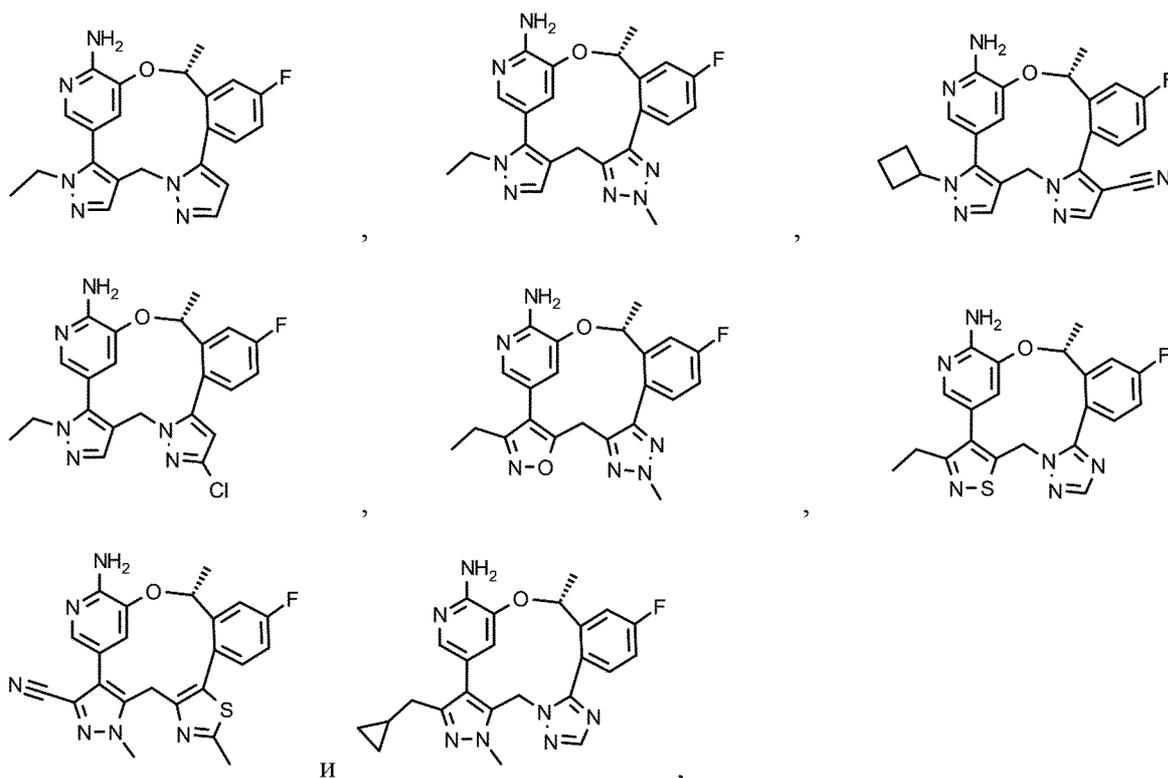
В определенных вариантах осуществления соединение выбрано из группы, состоящей из:





или их энантиомер, смесь энантиомеров или таутомер, или их фармацевтически приемлемую соль.

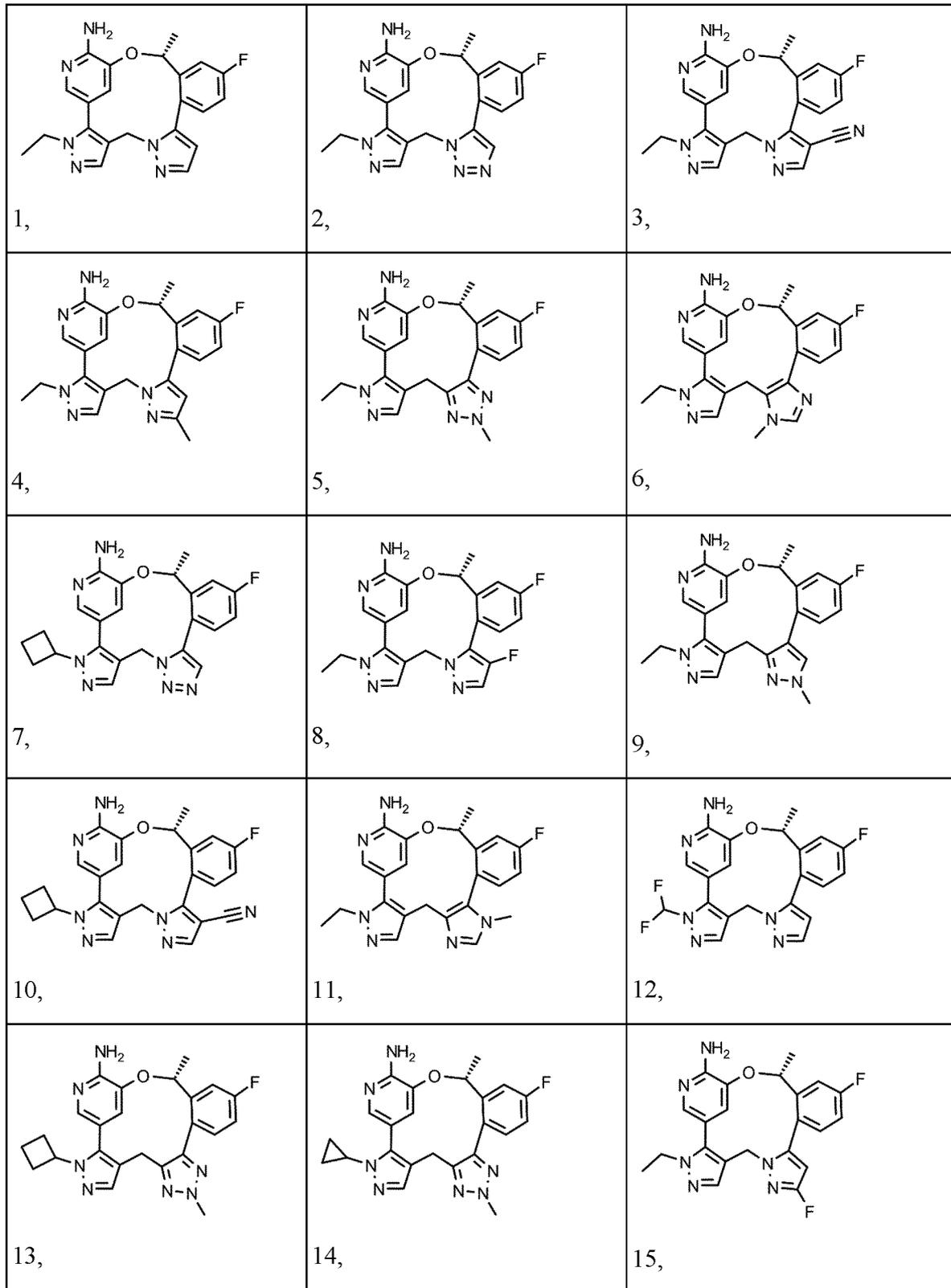
В определенных вариантах осуществления соединение выбрано из группы, состоящей из:

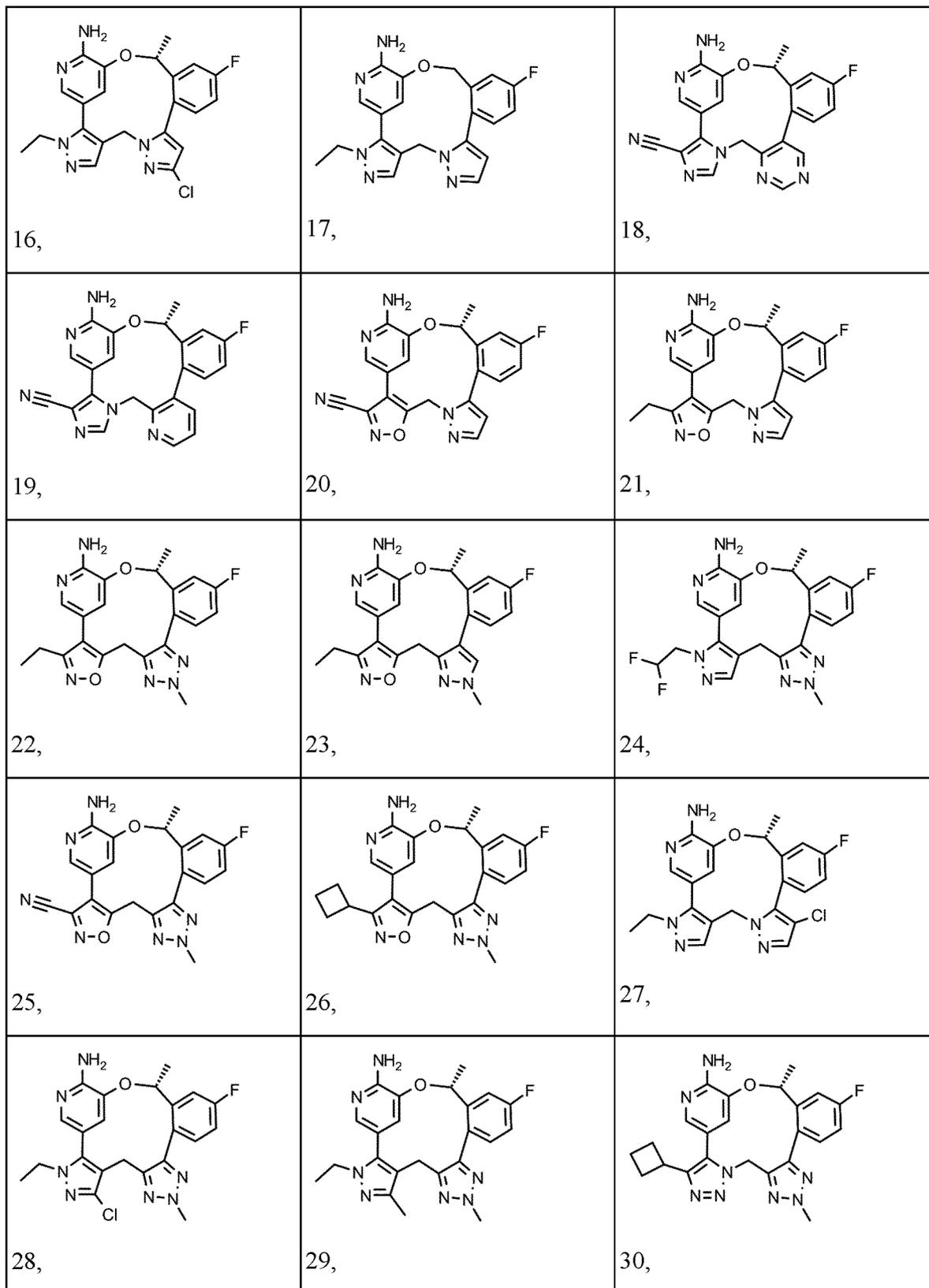


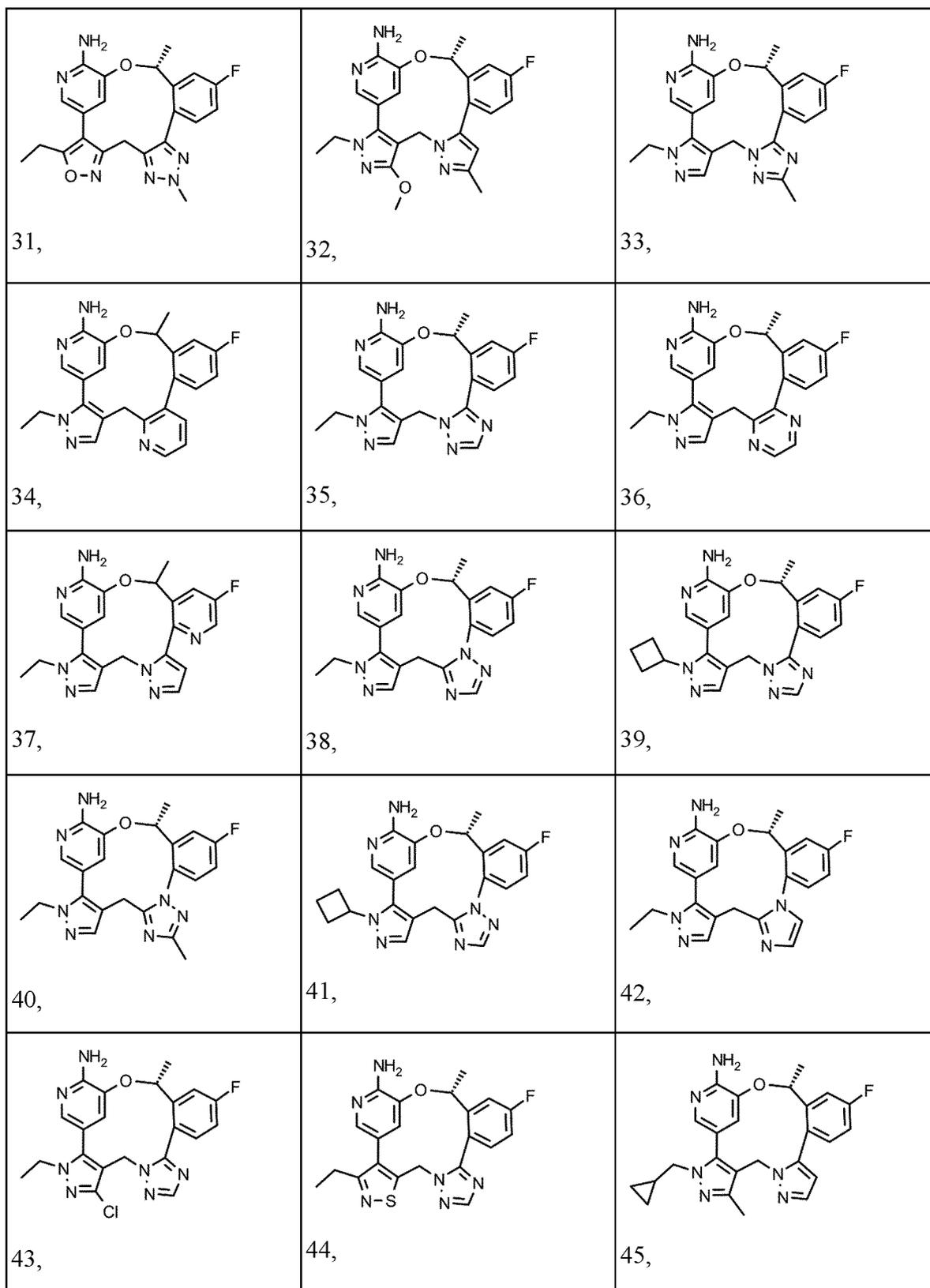
или их фармацевтически приемлемой соли.

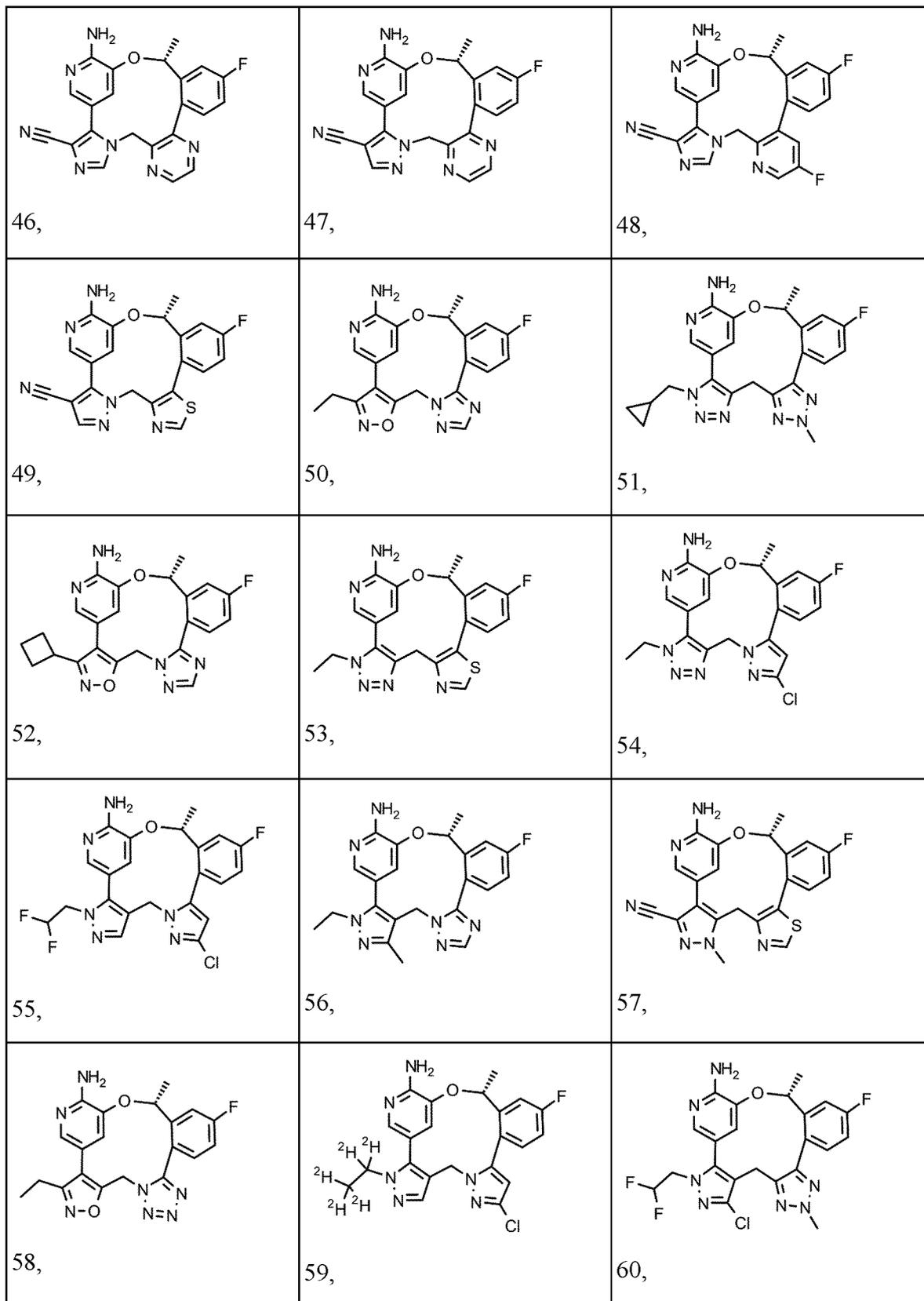
В одном варианте осуществления в данном документе предложено соединение из таблицы 1:

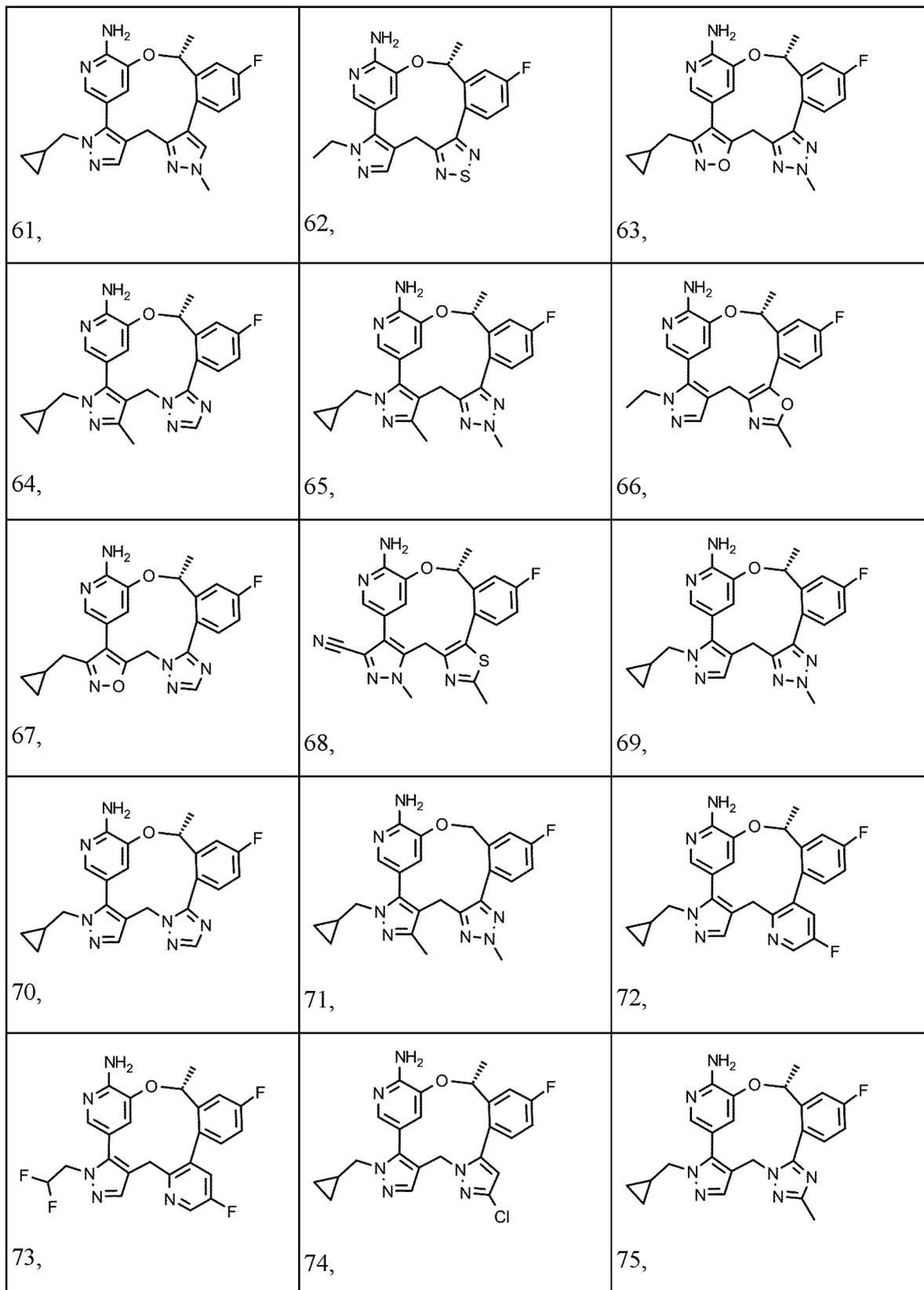
Таблица 1.

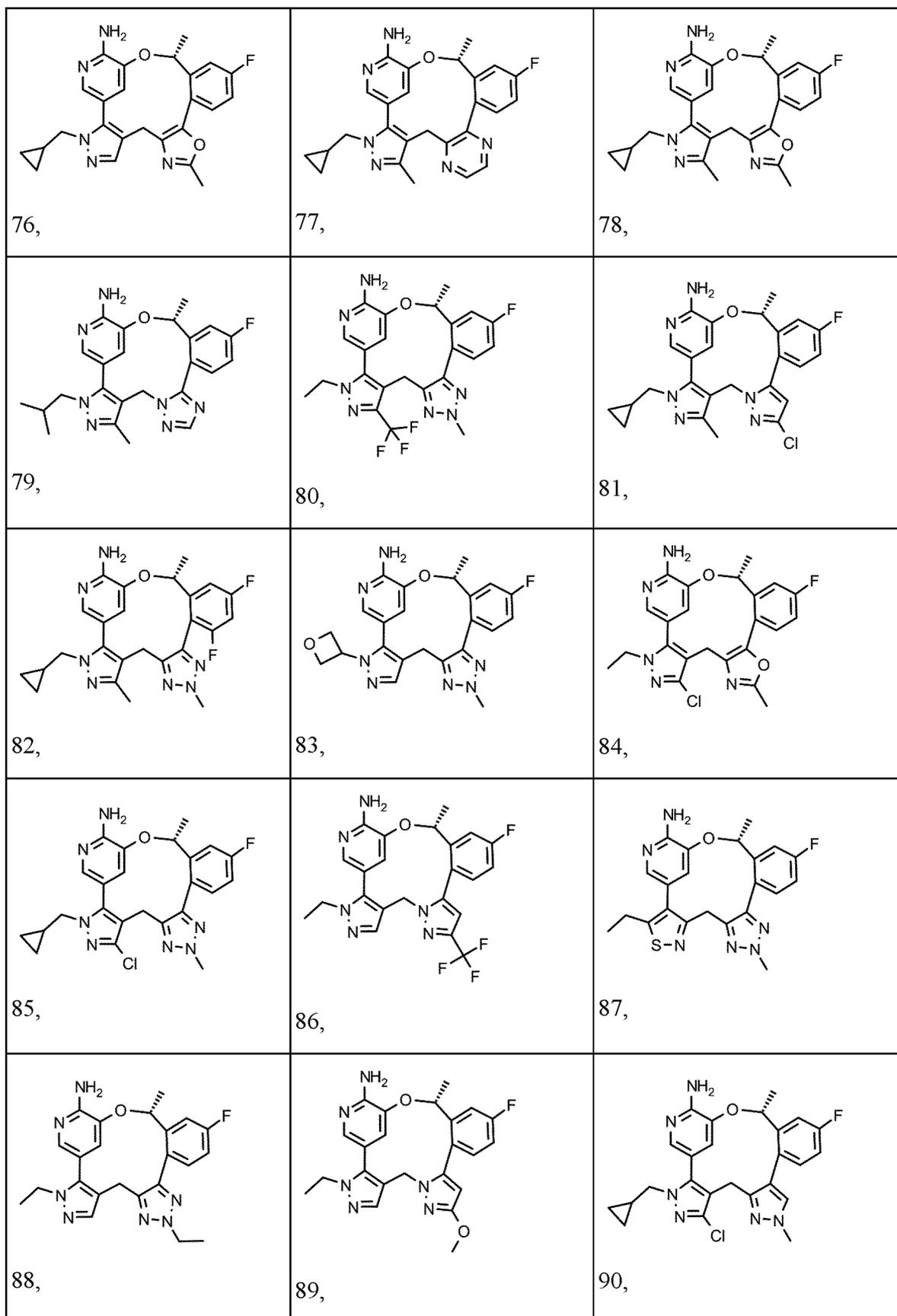


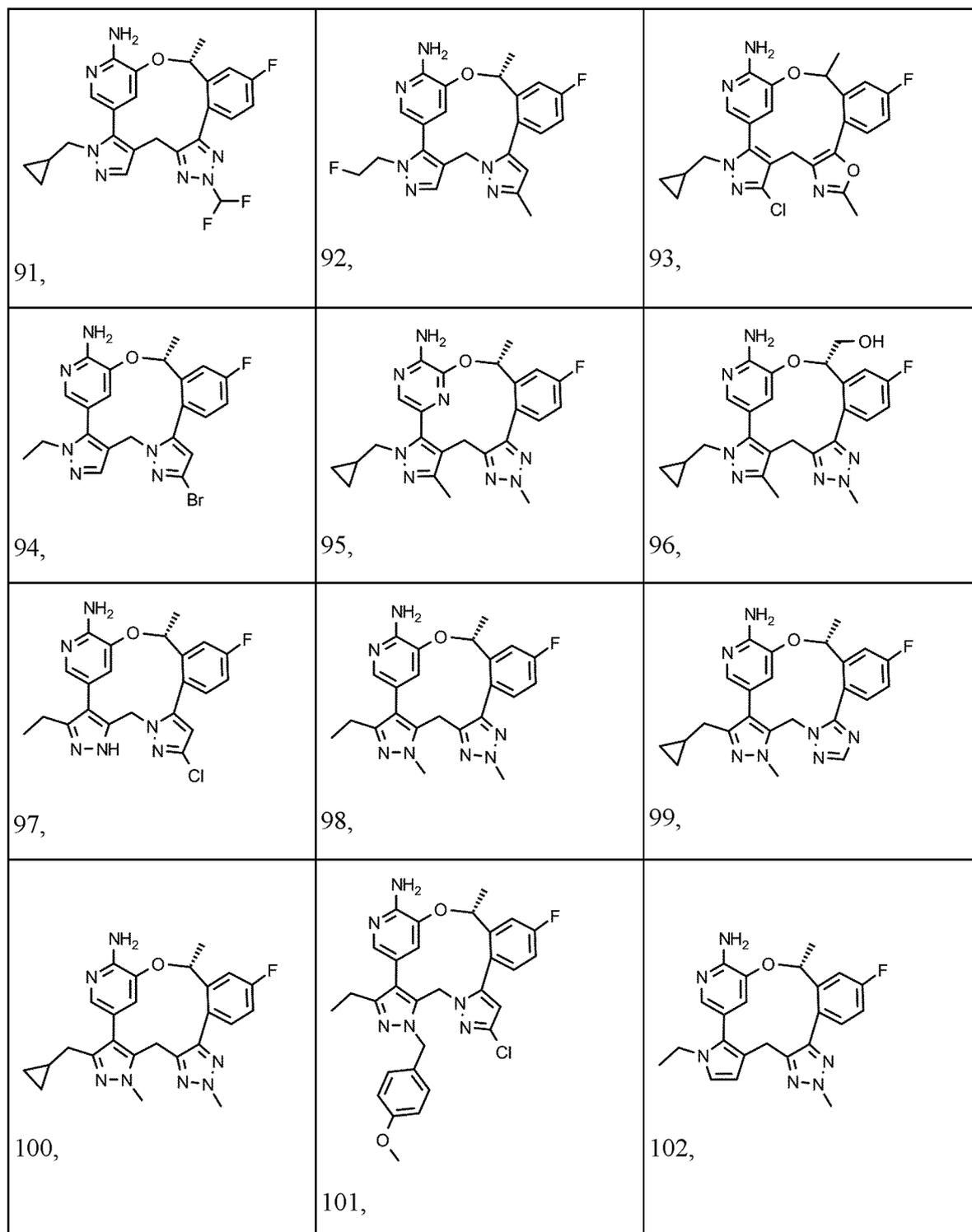












или их фармацевтически приемлемой соли.

Для любого соединения из таблицы 1, которое имеет хиральный центр вследствие наличия неводородного R₁, R-энантиомер, S-энантиомер и рацемическое соединение такого соединения в явном виде предложены в данном документе, даже если они в явном виде не приведены в таблице 1.

В одном варианте осуществления в данном документе предложена фармацевтически приемлемая соль соединения формулы (I). В одном варианте осуществления в данном документе предложена фармацевтически приемлемая соль любого соединения из таблицы 1.

В определенных вариантах осуществления фармацевтически приемлемая соль соединения выбрана из группы, состоящей из алкиламмониевых солей, диалкиламмониевых солей, триалкиламмониевых солей, тетраалкиламмониевых солей, солей L-аргинина, солей бенетамина, солей бензатина, солей бетаина, солей гидроксида кальция, солей холина, солей деанола, солей диэтанолamina, солей диэтиламина, солей 2-(диэтиламино)этанола, солей этаноламина, солей этилендиамина, солей N-метилглюкамина, солей гидрабамина, солей 1H-имидазола, солей лития, солей L-лизина, солей магния, солей 4-(2-гидроксиэтил)морфолина, солей пиперазина, солей калия, солей 1-(2-гидроксиэтил)пирролидина, солей натрия, солей триэтанолamina, солей трометамина, солей Na, солей Ca, солей K, солей Mg и солей Zn.

В конкретных вариантах осуществления фармацевтически приемлемая соль представляет собой сольват, выбранный из группы, состоящей из воды, метанола, этанола и диметилформаида.

В определенных вариантах осуществления соединение представляет собой фармацевтическую композицию, содержащую фармацевтически приемлемый носитель или эксципиент.

В конкретных вариантах осуществления композиция находится в форме, выбранной из группы, состоящей из таблетки, капсулы, гранулы, лиофила для восстановления, порошка, раствора, сиропа, суппозитория, инъекции, трансдермальной системы доставки и раствора, подходящего для местного применения.

Способы применения

В данном документе предложены способы лечения рака, включающие введение соединения по изобретению, такого как соединение формулы (I), или его энантиомера, смеси энантиомеров или таутомера, или его фармацевтически приемлемой соли.

Рак представляет собой заболевание, заключающееся в неконтролируемой клеточной пролиферации, которая является результатом изменений в определенных генах. Некоторые из этих изменений возникают в генах, которые кодируют рецепторные

тирозинкиназы (RTK), семейство мембраносвязанных белков, которые передают сигналы изнутри клетки, обуславливающие выживание, рост и пролиферацию клетки. Аберрантная активация RTK может приводить к избыточному клеточному росту и, следовательно, раку. В общем случае RTK содержат N-концевой домен, который связывает внеклеточные лиганды, трансмембранный домен и C-концевой киназный домен, который катализирует передачу внутриклеточных сигналов.

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) представляет собой ингибитор ROS1 человека. ROS1 представляет собой RTK, кодируемую геном *ROS1*. Лиганды и биологические функции ROS1 человека неизвестны, но было показано, что его гомологи в некоторых других видах связывают внеклеточные лиганды и стимулируют дифференцировку клеток. Например, ROS1 мыши важен для созревания мужских гамет и репродукции. У человека хромосомные перестройки *ROS1* являются хорошо обоснованной причиной рака и представлены в 1–2 % случаях немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) и подгруппе многих других видов рака. Эти перестройки приводят к слиянию C-конца ROS1 с N-концом различных белков-партнеров, наиболее распространенным из которых является CD74. Слияния ROS1 обладают конститутивной киназной активностью, которая обуславливает рост опухоли посредством путей сигнализации MAPK, PI3K и JAK/STAT. Низкомолекулярные ингибиторы тирозинкиназ (TKI) использовали для нацеливания на слияния ROS1 в раковой ткани, в том числе кризотиниб и энтректиниб. Кризотиниб был первым одобренным FDA TKI для лечения ROS1-положительного НМРЛ с общей частотой ответа 60–80 % и медианной выживаемостью без прогрессирования 9–19 месяцев. Несмотря на изначальный ответ, у большинства пациентов развивается резистентность к кризотинибу и происходит рецидив. Преобладающим механизмом резистентности является мутация G2032R во фронте растворителя, что резко снижает аффинность кризотиниба. FDA не было одобрено ни одного ингибитора с активностью в отношении слияний ROS1-G2032R, что свидетельствует о наличии в данной области техники такой потребности.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) представляет собой ингибитор киназы анапластической лимфомы (ALK) человека. ALK, также известная как кластер дифференцировки 246 (CD246), представляет собой RTK, кодируемую геном *ALK*. ALK и ROS1 эволюционно связаны; обе принадлежат суперсемейству рецепторов инсулина, а их киназные домены имеют около 80 % сходства последовательности. У людей было идентифицировано несколько лигандов ALK, включая факторы роста плеiotрофин и

мидкин. Хотя роль ALK у людей остается выясненной неокончательно, много данных из мышиных исследований позволяют предположить, что она важна для развития нервной. Как и в случае ROS1, хромосомные перестройки *ALK* приводят к образованию конститутивно активных слитых белков, которые способствуют онкогенной трансформации посредством MAPK, JAK/STAT или других сигнальных путей. Перестройки *ALK* присутствуют в 3–5 % НМРЛ, приблизительно половине случаев анапластической крупноклеточной лимфомы (АККЛ) и подгруппы многих других видов рака, при этом преобладающими слияниями являются EML4-ALK в случае НМРЛ и NPM1-ALK в случае АККЛ. Также наблюдали онкогенные точечные мутации и амплификацию ALK, хотя и с намного меньшей частотой, чем транслокации. Кризотиниб, церитиниб, алектиниб, бригаитиниб и лорлатиниб являются одобренными FDA TKI для лечения ALK-положительного НМРЛ и других видов рака, как в качестве первой линии, так и после предыдущей терапии. Кризотиниб, например, демонстрирует общую частоту ответа 60–80 % и медианную выживаемость без прогрессирования 8–11 месяцев, что сравнимо с его активностью в случае ROS1-положительного НМРЛ. Несмотря на изначальный ответ, возникали многочисленные мутации резистентности к вышеуказанным одобренным FDA TKI. Некоторые из этих мутаций, такие как мутация «привратника» L1196M и фронта растворителя G1202R, резистентны ко всем одобренным препаратам. Новые варианты лечения ALK-положительного рака, имеющего мутации резистентности, необходимы в данной области техники.

В дополнительных вариантах осуществления соединение формулы (I) представляет собой ингибитор тропомиозиновых рецепторных киназ (TRK) человека. Семейство TRK включает рецепторные тирозинкиназы TRKA, TRKB и TRKC, которые кодируются генами *NTRK1*, *NTRK2* и *NTRK3*, соответственно. Каждая TRK активируется разными, но перекрывающимися лигандами нейротрофина, такими как NGF, BDNF и NT-3. Все TRK модулируют сходные нижележащие сигнальные пути, что согласуется с разнообразием последовательностей в лиганд-связывающем домене, но расхождением в киназном домене (90 % сходства). TRK играют важные роли в нервной системе развивающихся и взрослых млекопитающих за счет регуляции процессов, таких как память, движение, боль и проприорецепция. Как и в случае *ROS1* и *ALK*, перестройки *NTRK* приводят к появлению конститутивно активных слияний TRK, которые обуславливают онкогенную трансформацию посредством MAPK, PI3K и других путей. Слияния TRK обнаруживают во

многих случаях рака и они представлены более чем в 80 % случаях секреторной карциномы молочной железы, секреторных карцином аналогов молочной железы, инфантильной фибросаркомы и наследственной мезобластной нефромы. Таким образом, ингибирование TRK может обеспечить преимущество для лечения видов рака, экспрессирующих слияния TRK.

Согласно известному уровню техники, многие ингибиторы ROS1 и ALK также демонстрируют эффективное ингибирование нативных неонкогенных TRK. Это является существенным недостатком, поскольку нативные TRK имеют важные функции в нервной системе, а непредусмотренное ингибирование нативных TRK связано с нежелательными реакциями, включая головокружение, атаксию, нарушение походки, парестезию, набор массы и когнитивные изменения. В данной области техники необходимы новые варианты терапии, которые не затрагивают TRK, но в то же время избирательно нацелены на ROS1 и/или ALK, в их немутантных и/или мутантных формах.

В одном варианте осуществления в данном документе предложен способ снижения уровня ROS1 или ALK в клетке, включающий приведение клетки в контакт с соединением, или фармацевтической композицией, или фармацевтической комбинацией, предложенными в данном документе. В варианте осуществления такой контакт происходит в клетке млекопитающего, такого как человек. В варианте осуществления такой контакт происходит в клетке пациента-человека, имеющего рак, указанный в данном документе.

В одном варианте осуществления предложенное в данном документе соединение избирательно ингибирует ROS1. В одном варианте осуществления соединение селективно ингибирует ROS1 по сравнению с ALK. В качестве неограничивающего примера, отношение селективности может быть большим, чем в около 1,5 раза, большим, чем в около 2 раза, большим, чем в около 3 раза, большим, чем в около 4 раза, большим, чем в около 5 раз, большим, чем в около 10 раз, большим, чем в около 20 раз, большим, чем в около 30 раз, большим, чем в около 50 раз, или большим, чем в около 100 раз, при этом селективность может быть измерена, помимо прочего, по отношению значений IC_{50} . В одном варианте осуществления селективность ROS1 по сравнению с ALK измеряют по отношению значения IC_{50} против ALK и значения IC_{50} против ROS1.

В одном варианте осуществления соединение селективно ингибирует ROS1 по сравнению с TRK (например, TRKA, TRKB и/или TRBC). В качестве неограничивающего примера, отношение селективности может быть большим, чем в около 5 раз, большим, чем

в около 10 раз, большим, чем в около 50 раз, большим, чем в около 100 раз, большим, чем в около 200 раз, большим, чем в около 400 раз, большим, чем в около 600 раз, большим, чем в около 800 раз, большим, чем в около 1000 раз, большим, чем в около 1500 раз, большим, чем в около 2000 раз, большим, чем в около 5000 раз, большим, чем в около 10000 раз или большим, чем в около 20000 раз, при этом селективность может быть измерена, помимо прочего, по отношению значений IC_{50} . В одном варианте осуществления селективность ROS1 по сравнению с TRK измеряют по отношению значения IC_{50} против TRK и значения IC_{50} против ROS1.

В одном варианте осуществления предложенное в данном документе соединение избирательно ингибирует ALK. В одном варианте осуществления соединение селективно ингибирует ALK по сравнению с ROS1. В качестве неограничивающего примера, отношение селективности может быть большим, чем в около 1,5 раза, большим, чем в около 2 раз, большим, чем в около 3 раза, большим, чем в около 4 раза, большим, чем в около 5 раз, или большим, чем в около 10 раз, при этом селективность может быть измерена, помимо прочего, по отношению значений IC_{50} . В одном варианте осуществления селективность ALK по сравнению с ROS1 измеряют по отношению значения IC_{50} против ROS1 и значения IC_{50} против ALK.

В одном варианте осуществления соединение селективно ингибирует ALK по сравнению с TRK (например, TRKA, TRKB и/или TRBC). В качестве неограничивающего примера, отношение селективности может быть большим, чем в около 5 раз, большим, чем в около 10 раз, большим, чем в около 50 раз, большим, чем в около 100 раз, большим, чем в около 200 раз, большим, чем в около 400 раз, большим, чем в около 600 раз, большим, чем в около 800 раз, большим, чем в около 1000 раз, большим, чем в около 1500 раз, большим, чем в около 2000 раз, большим, чем в около 5000 раз, или большим, чем в около 10000 раз, при этом селективность может быть измерена, помимо прочего, по отношению значений IC_{50} . В одном варианте осуществления селективность ALK по сравнению с TRK измеряют по отношению значения IC_{50} против TRK и значения IC_{50} против ALK.

В одном варианте осуществления соединение селективно ингибирует ROS1 и ALK по сравнению с TRK (например, TRKA, TRKB и/или TRBC). В качестве неограничивающего примера, отношение селективности может быть большим, чем в около 5 раз, большим, чем в около 10 раз, большим, чем в около 50 раз, большим, чем в около 100 раз, большим, чем в около 200 раз, большим, чем в около 400 раз, большим, чем в около 600

раз, большим, чем в около 800 раз, большим, чем в около 1000 раз, большим, чем в около 1500 раз, большим, чем в около 2000 раз, большим, чем в около 5000 раз, большим, чем в около 10000 раз или большим, чем в около 20000 раз, при этом селективность может быть измерена, помимо прочего, по отношению значений IC_{50} . В одном варианте осуществления селективность ROS1 и ALK по сравнению с TRK измеряют по отношению значения IC_{50} против TRK и значения IC_{50} против ROS1 и ALK.

В одном варианте осуществления в данном документе предложен способ селективного ингибирования ROS1 по сравнению с ALK, причем ингибирование происходит в клетке. В одном варианте осуществления в данном документе предложен способ селективного ингибирования ROS1 по сравнению с TRK (например, TRKA, TRKB и/или TRBC), причем ингибирование происходит в клетке. В одном варианте осуществления способ включает приведение ROS1 в контакт с эффективным количеством предложенного в данном документе соединения. В варианте осуществления такой контакт происходит в клетке. В варианте осуществления такой контакт происходит в клетке млекопитающего, такого как человек. В варианте осуществления такой контакт происходит в клетке пациента-человека, имеющего рак, указанный в данном документе.

В одном варианте осуществления в данном документе предложен способ селективного ингибирования ROS1 по сравнению с ALK, причем ингибирование происходит у субъекта, имеющего рак, а указанный способ включает введение указанному субъекту эффективного количества соединения или фармацевтической композиции, предложенных в данном документе. В определенных вариантах осуществления в данном документе предложен способ лечения субъекта, имеющего рак, связанный с ROS1, причем указанный способ включает селективное ингибирование ROS1 по сравнению с ALK путем введения указанному субъекту количества соединения или фармацевтической композиции, предложенных в данном документе, при этом указанное количество является достаточным для селективного ингибирования ROS1 по сравнению с ALK.

В одном варианте осуществления в данном документе предложен способ селективного ингибирования ROS1 по сравнению с TRK (например, TRKA, TRKB и/или TRBC), причем ингибирование происходит у субъекта, имеющего рак, а указанный способ включает введение указанному субъекту эффективного количества соединения или фармацевтической композиции, предложенных в данном документе. В определенных вариантах осуществления в данном документе предложен способ лечения субъекта,

имеющего рак, связанный с ROS1, причем указанный способ включает селективное ингибирование ROS1 по сравнению с TRK (например, TRKA, TRKB и/или TRBC) путем введения указанному субъекту количества соединения или фармацевтической композиции, предложенных в данном документе, при этом указанное количество является достаточным для селективного ингибирования ROS1 по сравнению с TRK (например, TRKA, TRKB и/или TRBC).

В одном варианте осуществления в данном документе предложен способ селективного ингибирования ALK по сравнению с ROS1, причем ингибирование происходит в клетке. В одном варианте осуществления в данном документе предложен способ селективного ингибирования ALK по сравнению с TRK (например, TRKA, TRKB и/или TRBC), причем ингибирование происходит в клетке. В одном варианте осуществления способ включает приведение ALK в контакт с эффективным количеством предложенного в данном документе соединения. В варианте осуществления такой контакт происходит в клетке. В варианте осуществления такой контакт происходит в клетке млекопитающего, такого как человек. В варианте осуществления такой контакт происходит в клетке пациента-человека, имеющего рак, указанный в данном документе.

В одном варианте осуществления в данном документе предложен способ селективного ингибирования ALK по сравнению с ROS1, причем ингибирование происходит у субъекта, имеющего рак, а указанный способ включает введение указанному субъекту эффективного количества соединения или фармацевтической композиции, предложенных в данном документе. В определенных вариантах осуществления в данном документе предложен способ лечения субъекта, имеющего рак, связанный с ALK, причем указанный способ включает селективное ингибирование ALK по сравнению с ROS1 путем введения указанному субъекту количества соединения или фармацевтической композиции, предложенных в данном документе, при этом указанное количество является достаточным для селективного ингибирования ALK по сравнению с ROS1.

В одном варианте осуществления в данном документе предложен способ селективного ингибирования ALK по сравнению с TRK (например, TRKA, TRKB и/или TRBC), причем ингибирование происходит у субъекта, имеющего рак, а указанный способ включает введение указанному субъекту эффективного количества соединения или фармацевтической композиции, предложенных в данном документе. В определенных вариантах осуществления в данном документе предложен способ лечения субъекта,

имеющего рак, связанный с ALK, причем указанный способ включает селективное ингибирование ALK по сравнению с TRK (например, TRKA, TRKB и/или TRBC) путем введения указанному субъекту количества соединения или фармацевтической композиции, предложенных в данном документе, при этом указанное количество является достаточным для селективного ингибирования ALK по сравнению с TRK (например, TRKA, TRKB и/или TRBC).

В контексте данного документа и если не указано иное, ингибирование ROS1 включает ингибирование дикого типа ROS1 или ее мутации; ингибирование ALK включает ингибирование дикого типа ALK или ее мутации; а ингибирование TRK включает ингибирование дикого типа TRK или ее мутации.

Виды рака, подлежащие лечению способами по настоящему изобретению, включают, но не ограничиваются этим, рак легкого, например, немелкоклеточный рак легкого, воспалительную миофибробластическую опухоль, рак яичника, например, серозную карциному яичника, меланому, например, шпидоидную меланому, глиобластому, рак желчного протока, например, холангиокарциному, рак желудка, колоректальный рак, ангиосаркому, анапластическую крупноклеточную лимфому, диффузную В-крупноклеточную лимфому, В-крупноклеточную лимфому, рак пищевода, например, плоскоклеточную карциному пищевода, рак почки, например, почечную медуллярную карциному или почечно-клеточную карциному, рак молочной железы, например, трижды негативный рак молочной железы, рак щитовидной железы, например, папиллярный рак щитовидной железы, нейробластому, эпителиоидную гемангиоэндотелиому, рак толстой кишки и шпидоидную опухоль.

Виды рака, подлежащие лечению способами по настоящему изобретению, включают виды рака, в основе которых лежат один или более онкогенных белков, выбранных из ROS1, ALK, TRKA, TRKB и TRKC. В определенных вариантах осуществления виды рака, подлежащие лечению способами по настоящему изобретению, включают виды рака, которые характеризуются лекарственной резистентностью к вариантам лечения, направленным на один или более онкогенных белков, выбранных из ROS1, ALK, TRKA, TRKB и TRKC.

В одном варианте осуществления рак в предложенном в данном документе способе является положительным в отношении киназы анапластической лимфомы (ALK+). В контексте данного документа и если не указано иное, «ALK-положительные» (ALK+) рак,

заболевание или расстройство характеризуются неприемлемо высокой экспрессией гена ALK и/или наличием мутации в гене ALK. В одном варианте осуществления такая мутация изменяет биологическую активность молекулы нуклеиновой кислоты или полипептида ALK. В контексте данного документа и если не указано иное, «мутация» или «мутант» ALK включает одну или более делеций, замен, вставок, инверсий, дупликаций, транслокаций или амплификаций в аминокислотной или нуклеотидной последовательностях ALK или ее фрагментах. В контексте данного документа и если не указано иное, «перестройка» ALK относится к генетическим транслокациям, затрагивающим ген ALK, которые могут приводить к появлению слитых генов ALK и/или слитых белков ALK. Слияние ALK также может включать одну или более делеций, замен, вставок, инверсий, дупликаций, транслокаций или амплификаций его или его фрагмента при условии, что мутант сохраняет киназную фосфорилирующую активность.

В одном варианте осуществления мутация ALK включает одну или более точечных мутаций ALK. В некоторых вариантах осуществления виды рака, подлежащие лечению способами по настоящему изобретению, содержат одну или более мутаций в киназе ALK. В одном варианте осуществления одна или более точечных мутаций ALK выбраны из точечных мутаций в L1152, C1156, I1171, F1174, V1180, L1196, L1198, G1202, D1203, S1206, E1210, F1245, G1269 и R1275. В одном варианте осуществления одна или более точечных мутаций ALK выбраны из G1202R, G1202K, L1196M, G1269A, C1156Y, I1171T, I1171N, I1171S, F1174L, V1180L, S1206Y, E1210K, I1151Tins, F1174C, G1202del, D1203N, S1206Y, S1206C, L1152R, L1196Q, L1198P, L1198F, R1275Q, L1152P, C1156T и F1245V. В одном варианте осуществления мутация ALK представляет собой G1202R. В одном варианте осуществления мутация ALK представляет собой L1196M. В одном варианте осуществления мутация ALK представляет собой G1269A. В одном варианте осуществления мутация ALK представляет собой L1198F. В одном варианте осуществления мутация ALK представляет собой совместную мутацию G1202R и одной или более мутаций, выбранных из L1196M, G1269A и L1198F. В одном варианте осуществления мутация ALK представляет собой двойную мутацию G1202R/L1196M. В одном варианте осуществления мутация ALK представляет собой двойную мутацию G1202R/G1269A. В одном варианте осуществления мутация ALK представляет собой двойную мутацию G1202R/L1198F.

В одном варианте осуществления мутация ALK включает одну или более перестроек

ALK (в одном варианте осуществления — одну перестройку). В одном варианте осуществления мутация ALK включает одно или более слияний ALK (в одном варианте осуществления — одно слияние). В некоторых вариантах осуществления виды рака, подлежащие лечению способами по настоящему изобретению, содержат слияния ALK. В одном варианте осуществления слияние ALK происходит с одним из партнеров по слиянию, выбранным из *EML4*, *TMP1*, *WDCP*, *GTF2IRD1*, *TPM3*, *TPM4*, *CLTC*, *LMNA*, *PRKARIA*, *RANBP2*, *TFG*, *FN1*, *KLC1*, *VCL*, *STRN*, *HIP1*, *NPM1*, *DCTN1*, *SQSTM1*, *TPR*, *CRIM1*, *PTPN3*, *FBXO36*, *ATIC* и *KIF5B*. В одном варианте осуществления мутация ALK представляет собой EML4-ALK, слияние между геном белка, подобного белку иглокожих, ассоциированному с микротрубочками 4 (EML4), и доменом тирозинкиназы ALK. Существует много вариантов EML4-ALK, которые отличаются соединениями в точке разрыва, при этом вариант 1 (v1) и вариант 3 (v3) являются наиболее клинически распространенными.

В одном варианте осуществления мутация ALK включает одну перестройку ALK и одну или более точечных мутаций ALK. В одном варианте осуществления мутация ALK представляет собой EML4-ALK дт (вариант 1). В одном варианте осуществления мутация ALK представляет собой EML4-ALK G1202R (вариант 1). В одном варианте осуществления мутация ALK представляет собой EML4-ALK L1196M/G1202R (вариант 1). В одном варианте осуществления мутация ALK представляет собой EML4-ALK G1202R/G1269A (вариант 1). В одном варианте осуществления мутация ALK представляет собой EML4-ALK G1202R/L1198F (вариант 1).

В одном варианте осуществления ALK⁺ рак определяют с помощью одобренного FDA теста или других тестов, известных в данной области техники. Тесты, которые можно использовать, включают, например, FoundationOne CDx™ (F1CDx) (*in vitro* диагностическое устройство на основе секвенирования для выявления замен, изменений по типу вставкой и делеций (инделов) и изменений числа копий (ИЧК) в 324 генах и отбора генных перестроек, а также геномных сигнатур, включая микросателлитную нестабильность (МСН) и мутационную нагрузку опухоли (МНО), с использованием ДНК, выделенной из фиксированных в формалине и заключенных в парафине (ФФЗП) образцов опухолевой ткани); анализ VENTANA ALK (D5F3) CDx (качественное выявление белка киназы анапластической лимфомы (ALK) в фиксированной в формалине и заключенной в парафине (ФФЗП) ткани немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ), окрашенной с помощью

инструмента для автоматического окрашивания BenchMark XT или BenchMark ULTRA); и тест Vysis ALK Break Apart FISH Probe Kit (качественный тест для выявления перестроек, затрагивающих ген ALK, с помощью флуоресцентной гибридизации in situ (FISH) в фиксированных в формалине и заключенных в парафине (ФФЗП) образцах ткани немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ)). В одном варианте осуществления тест представляет собой тест на основе флуоресцентной гибридизации in situ (FISH), например, тест Vysis ALK Break Apart FISH Probe Kit. Дополнительную информацию в отношении одобренных FDA тестов сожно найти, например, на <https://www.fda.gov/MedicalDevices/ProductsandMedicalProcedures/InVitroDiagnostics/ucm303030.htm>; а дополнительную информацию в отношении Vysis ALK Break Apart FISH Probe Kit можно найти, например, на <https://www.molecular.abbott/us/en/products/oncology/vysis-alk-break-apart-fish-probe-kit>; которые полностью включены в данный документ посредством ссылки.

Также предложены способы лечения субъекта, имеющего рак (например, ALK-положительный рак), которые включают: определение, имеет ли раковая клетка в образце, полученном от субъекта, имеющего рак, которому ранее вводили первый ингибитор ALK, одну или более мутаций резистентности к ингибитору ALK; и введение субъекту соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата в виде монотерапии или в комбинации с другим противораковым агентом, если субъект имеет раковую клетку, которая имеет одну или более мутаций резистентности к ингибитору ALK. В некоторых вариантах осуществления одна или более мутаций резистентности к ингибитору ALK придают раковой клетке или опухоли повышенную резистентность к лечению первым ингибитором ALK. В некоторых вариантах осуществления одна или более мутаций резистентности к ингибитору ALK включают одну или более мутаций резистентности к ингибитору ALK. Например, одна или более мутаций резистентности к ингибитору ALK могут включать замену в одной или более аминокислотных позициях 1202, 1196, 1269, 1156, 1171, 1174, 1180, 1206, 1210, 1151, 1174, 1203, 1206, 1152, 1196, 1198, 1275, 1152, 1156 и 1245, например, G1202R, L1196M, G1269A, C1156Y, I1171T, I1171N, I1171S, F1174L, V1180L, S1206Y, E1210K, 1151Tins, F1174C, G1202del, D1203N, S1206Y, S1206C, L1152R, L1196Q, L1198P, L1198F, R1275Q, L1152P, C1156T и F1245V. В некоторых вариантах осуществления другой противораковый агент представляет собой противораковый агент, известный в данной области техники. Например, другой

противораковый агент может представлять собой другой ингибитор ALK (например, второй ингибитор ALK).

В одном варианте осуществления рак в предложенном в данном документе способе является ROS1-положительным (ROS1+). В контексте данного документа и если не указано иное, «ROS1-положительные» (ROS1+) рак, заболевание или расстройство характеризуются неприемлемо высокой экспрессией гена ROS1 и/или наличием мутации в гене ROS1. В одном варианте осуществления такая мутация изменяет биологическую активность молекулы нуклеиновой кислоты или полипептида ROS1. В контексте данного документа и если не указано иное, «мутация» или «мутант» ROS1 включает одну или более делеций, замен, вставок, инверсий, дупликаций, транслокаций или амплификаций в аминокислотной или нуклеотидной последовательностях ROS1 или ее фрагментах. В контексте данного документа и если не указано иное, «перестройка» ROS1 относится к генетическим транслокациям, затрагивающим ген ROS1, которые могут приводить к появлению слитых генов ROS1 и/или слитых белков ROS1. Слияние ROS1 также может включать одну или более делеций, замен, вставок, инверсий, дупликаций, транслокаций или амплификаций его или его фрагмента при условии, что мутант сохраняет киназную фосфорилирующую активность.

В одном варианте осуществления мутация ROS1 включает одну или более точечных мутаций ROS1. В некоторых вариантах осуществления виды рака, подлежащие лечению способами по настоящему изобретению, содержат одну или более мутаций в киназе ROS1. В одном варианте осуществления одна или более точечных мутаций ROS1 выбраны из точечных мутаций в E1935, L1947, L1951, G1971, E1974, L1982, S1986, F2004, E2020, L2026, G2032, D2033, C2060, F2075, L2086, V2089, V2098, G2101, D2113 и L2155. В одном варианте осуществления одна или более точечных мутаций ROS1 выбраны из G2032R, G2032K, D2033N, S1986F, S1986Y, L2026M, L1951R, E1935G, L1947R, G1971E, E1974K, L1982F, F2004C, F2004V, E2020K, C2060G, F2075V, V2089M, V2098I, G2101A, D2113N, D2113G, L2155S и L2086F.. В одном варианте осуществления мутация ROS1 представляет собой G2032R. В одном варианте осуществления мутация ROS1 представляет собой S1986F. В одном варианте осуществления мутация ROS1 представляет собой S1986Y. В одном варианте осуществления мутация ROS1 представляет собой L2026M. В одном варианте осуществления мутация ROS1 представляет собой D2033N. В одном варианте осуществления мутация ROS1 представляет собой L2086F. В одном варианте

осуществления мутация ROS1 представляет собой F2004C. В одном варианте осуществления мутация ROS1 представляет собой F2004V. В одном варианте осуществления мутация ROS1 представляет собой G2101A. В одном варианте осуществления мутация ROS1 представляет собой L1982F. В одном варианте осуществления мутация ROS1 представляет собой совместную мутацию G2032R и одной или более из S1986F, S1986Y, F2004C, F2004V, L2026M или D2033N.

В одном варианте осуществления мутация ROS1 включает одну или более перестроек ROS1 (в одном варианте осуществления — одну перестройку). В одном варианте осуществления мутация ROS1 включает одно или более слияний ROS1 (в одном варианте осуществления — одно слияние). В некоторых вариантах осуществления виды рака, подлежащие лечению способами по настоящему изобретению, содержат слияния ROS1. В одном варианте осуществления слияние ROS1 представляет собой слияние с одним из партнеров по слиянию, выбранным из *SLC34A2*, *CD74*, *TPM3*, *SDC4*, *EZR*, *LRIG3*, *KDELR2*, *CEP72*, *CLTL*, *CTNND2*, *GOPC* (например, *GOPC-S*, *GOPC-L*), *GPRC6A*, *LIMA1*, *LRIG3*, *MSN*, *MYO5C*, *OPRM1*, *SLC6A17*, *SLMAP*, *SRSF6*, *TFG*, *TMEM106B*, *TPD52L1*, *ZCCHC8*, *CCDC6*, *CAPRIN1*, *CEP85L*, *CHCHD3*, *CLIP1*, *EEF1G*, *KIF21A*, *KLC1*, *SART3*, *ST13*, *TRIM24*, *ERC1*, *FIP1L1*, *HLLA*, *KIAA1598*, *MYO5A*, *PPFIBP1*, *PWWP2A*, *FN1*, *YWHAE*, *CCDC30*, *NCOR2*, *NFKB2*, *APOB*, *PLG*, *RBP4* и *GOLGB1*. В одном варианте осуществления слияние ROS1 представляет собой слияние CD74-ROS1. В одном варианте осуществления слияние ROS1 представляет собой слияние SDC4-ROS1. В одном варианте осуществления слияние ROS1 представляет собой слияние EZR-ROS1. В одном варианте осуществления слияние ROS1 представляет собой слияние SLC34A2-ROS1. В одном варианте осуществления слияние ROS1 представляет собой слияние GOPC-ROS1 (например, *GOPC-ROS1-S*, *GOPC-ROS1-L*). В одном варианте осуществления слияние ROS1 представляет собой слияние CEP85L-ROS1.

В одном варианте осуществления мутация ROS1 включает одну перестройку ROS1 и одну или более точечных мутаций ROS1. В одном варианте осуществления мутация ROS1 включает одну или более перестроек ROS1 из CD74-ROS1, EZR-ROS1, SLC34A2-ROS1, GOPC-ROS1 (например, *GOPC-ROS1-S*, *GOPC-ROS1-L*) и CEP85L-ROS1, и одну или более точечных мутаций ROS1, выбранных из F2004C, F2004V и G2032R. В одном варианте осуществления мутация ROS1 включает одну или более перестроек ROS1 из CD74-ROS1, EZR-ROS1 и SLC34A2-ROS1, и точечную мутацию ROS1 G2101A.

В одном варианте осуществления мутация ROS1 представляет собой CD74-ROS1 F2004C. В одном варианте осуществления мутация ROS1 представляет собой CD74-ROS1 F2004V. В одном варианте осуществления мутация ROS1 представляет собой CD74-ROS1 G2101A. В одном варианте осуществления мутация ROS1 представляет собой CD74-ROS1 G2032R. В одном варианте осуществления мутация ROS1 представляет собой CD74-ROS1 S1986F. В одном варианте осуществления мутация ROS1 представляет собой CD74-ROS1 L2026M. В одном варианте осуществления мутация ROS1 представляет собой CD74-ROS1 D2033N. В одном варианте осуществления мутация ROS1 представляет собой EZR-ROS1 F2004C. В одном варианте осуществления мутация ROS1 представляет собой EZR-ROS1 F2004V. В одном варианте осуществления мутация ROS1 представляет собой EZR-ROS1 G2101A. В одном варианте осуществления мутация ROS1 представляет собой EZR-ROS1 G2032R. В одном варианте осуществления мутация ROS1 представляет собой SLC34A2-ROS1 F2004C. В одном варианте осуществления мутация ROS1 представляет собой SLC34A2-ROS1 F2004V. В одном варианте осуществления мутация ROS1 представляет собой SLC34A2-ROS1 G2101A. В одном варианте осуществления мутация ROS1 представляет собой SLC34A2-ROS1 G2032R. В одном варианте осуществления мутация ROS1 представляет собой GOPC-ROS1 F2004C (например, GOPC-ROS1-S F2004C, GOPC-ROS1-L F2004C). В одном варианте осуществления мутация ROS1 представляет собой GOPC-ROS1 F2004V (например, GOPC-ROS1-S F2004V, GOPC-ROS1-L F2004V). В одном варианте осуществления мутация ROS1 представляет собой GOPC-ROS1 G2032R (например, GOPC-ROS1-S G2032R, GOPC-ROS1-L G2032R). В одном варианте осуществления мутация ROS1 представляет собой CEP85L-ROS1 F2004C. В одном варианте осуществления мутация ROS1 представляет собой CEP85L-ROS1 F2004V. В одном варианте осуществления мутация ROS1 представляет собой CEP85L-ROS1 G2032R. В одном варианте осуществления мутация ROS1 представляет собой GOPC-ROS1 L1982F (например, GOPC-ROS1-S L1982F, GOPC-ROS1-L L1982F). В одном варианте осуществления мутация ROS1 представляет собой CD74-ROS1 L1982F.

В одном варианте осуществления ROS1+ рак определяют с помощью одобренного FDA теста или других тестов, известных в данной области техники. Такие тесты могут включать, например, тест Oncomine™ Dx Target от Thermo Fisher Scientific. (качественный *in vitro* диагностический тест, в котором используется высокопроизводительная технология параллельного секвенирования для выявления вариаций последовательности в 23 генах в

ДНК и РНК, выделенной из фиксированных в формалине и заключенных в парафине (ФФЗП) опухолевых образцов от пациентов с немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ), с использованием системы Ion PGM Dx); Vysis ROS1 Break Apart FISH Probe Kit (качественный тест для выявления перестроек, включая перестройки гена ROS1 в 6q22, с помощью флуоресцентной гибридизации in situ (FISH) в фиксированных в формалине и заключенных в парафине (ФФЗП) образцах ткани немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ)) или полимеразную цепную реакцию с обратной транскрипцией в реальном времени (ОТ-ПЦР) или секвенирование следующего поколения NGS посредством локального диагностического теста.

Также предложены способы лечения субъекта, имеющего рак (например, ROS1-положительный рак), которые включают: определение, имеет ли раковая клетка в образце, полученном от субъекта, имеющего рак, которому ранее вводили первый ингибитор ROS1, одну или более мутаций резистентности к ингибитору ROS1; и введение субъекту соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата в виде монотерапии или в сочетании с другим противораковым агентом, если субъект имеет раковую клетку, которая имеет одну или более мутаций резистентности к ингибитору ROS1. В некоторых вариантах осуществления одна или более мутаций резистентности к ингибитору ROS1 придают раковой клетке или опухоли повышенную резистентность к лечению первым ингибитором ROS1. В некоторых вариантах осуществления одна или более мутаций резистентности к ингибитору ROS1 включают одну или более мутаций резистентности к ингибитору ROS1. Например, одна или более мутаций резистентности к ингибитору ROS1 могут включать замену в одной или более аминокислотных позициях 2032, 2033, 1986, 2026, 1951, 1935, 1947, 1971, 1974, 1982, 2004, 2020, 2060, 2075, 2089, 2098, 2101, 2113, 2155, 2032 и 2086, например, G2032R, D2033N, S1986F, S1986Y, L2026M, L1951R, E1935G, L1947R, G1971E, E1974K, L1982F, F2004C, F2004V, E2020K, C2060G, F2075V, V2089M, V2098I, G2101A, D2113N, D2113G, L2155S, L2032K и L2086F. В некоторых вариантах осуществления другой противораковый агент представляет собой противораковый агент, известный в данной области техники. Например, другой противораковый агент может представлять собой другой ингибитор ROS1 (например, второй ингибитор ROS1).

В одном варианте осуществления предложенное в данном документе соединение представляет собой соединение, способное проникать в ЦНС. В одном варианте

осуществления после введения эффективного количества предложенного в данном документе соединения (например, перорально или внутривенно) соединение способно проникать в ЦНС (например, через гематоэнцефалический барьер) и достигать концентрации в ЦНС (например, головном мозге), которой все еще достаточно, чтобы ингибировать (например, селективно ингибировать) ROS1 или ALK, или их обе.

В одном варианте осуществления в данном документе предложен способ лечения метастазов рака в ЦНС, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества предложенного в данном документе соединения, например, соединения формулы (I), или его энантиомера, смеси энантиомеров или таутомера, или его фармацевтически приемлемой соли. В одном варианте осуществления метастазы в ЦНС представляются собой метастазы в головной мозг. В одном варианте осуществления рак представляет собой ROS1+ рак. В одном варианте осуществления рак представляет собой ALK+ рак.

В некоторых вариантах осуществления соединение является ингибитором тропомиозиновой рецепторной киназы человека A, B или C. В определенных вариантах осуществления IC₅₀ соединения в отношении ингибирования мутантной или немутантной формы ROS1 или ALK составляет не более одной пятой от IC₅₀ соединения в отношении ингибирования тропомиозиновой рецепторной киназы A, B или C дикого типа. Ингибирование TRK, в частности в центральной нервной системе (ЦНС), было связано с нежелательными реакциями, включая головокружение/атаксию/нарушение походки, парестезию, набор массы и когнитивные изменения.

В некоторых вариантах осуществления предложен способ минимизации нежелательных явлений у субъекта, нуждающегося в лечении рака (например, ROS1-положительного рака или ALK-положительного рака), включающий введение субъекту эффективного количества предложенного в данном документе соединения, например, соединения формулы (I), его энантиомера, смеси энантиомеров или таутомера, или его фармацевтически приемлемой соли, и при этом способ минимизирует нежелательные явления, связанные с ингибиторами TRK. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой ROS1-ассоциированный рак или ALK-ассоциированный (или ALK+) рак. В некоторых вариантах осуществления нежелательные явления представляют собой связанные с TRK нежелательные явления в ЦНС.

В контексте данного документе «минимизация» нежелательных явлений относится

к снижению частоты нежелательных явлений в популяции субъектов или пациентов по сравнению с парадигматической частотой нежелательных явлений в популяции субъектов или пациентов, которых лечат ингибиторами TRK (например, энтректинибом, репотректинибом или лорлатинибом). В некоторых вариантах осуществления частота нежелательных явлений относится к частоте или процентной доле конкретных нежелательных явлений в популяции субъектов или пациентов. В некоторых вариантах осуществления частота нежелательных явлений относится к общему количеству нежелательных явлений, испытываемых отдельным субъектом. В некоторых вариантах осуществления минимизация нежелательных явлений относится к минимизации связанных с TRK нежелательных явлений в ЦНС. В некоторых вариантах осуществления минимизация связанных с TRK нежелательных явлений в ЦНС означает, что менее чем 40 % популяции пациентов имеют связанные с TRK нежелательные явления в ЦНС. В некоторых вариантах осуществления минимизация связанных с TRK нежелательных явлений в ЦНС означает, что менее чем 35 %, менее чем 30 %, менее чем 25 %, менее чем 20 %, менее чем 15 %, менее чем 10 % или менее чем 5 % популяции пациентов имеют связанные с TRK нежелательные явления в ЦНС. В некоторых вариантах осуществления минимизация связанных с TRK нежелательных явлений в ЦНС означает, что менее чем 12 % популяции пациентов имеют более одного связанного с TRK нежелательного явления в ЦНС. В некоторых вариантах осуществления минимизация связанных с TRK нежелательных явлений в ЦНС означает, что менее чем 11 %, менее чем 10 %, менее чем 9 %, менее чем 8 %, менее чем 7 %, менее чем 6 %, менее чем 5 %, менее чем 4 % или менее чем 3 % популяции пациентов имеют более одного связанного с TRK нежелательного явления в ЦНС.

В некоторых вариантах осуществления связанные с TRK нежелательные явления в ЦНС относятся к одному или более из следующего: головокружение, атаксия, нарушение походки, парестезия, набор массы, гиперфагия, парестезия, двигательные аномалии, когнитивные изменения, речевые эффекты (например, расстройство артикуляции, замедленная речь или нарушение речи), расстройство настроения (например, раздражительность, тревожность, депрессия, аффективная лабильность, изменение личности, перепады настроения, аффективное расстройство, агрессия, волнение, изменение настроения, депрессивное настроение, эйфорическое настроение или мания) и когнитивное расстройство (например, нарушение памяти, когнитивное расстройство, амнезия,

спутанность сознания, нарушение внимания, бред, снижение умственной деятельности, недостаток внимания/гиперактивность, слабоумие или расстройство чтения).

В одном варианте осуществления в данном документе предложен способ предотвращения или ограничения связанного с TRK побочного эффекта или нежелательного явления в ЦНС в ходе лечения рака, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества предложенного в данном документе соединения, например, соединения формулы (I), или его энантиомера, смеси энантиомеров или таутомера, или его фармацевтически приемлемой соли. В одном варианте осуществления способ предотвращает появление связанного с TRK нежелательного явления в ЦНС. В одном варианте осуществления способ ограничивает частоту появления связанного с TRK нежелательного явления в ЦНС. В одном варианте осуществления способ ограничивает тяжесть связанного с TRK побочного эффекта. В одном варианте осуществления в данном документе предложен способ лечения метастазов рака в ЦНС со снижением связанного с TRK побочного эффекта, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества предложенного в данном документе соединения, например, соединения формулы (I), или его энантиомера, смеси энантиомеров или таутомера, или его фармацевтически приемлемой соли. В одном варианте осуществления снижение/ограничение/предотвращение побочного эффекта или нежелательного явления в ЦНС определяют в статистической выборке по сравнению со стандартным лечением, например, одобренным ингибитором ROS1 и/или ALK (например, кризотинибом, энтректинибом, лорлатинибом или репотректинибом) в случае ROS1+ и/или ALK+ рака. В одном варианте осуществления связанный с TRK побочный эффект представляет собой связанный TRKB побочный эффект в ЦНС. В одном варианте осуществления связанные с TRK побочный эффект или нежелательное явление в ЦНС представляют собой головокружение, атаксию, нарушение походки, парестезию, набор массы, когнитивное нарушение, расстройство настроения или нарушение сна.

В одном варианте осуществления в данном документе предложен способ лечения рака, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества предложенного в данном документе соединения, например, соединения формулы (I), или его энантиомера, смеси энантиомеров или таутомера, или его фармацевтически приемлемой соли. В одном варианте осуществления рак представляет собой ROS1-ассоциированный рак. В одном варианте осуществления рак представляет

собой ROS1+ рак. В одном варианте осуществления рак представляет собой ALK-ассоциированный рак. В одном варианте осуществления рак представляет собой ALK+ рак. В одном варианте осуществления рак определен как ROS1+. В одном варианте осуществления рак определен как ALK+.

В одном варианте осуществления в данном документе предложен способ лечения ROS1+ рака, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества предложенного в данном документе соединения, например, соединения формулы (I), или его энантиомера, смеси энантиомеров или таутомера, или его фармацевтически приемлемой соли.

В одном варианте осуществления в данном документе предложен способ лечения ALK+ рака, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества предложенного в данном документе соединения, например, соединения формулы (I), или его энантиомера, смеси энантиомеров или таутомера, или его фармацевтически приемлемой соли.

В одном варианте осуществления в данном документе предложен способ лечения рака у субъекта, включающий: (i) определение рака у субъекта как ROS1+ и (ii) введение субъекту терапевтически эффективного количества предложенного в данном документе соединения, например, соединения формулы (I), или его энантиомера, смеси энантиомеров или таутомера, или его фармацевтически приемлемой соли.

В одном варианте осуществления в данном документе предложен способ лечения рака у субъекта, включающий: (i) определение рака у субъекта как ALK+ и (ii) введение субъекту терапевтически эффективного количества предложенного в данном документе соединения, например, соединения формулы (I), или его энантиомера, смеси энантиомеров или таутомера, или его фармацевтически приемлемой соли.

В одном варианте осуществления рак (или ROS1+ рак или ALK+ рак) представляет собой солидную опухоль. В одном варианте осуществления рак (или ROS1+ рак или ALK+ рак) представляет собой рак легкого, например, немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ), глиобластому, воспалительную миофибробластическую опухоль (ВМО), рак желчного протока, например, холангиокарциному, рак яичника, например, серозную карциному яичника, рак желудка, колоректальный рак, ангиосаркому, меланому, например, шпидоидную меланому, эпителиоидную гемангиоэндотелиому, рак пищевода, например, плоскоклеточную карциному пищевода (ПККП), рак почки, например, почечную

медуллярную карциному или почечно-клеточную карциному, рак молочной железы, например, трижды негативный рак молочной железы, рак толстой кишки, рак щитовидной железы, например, папиллярный рак щитовидной железы, шпизоидную опухоль или нейробластому.

В одном варианте осуществления рак представляет собой рак легкого. В одном варианте осуществления рак представляет собой немелкоклеточный рак легкого. В одном варианте осуществления рак представляет собой ROS1+ немелкоклеточный рак легкого. В одном варианте осуществления рак представляет собой ALK+ немелкоклеточный рак легкого. В одном варианте осуществления рак представляет собой рецидивный или рефрактерный немелкоклеточный рак легкого. В одном варианте осуществления рак представляет собой рецидивный или рефрактерный ROS1+ немелкоклеточный рак легкого. В одном варианте осуществления рак представляет собой рецидивный или рефрактерный ALK+ немелкоклеточный рак легкого. В одном варианте осуществления рак представляет собой впервые диагностированный немелкоклеточный рак легкого. В одном варианте осуществления рак представляет собой впервые диагностированный ROS1+ немелкоклеточный рак легкого. В одном варианте осуществления рак представляет собой впервые диагностированный ALK+ немелкоклеточный рак легкого.

В одном варианте осуществления рак представляет собой глиобластому. В одном варианте осуществления рак представляет собой ROS1+ глиобластому. В одном варианте осуществления рак представляет собой ALK+ глиобластому. В одном варианте осуществления рак представляет собой рецидивную или рефрактерную глиобластому. В одном варианте осуществления рак представляет собой рецидивную или рефрактерную ROS1+ глиобластому. В одном варианте осуществления рак представляет собой рецидивную или рефрактерную ALK+ глиобластому. В одном варианте осуществления рак представляет собой впервые диагностированную глиобластому. В одном варианте осуществления рак представляет собой впервые диагностированную ROS1+ глиобластому. В одном варианте осуществления рак представляет собой впервые диагностированную ALK+ глиобластому.

В одном варианте осуществления рак представляет собой ВМО. В одном варианте осуществления рак представляет собой ROS1+ ВМО. В одном варианте осуществления рак представляет собой ALK+ ВМО. В одном варианте осуществления рак представляет собой рецидивную или рефрактерную ВМО. В одном варианте осуществления рак представляет

одном варианте осуществления рак представляет собой впервые диагностированный папиллярный рак щитовидной железы. В одном варианте осуществления рак представляет собой впервые диагностированный ROS1+ папиллярный рак щитовидной железы. В одном варианте осуществления рак представляет собой впервые диагностированный ALK+ папиллярный рак щитовидной железы.

В одном варианте осуществления рак представляет собой нейробластому. В одном варианте осуществления рак представляет собой ROS1+ нейробластому. В одном варианте осуществления рак представляет собой ALK+ нейробластому. В одном варианте осуществления рак представляет собой рецидивную или рефрактерную нейробластому. В одном варианте осуществления рак представляет собой рецидивную или рефрактерную ROS1+ нейробластому. В одном варианте осуществления рак представляет собой рецидивную или рефрактерную ALK+ нейробластому. В одном варианте осуществления рак представляет собой впервые диагностированную нейробластому. В одном варианте осуществления рак представляет собой впервые диагностированную ROS1+ нейробластому. В одном варианте осуществления рак представляет собой впервые диагностированную ALK+ нейробластому.

В одном варианте осуществления рак (или ROS1+ рак или ALK+ рак) представляет собой гемобластоз. В одном варианте осуществления рак (или ROS1+ рак или ALK+ рак) представляет собой лимфому. В одном варианте осуществления лимфома представляет собой неходжкинскую лимфому. В одном варианте осуществления лимфома представляет собой анапластическую крупноклеточную лимфому (АККЛ), диффузную В-крупноклеточную лимфому (ДВККЛ) или В-крупноклеточную лимфому. Помимо гемобластоza, в данном документе также предложены способы лечения других заболеваний крови или злокачественных заболеваний системы крови, которые являются ROS1+ или ALK+.

В одном варианте осуществления рак представляет собой АККЛ. В одном варианте осуществления рак представляет собой ROS1+ АККЛ. В одном варианте осуществления рак представляет собой ALK+ АККЛ. В одном варианте осуществления рак представляет собой рецидивную или рефрактерную АККЛ. В одном варианте осуществления рак представляет собой рецидивную или рефрактерную ROS1+ АККЛ. В одном варианте осуществления рак представляет собой рецидивную или рефрактерную ALK+ АККЛ. В одном варианте осуществления рак представляет собой впервые диагностированную

рефрактерным.

В одном варианте осуществления субъект ранее не проходил лечение. В одном варианте осуществления субъект ранее не проходил терапию ингибитором тирозинкиназы (ТКИ). В одном варианте осуществления субъект ранее получал одну или более линий терапии. В одном варианте осуществления субъект ранее получал две или более линий терапии. В одном варианте осуществления у субъекта развилась резистентность к одной или более предыдущим линиям терапии. В одном варианте осуществления предыдущая терапия включает ингибитор тирозинкиназы (ТКИ). В одном варианте осуществления предыдущая терапия включает одно или более из кризотиниба, церитиниба, алектиниба, бригаиниба, лорлатиниба, энтректиниба, репотректиниба, кабозантиниба, форетиниба, талетректиниба, мерестиниба, мазитиниба и энсартиниба. В одном варианте осуществления предыдущая терапия включает один или более химиотерапевтических агентов. В одном варианте осуществления один или более химиотерапевтических агентов дополняют терапию ТКИ.

В одном варианте осуществления рак (или ROS1+ рак или ALK+ рак) является резистентным к ингибитору тирозинкиназы (ТКИ).

В одном варианте осуществления рак представляет собой резистентный рак легкого. В одном варианте осуществления рак представляет собой резистентный немелкоклеточный рак легкого. В одном варианте осуществления рак представляет собой резистентный к ТКИ немелкоклеточный рак легкого. В одном варианте осуществления рак представляет собой резистентный к ТКИ ROS1+ немелкоклеточный рак легкого. В одном варианте осуществления рак представляет собой резистентный к ТКИ ALK+ немелкоклеточный рак легкого.

В одном варианте осуществления рак представляет собой рак легкого (например, НМРЛ) и при этом рак является рецидивным после или рефрактерным к предыдущему лечению ТКИ.

В одном варианте осуществления предложенное в данном документе соединение вводят в качестве лечения первой линии. В одном варианте осуществления предложенное в данном документе соединение вводят в качестве лечения второй линии. В одном варианте осуществления предложенное в данном документе соединение вводят в качестве лечения третьей или четвертой линии.

В одном варианте осуществления рак (или ROS1+ рак или ALK+ рак) является

метастатическим. В одном варианте осуществления рак имеет метастазы в ЦНС. В одном варианте осуществления рак имеет метастазы в головной мозг. В одном варианте осуществления рак представляет собой метастатический немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ). В одном варианте осуществления рак представляет собой метастатический ROS1+ НМРЛ. В одном варианте осуществления рак представляет собой метастатический ALK+ НМРЛ.

В одном варианте осуществления в данном документе предложен способ лечения пациента с метастатическим ALK+ немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ), включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества предложенного в данном документе соединения, например, соединения формулы (I), или его энантиомера, смеси энантиомеров или таутомера, или его фармацевтически приемлемой соли.

В одном варианте осуществления в данном документе предложен способ лечения пациента с метастатическим ROS1+ немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ), включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества предложенного в данном документе соединения, например, соединения формулы (I), или его энантиомера, смеси энантиомеров или таутомера, или его фармацевтически приемлемой соли.

В одном варианте осуществления пациент является взрослым пациентом. В одном варианте осуществления пациент является педиатрическим пациентом.

В одном варианте осуществления в данном документе предложен способ лечения взрослого пациента с метастатическим ROS1+ НМРЛ, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества предложенного в данном документе соединения, например, соединения формулы (I), или его энантиомера, смеси энантиомеров или таутомера, или его фармацевтически приемлемой соли.

В одном варианте осуществления в данном документе предложен способ лечения взрослого пациента с метастатическим ROS1+ НМРЛ, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества предложенного в данном документе соединения, например, соединения формулы (I), или его энантиомера, смеси энантиомеров или таутомера, или его фармацевтически приемлемой соли, при этом у пациента наблюдается прогрессирование или непереносимость по меньшей мере 1 предыдущей терапии TKI.

В одном варианте осуществления в данном документе предложен способ лечения взрослого пациента с метастатическим НМРЛ, который является ROS1+ с мутацией фронта растворителя G2032R, включающий введение пациенту терапевтически эффективного

количества предложенного в данном документе соединения, например, соединения формулы (I), или его энантиомера, смеси энантиомеров или таутомера, или его фармацевтически приемлемой соли, при этом у пациента наблюдается прогрессирование или непереносимость по меньшей мере 1 предыдущей терапии ТКИ.

В одном варианте осуществления в данном документе предложен способ лечения ROS1-ассоциированного (или ROS1+) рака у нуждающегося в этом субъекта, причем у рака развилась резистентность к ингибитору тирозинкиназы (TKI), а способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества предложенного в данном документе соединения, например, соединения формулы (I), или его энантиомера, смеси энантиомеров или таутомера, или его фармацевтически приемлемой соли.

В одном варианте осуществления в данном документе предложен способ лечения ROS1-ассоциированного (или ROS1+) рака у нуждающегося в этом субъекта, причем у рака развилась резистентность к ингибитору тирозинкиназы (TKI) и было определено, что рак имеет одну или более мутаций резистентности к ингибитору ROS1, а способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества предложенного в данном документе соединения, например, соединения формулы (I), или его энантиомера, смеси энантиомеров или таутомера, или его фармацевтически приемлемой соли. В одном варианте осуществления одна или более мутаций резистентности к ингибитору ROS1 включают одну или более аминокислотных замен в аминокислотной позиции, выбранной из 1986, 2004, 2026, 2032 и 2033. В одном варианте осуществления одна или более мутаций резистентности к ингибитору ROS1 включают одну или более аминокислотных замен, выбранных из S1986F, S1986Y, F2004C, F2004V, L2026M, G2032R, D2033N, L2086F и G2101A. В одном варианте осуществления одна или более мутаций резистентности к ингибитору ROS1 представляют собой G2032R. В одном варианте осуществления одна или более мутаций резистентности к ингибитору ROS1 включают G2032R и одну или более из S1986F, S1986Y, F2004C, F2004V, L2026M, D2033N или G2101A. В одном варианте осуществления мутация резистентности к ингибитору ROS1 представляет собой L2086F.

В одном варианте осуществления в данном документе предложен способ лечения ALK-ассоциированного (или ALK+) рака у нуждающегося в этом субъекта, причем у рака развилась резистентность к ингибитору тирозинкиназы (TKI), а способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества предложенного в данном документе соединения, например, соединения формулы (I), или его энантиомера, смеси энантиомеров

или таутомера, или его фармацевтически приемлемой соли.

В одном варианте осуществления в данном документе предложен способ лечения ALK-ассоциированного (или ALK+) рака у нуждающегося в этом субъекта, причем у рака развилась резистентность к ингибитору тирозинкиназы (TKI) и было определено, что рак имеет одну или более мутаций резистентности к ингибитору ALK, а способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества предложенного в данном документе соединения, например, соединения формулы (I), или его энантиомера, смеси энантиомеров или таутомера, или его фармацевтически приемлемой соли. В одном варианте осуществления одна или более мутаций резистентности к ингибитору ALK включают одну или более аминокислотных замен в аминокислотной позиции, выбранной из 1196, 1198, 1202 и 1269. В одном варианте осуществления одна или более мутаций резистентности к ингибитору ALK включают одну или более аминокислотных замен, выбранных из L1196M, L1198F, G1202R и G1269A. В одном варианте осуществления одна или более мутаций резистентности к ингибитору ALK представляют собой G1202R. В одном варианте осуществления одна или более мутаций резистентности к ингибитору ALK включают G1202R и одну или более из L1196M, L1198F и G1269A.

В одном варианте осуществления в данном документе предложен способ лечения взрослого пациента с метастатическим НМРЛ, который является ALK+ с мутацией G1202R, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества предложенного в данном документе соединения, например, соединения формулы (I), или его энантиомера, смеси энантиомеров или таутомера, или его фармацевтически приемлемой соли, при этом у пациента наблюдается прогрессирование или непереносимость по меньшей мере 1 предыдущей терапии TKI.

В одном варианте осуществления в данном документе предложен способ лечения ALK-ассоциированного (или ALK+) рака у нуждающегося в этом субъекта, причем у рака развилась резистентность к ингибитору тирозинкиназы (TKI), а способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества предложенного в данном документе соединения, например, соединения формулы (I), или его энантиомера, смеси энантиомеров или таутомера, или его фармацевтически приемлемой соли.

В одном варианте осуществления TKI представляет собой ингибитор ROS1. В одном варианте осуществления TKI представляет собой ингибитор ALK. В одном варианте осуществления TKI представляет собой кризотиниб, церитиниб, алектиниб, бригаиниб,

лорлатиниб, энтректиниб, репотректиниб, кабозантиниб, форетиниб, мерестиниб, талетректиниб, мазитиниб или энсартиниб. В одном варианте осуществления ТКІ представляет собой кризотиниб. В одном варианте осуществления ТКІ представляет собой энтректиниб.

В определенных вариантах осуществления у субъекта произошел рецидив после первой линии лечения рака. В других вариантах осуществления у субъекта произошел рецидив после второй линии лечения рака.

В одном варианте осуществления рак или заболевание присутствует у педиатрического пациента (включая пациента-ребенка). В одном варианте осуществления рак представляет собой системную анапластическую крупноклеточную лимфому (АККЛ), которая является ALK+, у педиатрических пациентов возрастом 1 год или старше и молодых взрослых людей. В другом варианте осуществления рак представляет собой рецидивную или рефрактерную системную анапластическую крупноклеточную лимфому (АККЛ), которая является ALK+, у педиатрических пациентов возрастом 1 год или старше и молодых взрослых людей. В одном варианте осуществления рак представляет собой системную анапластическую крупноклеточную лимфому (АККЛ), которая является ROS1+, у педиатрических пациентов возрастом 1 год или старше и молодых взрослых людей. В другом варианте осуществления рак представляет собой рецидивную или рефрактерную системную анапластическую крупноклеточную лимфому (АККЛ), которая является ROS1+, у педиатрических пациентов возрастом 1 год или старше и молодых взрослых людей.

В некоторых вариантах осуществления способы лечения или предотвращения рака могут быть продемонстрированы одним или более ответами, такими как повышенный апоптоз, ингибирование роста опухоли, уменьшение метастазирования опухоли, ингибирование метастазирования опухоли, уменьшение плотности микрососудов, уменьшение неоваскуляризации, ингибирование миграции опухоли, регрессия опухоли и увеличение выживаемости субъекта.

Комбинированные лечения

В некоторых вариантах осуществления способ лечения или предотвращения рака может включать введение соединения формулы (I) вместе с одним или более другими химиотерапевтическими агентами.

В контексте данного документа и если не указано иное, под «совместно» или «в комбинации с» не подразумевается, что другие агенты и соединение формулы (I) должны вводиться одновременно и/или быть составлены для доставки вместе, хотя эти способы доставки входят в объем этого изобретения. Предложенное в данном документе соединение можно вводить одновременно, до (например, за 5 минут, 15 минут, 30 минут, 45 минут, 1 час, 2 часа, 4 часа, 6 часов, 12 часов, 24 часа, 48 часов, 72 часа, 96 часов, 1 неделю, 2 недели, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель, 8 недель, 12 недель или 16 недель до) или после (например, через 5 минут, 15 минут, 30 минут, 45 минут, 1 час, 2 часа, 4 часа, 6 часов, 12 часов, 24 часа, 48 часов, 72 часа, 96 часов, 1 неделю, 2 недели, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель, 8 недель, 12 недель или 16 недель после) введения одного или более других агентов (например, одного или более других дополнительных агентов). В общем случае терапевтический агент вводят в дозе и/или по графику, определенному для этого конкретного агента. Другой терапевтический агент можно вводить с предложенным в данном документе соединением в одной композиции или отдельно в разных композициях. В данном документе также предусмотрена тройная терапия.

Химиотерапевтические агенты, которые можно вводить совместно с соединениями по изобретению, включают следующие: 1-амино-4-фениламино-9,10-диоксо-9,10-дигидроантрацен-2-сульфонат (кислый синий 25), 1-амино-4-[4-гидроксифениламино]-9,10-диоксо-9,10-дигидроантрацен-2-сульфонат, 1-амино-4-[4-аминофениламино]-9,10-диоксо-9,10-дигидроантрацен-2-сульфонат, 1-амино-4-[1-нафтиламино]-9,10-диоксо-9,10-дигидроантрацен-2-сульфонат, 1-амино-4-[4-фтор-2-карбоксофениламино]-9,10-диоксо-9,10-дигидроантрацен-2-сульфонат, 1-амино-4-[2-антрацетиламино]-9,10-диоксо-9,10-дигидроантрацен-2-сульфонат, АВТ-263, дималеат афатиниба, акситиниб, аминоклутетимид, амсакрин, анастрозол, АРСР, аспарагиназа, AZD5363, вакцина против бациллы Кальметта — Герена (БЦЖ), бикалутамид, блеомицин, бортезомиб, β-метилена-ADP (АОРСР), бусерелин, бусульфан, кабазитаксел, кабозантиниб, кампотецин, капецитабин, карбоплатин, карфилзомиб, кармустин, церитиниб, хлорамбуцил, хлорохин, цисплатин, кладибин, клодронат, кобиметинбин, колхицин, кризотиниб, циклофосфамид, ципротерон, цитарабин, дакарбазин, дактиномицин, даунорубицин, деметоксивиридин, дексаметазон, дихлорацетат, диенестрол, диэтилстилбестрол, доцетаксел, доксорубицин, эпирубицин, эрибулин, эрлотиниб, эстрадиол, эстрамустин, этопозид, эверолимус, экземестан, филграстим, флударабин, флуорокортизон, фторурацил, флуоксиместерон,

флутамид, гефитиниб, гемцитабин, генистеин, гозерелин, GSK1120212, гидроксимочевина, идарубицин, ифосфамид, иматиниб, интерферон, иринотекан, иксабепилон, леналидомид, летрозол, лейковорин, лейпролид, левамизол, ломустин, лонидамин, мехлорэтамин, медроксипрогестерон, мегестрол, мелфалан, меркаптопурин, месна, метформин, метотрексат, милтефозин, митомицин, митотан, митоксантрон, МК-220б, мутамицин, N-(4-сульфамойлфенилкарбамотиоил)пиваламид, NF279, NF449, нилутамид, нокодазол, октреотид, олапариб, оксалиплатин, паклитаксел, памидронат, пазопаниб, пемексетред, пентостатин, перифозин, PF-04691502, пликамицин, помалидомид, порфимер, PPADS, прокарбазин, кверцетин, ралтитрексед, рамуцирумаб, реактивный синий 2, ритуксимаб, ролофиллин, ромидепсин, рукапариб, селуметиниб, сиролимус, 2,4-динитробензолсульфонат натрия, сорафениб, стрептозоцин, сунитиниб, сурамин, талазопариб, тамоксифен, темозоломид, темсиролимус, тенипозид, тестостерон, талидомид, тиогуанин, тиотепа, дихлорид титаноцена, тонапофиллин, топотекан, траметиниб, трастузумаб, третиноин, велипариб, винбластин, винкристин, виндезин, винорелбин и вориностат (SAHA). В других вариантах осуществления химиотерапевтические агенты, которые можно вводить совместно с соединениями по изобретению, включают следующие: АВТ-263, дексаметазон, 5-фторурацил, PF-04691502, ромидепсин и вориностат (SAHA). В других вариантах осуществления химиотерапевтические агенты, которые можно вводить совместно с соединениями по изобретению, включают следующие: 1-амино-4-фениламино-9,10-диоксо-9,10-дигидроантрацен-2-сульфонат (кислый синий 25), 1-амино-4-[4-гидроксифенил-амино]-9,10-диоксо-9,10-дигидроантрацен-2-сульфонат, 1-амино-4-[4-аминофениламино]-9,10-диоксо-9,10-дигидроантрацен-2-сульфонат, 1-амино-4-[1-нафтиламино]-9,10-диоксо-9,10-дигидроантрацен-2-сульфонат, 1-амино-4-[4-фтор-2-карбоксофениламино]-9,10-диоксо-9,10-дигидроантрацен-2-сульфонат, 1-амино-4-[2-антрацениламино]-9,10-диоксо-9,10-дигидроантрацен-2-сульфонат, АРСР, β -метилена-АДР (АОРСР), капецитабин, кладрибин, цитарабин, флударабин, доксорубицин, гемцитабин, N-(4-сульфамойлфенилкарбамотиоил)пиваламид, NF279, NF449, PPADS, кверцетин, реактив синий 2, ролофиллин натрий 2,4-динитробензолсульфонат, сумарин и тонапофиллин.

Для лечения рака было разработано много видов комбинированной терапии. В определенных вариантах осуществления соединения по изобретению (например, соединения формулы (I)) можно вводить совместно с одним или более препаратами

комбинированной терапии. Примеры препаратов комбинированной терапии, с которыми можно вводить соединения по изобретению, включены в таблицу 2.

Таблица 2: Пример комбинаторной терапии для лечения рака

Название	Терапевтические агенты
ABV	доксорубицин, блеомицин, винбластин
ABVD	доксорубицин, блеомицин, винбластин, дакарбазин
AC (молочная железа)	доксорубицин, циклофосфамид
AC (саркома)	доксорубицин, цисплатин
AC (нейробластома)	циклофосфамид, доксорубицин
ACE	циклофосфамид, доксорубицин, этопозид
ACe	циклофосфамид, доксорубицин
BA	доксорубицин, дакарбазин
AP	доксорубицин, цисплатин
ARAC-DNR	цитарабин, даунорубицин
B-CAVe	блеомицин, ломустин, доксорубицин, винбластин
BCVPP	кармустин, циклофосфамид, винбластин, прокарбазин, преднизон
BEACOPP	блеомицин, этопозид, доксорубицин, циклофосфамид, винкристин, прокарбазин, преднизон, филграстим
BEp	блеомицин, этопозид, цисплатин
BiP	блеомицин, цисплатин, ифосфамид, месна
BOMP	блеомицин, винкристин, цисплатин, митомицин
CA	цитарабин, аспарагиназа
CAVO	цисплатин, метотрексат, блеомицин, винкристин
CAF	циклофосфамид, доксорубицин, фторурацил
CAL-G	циклофосфамид, даунорубицин, винкристин, преднизон, аспарагиназа
CAMP	циклофосфамид, доксорубицин, метотрексат, прокарбазин
CAP	циклофосфамид, доксорубицин, цисплатин

Название	Терапевтические агенты
CAV	циклофосфамид, доксорубицин, винкристин
CAVE ADD	CAV и этопозид
CA-VP16	циклофосфамид, доксорубицин, этопозид
CC	циклофосфамид, карбоплатин
CDDP/VP-16	цисплатин, этопозид
CEF	циклофосфамид, эпирубицин, фторурацил
CEPP(B)	циклофосфамид, этопозид, преднизон, вместе или без/блеомицина
CEV	циклофосфамид, этопозид, винкристин
CF	цисплатин, фторурацил или карбоплатин фторурацил
CHAP	циклофосфамид или циклофосфамид, альтретамин, доксорубицин, цисплатин
ChlVPP	хлорамбуцил, винбластин, прокарбазин, преднизон
CHOP	циклофосфамид, доксорубицин, винкристин, преднизон
CHOP-BLEO	добавление блеомицина к CHOP
CISCA	циклофосфамид, доксорубицин, цисплатин
CLD-BOMP	блеомицин, цисплатин, винкристин, митомицин
CMF	метотрексат, фторурацил, циклофосфамид
CMFP	циклофосфамид, метотрексат, фторурацил, преднизон
CMFVP	циклофосфамид, метотрексат, фторурацил, винкристин, преднизон
CMV	цисплатин, метотрексат, винбластин
CNF	циклофосфамид, митоксантрон, фторурацил
CNOP	циклофосфамид, митоксантрон, винкристин, преднизон
COB	цисплатин, винкристин, блеомицин
CODE	цисплатин, винкристин, доксорубицин, этопозид
COMLA	циклофосфамид, винкристин, метотрексат, лейковорин, цитарабин

Название	Терапевтические агенты
COMP	циклофосфамид, винкристин, метотрексат, преднизон
Схема Купера	циклофосфамид, метотрексат, фторурацил, винкристин, преднизон
COP	циклофосфамид, винкристин, преднизон
COPE	циклофосфамид, винкристин, цисплатин, этопозид
COPP	циклофосфамид, винкристин, прокарбазин, преднизон
CP (хронический лимфолейкоз)	хлорамбуцил, преднизон
CP (рак яичников)	циклофосфамид, цисплатин
CVD	цисплатин, винбластин, дакарбазин
CVI	карбоплатин, этопозид, ифосфамид, месна
CVP	циклофосфамид, винкристин, преднизон
CVPP	ломустин, прокарбазин, преднизон
CYVADIC	циклофосфамид, винкристин, доксорубицин, дакарбазин
DA	даунорубицин, цитарабин
DAT	даунорубицин, цитарабин, тиогуанин
DAV	даунорубицин, цитарабин, этопозид
DCT	даунорубицин, цитарабин, тиогуанин
DHAP	цисплатин, цитарабин, дексаметазон
DI	доксорубицин, ифосфамид
DTIC/тамоксифен	дакарбазин, тамоксифен
DVP	даунорубицин, винкристин, преднизон
EAP	этопозид, доксорубицин, цисплатин
EC	этопозид, карбоплатин
EFP	этопозид, фторурацил, цисплатин
ELF	этопозид, лейковорин, фторурацил,
EMA 86	митоксантрон, этопозид, цитарабин
EP	этопозид, цисплатин
EVA	этопозид, винбластин

Название	Терапевтические агенты
FAC	фторурацил, доксорубицин, циклофосфамид
FAM	фторурацил, доксорубицин, митомицин
FAMTX	метотрексат, лейковорин, доксорубицин
FAP	фторурацил, доксорубицин, цисплатин
F-CL	фторурацил, лейковорин
FEC	фторурацил, циклофосфамид, эпирубицин
FED	фторурацил, этопозид, цисплатин
FL	флутамид, лейпролид
FZ	флутамид, имплантат гозерелина ацетата
HDMTX	метотрексат, лейковорин
Неха-CAF	альтретамин, циклофосфамид, метотрексат, фторурацил
IDMTX/6-MP	метотрексат, меркаптопурин, лейковорин
IE	ифосфамид, этопозид, месна
IfoVP	ифосфамид, этопозид, месна
IPA	ифосфамид, цисплатин, доксорубицин
M-2	винкристин, кармустин, циклофосфамид, преднизон, мелфалан
MAC-III	метотрексат, лейковорин, дактиномицин, циклофосфамид
MASS	метотрексат, доксорубицин, циклофосфамид, ломустин
MACOP-B	метотрексат, лейковорин, доксорубицин, циклофосфамид, винкристин, блеомицин, преднизон
MAID	месна, доксорубицин, ифосфамид, дакарбазин
m-BACOD	блеомицин, доксорубицин, циклофосфамид, винкристин, дексаметазон, метотрексат, лейковорин
MBC	метотрексат, блеомицин, цисплатин
MC	митоксантрон, цитарабин
MF	метотрексат, фторурацил, лейковорин

Название	Терапевтические агенты
MICE	ифосфамид, карбоплатин, этопозид, месна
MINE	месна, ифосфамид, митоксантрон, этопозид
мини-BEAM	кармустин, этопозид, цитарабин, мелфалан
MOBP	блеомицин, винкристин, цисплатин, митомицин
MOP	мехлорэтамин, винкристин, прокарбазин
MOPP	мехлорэтамин, винкристин, прокарбазин, преднизон
MOPP/ABV	мехлорэтамин, винкристин, прокарбазин, преднизон, доксорубицин, блеомицин, винбластин
MP (множественная миелома)	мелфалан, преднизон
MP (рак предстательной железы)	митоксантрон, преднизон
MTX/6-МО	метотрексат, меркаптопурин
MTX/6-MP/VP	метотрексат, меркаптопурин, винкристин, преднизон
MTX-CDDPAdr	метотрексат, лейковорин, цисплатин, доксорубицин
MV (рак молочной железы)	митомицин, винбластин
MV (острый миелоцитарный лейкоз)	митоксантрон, этопозид
M-VAC метотрексат	винбластин, доксорубицин, цисплатин
MVP митомицин	винбластин, цисплатин
MVPP	мехлорэтамин, винбластин, прокарбазин, преднизон
NFL	митоксантрон, фторурацил, лейковорин
NOVP	митоксантрон, винбластин, винкристин
OPA	винкристин, преднизон, доксорубицин
OPPA	Add прокарбазин to OPA.
PAC	цисплатин, доксорубицин
PAC-I	цисплатин, доксорубицин, циклофосфамид

Название	Терапевтические агенты
РА-СI	цисплатин, доксорубицин
PCV	ломустин, прокарбазин, винкристин
PFL	цисплатин, фторурацил, лейковорин
POC	преднизон, винкристин, ломустин
ProMACE	преднизон, метотрексат, лейковорин, доксорубицин, циклофосфамид, этопозид
ProMACE/cytaBOM	преднизон, доксорубицин, циклофосфамид, этопозид, цитарабин, блеомицин, винкристин, метотрексат, лейковорин, ко-тримоксазол
PRoMACE/MOPP	преднизон, доксорубицин, циклофосфамид, этопозид, мехлорэтамин, винкристин, прокарбазин, метотрексат, лейковорин
Pt/VM	цисплатин, тенипозид
PVA	преднизон, винкристин, аспарагиназа
PVB	цисплатин, винбластин, блеомицин
PVDA	преднизон, винкристин, даунорубицин, аспарагиназа
SMF	стрептозоцин, митомицин, фторурацил
TAD	мехлорэтамин, доксорубицин, винбластин, винкристин, блеомицин, этопозид, преднизон
TTT	метотрексат, цитарабин, гидрокортизон
Торо/CTX	циклофосфамид, топотекан, месна
VAB-6	циклофосфамид, дактиномицин, винбластин, цисплатин, блеомицин
VAC	винкристин, дактиномицин, циклофосфамид
VACAdr	винкристин, циклофосфамид, доксорубицин, дактиномицин, винкристин
VAD	винкристин, доксорубицин, дексаметазон
VATH	винбластин, доксорубицин, тиотепа, флуоксиместерон
VBAR	винкристин, кармустин, доксорубицин, преднизон
VBCMP	винкристин, кармустин, мелфалан, циклофосфамид,

Название	Терапевтические агенты
	преднизон
VC	винорелбин, цисплатин
VCAP	винкристин, циклофосфамид, доксорубицин, преднизон
VD	винорелбин, доксорубицин
VelP	винбластин, цисплатин, ифосфамид, месна
VIP	этопозид, цисплатин, ифосфамид, месна
VM	митомицин, винбластин
VMCP	винкристин, мелфалан, циклофосфамид, преднизон
VP	этопозид, цисплатин
V-TAD	этопозид, тиогуанин, даунорубицин, цитарабин
5 + 2	цитарабин, даунорубицин, митоксантрон
7 + 3	цитарабин с даунорубицином, или идарубицином, или митоксантроном
«8 в 1»	метилпреднизолон, винкристин, ломустин, прокарбазин, гидроксимочевина, цисплатин, цитарабин, дакарбазин

В определенных вариантах осуществления совместная терапия по изобретению включает совместное введение с другими типами химиотерапевтических агентов, такими как иммуноонкологические агенты. Раковые клетки часто имеют специфические антигены клеточной поверхности, которые могут распознаваться иммунной системой. Таким образом, иммуноонкологические агенты, такие как моноклональные антитела, могут селективно связываться с антигенами раковых клеток и обуславливать гибель клеток. Другие иммуноонкологические агенты могут подавлять опосредованное опухолью ингибирование нативного иммунного ответа или иным образом активировать иммунный ответ и, таким образом, облегчать распознавание опухоли иммунной системой. Типовые иммуноонкологические агенты на основе антител включают, но не ограничиваются этим, абаговомаб, адекатумумаб, афутузумаб, алемтузумаб, анатумомаб мафенатокс, аполизумаб, блинатумомаб, BMS-936559, катумаксомаб, дурвалумаб, эпикадостат, эпрутузумаб, индоксимод, инотузумаб озогамин, интелумумаб, ипилимумаб,

исатуксимаб, ламбролизумаб, MED14736, MPDL3280A, ниволумаб, обинутузумаб, окаратузумаб, офатумумаб, олататумаб, пембролизумаб, пидилизумаб, ритуксимаб, тицилимумаб, самализумаб или тремелимумаб. В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологические агенты на основе антител выбраны из моноклональных антител (mAb) анти-CD73, mAb анти-CD39, mAb анти-PD-1 и mAb анти-CTLA4. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления способы по изобретению включают совместное введение одного или более иммуноонкологических агентов, таких как агенты, упомянутые выше.

В некоторых вариантах осуществления комбинированная терапия включает совместное введение соединения по изобретению, такого как соединение формулы (I), с ингибиторами SH2, такими как CGP78850, CPG85793, C90, C126, G7-18NATE, G7-B1 и NSC642056.

В некоторых вариантах осуществления комбинированная терапия включает совместное введение соединения по изобретению, такого как соединение формулы (I), с ингибиторами MEK, такими как траметиниб, кобиметиниб, биниметиниб, селуметиниб, PD-325901, CI-1040 и TAK-733.

В некоторых вариантах осуществления комбинированная терапия включает совместное введение соединения по изобретению, такого как соединение формулы (I), с ингибитором MET, выбранным из JNJ-38877605, PF-04217903, форетиниба, AMG 458, тивантиниба, кабозантиниба, кризотиниба, капматиниба гидрохлорида, тепотиниба гидрохлорида и саволитиниба.

В некоторых вариантах осуществления комбинированная терапия включает совместное введение соединения по изобретению, такого как соединение формулы (I), с ингибитором SHP2, выбранным из TNO-155, RMC-4630, JAB-3068 или RLY-1971.

В некоторых вариантах осуществления комбинированная терапия включает совместное введение соединения по изобретению, такого как соединение формулы (I), с ингибитором RAS, выбранным из алискирена, каптоприла, лозартана, ирбесартана, олмесартана, кандесартана, валсартана, фимасатрана, азилсартана, телмисартана, эпросартана, беназеприла, эналаприла, лизиноприла, периндоприла, хинаприла, рамиприла и трандолаприла.

В некоторых вариантах осуществления комбинированная терапия включает введение предложенного в данном документе соединения, например, соединения формулы

(I), в комбинации с ТКИ. В одном варианте осуществления ТКИ представляет собой ингибитор ROS1. В одном варианте осуществления ТКИ представляет собой ингибитор ALK. В одном варианте осуществления ТКИ представляет собой кризотиниб, церитиниб, алектиниб, бригаиниб, лорлатиниб, энтректиниб, репотректиниб, кабозантиниб, фореитиниб, мерестиниб, талетректиниб, мазитиниб или энсартиниб. В одном варианте осуществления ТКИ представляет собой кризотиниб. В одном варианте осуществления ТКИ представляет собой энтректиниб. В одном варианте осуществления ТКИ представляет собой алектиниб. В одном варианте осуществления ТКИ представляет собой бригаиниб.

В некоторых вариантах осуществления комбинированная терапия включает совместное введение соединения по изобретению, такого как соединение формулы (I), с анти-PD-1 терапией. В определенных вариантах осуществления комбинированная терапия включает совместное введение соединения по изобретению, такого как соединение формулы (I), с оксалиплатином. В других вариантах осуществления комбинированная терапия включает совместное введение соединения по изобретению, такого как соединение формулы (I), с доксорубицином.

В определенных вариантах осуществления соединение по изобретению можно вводить совместно с нехимическими методами лечения рака. В определенных вариантах осуществления соединение по изобретению можно вводить совместно с лучевой терапией. В определенных вариантах осуществления соединение по изобретению можно вводить совместно с хирургическим вмешательством, с термоабляцией, с фокусированной ультразвуковой терапией, с криотерапией или с любой их комбинацией.

В определенных вариантах осуществления соединение по изобретению можно вводить совместно с одним или более другими соединениями по изобретению. Кроме того, такие комбинации можно вводить совместно с другими терапевтическими агентами, такими как другие агенты, подходящие для лечения рака, иммунологических или неврологических заболеваний, такие как агенты, определенные выше. В определенных вариантах осуществления совместное введение одного или более химиотерапевтических агентов с соединением по изобретению обеспечивает синергетический эффект. В определенных вариантах осуществления совместное введение одного или более химиотерапевтических агентов обеспечивает аддитивный эффект.

Фармацевтические композиции

В определенных вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен фармацевтический препарат, подходящий для применения для пациента-человека, содержащий любое из соединений, приведенных выше (например, соединение по изобретению, такое как соединение формулы (I)), и один или более фармацевтически приемлемых эксципиентов. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические препараты могут быть предназначены для лечения или предотвращения состояния или заболевания, описанного в данном документе. Любое из раскрытых соединений можно применять в изготовлении лекарственных средств для лечения любых заболеваний или патологических состояний, описанных в данном документе.

Композиции и способы по настоящему изобретению можно использовать для лечения нуждающегося в этом субъекта. В определенных вариантах осуществления изобретения субъект представляет собой млекопитающее, такое как человек, или отличное от человека млекопитающее. при введении субъекту, такому как человек, композицию или соединение предпочтительно вводят в виде фармацевтической композиции, содержащей, например, соединение по изобретению и фармацевтически приемлемый носитель. Фармацевтически приемлемые носители хорошо известны в данной области техники и включают, например, водные растворы, такие как вода или физиологически забуференный солевой раствор, или другие растворители или носители, такие как гликоли, глицерин, масла, такие как оливковое масло, или органические сложные эфиры для инъекций. В предпочтительном варианте осуществления, когда такие фармацевтические композиции предназначены для введения человеку, в частности, для инвазивных путей введения (т. е. путей, таких как инъекция или имплантация, которые обходят транспорт или диффузию через эпителиальный барьер), водный раствор является апирогенным, или по существу апирогенным. Эксципиенты можно выбирать, например, для обеспечения замедленного высвобождения агента или для избирательного воздействия на одну или более клеток, тканей или органов. Фармацевтическая композиция может находиться в стандартной лекарственной форме, такой как таблетка, капсула (включая вскрываемые капсулы и желатиновые капсулы), гранула, лиофилизат для восстановления, порошок, раствор, сироп, суппозиторий, инъекция и т. п. Композиция также может находиться в системе для трансдермальной доставки, например, накожном пластыре. Композиция также может находиться в растворе, подходящем для местного применения, таком как глазные капли.

Фармацевтически приемлемый носитель может содержать физиологически приемлемые агенты, которые действуют, например, стабилизируя, повышая растворимость или повышая всасывание соединения, такого как соединение по изобретению. Такие физиологически приемлемые агенты включают, например, углеводы, такие как глюкоза, сахароза или декстраны, антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота или глутатион, хелатирующие агенты, низкомолекулярные белки или другие стабилизаторы или эксципиенты. Выбор фармацевтически приемлемого носителя, в том числе физиологически приемлемого агента, зависит, например, от пути введения композиции. Препарат или фармацевтическая композиция может представлять собой самоэмульгирующуюся систему доставки лекарственного средства или самомикрoэмульгирующуюся систему доставки лекарственного средства. Фармацевтическая композиция (препарат) также может представлять собой липосому или другую полимерную матрицу, в которую может быть включено, например, соединение по изобретению. Липосомы, например, которые содержат фосфолипиды или другие липиды, представляют собой нетоксичные, физиологически приемлемые и метаболизируемые носители, которые относительно просто изготавливать и вводить.

Выражение «фармацевтически приемлемый» используется в данном документе для обозначения тех соединений, материалов, композиций и/или лекарственных форм, которые с медицинской точки зрения подходят для применения в контакте с тканями субъекта без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции или других проблем или осложнений, в соответствии с разумным соотношением польза/риск.

В контексте данного документа выражение «фармацевтически приемлемый носитель» означает фармацевтически приемлемые материал, композицию или носитель, такие как жидкий или твердый наполнитель, разбавитель, эксципиент, растворитель или инкапсулирующий материал. Каждый носитель должен быть «приемлемым» в смысле совместимости с другими ингредиентами состава и не причинять вреда субъекту. Некоторые примеры материалов, которые могут служить в качестве фармацевтически приемлемых носителей, включают: (1) сахара, такие как лактоза, глюкоза и сахароза; (2) крахмалы, такие как кукурузный крахмал и картофельный крахмал; (3) целлюлозу и ее производные, такие как натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы, этилцеллюлоза и ацетат целлюлозы; (4) порошкообразный трагакант; (5) солод; (6) желатин; (7) тальк; (8) эксципиенты, такие как масло какао и воски для суппозитория; (9) масла, такие как

арахисовое масло, хлопковое масло, сафлоровое масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло и соевое масло; (10) гликоли, такие как пропиленгликоль; (11) полиолы, такие как глицерин, сорбит, маннит и полиэтиленгликоль; (12) сложные эфиры, такие как этилолеат и этиллаурат; (13) агар; (14) буферные агенты, такие как гидроксид магния и гидроксид алюминия; (15) альгиновую кислоту; (16) апирогенную воду; (17) изотонический солевой раствор; (18) раствор Рингера; (19) этиловый спирт; (20) фосфатные буферные растворы и (21) другие нетоксичные совместимые вещества, используемые в фармацевтических составах.

Фармацевтическую композицию (препарат) можно вводить субъекту любым из ряда способов введения, включая, например, пероральное введение (например, капли, как в водных или неводных растворах или суспензиях, таблетки, капсулы (включая вскрываемые капсулы и желатиновые капсулы), болюсы, порошки, гранулы, пасты для нанесения на язык); всасывание через слизистую оболочку полости рта (например, сублингвально); анально, ректально или вагинально (например, в виде пессария, крема или пены); парентерально (включая внутримышечно, внутривенно, подкожно или интратекально, как, например, стерильный раствор или суспензию); интраназально; внутрибрюшинно; подкожно; трансдермально (например, в виде пластыря, нанесенного на кожу); и местно (например, в виде крема, мази или спрея, нанесенных на кожу или в виде глазных капель). Соединение также можно составлять для ингаляции. В определенных вариантах осуществления соединение можно просто растворять или суспендировать в стерильной воде. Подробную информацию в отношении подходящих путей введения и подходящих для них композиций можно найти, например, в патентах США №№ 6110973, 5763493, 5731000, 5541231, 5427798, 5358970 и 4172896, а также в цитируемых в них патентах.

Композиции могут быть представлены в стандартной лекарственной форме и могут быть изготовлены любыми способами, хорошо известными в области фармации. Количество активного ингредиента, которое можно комбинировать с материалом-носителем для получения разовой лекарственной формы, будет варьироваться в зависимости от субъекта, которого лечат, и конкретного способа введения. Количество активного ингредиента, которое можно комбинировать с материалом-носителем для получения разовой лекарственной формы, обычно будет таким количеством соединения, которое оказывает терапевтическое действие. В общем случае из ста процентов это количество составляет от около 1 до около девяноста девяти процентов активного

ингредиента, предпочтительно от около 5 до около 70 процентов, наиболее предпочтительно от около 10 до около 30 процентов.

Способы получения этих составов или композиций включают этап связывания активного соединения, такого как соединение по изобретению, с носителем и, необязательно, с одним или более вспомогательными ингредиентами. В общем случае составы готовят путем однородного и тщательного смешивания соединения по изобретению с жидкими носителями, или тонкоизмельченными твердыми носителями, или ими обоими, а затем, при необходимости, формования продукта.

Составы по изобретению, подходящие для перорального введения, могут находиться в форме капсул (включая вскрываемые капсулы и желатиновые капсулы), крахмальных капсул, пилюль, таблеток, пастилок (с использованием ароматизированной основы, обычно сахарозы и аравийской или трагакантовой камеди), лиофилизатов, порошков, гранул или в виде раствора или суспензии в водной или неводной жидкости, или в виде жидкой эмульсии типа масло-в-воде или вода-в-масле, или в виде эликсира или сиропа, или в виде пастилок (с использованием инертной основы, такие как желатин и глицерин или сахароза и аравийская камедь) и/или жидкости для полоскания рта и т. п., которые все содержат заданное количество соединения по изобретению в качестве активного ингредиента. Композиции или соединения также можно вводить в виде болюса, электуария или пасты.

Для приготовления твердых лекарственных форм для перорального введения (капсул (включая вскрываемые капсулы и желатиновые капсулы), таблеток, пилюль, драже, порошков, гранул и т. п.) активный ингредиент смешивают с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями, такими как цитрат натрия или дикальцийфосфат и/или любым из следующего: (1) наполнители или добавки, такие как крахмалы, лактоза, сахароза, глюкоза, маннит и/или кремниевая кислота; (2) связующие вещества, такие как, например, карбоксиметилцеллюлоза, альгинаты, желатин, поливинилпирролидон, сахароза и/или гуммиарабик; (3) увлажнители, такие как глицерин; (4) разрыхлители, такие как агар-агар, карбонат кальция, картофельный крахмал или тапиоковый крахмал, альгиновая кислота, некоторые силикаты и карбонат натрия; (5) замедляющие растворение агенты, такие как парафин; (6) ускорители всасывания, такие как четвертичные аммониевые соединения; (7) смачивающие агенты, такие как, например, цетиловый спирт и моностеарат глицерина; (8) абсорбенты, такие как каолин и бентонитовая глина; (9) смазывающие вещества, такие как тальк, стеарат кальция, стеарат

магния, твердые полиэтиленгликоли, лаурилсульфат натрия и их смеси; (10) комплексообразующие агенты, такие как модифицированные и немодифицированные циклодекстрины; и (11) красители. В случае капсул (включая вскрываемые капсулы и желатиновые капсулы), таблеток и пилюль фармацевтические композиции также могут содержать буферные агенты. Твердые композиции аналогичного типа также можно использовать в качестве наполнителей в мягких и твердых желатиновых капсулах с использованием таких эксципиентов, как лактоза или молочный сахар, а также высокомолекулярные полиэтиленгликоли и т. п.

Таблетку можно изготавливать прессованием или формованием, необязательно с одним или более вспомогательными ингредиентами. Прессованные таблетки можно изготавливать, используя связующее вещество (например, желатин или гидроксипропилметилцеллюлозу), смазывающее вещество, инертный разбавитель, консервант, разрыхлитель (например, крахмалгликолят натрия или поперечно-сшитую карбоксиметилцеллюлозу натрия), поверхностно-активный или диспергирующий агент. Формованные таблетки можно изготавливать путем формования в подходящей машине смеси порошкообразного соединения, смоченного инертным жидким разбавителем.

Таблетки и другие твердые лекарственные формы фармацевтических композиций, такие как драже, капсулы (включая вскрываемые капсулы и желатиновые капсулы), пилюли и гранулы, могут необязательно иметь насечку или быть приготовлены с покрытиями и оболочками, такими как кишечнорастворимые покрытия и другие покрытия, хорошо известные в области фармацевтики. Их также можно составлять таким образом, чтобы обеспечить медленное или контролируемое высвобождение активного ингредиента, с использованием, например, гидроксипропилметилцеллюлозы в различных пропорциях, чтобы обеспечить необходимый профиль высвобождения, других полимерных матриц, липосом и/или микросфер. Их можно стерилизовать, например, путем фильтрации через удерживающий бактерии фильтр или путем включения стерилизующих агентов в виде стерильных твердых композиций, которые можно растворять в стерильной воде или какой-либо другой стерильной среде для инъекций непосредственно перед использованием. Эти композиции также могут необязательно содержать замутнители и могут иметь такую композицию, чтобы высвободить активный(е) ингредиент(ы) только или предпочтительно в определенной части желудочно-кишечного тракта, необязательно замедленным образом. Примеры заливочных композиций, которые можно использовать, включают полимерные

вещества и воски. Активный ингредиент также может находиться в микрокапсулированной форме, при необходимости, с одним или более из вышеописанных эксципиентов.

Жидкие лекарственные формы, подходящие для перорального введения, включают фармацевтически приемлемые эмульсии, лиофилизаты для восстановления, микроэмульсии, растворы, суспензии, сиропы и эликсиры. В дополнение к активному ингредиенту жидкие лекарственные формы могут содержать обычно используемые в данной области техники инертные разбавители, такие как, например, вода или другие растворители, циклодекстрины и их производные, солюбилизующие агенты и эмульгаторы, такие как этиловый спирт, изопропиловый спирт, этилкарбонат, этилацетат, бензиловый спирт, бензилбензоат, пропиленгликоль, 1,3-бутиленгликоль, масла (в частности, хлопковое, арахисовое, кукурузное, масло зародышей пшеницы, оливковое, касторовое и кунжутное масла), глицерин, тетрагидрофуриловый спирт, полиэтиленгликоли и сложные эфиры жирных кислот и сорбитана и их смеси.

Помимо инертных разбавителей, пероральные композиции могут также включать адъюванты, такие как смачивающие агенты, эмульгаторы и суспендирующие агенты, подсластители, ароматизаторы, красители, отдушки и консерванты.

Суспензии, помимо активных соединений, могут содержать суспендирующие агенты, такие как, например, этоксилированные изостеариловые спирты, сложные эфиры полиоксиэтиленсорбита и сорбитана, микрокристаллическую целлюлозу, метагидроксид алюминия, бентонит, агар-агар и трагакант, а также их смеси.

Составы фармацевтических композиций для ректального, вагинального или уретрального введения могут быть представлены в виде суппозиториев, которые можно изготавливать путем смешивания одного или более активных соединений с одним или более подходящими нераздражающими эксципиентами или носителями, включающими, например, масло какао, полиэтиленгликоль, воск для суппозиториев или салицилат, которые являются твердыми при комнатной температуре, но жидкими при температуре тела и, следовательно, будут плавиться в прямой кишке или вагинальной полости и высвобождать активное соединение.

Составы фармацевтических композиций для перорального введения могут быть представлены в виде жидкости для полоскания рта, или перорального спрея, или пероральной мази.

В альтернативном или дополнительном варианте композиции можно изготавливать

для доставки через катетер, стент, провод или другое внутрисветное устройство. Доставка с помощью таких устройств может быть особенно применимой в случае доставки в мочевой пузырь, уретру, мочеточник, прямую кишку или кишечник.

Препараты, подходящие для вагинального введения, также включают пессарии, тампоны, кремы, гели, пасты, пены или спреи, содержащие такие носители, которые, как известно в данной области техники, являются подходящими.

Лекарственные формы для местного или трансдермального введения включают порошки, спреи, мази, пасты, кремы, лосьоны, гели, растворы, пластыри и ингаляторы. Активное соединение можно смешивать в стерильных условиях с фармацевтически приемлемым носителем и с любыми консервантами, буферами или пропеллентами, которые могут быть необходимы.

Мази, пасты, кремы и гели могут содержать, помимо активного соединения, эксципиенты, такие как животные и растительные жиры, масла, воски, парафины, крахмал, трагакант, производные целлюлозы, полиэтиленгликоли, силиконы, бентониты, кремниевая кислота, тальк и оксид цинка или их смеси.

Порошки и спреи могут содержать, помимо активного соединения, эксципиенты, такие как лактоза, тальк, кремниевая кислота, гидроксид алюминия, силикаты кальция и полиамидный порошок или смеси этих веществ. Спреи могут дополнительно содержать обычные пропелленты, такие как хлорфторуглеводороды и летучие незамещенные углеводороды, такие как бутан и пропан.

Трансдермальные пластыри имеют дополнительное преимущество, заключающееся в обеспечении контролируемой доставки соединения по изобретению в организм. Такие лекарственные формы можно получать путем растворения или диспергирования активного соединения в соответствующей среде. Усилители всасывания также можно использовать для повышения потока соединения через кожу. Скорость такого потока можно регулировать с помощью регулирующей скорости мембраны или путем диспергирования соединения в полимерной матрице или геле.

Офтальмологические препараты, глазные мази, порошки, растворы и т. п. также входят в объем этого изобретения. Типовые офтальмологические составы описаны в публикациях США №№ 2005/0080056, 2005/0059744, 2005/0031697 и 2005/004074 и патенте США № 6583124, содержание которых включено в данный документ посредством ссылки. При необходимости жидкие офтальмологические препараты обладают

свойствами, сходными со свойствами слезной жидкости, водянистой влаги или стекловидного тела, или совместимы с такими жидкостями. Предпочтительным путем введения является локальное введение (например, местное введение, такое как глазные капли, или введение через имплантат).

В контексте данного документа выражения «парентеральное введение» и «вводимый парентерально» означают способы введения, отличные от энтерального и местного введения, обычно путем инъекции, и включают, без ограничения, внутривенную, внутримышечную, внутриартериальную, интратекальную, интракапсулярную, интраорбитальную, внутрисердечную, внутрикожную, внутрибрюшинную, транстрахеальную, подкожную, субкутикулярную, внутрисуставную, подкапсульную, субарахноидальную, интраспинальную и интрастернальную инъекцию и инфузию.

Фармацевтические композиции, подходящие для парентерального введения, содержат одно или более активных соединений в комбинации с одним или более фармацевтически приемлемыми стерильными изотоническими водными или неводными растворами, дисперсиями, суспензиями или эмульсиями или стерильными порошками, которые можно восстанавливать до стерильных растворов или дисперсий для инъекций непосредственно перед применением, которые могут содержать антиоксиданты, буферы, бактериостатические вещества, растворенные вещества, которые делают состав изотоническим с кровью предполагаемого реципиента, или суспендирующие или загущающие агенты.

Примеры подходящих водных и неводных носителей, которые можно использовать в фармацевтических композициях по изобретению, включают воду, этанол, полиолы (такие как глицерин, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль и т. п.) и их подходящие смеси, растительные масла, такие как оливковое масло и органические сложные эфиры для инъекций, такие как этилолеат. Надлежащую текучесть можно поддерживать, например, за счет использования материалов для покрытия, таких как лецитин, путем поддержания необходимого размера частиц в случае дисперсий и путем использования поверхностно-активных веществ.

Эти композиции могут также содержать адьюванты, такие как консерванты, смачивающие агенты, эмульгаторы и диспергирующие агенты. Предупреждение действия микроорганизмов можно обеспечить включением в состав различных антибактериальных и противогрибковых средств, например парабенов, хлорбутанола, фенолсорбиновой

кислоты и т. п. Также может быть желательным включение в композиции изотонических агентов, таких как сахара, хлорид натрия и т. п. Кроме того, пролонгированное всасывание инъекционной фармацевтической формы можно обеспечить включением агентов, замедляющих всасывание, таких как моностеарат алюминия и желатин.

В некоторых случаях для продления действия препарата необходимо замедлить всасывание препарата после подкожного или внутримышечного введения. Этого можно достичь путем использования жидкой суспензии кристаллического или аморфного материала, плохо растворимого в воде. Тогда скорость всасывания лекарства зависит от скорости его растворения, которая, в свою очередь, может зависеть от размера и формы кристаллов. В альтернативном варианте замедленное всасывание парентерально вводимой лекарственной формы обеспечивают путем растворения или суспендирования лекарственного средства в масляном носителе.

Инъекционные депо-формы изготавливают путем формирования микроинкапсулированных матриц рассматриваемых соединений в биоразлагаемых полимерах, таких как полилактид-полигликолид. В зависимости от соотношения лекарственного средства и полимера и природы конкретного используемого полимера можно контролировать скорость высвобождения лекарственного средства. Примеры других биоразлагаемых полимеров включают сложные поли(ортоэфир) и поли(ангидриды). Инъекционные депо-составы также получают путем включения лекарственного средства в липосомы или микроэмульсии, совместимые с тканями организма.

Для применения в способах этого изобретения активные соединения можно давать сами по себе или в виде фармацевтической композиции, содержащей, например, от 0,1 до 99,5 % (более предпочтительно от 0,5 до 90 %) активного ингредиента в сочетании с фармацевтически приемлемым носителем.

Способы введения также можно осуществлять с помощью перезаряжаемых или биоразлагаемых устройств. В последние годы были разработаны и протестированы *in vivo* различные полимерные устройства для медленного высвобождения для контролируемой доставки лекарственных средств, включая белковые биофармацевтические препараты. Ряд биосовместимых полимеров (включая гидрогели), включая как биоразлагаемые, так и неразлагаемые полимеры, можно использовать для формирования имплантата для замедленного высвобождения соединения в конкретном целевом участке.

Фактические уровни дозировки активных ингредиентов в фармацевтических композициях можно варьировать таким образом, чтобы получить количество активного ингредиента, эффективное для достижения необходимого терапевтического ответа для конкретного пациента, композиции и способа введения, при этом, без токсического воздействия на организм пациента.

Выбранный уровень дозировки будет зависеть от ряда факторов, включая активность конкретного соединения или комбинации используемых соединений, или их сложного эфира, соли или амида, путь введения, время введения, скорость выведения конкретного соединения, используемое(ые) соединение(я), продолжительность лечения, другие лекарственные средства, соединения и/или материалы, используемые в сочетании с конкретным(и) используемым(и) соединением(ями), возраст, пол, массу, патологическое состояние, общее состояние здоровья и анамнез подлежащего лечению субъекта, и подобные факторы, хорошо известные в области медицины.

Врач или ветеринар, квалифицированный в данной области техники, может легко определить и назначить необходимое терапевтически эффективное количество фармацевтической композиции. Например, врач или ветеринар может начать введение доз фармацевтической композиции или соединения с более низких уровней, чем требуется для достижения необходимого терапевтического эффекта, и постепенно увеличивать дозу до тех пор, пока не будет достигнут необходимый эффект. Под «терапевтически эффективным количеством» подразумевается концентрация соединения, которая является достаточной для достижения необходимого терапевтического эффекта. В общем случае понятно, что эффективное количество соединения будет варьироваться в зависимости от массы, пола, возраста и анамнеза субъекта. Другие факторы, влияющие на эффективное количество, могут включать, но не ограничиваются этим, тяжесть состояния субъекта, заболевание, которое лечат, стабильность соединения и, при необходимости, другой тип терапевтического агента, вводимого с соединением по изобретению. Большую общую дозу можно доставлять путем многократного введения агента. Методы определения эффективности и дозировки известны специалистам в данной области техники (Isselbacher *et al.* (1996) *Harrison's Principles of Internal Medicine* 13 ed., 1814-1882, включенная в данный документ посредством ссылки).

В общем случае подходящей суточной дозой активного соединения, используемого в композициях и способах по изобретению, будет такое количество соединения, которое

представляет собой наименьшую дозу, эффективную для получения терапевтического эффекта. Такая эффективная доза обычно будет зависеть от факторов, описанных выше.

При необходимости эффективную суточную дозу активного соединения можно вводить в виде одной, двух, трех, четырех, пяти, шести или более субдоз, вводимых отдельно с соответствующими интервалами в течение дня, необязательно, в виде стандартных лекарственных форм. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения активное соединение можно вводить два или три раза в день. В предпочтительных вариантах осуществления активное соединение вводят один раз в день.

В некоторых вариантах осуществления соединения по изобретению можно применять отдельно или совместно с другим типом терапевтического агента. В контексте данного документа выражение «совместное введение» относится к любой форме введения двух или более разных терапевтических соединений, когда второе соединение вводят в то время, когда ранее введенное терапевтическое соединение все еще эффективно в организме (например, два соединения одновременно эффективны в организме субъекта, что может включать синергетическое действие двух соединений). Например, разные терапевтические соединения можно вводить в одном и том же составе или в виде отдельного состава, одновременно или последовательно. В определенных вариантах осуществления разные терапевтические соединения можно вводить в интервале одного часа, 12 часов, 24 часов, 36 часов, 48 часов, 72 часов или недели относительно друг друга. Таким образом, субъект, получающий такое лечение, может получить пользу от комбинированного действия разных терапевтических соединений.

В некоторых вариантах осуществления совместное введение соединений по изобретению с одним или более дополнительными терапевтическими средствами (например, одним или более дополнительными химиотерапевтическими средствами) обеспечивает улучшенную эффективность по сравнению с отдельным введением соединения по изобретению (например, соединения формулы I или Ia) или одного или более дополнительных терапевтических агентов. В некоторых таких вариантах осуществления совместное введение обеспечивает аддитивный эффект, при этом аддитивный эффект относится к сумме каждого из эффектов отдельного введения соединения по изобретению и одного или более дополнительных терапевтических агентов.

Это изобретение включает применение фармацевтически приемлемых солей соединений по изобретению в композициях и способах по настоящему изобретению. В

некоторых вариантах осуществления предусмотренные соли по изобретению включают, но не ограничиваются этим, соли алкил-, диалкил-, триалкил- или тетраалкиламмония. В некоторых вариантах осуществления предусмотренные соли по изобретению включают, но не ограничиваются этим, соли L-аргинина, бенентамина, бензатина, бетаина, гидроксида кальция, холина, деанола, диэтаноламина, диэтиламина, 2-(диэтиламино)этанол, этаноламина, этилендиамина, N-метилглюкамина, гидрабамина, 1H-имидазола, лития, L-лизина, магния, 4-(2-гидроксиэтил)морфолина, пиперазина, калия, 1-(2-гидроксиэтил)пирролидина, натрия, триэтаноламина, трометамина и цинка. В некоторых вариантах осуществления предусмотренные соли по изобретению включают, но не ограничиваются этим, соли Na, Ca, K, Mg, Zn или других металлов.

Фармацевтически приемлемые соли присоединения кислот также могут существовать в виде различных сольватов, таких как вода, метанол, этанол, диметилформамид и т. п. Также можно приготовить смеси таких сольватов. Источником такого сольвата может быть растворитель кристаллизации, присущий растворителю для получения или кристаллизации, или не присущий такому растворителю.

Фармацевтически приемлемые анионные соли включают ацетат, аспартат, бензолсульфонат, бензоат, безилат, бикарбонат, битартрат, бромид, камзилат, карбонат, хлорид, цитрат, деканоат, эдетат, эзилат, fumarat, глюцептат, глюконат, глутамат, гликолят, гексаноат, гидроксинафтоат, йодид, изетионат, лактат, лактобионат, малат, малеат, манделат, мезилат, метилсульфат, мукат, напзилат, нитрат, октаноат, олеат, памоат, пантотенат, фосфат, полигалактуронат, пропионат, салицилат, стеарат, ацетат, сукцинат, сульфат, тартрат, теоклаи и тозилат.

В композициях также могут присутствовать смачивающие агенты, эмульгаторы и смазывающие вещества, такие как лаурилсульфат натрия и стеарат магния, а также красители, антиадгезивные агенты, покрытия, подсластители, вкусовые добавки и ароматизаторы, консерванты и антиоксиданты.

Примеры фармацевтически приемлемых антиоксидантов включают: (1) водорастворимые антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота, гидрохлорид цистеина, бисульфат натрия, метабисульфит натрия, сульфит натрия и т. п.; (2) маслорастворимые антиоксиданты, такие как аскорбилпальмитат, бутилированный гидроксианизол (БГА), бутилированный гидрокситолуол (БГТ), лецитин, пропилгаллат, альфа-токоферол и т. п.; и (3) агенты, хелатирующие металлы, такие как лимонная кислота,

этилендиаминтетрауксусная кислота (ЭДТА), сорбит, винная кислота, фосфорная кислота и т. п.

После того, как изобретение было описано в общих чертах, его будет легче понять со ссылкой на следующие примеры, которые включены исключительно в целях иллюстрации определенных аспектов и вариантов осуществления настоящего изобретения и не предназначены для ограничения изобретения.

Общие процедуры синтеза

Исходные материалы и реагенты, используемые при получении этих соединений, доступны от коммерческих поставщиков, таких как Aldrich Chemical Co., Bachem, etc., или же их можно получить способами, хорошо известными в данной области техники. Схемы являются просто иллюстрациями некоторых способов, которыми можно синтезировать раскрытые в данном документе соединения, при этом можно осуществлять различные модификации этих схем, что станет понятно специалисту в данной области техники со ссылкой на это изобретение. Исходные материалы и промежуточные соединения конечных продуктов реакции можно при необходимости выделять и очищать, используя традиционные методики, включая, но не ограничиваясь этим, фильтрацию, дистилляцию, кристаллизацию, хроматографию и т. п., а их характеристики можно получать традиционным образом, включая физические константы и спектральные данные. В некоторых случаях реакции могут давать более одного региоизомерного продукта. В этих случаях можно использовать хроматографию для разделения изомеров, а ЯМР-спектроскопию NOE или NOESY можно использовать чтобы облегчить структурное отнесение.

Если не указано иное, описанные в данном документе реакции протекают при атмосферном давлении в диапазоне температур от около -78 °С до около 150 °С.

Сокращения	Определение
Растворители	
ЭА, EtOAc	этилацетат
ПЭ, петр. эфир	петролейный эфир
ТГФ	тетрагидрофуран
ДХМ	дихлорметан
ДМФ	N,N-диметилформамид

Сокращения	Определение
ДМА	N,N-диметилацетамид
NMP	N-метил-2-пирролидон
ДМСО	диметилсульфоксид
IPA	изопропиловый спирт
ДМЭ	диметоксиэтан
MeCN, АЦН	ацетонитрил
ДХЭ	дихлорэтан
Реагенты	
ДАСТ	диэтиламиносеры трифторид
ДИАД	диизопропилазодикарбоксилат
ДЭАД	диэтилазодикарбоксилат
ДБАД	ди-трет-бутил азодикарбоксилат
ДИПЭА, ДИЭА	N,N-диизопропилэтиламин
ТЭА	триэтиламин
АТФ	аденозинтрифосфат
ТФУ	трифторуксусная кислота
МК	муравьиная кислота
DIBAL, DIBAL-H, DIBALH	диизобутилалюминийгидрид
AcOH, HOAc	уксусная кислота
ТЭС	триэтилсилан
n-BuLi, BuLi	н-бутиллитий
ДАЛ	диизопропиламин лития
NBS	N-бромсукцинимид
NIS	N-йодсукцинимид
NCS	N-хлорсукцинимид
ПДМ	перйодинан Десса — Мартина
ДЭА	диэтиламин
ДМФ-ДМА	1,1-диметокси-N,N-диметилметанамин
ТМП	2,2,6,6-тетраметилпиперидин

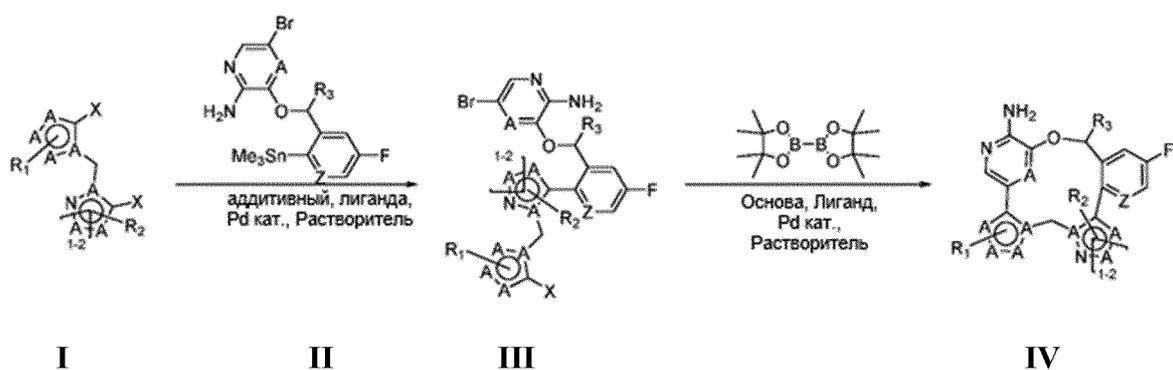
Сокращения	Определение
NMO	N-метилморфолина N-оксид
TBSCl	трет-бутилдиметилсилилхлорид
KOAc, AcOK	ацетат калия
NaOAc, AcONa	ацетат натрия
SEMCl	2-(триметилсилил)этоксиметил хлорид
tBuLi, t-BuLi	трет-бутиллитий
NFSI	N-фторбунзолсульфонимид
АИБН	азобисизобутиронитрил
ЭДКИ	1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид
НОВТ	гидроксибензотриазол
ТБАФ	тетра-н-бутиламмонийфторид
НАТУ	1-[бис(диметиламино)метилен]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридииний 3-оксид гексафторфосфат
XPhos	2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил
cataCXium A	ди(1-адамантил)-н-бутилфосфин
ДФФП	1,3-бис(дифенилфосфино)пропан
ДФФФ	1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен
TfOH	трифлатная кислота
НМТА	1,3,5,7-тетраазаадамантат
PMBCl	p-метоксибензилхлорид
ГЭПЭС	4-(2-гидроксиэтил)-1-пиперазинэтансульфоновая кислота
ЭГТА	этиленгликоль-бис(2-аминоэтилэфир)-N,N,N',N'-тетрауксусная кислота
Другое	
ВЭЖХ	жидкостная хроматография высокого давления
Преп.	препаративный
дт	дикий тип
кт, к. т., КТ	комнатная температура

Сокращения	Определение
СФХ	Сверхкритическая жидкостная хроматография
об./об.	объем/объем
ЖХ/МС, ЖХ-МС, ЖХМС	жидкостная хроматография – масс-спектрометрия
МС	масс-спектрометрия
ИЭР, ЭР+, ЭР-	ионизация электрораспылением
ЯМР	ядерный магнитный резонанс
м. д.	миллионные доли
насыщ.	насыщенный
водн.	водный
ТСХ	тонкослойная хроматография
t_R	время удержания

Соединения по изобретению можно получать рядом способов синтеза, как дополнительно описано и проиллюстрировано в данном документе. Специалисту в данной области техники будет понятно, что нижеприведенные общие способы синтеза являются репрезентативными и не подразумевают ограничения. Рацемические соединения можно энантиомерно обогащать посредством хирального, препаративного, СЖХ или ВЭЖХ разделения. Переменная А обозначает атом углерода, азота или серы, который может быть таким же или отличным в другом случае переменной А. Переменная Х обозначает атом хлора, брома или йода, который может быть таким же или отличным в другом случае переменной Х. Переменная Z обозначает атом азота или группу С-Н или С-Н, которые могут

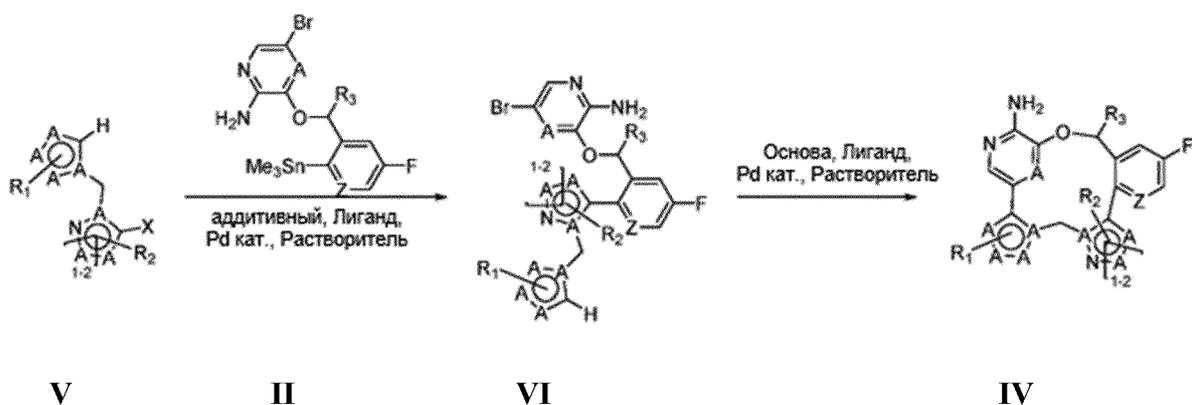
быть такими же или отличными в другом случае переменной Z.

Способ А



Можно проводить сочетание полигалогенида I со станнаном II, используя условия сочетания Стилле, для получения соединений типа III. Для облегчения этой реакции можно необязательно применять различные присадки, включая (но не ограничиваясь этим) LiCl или CuI. Внутримолекулярное закрытие кольца полигалогенида III можно осуществлять, используя условия двухэтапного одnoreакторного борилирования/перекрестного сочетания Сузуки, для получения соединений типа IV.

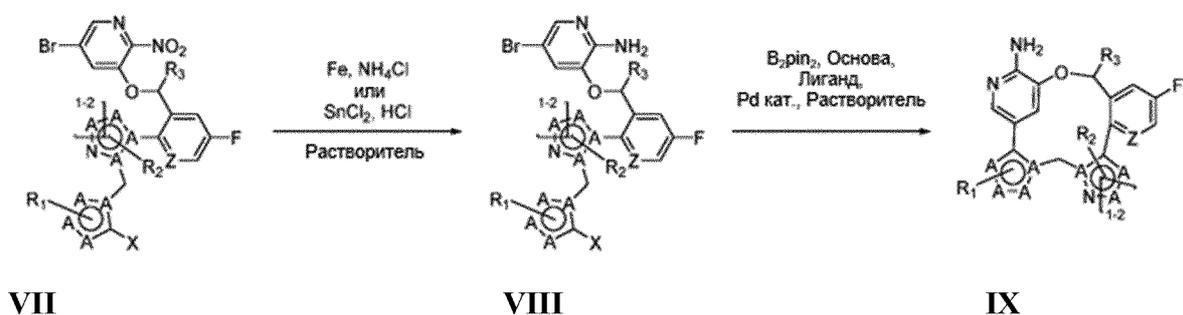
Способ В



Можно проводить сочетание галогенида V со станнаном II, используя условия сочетания Стилле, для получения соединений типа VI. Для облегчения этой реакции можно

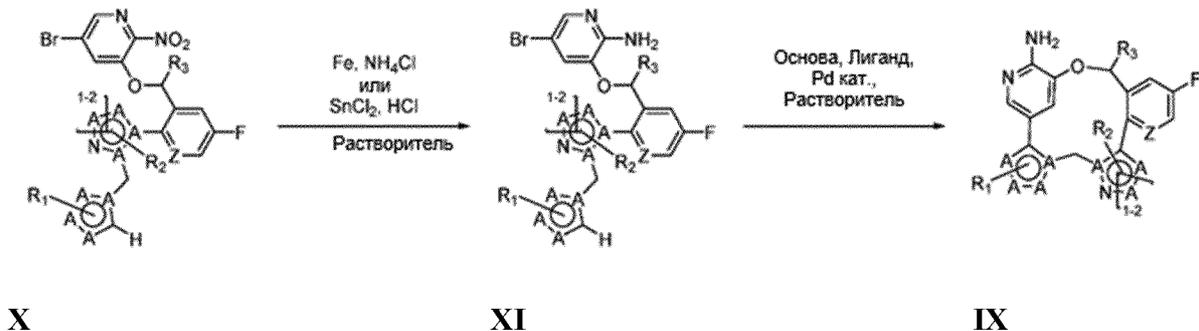
необязательно применять различные присадки, включая (но не ограничиваясь этим) LiCl или CuI. Внутримолекулярное закрытие кольца галогенида VI можно осуществлять, используя условия перекрестного сочетания со вставкой C-H, для получения соединений типа IV. Ацетат калия или пивалат калия являются эффективными основаниями для этапа макроциклизации.

Способ С



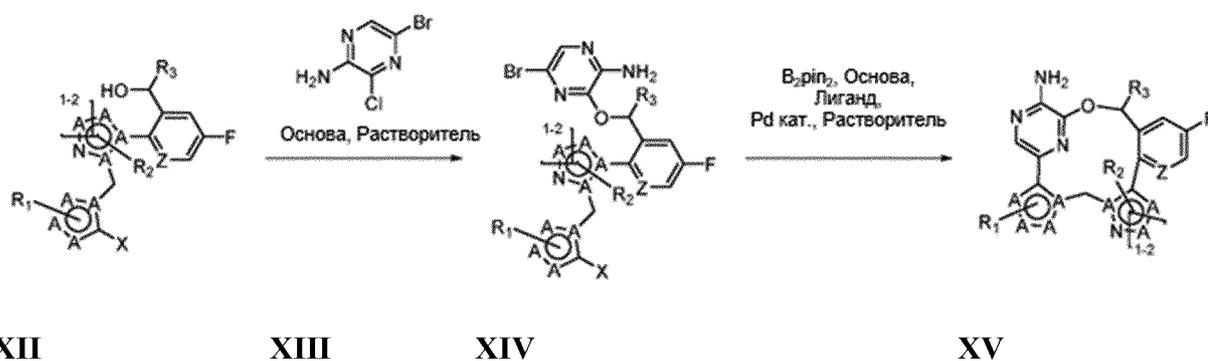
Нитропиридин VII можно восстанавливать, используя Fe-металлические условия, для получения аминопиридинов типа VIII. В случаях, когда субстрат содержит фрагмент изоксазола, выход можно повышать, используя вместо этого условия SnCl₂. Внутримолекулярное закрытие кольца VIII можно осуществлять, используя условия двухэтапного одnoreакторного борилирования/перекрестного сочетания Сузуки, для получения соединений типа IX.

Способ D



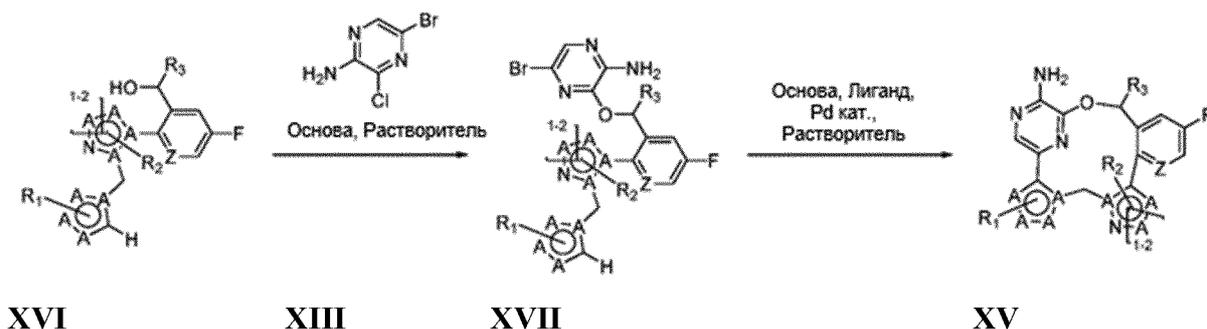
Нитропиридин **X** можно восстанавливать, используя Fe-металлические условия, для получения аминопиридинов типа **XI**. В случаях, когда субстрат содержит фрагмент изоксазола, выход можно повышать, используя вместо этого условия SnCl₂. Внутримолекулярное закрытие кольца **XI** можно осуществлять, используя условия перекрестного сочетания со вставкой C-N, для получения соединений типа **IX**. Ацетат калия или пивалат калия являются эффективными основаниями для этапа макроциклизации.

Способ Е



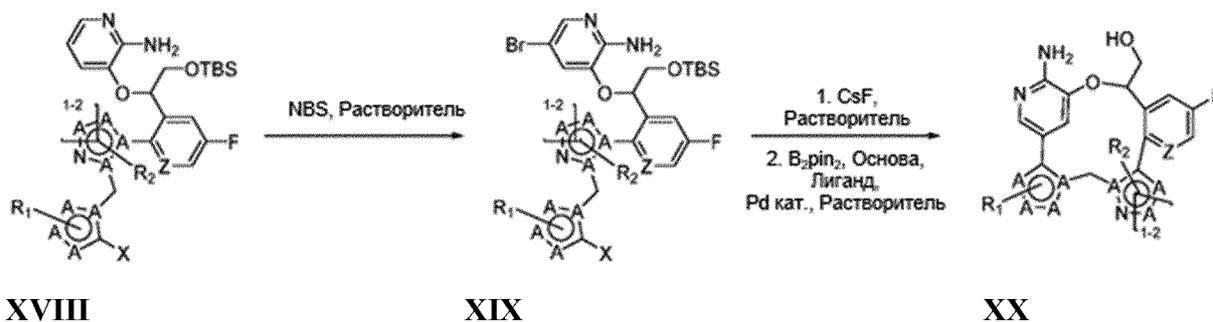
Можно проводить реакцию спирта **XII** с хлорпирозином **XIII**, используя условия сочетания SNAg, для образования эфира **XIV**. Внутримолекулярное закрытие кольца **XIV** можно осуществлять, используя условия двухэтапного одnoreакторного борилирования/перекрестного сочетания Сузуки, для получения соединений типа **XV**.

Способ F



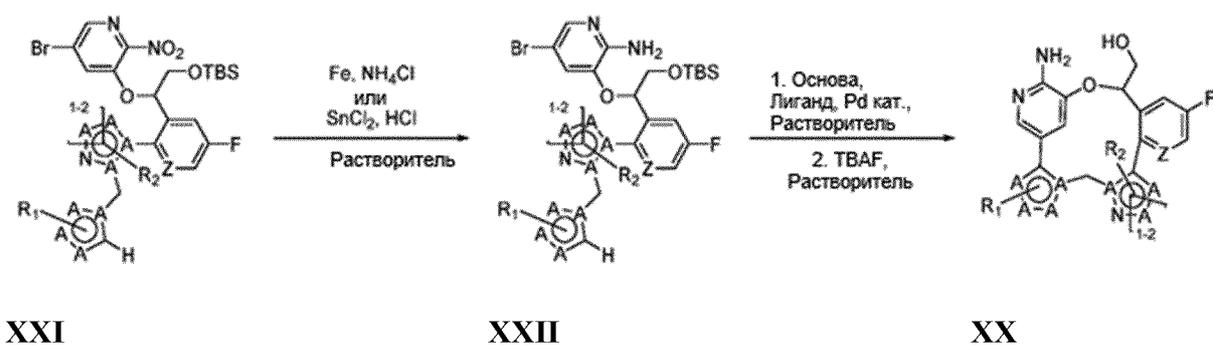
Можно проводить реакцию спирта **XVI** с хлорпиразином **XIII**, используя условия сочетания SNAg, для образования эфира **XVII**. Внутримолекулярное закрытие кольца **XVII** можно осуществлять, используя условия перекрестного сочетания со вставкой C-H, для получения соединений типа **XV**. Ацетат калия или пивалат калия являются эффективными основаниями для этапа макроциклизации.

Способ G



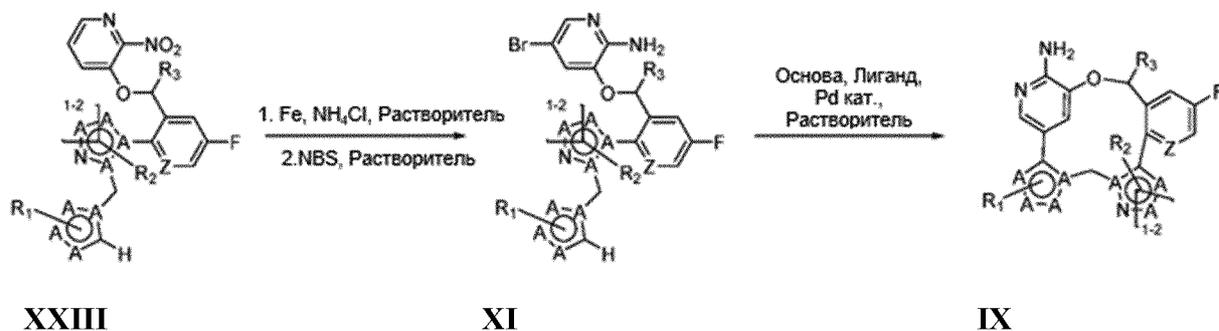
Аминопиридин **XVIII** можно бромировать подходящим бромлирующим реагентом для получения бромида **XIX**. Десилилирование **XIX** с использованием подходящего источника ионов фтора с последующим внутримолекулярным закрытием кольца с использованием условия условия двухэтапного одnoreакторного борилирования/перекрестного сочетания Сузуки может дать соединения типа **XX**.

Способ H



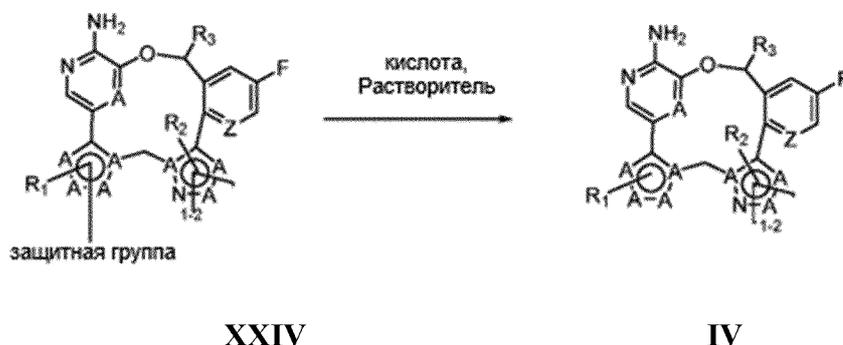
Нитропиридин **XXI** можно восстанавливать, используя Fe-металлические условия, для получения аминопиридинов типа **XXII**. В случаях, когда субстрат содержит фрагмент изоксазола, выход можно повышать, используя вместо этого условия SnCl₂. Внутримолекулярное закрытие кольца **XXII** с использованием условий перекрестного сочетания со вставкой C-H с последующим десилилированием ТБАФ дает соединения типа **XX**. Ацетат калия или пивалат калия являются эффективными основаниями для этапа макроциклизации.

Способ I



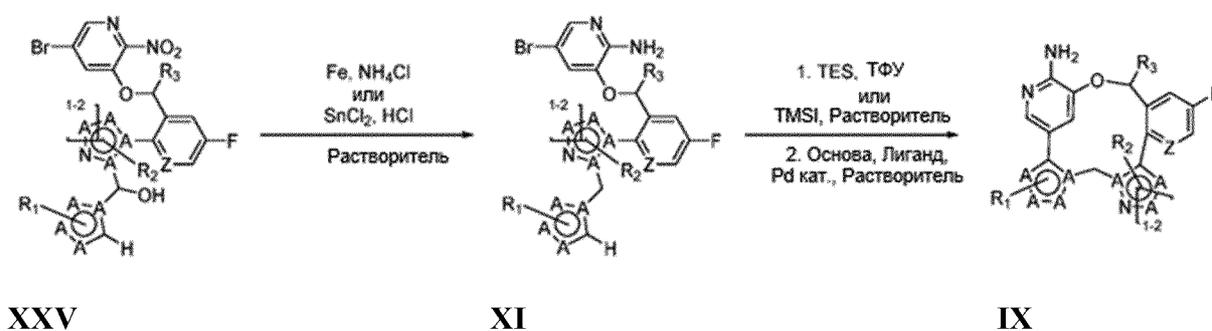
Нитропиридин **XXIII** можно преобразовывать в соединение **XI** путем восстановления с использованием Fe-металлических условий с последующим бромированием подходящим бромирующим реагентом. Внутримолекулярное закрытие кольца **XI** можно осуществлять, используя условия перекрестного сочетания со вставкой C-H, для получения соединений типа **IX**. Ацетат калия или пивалат калия являются эффективными основаниями для этапа макроциклизации.

Способ J



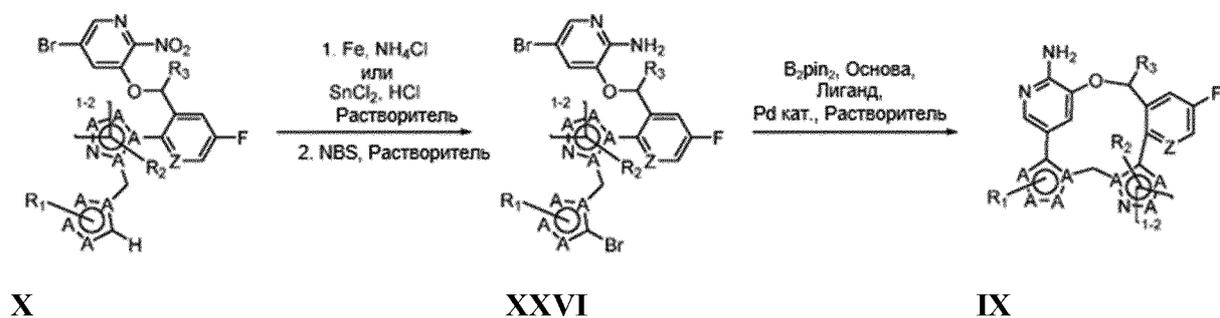
С соединений типа **XXIV** можно снимать защиту для получения соединений типа **IV** путем обработки подходящей кислотой в растворе (например, ТФУ или HCl). Защитные группы, пригодные для этого способа, включают, но не ограничиваются этим, группы метоксиметила, 2-(триметилсилил)этоксиметила, тетрагидропиранила и п-метоксибензила.

Способ K



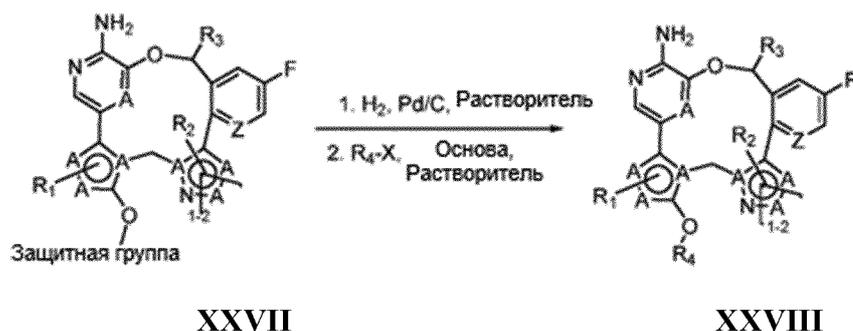
Нитропиридин **XXV** можно восстанавливать, используя Fe-металлические условия, для получения аминопиридинов типа **XI**. В случаях, когда субстрат содержит фрагмент изоксазола, выход можно повышать, используя вместо этого условия SnCl₂. Внутримолекулярное закрытие кольца **XI** можно осуществлять, используя условия перекрестного сочетания со вставкой C-N, для получения соединений типа **IX**. Ацетат калия или пивалат калия являются эффективными основаниями для этапа макроциклизации.

Способ L



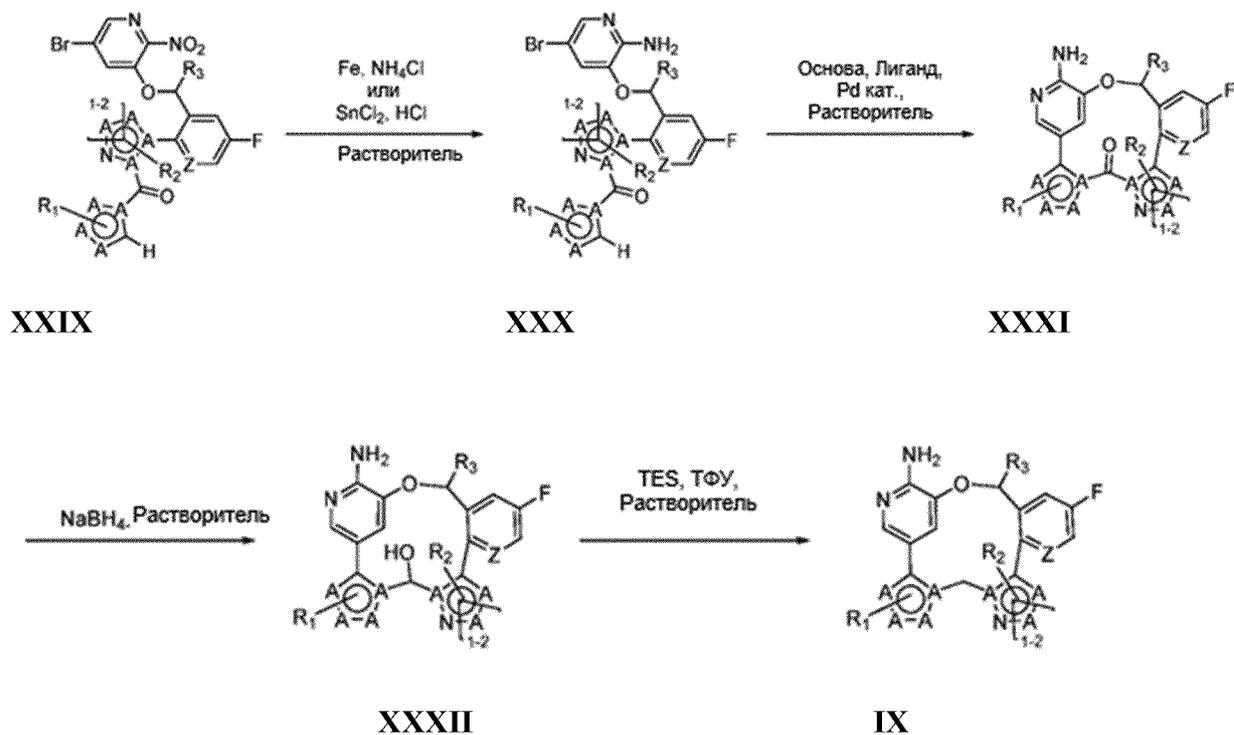
Нитропиридин **X** можно восстанавливать, используя металл железа, а затем бромировать NBS для получения аминопиридинов типа **XXVI**. В случаях, когда субстрат содержит фрагмент изоксазола, выход можно повышать, используя вместо железа восстановительные условия SnCl_2 . Внутримолекулярное закрытие кольца **XXVI** можно осуществлять, используя условия двухэтапного однореакторного борилирования/перекрестного сочетания Сузуки, для получения соединений типа **IX**.

Способ M



С соединений типа **XXVII** сначала можно снимать защиту путем гидролиза с использованием палладия на угле в атмосфере водорода с последующим алкилированием полученной гидроксильной группы алкилгалогенидом (например, метилйодидом) для получения соединений типа **XXVIII**. Защитные группы, пригодные для этого способа, включают, но не ограничиваются этим, группы бензила и п-метоксибензила.

Способ N



Нитропиридин **XXIX** можно восстанавливать, используя Fe-металлические условия, для получения аминопиридинов типа **XXX**. В случаях, когда субстрат содержит фрагмент изоксазола, выход можно повышать, используя вместо этого условия SnCl₂. Внутримолекулярное закрытие кольца **XXX** можно осуществлять, используя условия перекрестного сочетания со вставкой C-H, для получения кетонов типа **XXXI**. Ацетат калия или пивалат калия являются эффективными основаниями для этапа макроциклизации. Восстановление кетона **XXXI** до спиртов типа **XXXII** можно осуществлять, используя борогидрид натрия. И наконец, дезоксигенацию можно проводить, используя триэтилсилан и трифторуксусную кислоту, для получения соединений типа **IX**.

Специалистам в данной области техники будет понятно, что исходные материалы и условия реакций можно варьировать, последовательность реакций изменять и применять дополнительные этапы для получения соединений, охваченных настоящим изобретением, как продемонстрировано следующими примерами. В некоторых случаях для обеспечения

некоторых из вышеуказанных преобразований может потребоваться защита определенных реакционноспособных функциональных групп. В общем случае необходимость в таких защитных группах, а также условия, необходимые для присоединения и удаления таких групп, будут очевидны для опытных специалистов в органической химии. Описания всех статей и ссылок, упомянутых в этой заявке, включая патенты, включены в данный документ посредством ссылки.

Получение соединений по настоящему изобретению дополнительно проиллюстрировано следующими примерами, которые не следует воспринимать как ограничивающие объем или сущность изобретения конкретными процедурами и описанными в них соединениями.

Аналитические способы

Данные ЖХМС получали, используя один из следующих способов:

Способ ЖХМС	Подробности способа
А	<p>Прибор: Agilent1260-6125В</p> <p>Колонка: YMC Triart C18, 50×4,6 мм, 5 мкм</p> <p>Подвижная фаза: А представляет собой H₂O (+ 0,05 % МК) и В представляет собой CH₃CN (+ 0,05 % МК)</p> <p>Время прогона: 20 % В (0,1 мин); 20–95 % В (1,4 мин); 95 % В (0,7 мин); 20 % В (0,5 мин)</p> <p>Скорость потока: 2,5 мл/мин</p> <p>Температура колонки: 35 °С</p> <p>Длина волны: 220 нм/254 нм</p>
В	<p>Прибор: SHIMADZU 2020</p> <p>Колонка: Inertsustain C18, 50×4,6 мм, 5 мкм</p> <p>Подвижная фаза: А представляет собой H₂O (+ 0,1 % МК) и В представляет собой CH₃CN</p> <p>Время прогона: 15 % В (0,6 мин); 15–95 % В (3,2 мин); 95 % В (0,5 мин); 15 % В (0,7 мин)</p> <p>Скорость потока: 2,5 мл/мин</p> <p>Температура колонки: 35 °С</p> <p>Длина волны: 220 нм/254 нм</p>
С	<p>Прибор: SHIMADZU 2020</p> <p>Колонка: YMC-Triart C18, 50×4,6 мм, 5 мкм</p> <p>Подвижная фаза: А представляет собой H₂O (+ 0,1 % МК) и В представляет собой CH₃CN</p> <p>Время прогона: 20 % В (0,1 мин); 20–95 % В (1,7 мин); 95 % В (0,7 мин); 20 % В (0,4 мин)</p> <p>Скорость потока: 2,5 мл/мин</p> <p>Температура колонки: 35 °С</p> <p>Длина волны: 220 нм/254 нм</p>

D	<p>Прибор: SHIMADZU 2020</p> <p>Колонка: YMC-Triart C18, 50×4,6 мм, 5 мкм</p> <p>Подвижная фаза: А представляет собой H₂O (+ 0,1 % МК) и В представляет собой CH₃CN</p> <p>Время прогона: 0 % В (0,6 мин); 0–50 % В (3,2 мин); 50 % В (0,5 мин); 0 % В (0,4 мин)</p> <p>Скорость потока: 2,5 мл/мин</p> <p>Температура колонки: 35 °С</p> <p>Длина волны: 220 нм/254 нм</p>
E	<p>Прибор: SHIMADZU 2020</p> <p>Колонка: Inertsustain C18, 50×4,6 мм, 5 мкм</p> <p>Подвижная фаза: А представляет собой H₂O (+ 0,1 % МК) и В представляет собой CH₃CN</p> <p>Время прогона: 0 % В (0,1 мин); 0–50 % В (1,7 мин); 50 % В (0,7 мин); 0 % В (0,4 мин)</p> <p>Скорость потока: 2,5 мл/мин</p> <p>Температура колонки: 35 °С</p> <p>Длина волны: 220 нм/254 нм</p>
F	<p>Прибор: SHIMADZU 2020</p> <p>Колонка: Shim-pack GIST C18, 50×4,6 мм, 5 мкм</p> <p>Подвижная фаза: А представляет собой H₂O (+ 0,1 % МК) и В представляет собой CH₃CN</p> <p>Время прогона: 20 % В (0,1 мин); 20–95 % В (1,7 мин); 95 % В (0,7 мин); 20 % В (0,4 мин)</p> <p>Скорость потока: 2,5 мл/мин</p> <p>Температура колонки: 35 °С</p> <p>Длина волны: 220 нм/254 нм</p>

Г	<p>Прибор: SHIMADZU 2020</p> <p>Колонка: Shim-pack GIST C18, 50×4,6 мм, 5 мкм</p> <p>Подвижная фаза: А представляет собой H₂O (+ 0,1 % МК) и В представляет собой CH₃CN</p> <p>Время прогона: 0 % В (0,6 мин); 0–50 % В (3,2 мин); 50 % В (0,5 мин); 0 % В (0,4 мин)</p> <p>Скорость потока: 2,5 мл/мин</p> <p>Температура колонки: 35 °С</p> <p>Длина волны: 220 нм/254 нм</p>
Н	<p>Прибор: SHIMADZU 2020</p> <p>Колонка: Inertsil ODS-3 C18, 50×4,6 мм, 5 мкм</p> <p>Подвижная фаза: А представляет собой H₂O (+ 0,04 % водн. NH₃) и В представляет собой CH₃CN</p> <p>Время прогона: 20 % В (0,1 мин); 20–95 % В (1,7 мин); 95 % В (0,7 мин); 20 % В (0,4 мин)</p> <p>Скорость потока: 2,5 мл/мин</p> <p>Температура колонки: 35 °С</p> <p>Длина волны: 220 нм/254 нм</p>
І	<p>Прибор: SHIMADZU 2010</p> <p>Колонка: Shim-pack GIST C18, 50×4,6 мм, 5 мкм</p> <p>Подвижная фаза: А представляет собой 10 % CH₃CN в H₂O + 0,05 % МК и В представляет собой CH₃CN</p> <p>Время прогона: 20–95 % В (1,8 мин); 95 % В (0,9 мин)</p> <p>Скорость потока: 2,3 мл/мин</p> <p>Температура колонки: 40 °С</p> <p>Длина волны: 220 нм/254 нм</p>

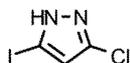
Ж	<p>Прибор: SHIMADZU 2020</p> <p>Колонка: Inertsil ODS-3 C18, 50×4,6 мм, 5 мкм</p> <p>Подвижная фаза: А представляет собой H₂O (+ 0,04 % водн. NH₃) и В представляет собой CH₃CN</p> <p>Время прогона: 15 % В (0,6 мин); 15–95 % В (3,2 мин); 95 % В (0,5 мин); 15 % В (0,4 мин)</p> <p>Скорость потока: 2,5 мл/мин</p> <p>Температура колонки: 35 °С</p> <p>Длина волны: 220 нм/254 нм</p>
К	<p>Прибор: SHIMADZU 2020</p> <p>Колонка: Kromasil EternityXT C18, 50×4,6 мм, 5 мкм</p> <p>Подвижная фаза: А представляет собой H₂O (+ 0,1 % МК) и В представляет собой CH₃CN</p> <p>Время прогона: 20 % В (0,1 мин); 20–95 % В (1,7 мин); 95 % В (0,7 мин); 20 % В (0,4 мин)</p> <p>Скорость потока: 2,5 мл/мин</p> <p>Температура колонки: 35 °С</p> <p>Длина волны: 220 нм/254 нм</p>
Л	<p>Прибор: SHIMADZU 2020</p> <p>Колонка: YMC Triart C18, 50×4,6 мм, 5 мкм</p> <p>Подвижная фаза: А представляет собой H₂O (+ 0,1 % МК) и В представляет собой CH₃CN</p> <p>Время прогона: 15 % В (0,6 мин); 15–95 % В (3,2 мин); 95 % В (0,5 мин); 15 % В (0,4 мин)</p> <p>Скорость потока: 2,5 мл/мин</p> <p>Температура колонки: 35 °С</p> <p>Длина волны: 220 нм/254 нм</p>

М	Прибор: SHIMADZU 2020 Колонка: Shim-pack GIST C18, 50×4,6 мм, 5 мкм Подвижная фаза: А представляет собой H ₂ O (+ 0,05 % МК) и В представляет собой CH ₃ CN Время прогона: 0 % В (0,6 мин); 0–70 % В (3,2 мин); 70 % В (0,5 мин); 0 % В (0,4 мин) Скорость потока: 2,5 мл/мин Температура колонки: 35 °С Длина волны: 220 нм/254 нм
----------	--

Примеры синтеза

Синтез 3-хлор-5-йод-1Н-пиразола

Промежуточные соединения



В атмосфере азота в раствор 3-хлор-N,N-диметил-1Н-пиразол-1-сульфонамида (1,90 г, 9,06 ммоль) в ТГФ (40 мл) каплями добавляли н-бутиллитий (4,35 мл, 10,9 ммоль) при -78 °С. Образовывался плотный осадок, при этом раствор оставляли перемешиваться в течение 30 мин после добавления. В перемешиваемую суспензию каплями добавляли раствор 1-йодопирролидин-2,5-диона (2,24 г, 9,97 ммоль) в ТГФ (10 мл) при -78 °С. Через 1 ч полученный прозрачный раствор нагревали до комнатной температуры. Реакционную смесь гасили насыщ. NH₄Cl при 0 °С и экстрагировали ДХМ (3 × 50 мл). Органический слой отделяли, промывали солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (30% EtOAc в ПЭ) с получением 3-хлор-5-йод-N,N-диметил-1Н-пиразол-1-сульфонамида (3,0 г, выход: 89 %) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС (ИЭР): m/z = 336 [M+H]⁺.

В круглодонной колбе с магнитной мешалкой 3-хлор-5-йод-N,N-диметил-1Н-пиразол-1-сульфонамид (3,00 г, 8,94 ммоль) в ДХМ (8 мл) охлаждали до 0 °С и обрабатывали ТФУ

(8,0 мл, 108 ммоль). Смесь перемешивали в течение 1,5 ч. Реакционную смесь гасили насыщ. NaHCO_3 и экстрагировали ЕА (2×50 мл). Экстракты сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного 3-хлор-5-йод-1Н-пиразола (2,1 г, выход: 100 %) в виде желтого твердого вещества. ЖХ/МС (ИЭР): $m/z = 229$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Синтез (нитрометил)циклобутана



В раствор (нитрометилен)циклобутана (9,8 г, 86,63 ммоль) в MeOH (50 мл) добавляли NaBH_4 (4,94 г, 130 ммоль) при 0°C и перемешивали при 0°C в течение 60 мин. Реакционную смесь гасили добавлением холодной воды и фильтровали. Фильтрат растворяли в EtOAc , промывали один раз водой, один раз солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением остатка, который очищали посредством флэш-хроматографии (0→5 % MeOH в ДХМ) с получением (нитрометил)циклобутана (4,4 г, 44 % выход) в виде бесцветного масла. ЖХ/МС ИЭР (m/z): 116 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Синтез (5-бром-1,3-тиазол-4-ил)метанол



В раствор метил 5-бром-1,3-тиазол-4-карбоксилата (5,00 г, 22,5 ммоль) в ТГФ (100 мл) при 0°C добавляли LiBH_4 (2,94 г, 135 ммоль). Затем в вышеуказанный раствор каплями добавляли MeOH (10 мл). Смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали ЕА (50 мл \times 3). Органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , и концентрировали в вакууме с получением неочищенного (5-бром-1,3-тиазол-4-ил)метанола в виде светло-желтого твердого вещества (1,00 г, 23 % выход). ЖХ/МС ИЭР (m/z): 194 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

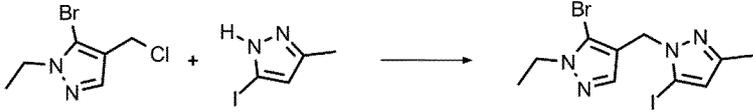
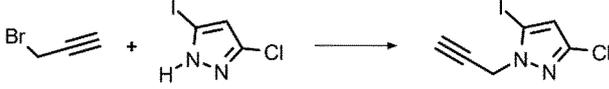
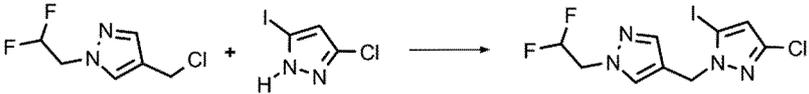
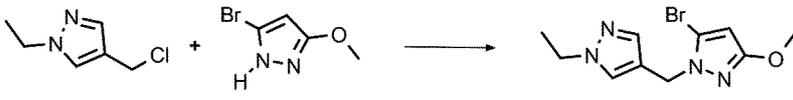
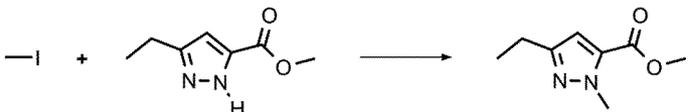
Синтез 5-хлор-3-йод-1-метил-1H-пиразола



В смесь 5-хлор-3-йод-1H-пиразола (100 мг, 0,440 ммоль) и K_2CO_3 (121 мг, 0,880 ммоль) в ДМФ (8 мл) добавляли метилйодид (0,03 мл, 0,5 ммоль) при 25 °С. Затем смесь перемешивали при к. т. в течение 30 мин. Реакционную смесь гасили ледяной водой, дважды экстрагировали в ЭА, промывали солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением неочищенного 5-хлор-3-йод-1-метил-1H-пиразола (100 мг, 94 % выход) в виде желтой жидкости. Этот материал можно использовать как есть или дополнительно очищать посредством флэш-, высокого давления или сверхкритической жидкостной хроматографии для разделения возможных региоизомеров. ЖХ/МС (ИЭР) m/z : 243 $[M+H]^+$.

Следующие промежуточные соединения синтезировали, используя аналогичный экспериментальный протокол:

1-этил-3-метил-1H-пиразол-4-карбальдегид	
	m/z (ИЭР): 139 $[M+H]$
1-(циклопропилметил)-3-метил-1H-пиразол-4-карбальдегид	
	m/z (ИЭР): 165 $[M+H]$
5-бром-1-этил-4-((3-фтор-5-йод-1H-пиразол-1-ил)метил)-1H-пиразол	
	m/z (ИЭР): 399 $[M+H]$

5-бром-1-этил-4-((5-йод-3-метил-1H-пиразол-1-ил)метил)-1H-пиразол	
	m/z (ИЭР): 395 [M+H]
3-хлор-5-йод-1-(проп-2-ин-1-ил)-1H-пиразол	
	m/z (ИЭР): 267 [M+H]
3-хлор-1-{{1-(2,2-дифторэтил)-1H-пиразол-4-ил}метил}-5-йод-1H-пиразол	
	m/z (ИЭР): 373 [M+H]
1-изобутил-3-метил-1H-пиразол-4-карбальдегид	
	m/z (ИЭР): 167 [M+H]
1-этил-3-(трифторметил)-1H-пиразол	
	m/z (ИЭР): 165 [M+H]
5-бром-1-((1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил)-3-метокси-1H-пиразол	
	m/z (ИЭР): 285 [M+H]
метил 3-этил-1-метил-1H-пиразол-5-карбоксилат	
	m/z (ИЭР): 169 [M+H]

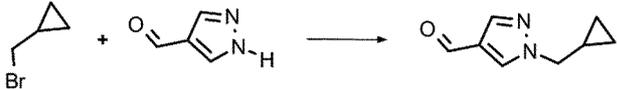
Синтез 1-этил-1Н-пиррол-3-карбальдегида



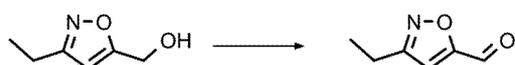
В раствор 1Н-пиррол-3-карбальдегида (5,00 г, 52,6 ммоль) в ДМФ (30 мл) добавляли K_2CO_3 (12,4 г, 89,4 ммоль) и йодэтан (5,0 мл, 63 ммоль) при 0 °С. Смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч, фильтровали, а фильтрат разводили этилацетатом (30 мл). Раствор промывали соевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (0 % → 35 % ЕА в ПЭ) с получением 1-этил-1Н-пиррол-3-карбальдегида (4,0 г, 62 % выход) в виде желтого масла. ЖХ/МС (ИЭР) m/z : 124,1 $[M+H]^+$.

Следующие промежуточные соединения синтезировали, используя аналогичный экспериментальный протокол:

1-(2,2-дифторэтил)-1Н-пиразол-4-карбальдегид	
<p>Reaction of 2-bromo-1,1-difluoroethane with 1H-pyrazole-4-carbaldehyde to form 1-(2,2-difluoroethyl)-1H-pyrazole-4-carbaldehyde.</p>	m/z (ИЭР): 161 $[M+H]$
4-хлор-1-((1-этил-1Н-пиразол-4-ил)метил)-1Н-пиразол	
<p>Reaction of 1-ethyl-4-chloromethyl-1H-pyrazole with 4-chloro-1H-pyrazole to form 4-chloro-1-((1-ethyl-1H-pyrazol-4-yl)methyl)-1H-pyrazole.</p>	m/z (ИЭР): 211 $[M+H]$
1-((5-бромпиридин-4-ил)метил)-1Н-имидазол-4-карбонитрил	
<p>Reaction of 5-bromo-4-(methyl(2-bromomethyl)pyridin-2-yl)pyridine with 1H-imidazole-4-carbonitrile to form 1-((5-bromopyridin-4-yl)methyl)-1H-imidazole-4-carbonitrile.</p>	m/z (ИЭР): 264 $[M+H]$
1-(этил-d5)-1Н-пиразол-4-карбальдегид	
<p>Reaction of 1H-pyrazole-4-carbaldehyde with ethyl iodide-d5 (I-CH2-CH2-d5) to form 1-(ethyl-d5)-1H-pyrazole-4-carbaldehyde.</p>	m/z (ИЭР): 130 $[M+H]$

4-йод-1-(оксетан-3-ил)-1Н-пиразол	
	m/z (ИЭР): 251 [M+H]
1-(циклопропилметил)-1Н-пиразол-4-карбальдегид	
	m/z (ИЭР): 151 [M+H]

Синтез 3-этилизоксазол-5-карбальдегида



В раствор (3-этилизоксазол-5-ил)метанола (4,00 г, 31,5 ммоль) в ДХМ (100 мл) добавляли ДМП (16,01 г, 37,75 ммоль) при 0 °С и перемешивали смесь при к. т. в течение 1 ч (можно добавлять дополнительные эквиваленты окисляющего агента, чтобы гарантировать полное окисление субстратов, содержащих множественные спиртовые группы). Смесь промывали насыщ. Na₂S₂O₃ (100 мл) и насыщ. NaHCO₃ (100 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали до сухости. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (20 % EtOAc в ПЭ) с получением 3-этилизоксазол-5-карбальдегида (3,37 г, выход: 86 %) в виде желтого масла. ЖХ/МС (ИЭР): m/z = 126 [M+H]⁺.

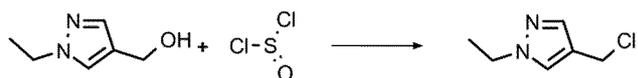
Синтез (1-этил-1Н-пиразол-4-ил)метанола



В раствор 1-этил-1Н-пиразол-4-карбальдегида (2,10 г, 16,9 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли диизобутилалюминия гидрид (13,5 мл, 20,3 ммоль) при -78 °С (этот протокол можно модифицировать, чтобы сделать возможным полное восстановление сложных эфиров до спиртов, за счет увеличения числа эквивалентов восстанавливающего агента). Смесь перемешивали -78 °С в течение 0,5 ч, затем нагревали до 25 °С в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили насыщ. водн. NH₄Cl (5 мл), затем экстрагировали EtOAc (15 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (15 мл) и сушили над

безводным Na₂SO₄, затем концентрировали. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (50→100 % EtOAc в ПЭ) с получением (1-этил-1*H*-пиразол-4-ил)метанола (480 мг, выход: 23 %) в виде бледно-желтого масла. ЖХМС (ИЭР) m/z: 127 [M+H]⁺.

Синтез 4-(хлорметил)-1-этил-1*H*-пиразола

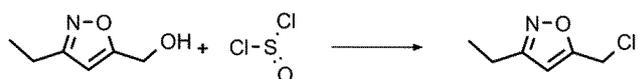


В раствор (1-этил-1*H*-пиразол-4-ил)метанола (1,40 г, 11,1 ммоль) в ДХМ (15 мл) при 0 °С каплями добавляли SOCl₂ (3,96 г, 33,3 ммоль) в атмосфере N₂. После добавления смесь перемешивали при 0 °С в течение 2 ч. Смесь концентрировали досуха с получением неочищенного 4-(хлорметил)-1-этил-1*H*-пиразола (1,60 г, 100 % выход) в виде желтого масла. ЖХ/МС (ИЭР) m/z: 145 [M+H]⁺.

Следующие промежуточные соединения синтезировали, используя аналогичный экспериментальный протокол:

5-бром-4-(хлорметил)-1-этил-1 <i>H</i> -пиразол	
	m/z (ИЭР): 223 [M+H]
5-бром-4-(хлорметил)-1-(дифторметил)-1 <i>H</i> -пиразол	
	m/z (ИЭР): 245 [M+H]

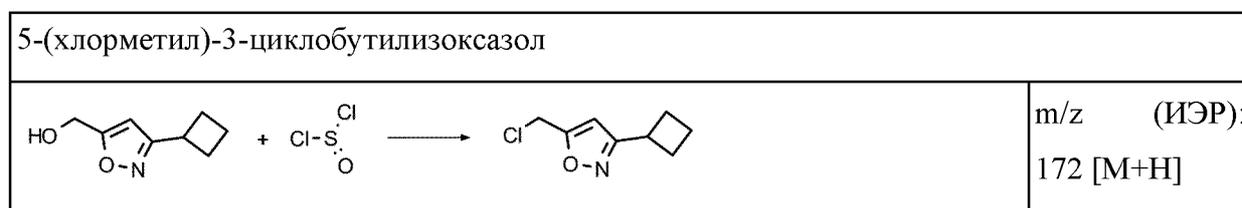
Синтез 5-(хлорметил)-3-этилизоксазола



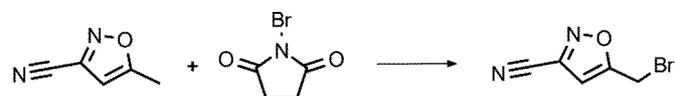
В перемешиваемый раствор (3-этил-1,2-оксазол-5-ил)метанола (4,10 г, 32,3 ммоль) в сухом ДХМ (10 мл) добавляли триэтиламин (5,8 мл, 42 ммоль) с последующим добавлением тионилхлорида (2,8 мл, 39 ммоль) при 0 °С в течение 10 мин. После добавления

реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 5,0 ч в атмосфере N₂. Реакционную смесь охлаждали до 0 °С и гасили 10 % водн. NaCl. Затем смесь дважды экстрагировали ДХМ, а объединенные экстракты промывали насыщ. водн. NaHCO₃, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (10→30 % ЭА в ПЭ) с получением 5-(хлорметил)-3-этил-1,2-оксазола (4,20 г, выход: 90 %) в виде желтого масла. ЖХ/МС ИЭР (m/z): 146 [M+H]⁺.

Следующие промежуточные соединения синтезировали, используя аналогичный экспериментальный протокол:



Синтез 5-(бромометил)изоксазол-3-карбонитрила



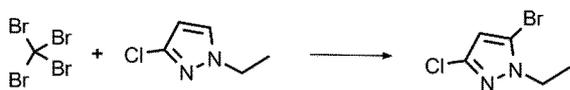
В раствор 5-метилизоксазол-3-карбонитрила (3,0 г, 28 ммоль) и NBS (3,2 г, 56 ммоль) в ДХЭ (120 мл) добавляли АИБН (230 мг, 1,40 ммоль) в атмосфере N₂ при 25 °С. Затем полученный раствор нагревали до 80 °С и перемешивали в течение 16 ч. После охлаждения до к. т. реакцию смесь разводили ДХМ, промывали насыщ. раствором NaHCO₃ и соевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (10 % EtOAc в ПЭ) с получением 5-(бромометил)изоксазол-3-карбонитрила в виде желтого масла (2,2 г, выход: 42 %). ЖХ/МС ИЭР (m/z): 187 [M+H]⁺.

Синтез 5-бром-2-метилпиразол-4-карбальдегида



В раствор этил 5-бром-2-метилтиазол-4-карбоксилата (4,13 г, 16,5 ммоль) в ТГФ (120 мл) каплями добавляли диизобутилалюминия гидрид (16,5 мл, 24,8 ммоль, 1,5 М в ТГФ) при -78 °С. Смесь перемешивали при -78 °С в течение 3 ч. Через 3 ч реакционную смесь последовательно разводили ЭА (50 мл), водой (1,0 мл), водн. раствором NaOH (15 %, 1,0 мл), а затем водой (10 мл) при 0 °С. После нагревания до к. т. смесь перемешивали в течение 15 мин. Добавляли безводный MgSO₄, продолжали перемешивание в течение 15 мин, а затем смесь фильтровали для удаления твердых веществ. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением неочищенного 5-бром-2-метилтиазол-4-карбальдегида (2,59 г, 76 %) в виде желтого твердого вещества. ЖХ/МС ИЭР (m/z): 206 [M+H]⁺.

Синтез 5-бром-3-хлор-1-этил-1Н-пиразола



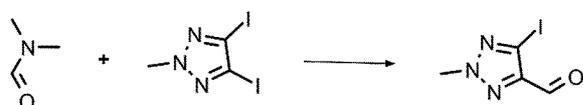
В раствор 3-хлор-1-этил-1Н-пиразола (3,00 г, 23,0 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляли n-BuLi (2,5 М в гексанах, 10,1 мл, 25,3 ммоль) при -78 °С. Смесь перемешивали при -78 °С в течение 1 ч. Затем каплями добавляли раствор CBr₄ (7,6 г, 23 ммоль) в ТГФ (15 мл). Смесь перемешивали при -78 °С в течение 1 ч, затем гасили водой (10 мл). Смесь три раза экстрагировали ЭА (20 мл). Органический слой объединяли, сушили над Na₂SO₄, концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии с элюированием ЭА в ПЭ (0 → 10 %) с получением 5-бром-3-хлор-1-этил-1Н-пиразола (3,5 г, 73 %) в виде бледно-желтого масла. ЖХ/МС (ИЭР): m/z = 209 [M+H]⁺.

Следующие промежуточные соединения синтезировали, используя аналогичный

экспериментальный протокол:



Синтез 5-йод-2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-карбальдегида



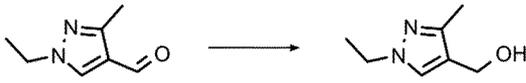
В раствор 4,5-дийод-2-метил-2H-1,2,3-триазола (2,5 г, 7,4 ммоль) в ТГФ (30 мл) добавляли н-бутиллитий (2,5 М в гексане, 3,2 мл, 8,2 ммоль) и перемешивали при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 1 ч. Затем в смесь добавляли ДМФ (0,57 мл, 7,4 ммоль) и перемешивали при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 1 ч. Смесь гасили насыщ. водн. NH_4Cl (30 мл) при $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ и экстрагировали ЭА (100 мл \times 3). Объединенные органические слои объединяли, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ: ЭА = 3 : 1, об./об.) с получением 5-йод-2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-карбальдегида (1,15 г, 65 %) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ/МС (ИЭР) m/z: 238 [M+H]⁺.

Синтез (5-йод-1-метил-1H-пиразол-4-ил)метанола



В смесь 5-йод-1-метил-1H-пиразол-4-карбальдегида (2,00 г, 8,47 ммоль) в MeOH (30 мл) добавляли NaBH_4 (84 мг, 2,5 ммоль) при $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$. Смесь перемешивали при $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 1 ч. Смесь гасили насыщ. NH_4Cl (10 мл) и экстрагировали ЭА (60 мл \times 3). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (5 % MeOH в ДХМ) с получением (5-йод-1-метил-1H-пиразол-4-ил)метанола в виде светло-желтого твердого вещества (840 мг, выход: 41 %). ЖХ/МС ИЭР (m/z): 239 [M+H]⁺.

Следующие промежуточные соединения синтезировали, используя аналогичный экспериментальный протокол:

(1-(циклопропилметил)-1H-пиразол-4-ил)метанол	
	m/z (ИЭР): 153 [M+H]
[1-(циклопропилметил)-3-метил-1H-пиразол-4-ил]метанол	
	m/z (ИЭР): 167 [M+H]
(1-этил-3-метил-1H-пиразол-4-ил)метанол	
	m/z (ИЭР): 141 [M+H]
[1-(2,2-дифторэтил)-1H-пиразол-4-ил]метанол	
	m/z (ИЭР): 163 [M+H]
(1-(этил-d5)-1H-пиразол-4-ил)метанол	
	m/z (ИЭР): 132 [M+H]

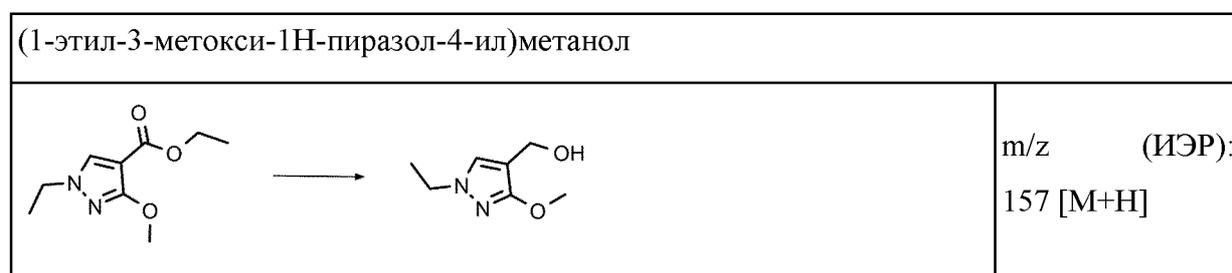
Синтез (3-йод-1-метил-1H-пиразол-4-ил)метанола



В раствор 3-йод-1-метил-1H-пиразол-4-карбальдегида (2,00 г, 8,47 ммоль) в сухом ТГФ (20 мл) каплями добавляли DIBAL-H (1,0 М в толуоле, 12 мл, 12 ммоль) при -70 °С (можно использовать дополнительные эквиваленты восстанавливающего агента в случаях, когда необходим перенос более чем одного гидрида). Смесь перемешивали при -70 °С в течение 2 ч перед гашением насыщ. водн. NH₄Cl. Полученную смесь фильтровали, а фильтрационный осадок промывали ТГФ. Объединенные фильтраты концентрировали при

пониженном давлении; остаток разводили ДХМ, промывали водой и соевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (0→20 % ЭА в ПЭ) с получением (3-йод-1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)метанола (1,6 г, 79 % выход) в виде желтого масла. ЖХ/МС ИЭР (m/z): 239 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Следующие промежуточные соединения синтезировали, используя аналогичный экспериментальный протокол:



Синтез (5-йод-2-метил-2*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метанола



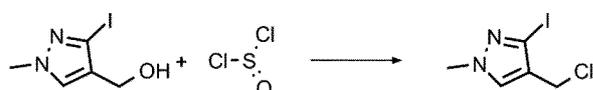
В смесь 5-йод-2-метил-2*H*-1,2,3-триазол-4-карбальдегида (1,05 г, 4,40 ммоль) в MeOH (5 мл) добавляли NaBH_4 (0,15 г, 4,4 ммоль) и перемешивали при 0 °С в течение 1 ч. Смесь гасили насыщ. водн. раствором NH_4Cl (30 мл) при 0 °С и экстрагировали ЭА (50 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (ПЭ: ЭА = 1 : 1, об./об.) с получением (5-йод-2-метил-2*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метанола (960 мг, 91 %) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ/МС (ИЭР) m/z : 240 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Следующие промежуточные соединения синтезировали, используя аналогичный

экспериментальный протокол:

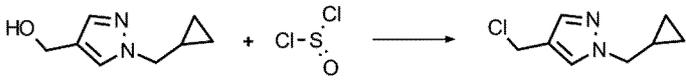
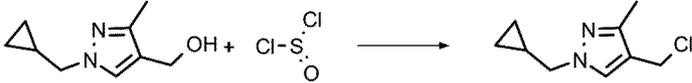
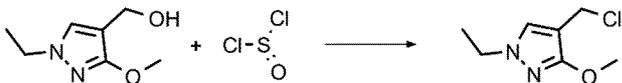
(1-изобутил-3-метил-1Н-пиразол-4-ил)метанол	
	m/z (ИЭР): 169 [M+H]

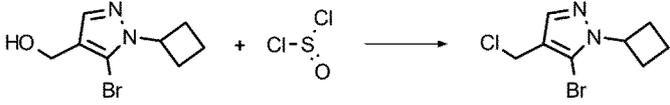
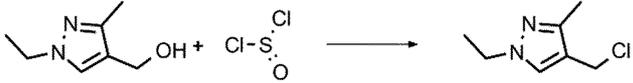
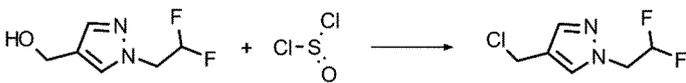
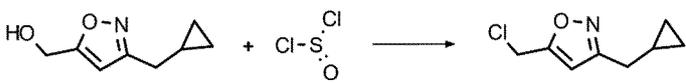
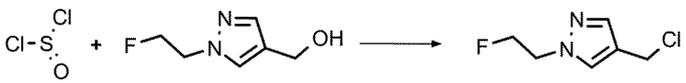
Синтез 4-(хлорметил)-3-йод-1-метил-1Н-пиразола



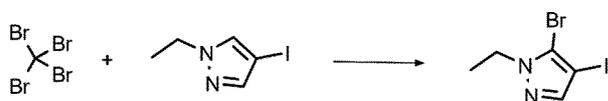
В раствор (3-йод-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)метанол (1,00 г, 4,20 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляли тионилхлорид (0,90 мл, 13 ммоль) при 0 °С. После добавления смесь перемешивали при к. т. в течение 3 ч, а затем концентрировали с получением неочищенного 4-(хлорметил)-3-йод-1-метил-1Н-пиразола (1,0 г, 93 %) в виде желтого масла. ЖХМС (ИЭР): m/z = 257 [M+H]⁺.

Следующие промежуточные соединения синтезировали, используя аналогичный экспериментальный протокол:

4-(хлорметил)-1-(циклопропилметил)-1Н-пиразол	
	m/z (ИЭР): 171 [M+H]
4-(хлорметил)-1-(циклопропилметил)-3-метил-1Н-пиразол	
	m/z (ИЭР): 185 [M+H]
4-(хлорметил)-1-этил-3-метокси-1Н-пиразол	
	m/z (ИЭР): 175 [M+H]

5-бром-4-(хлорметил)-1-циклобутил-1Н-пиразол	
	m/z (ИЭР): 249 [M+H]
4-(хлорметил)-1-этил-3-метил-1Н-пиразол	
	m/z (ИЭР): 159 [M+H]
4-(хлорметил)-1-(2,2-дифторэтил)-1Н-пиразол	
	m/z (ИЭР): 181 [M+H]
5-(хлорметил)-3-(циклопропилметил)изоксазол	
	m/z (ИЭР): 172 [M+H]
4-(хлорметил)-1-(2-фторэтил)-1Н-пиразол	
	m/z (ИЭР): 163 [M+H]

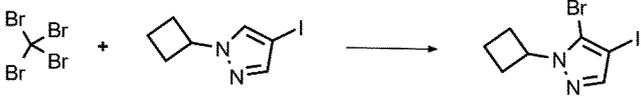
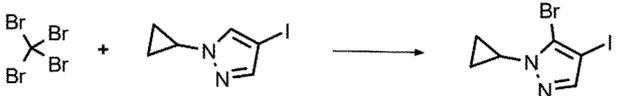
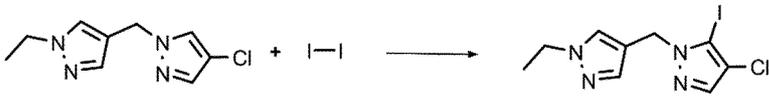
Синтез 5-бром-1-этил-4-йод-1Н-пиразола



В раствор 1-этил-4-йод-1Н-пиразола (105,0 г, 425,6 ммоль) в ТГФ (900 мл) при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ каплями добавляли ДАЛ (2,0 М в смеси гептан/ТГФ/этилбензол, 212,8 мл, 425,6 ммоль) в атмосфере N_2 в течение 1 ч. После добавления смесь перемешивали при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 0,5 ч, а затем каплями добавляли раствор тетрабромометана (148,0 г, 445,0 ммоль) в ТГФ (50 мл) в течение 0,5 ч. Полученную смесь перемешивали при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ еще в течение 1 ч. Реакционную колбу переносили на ледяную баню, а смесь гасили насыщ. водн. раствором NH_4Cl (200 мл). Водную фазу дважды экстрагировали ДХМ (250 мл \times 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 ,

фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (2 % EtOAc в ПЭ) с получением целевого продукта в виде коричневого твердого вещества (90 г, выход: 70 %). ЖХ/МС ИЭР (m/z): 301 [M+H]⁺.

Следующие промежуточные соединения синтезировали, используя аналогичный экспериментальный протокол:

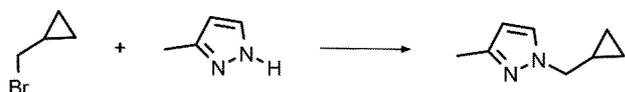
5-бром-1-циклобутил-4-йод-1H-пиразол	
	m/z (ИЭР): 327 [M+H]
5-бром-1-циклопропил-4-йод-1H-пиразол	
	m/z (ИЭР): 313 [M+H]
4-хлор-1-((1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил)-5-йод-1H-пиразол	
	m/z (ИЭР): 337 [M+H]

Синтез 2-этил-4,5-дийод-2H-1,2,3-триазола



В раствор 4,5-дийод-2H-1,2,3-триазола (50 мг, 0,18 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляли NaN (14 мг, 0,36 ммоль, 60 % в минеральном масле) при 0 °С. Затем добавляли йодэтан (2,94 г, 0,890 ммоль) и перемешивали смесь при 25 °С в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили H₂O (5 мл) при 0 °С, затем экстрагировали EtOAc (15 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (15 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, затем концентрировали. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (силикагель, 0→25 % EtOAc в ПЭ) с получением 2-этил-4,5-дийод-2H-1,2,3-триазола (1,47 г, выход: 68 %) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС (ИЭР) m/z: 350 [M+H]⁺.

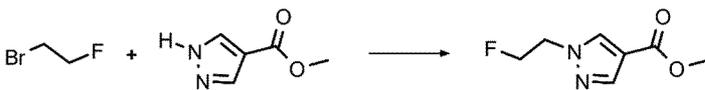
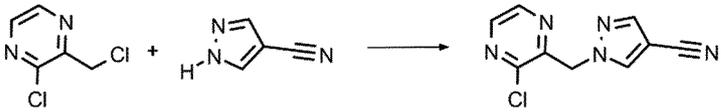
Синтез 1-(циклопропилметил)-3-метил-1Н-пиразола



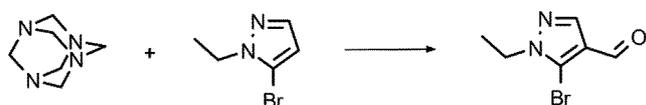
Смесь 3-метил-1Н-пиразол (5,90 мл, 73,1 ммоль), (бромометил)циклопропана (7,90 мл, 80,4 ммоль) и K_2CO_3 (20,20 г, 146,2 ммоль) в ДМФ (100 мл) перемешивали при 80 °С в течение 16 ч. В реакционную смесь добавляли воду и экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с получением 1-(циклопропилметил)-3-метил-1Н-пиразола (6,00 г, 60 %) в виде желтого твердого вещества. ЖХ/МС (ИЭР) m/z : 137 $[M+H]^+$.

Следующие промежуточные соединения синтезировали, используя аналогичный экспериментальный протокол:

1-циклобутил-4-йод-1Н-пиразол	
	m/z (ИЭР): 249 $[M+H]$
этил 1-этил-3-метокси-1Н-пиразол-4-карбоксилат	
	m/z (ИЭР): 199 $[M+H]$
3-хлор-1-(2,2-дифторэтил)-1Н-пиразол	
	m/z (ИЭР): 167 $[M+H]$
1-(2,2-дифторэтил)-4-йод-1Н-пиразол	
	m/z (ИЭР): 259 $[M+H]$

1-(циклопропилметил)-4-йод-3-метил-1Н-пиразол	
	m/z (ИЭР): 263 [M+H]
метил 1-(2-фторэтил)-1Н-пиразол-4-карбоксилат	
	m/z (ИЭР): 173 [M+H]
1-((3-хлорпиазин-2-ил)метил)-1Н-пиразол-4-карбонитрил	
	m/z (ИЭР): 220 [M+H]

Синтез 5-бром-1-этил-1Н-пиразол-4-карбальдегида



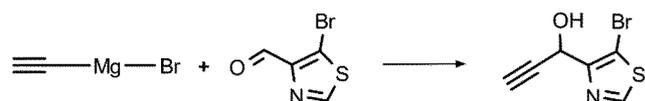
В раствор 5-бром-1-этил-1Н-пиразола (100 г, 571 ммоль) в ТФУ (700 мл) при 0 °С добавляли 1,3,5,7-тетраазаадамтан (120 г, 857 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 90 °С в течение 16 ч. После охлаждения до к. т. смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления большей части ТФУ. Остаток разводили ДХМ (600 мл), промывали насыщ. NaHCO₃ и соевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (10 % EtOAc в ПЭ) с получением 5-бром-1-этил-1Н-пиразол-4-карбальдегида в виде белого твердого вещества (60 г, выход: 52 %). ЖХ/МС ИЭР (m/z): 203 [M+H]⁺.

Следующие промежуточные соединения синтезировали, используя аналогичный

экспериментальный протокол:

5-хлор-3-йод-(1-метил-1H-пиразол-4-карбальдегид)	
	m/z (ИЭР): 271 [M+H]
5-бром-1-(циклопропилметил)-3-метил-1H-пиразол-4-карбальдегид	
	m/z (ИЭР): 243 [M+H]
5-бром-3-хлор-1-этил-1H-пиразол-4-карбальдегид	
	m/z (ИЭР): 237 [M+H]
3-хлор-1-(2,2-дифторэтил)-1H-пиразол-4-карбальдегид	
	m/z (ИЭР): 195 [M+H]
1-этил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбальдегид	
	m/z (ИЭР): 193 [M+H]

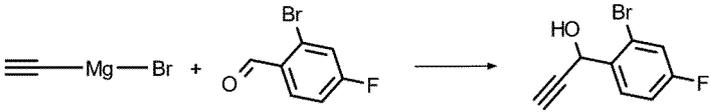
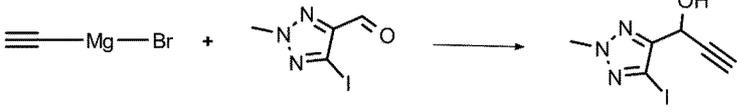
Синтез 1-(5-бром-1,3-тиазол-4-ил)проп-2-ин-1-ола



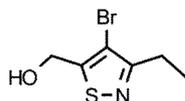
В раствор 5-бром-1,3-тиазол-4-карбальдегида (1,80 г, 9,37 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляли этинилмагния бромид (28,1 мл, 14,1 ммоль). Смесь перемешивали при к. т. в течение ночи, а затем гасили водой. Смесь дважды экстрагировали ЭА (100 мл). Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали

посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле с элюированием ЭА в ПЭ (0 → 30 %) с получением 1-(5-бром-1,3-тиазол-4-ил)проп-2-ин-1-ола (1,50 г, 73 %) в виде бесцветного масла. ЖХ/МС (ИЭР): $m/z = 218 [M+H]^+$.

Следующие промежуточные соединения синтезировали, используя аналогичный экспериментальный протокол:

1-(2-бром-4-фторфенил)проп-2-ин-1-ол	
	m/z (ИЭР): 229 [M+H]
1-(5-йод-2-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)проп-2-ин-1-ол	
	m/z (ИЭР): 264 [M+H]

Синтез (4-бром-3-этилизотиазол-5-ил)метанола



В перемешиваемую смесь 5-((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)пент-3-ин-2-она (5,00 г, 25,5 ммоль) и (аминоокси)сульфоновой кислоты (3,20 г, 25,1 ммоль) в H₂O (100 мл) при 0 °С. Полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 4 ч, а затем добавляли NaHCO₃ (2,40 г, 28,1 ммоль) и гидросульфид натрия (2,20 г, 38,3 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 80 °С в течение 16 ч. Фильтрат экстрагировали этилацетатом и промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (0→20 % этилацетат в петролейном эфире) с получением (3-этилизотиазол-5-ил)метанола (1,46 г, 40 % выход) в виде желтого масла.

Смесь (3-этилизотиазол-5-ил)метанола (1,80 г, 12,6 ммоль), диброма (7,00 г, 44,1 ммоль) и ацетата калия (1,96 г, 20,0 ммоль) в AcOH (40 мл) перемешивали при температуре

окружающей среды в течение 16 ч. Полученную смесь гасили $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$. Раствор подщелачивали с помощью NaHCO_3 и экстрагировали ДХМ, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством фазовой флэш-хроматографии на силикагеле (0→15 % этилацетат в петролейном эфире) с получением (4-бром-3-этилизотиазол-5-ил)метанола (2,04 г, 73 % выход) в виде желтого масла. ЖХ/МС (ИЭР) m/z : 222 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Синтез 4-фтор-2-йодбензонитрила

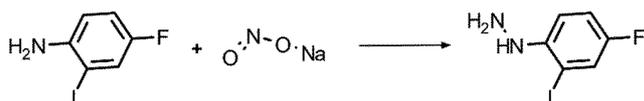


Смесь 4-фтор-2-йодбензамида (4,00 г, 15,1 ммоль) в тионилхлориде (30 мл) перемешивали при 90 °С в течение 16 ч. Смесь концентрировали с получением неочищенного 4-фтор-2-йодбензонитрила (2,40 г, 64 % выход) в виде желтого масла. ЖХ/МС (ИЭР) m/z : 248 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Следующие промежуточные соединения синтезировали, используя аналогичный экспериментальный протокол:

5-((5-йод-2-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)изоксазол-3-карбонитрил	
	m/z (ИЭР): 316 $[\text{M}+\text{H}]$

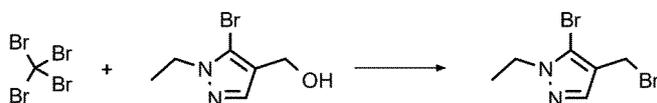
Синтез (4-фтор-2-йодфенил)гидразина



В механически перемешиваемый раствор 4-фтор-2-йоданилина (5,0 г, 21 ммоль) в AcOH (10 мл) медленно добавляли конц. HCl (40 мл). Раствор быстро превращался в густую суспензию. Реакционную смесь затем охлаждали до 0 °С на ледяной бане и медленно каплями обрабатывали раствором нитрита натрия (1,63 г, 23,6 ммоль) в воде (8 мл).

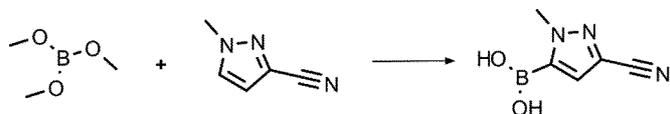
Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч, затем медленно добавляли раствор SnCl_2 (8,46 г, 44,5 ммоль) в конц. HCl (8 мл). Реакционную смесь оставляли нагреваться до к. т. в течение 2 ч. Суспензию фильтровали, промывали водой и сушили в вакууме с получением неочищенного (4-фтор-2-йодофенил)гидразина гидрохлорида (4,1 г, выход: 77 %) в виде серого твердого вещества. ЖХ/МС (ИЭР) m/z : 253 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Синтез 5-бром-4-(бромометил)-1-этил-1H-пиразола



В перемешиваемый раствор (5-бром-1-этил-1H-пиразол-4-ил)метанола (4,00 г, 19,5 ммоль) и трифенилфосфина (6,14 г, 23,4 ммоль) в сухом ДХМ (50 мл) каплями добавляли раствор тетрабромометана (7,76 г, 23,4 ммоль) в ДХМ при 0°C . После добавления реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 24 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, а остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: ПЭ/ EtOAc , от 50/1 до 10/1) с получением 5-бром-4-(бромометил)-1-этил-1H-пиразола (3,0 г, 57 % выход) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС ИЭР (m/z): 267 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Синтез (3-циано-1-метил-1H-пиразол-5-ил)бороновой кислоты



В раствор 1-метил-1H-пиразол-3-карбонитрила (1,0 г, 9,3 ммоль) в ТГФ (15 мл) каплями добавляли ДАЛ (2 М в ТГФ, 4,7 мл, 9,3 ммоль) в атмосфере N_2 при -78°C . После перемешивания в течение 0,5 ч при -78°C каплями добавляли триметилборат (1,9 г, 19 ммоль) в ТГФ (2 мл). После перемешивания при -78°C в течение 1 ч реакцию гасили насыщ. водн. хлоридом аммония. Реакционную смесь разводили EtOAc и сначала промывали H_2O , а затем солевым раствором. Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (0→80 % EtOAc в ПЭ) с получением (3-циано-1-метил-1H-

пиразол-5-ил)бороновой кислоты (800 мг, 57 % выход) в виде желтого масла. ЖХ/МС ИЭР (m/z): 152 [M+H]⁺.

Синтез 3-циклобутил-1,2-оксазол-5-карбальдегида



В раствор (3-циклобутил-1,2-оксазол-5-ил)метанола (500 мг, 3,26 ммоль) в ДХМ (100 мл) добавляли MnO₂ (2,80 г, 32,64 ммоль). Смесь перемешивали при к. т. в течение ночи, а затем фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (силикагель с элюированием 0→15 % ЭА в ПЭ) с получением 3-циклобутил-1,2-оксазол-5-карбальдегида (260 мг, 53 %) в виде бесцветного масла. ЖХ/МС (ИЭР): m/z = 152 [M+H]⁺.

Следующие промежуточные соединения синтезировали, используя аналогичный экспериментальный протокол:

5-этилизоthиазол-3-карбальдегид	
<p>The reaction shows the conversion of 5-ethylisothiazol-3-ylmethanol (a five-membered isothiazole ring with an ethyl group at position 5 and a hydroxymethyl group at position 3) to 5-ethylisothiazol-3-carbaldehyde (the same ring system with an aldehyde group at position 3).</p>	m/z (ИЭР): 142 [M+H]
3-этил-1-метил-1Н-пиразол-5-карбальдегид	
<p>The reaction shows the conversion of 3-ethyl-1-methyl-1H-pyrazol-5-ylmethanol (a five-membered pyrazole ring with an ethyl group at position 3, a methyl group on the nitrogen at position 1, and a hydroxymethyl group at position 5) to 3-ethyl-1-methyl-1H-pyrazol-5-carbaldehyde (the same ring system with an aldehyde group at position 5).</p>	m/z (ИЭР): 139 [M+H]

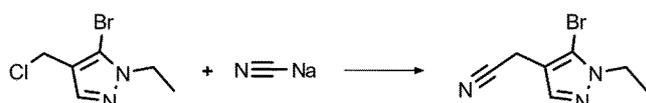
Синтез 3-(циклопропилметил)изоксазол-5-карбальдегида



В раствор [3-(циклопропилметил)-1,2-оксазол-5-ил]метанола (1,10 г, 7,18 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли перйодинан Десса — Мартина (3,65 г, 8,62 ммоль) при 0 °С. После перемешивания при 0 °С в течение 2 ч реакционную смесь разводили насыщ. водн. раствор Na₂CO₃ (20 мл) и ДХМ (10 мл). Органический слой отделяли, промывали солевым

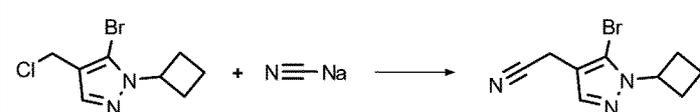
раствором (10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка, который очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (0→25 % ЭА в ПЭ, об./об.) с получением 3-(циклопропилметил)-1,2-оксазол-5-карбальдегида (0,90 г, 83 %) в виде желтого масла. ЖХ/МС ИЭР (m/z): 152 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Синтез 2-(5-бром-1-этил-1Н-пиразол-4-ил)ацетонитрила

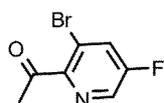


В раствор 5-бром-4-(хлорметил)-1-этил-1Н-пиразола (5,00 г, 22,4 ммоль) в ДМСО (50 мл) добавляли NaCN (2,20 г, 44,7 ммоль) при 25 °С. После перемешивания при 25 °С в течение 2 ч смесь обрабатывали EtOAc и H_2O . Органический слой отделяли, промывали солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (20 % EtOAc в ПЭ) с получением 2-(5-бром-1-этил-1Н-пиразол-4-ил)ацетонитрила (4,5 г, выход: 94 %) в виде бледно-желтого масла. ЖХ/МС ИЭР (m/z): 214 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Следующие промежуточные соединения синтезировали, используя аналогичный экспериментальный протокол:

2-(5-бром-1-циклобутил-1Н-пиразол-4-ил)ацетонитрил	
	m/z (ИЭР): 240 $[\text{M}+\text{H}]$

Синтез 1-(3-бром-5-фторпиридин-2-ил)этан-1-она

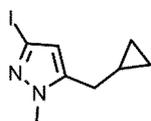


В раствор 3-бром-5-фторпиридин-2-ил)этан-1-она (4,80 г, 21,8 ммоль) в ДМФ (20 мл) добавляли N,O-диметилгидроксиламина гидрохлорид (3,19 г, 32,7 ммоль), НОВТ (5,90 г, 43,6 ммоль), EDCI (8,45 г, 43,6 ммоль) и ДИПЭА (14,1 г, 109 ммоль) при 0 °С. Смесь

перемешивали в течение 12 ч при комнатной температуре. Смесь фильтровали через целит для удаления твердых веществ. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, а остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (0→10 % EtOAc в ПЭ) с получением 3-бром-5-фтор-N-метокси-N-метилпиколинамида (4,5 г, 78 % выход) в виде бледно-желтого твердого вещества. ЖХ/МС ИЭР (m/z): 263 [M+H]⁺.

В раствор 3-бром-5-фтор-N-метокси-N-метилпиколинамида (3,50 г, 13,3 ммоль) в ТГФ (5 мл), охлажденный до -20 °С, добавляли метилмагния бромид (4,43 мл, 13,3 ммоль, 3 М в ТГФ). Смесь перемешивали при -20 °С в течение 2 ч, а затем гасили ледяной водой. Полученную смесь дважды экстрагировали EtOAc, а объединяли экстракты промывали солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (0→30 % EtOAc в ПЭ) с получением 1-(3-бром-5-фторпиридин-2-ил)этан-1-она (2,6 г, 90 % выход) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС ИЭР (m/z): 218 [M+H]⁺.

Синтез 5-(циклопропилметил)-3-йод-1-метил-1H-пиразола

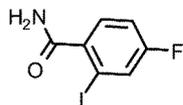


В перемешиваемый раствор 3-йод-1-метил-1H-пиразол-5-карбальдегида (2,3 г, 9,7 ммоль) в ТГФ (40 мл) добавляли циклопропилмагния бромид (0,5 М в гексане, 20,5 мл, 10,3 ммоль) при 0 °С в атмосфере N₂. Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 1,5 ч, затем гасили насыщ. NH₄Cl (5 мл) и концентрировали досуха. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (0–50 % EtOAc в ПЭ) с получением циклопропил(3-йод-1-метил-1H-пиразол-5-ил)метанола (1,6 г, 19 % выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХ/МС (ИЭР) (m/z): 279 [M+H]⁺.

В перемешиваемый раствор циклопропил(3-йод-1-метил-1H-пиразол-5-ил)метанола (1,0 г, 3,6 ммоль) в ДХМ (18 мл) добавляли ТЭС (4,20 г, 36,0 ммоль) и ТФУ (2,7 мл, 36 ммоль) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали до сухости. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (0→10 % EtOAc в ПЭ) с получением 5-(циклопропилметил)-3-йод-1-метил-1H-пиразола

(0,60 г, 51 % выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХ/МС (ИЭР) (m/z): 263 [M+H]⁺.

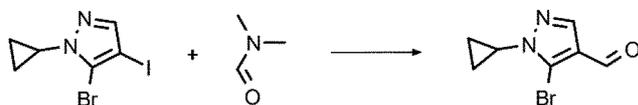
Синтез 4-фтор-2-йодбензамида



В раствор 4-фтор-2-йодбензойной кислоты (5,00 г, 18,8 ммоль) в ДХМ (100 мл) добавляли оксалилхлорид (5,00 г, 39,4 ммоль) с последующим добавлением ДМФ (0,07 мл, 0,9 ммоль) при 0 °С. После добавления полученную смесь перемешивали при 25 °С в течение 2 ч. Смесь концентрировали в вакууме досуха с получением неочищенного 4-фтор-2-йодбензоилхлорида в виде желтого масла.

В раствор 4-фтор-2-йодбензоилхлорида в сухом ДХМ (50 мл), охлажденный до 0 °С, каплями добавляли предварительно охлажденный раствор водн. NH₃ (14 мл, 370 ммоль, 28 % в H₂O) в течение 10 мин. Во время добавления внутреннюю температуру поддерживали ниже 5 °С. Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 4 ч, а затем концентрировали до сухости. Оставшиеся белые твердые вещества растирали с водой и ПЭ, а затем сушили в вакуумной печи с получением целевого продукта 4-фтор-2-йодбензамида (11 г, 92 % выход за 2 этапа) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС (ИЭР): m/z = 266 [M+H]⁺.

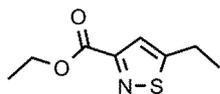
Синтез 5-бром-1-циклопропил-1H-пиразол-4-карбальдегида



В раствор 5-бром-1-циклопропил-4-йод-1H-пиразола (2,5 г, 7,98 ммоль) в ТГФ (30 мл) при -78 °С каплями добавляли i-PrMgCl (1,3 М в ТГФ, 7,37 мл, 9,58 ммоль) в атмосфере N₂. После добавления смесь перемешивали при 0 °С в течение 60 мин, снова охлаждали до -78 °С, а затем добавляли безводный ДМФ (0,80 мл, 10 ммоль). Полученную смесь перемешивали при -78 °С еще в течение 2 ч. Смесь гасили насыщ. раствором NH₄Cl, затем экстрагировали ДХМ (200 мл x 2). Органический слой отделяли, промывали солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток

очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ:ЭА = 2:1–1:1, об./об.) с получением целевого продукта в виде желтого масла (932 мг, выход: 54 %). ЖХ/МС ИЭР (m/z): 215 [M+H]⁺.

Синтез этил 5-этилизотиазол-3-карбоксилата



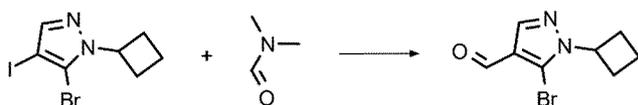
В смесь бутан-2-она (10,0 г, 139 ммоль) и диэтилоксалата (20,3 г, 139 ммоль) добавляли этоксид натрия (3,0 М в EtOH, 57,6 мл, 166 ммоль) при 0 °С и перемешивали полученную смесь при к. т. в течение ночи. Затем реакционную смесь гасили добавлением насыщ. водн. раствора NH₄Cl (50 мл), подкисляли с помощью 1,0 М HCl до pH 3 и концентрировали в вакууме для удаления EtOH. Остаток экстрагировали EtOAc (3 × 20 мл). Затем объединенные органические слои промывали насыщ. водн. раствором NH₄Cl (20 мл) и солевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии с EtOAc в ПЭ (0→75 %, об./об.) с получением этил 2,4-диоксогексаноата (19,0 г, 80 %) в виде оранжевого масла. ЖХ/МС (ИЭР) (m/z): 173 [M+H]⁺.

В раствор этил 2,4-диоксогексаноата (3,00 г, 17,4 ммоль) в толуоле (30 мл) и уксусной кислоты (3 мл) добавляли ацетат аммония (3,36 г, 43,6 ммоль) при 0 °С. Затем полученную смесь перемешивали при 80 °С в течение ночи. Затем реакционную смесь концентрировали в вакууме досуха. Остаток подщелачивали путем добавления насыщ. водн. раствора NaHCO₃ до pH 7 и экстрагировали EtOAc (3 × 20 мл). Затем объединенные органические фазы промывали насыщ. водн. раствором NaHCO₃ (20 мл) и солевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле с EtOAc в ПЭ (0→30 %, об./об.) с получением этил 4-амино-2-оксогекс-3-еноата (19,0 г, 80 %) в виде желтого твердого вещества. Продукт представлял собой смесь (*Z*)- и (*E*)-олефинов. ЖХ/МС (ИЭР) (m/z): 172 [M+H]⁺.

В раствор этил 4-амино-2-оксогекс-3-еноата (1,30 г, 7,59 ммоль) в ТГФ (15 мл) добавляли пентасульфид фосфора (0,84 г, 7,6 ммоль) при к. т. и перемешивали полученную смесь при

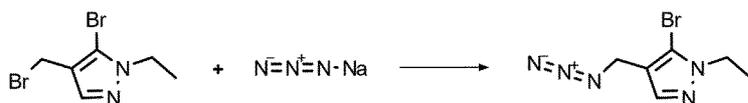
к. т. в течение ночи. После ночи реакционную смесь концентрировали в вакууме досуха. Остаток растворяли в EtOAc (50 мл), затем добавляли водн. 30 % H₂O₂ (6 мл) при 0 °С и перемешивали при 0 °С в течение 10 мин. Через 10 мин реакционную смесь экстрагировали EtOAc (3 × 20 мл). Затем объединенные органические фазы промывали насыщ. водн. раствором NH₄Cl (20 мл) и соевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле с EtOAc в ПЭ (0→30 %, об./об.) с получением этил 5-этилизотиазол-3-карбоксилата (0,72 г, 51 %) в виде желтого масла. ЖХ/МС (ИЭР) (m/z): 186 [M+H]⁺.

Синтез 5-бром-1-циклобутил-1H-пиразол-4-карбальдегида



В раствор 5-бром-1-циклобутил-4-йод-1H-пиразола (11,0 г, 33,6 ммоль) в ТГФ (60 мл) добавляли *i*-PrMgCl·LiCl (1,3 М в ТГФ, 31,0 мл, 40,4 ммоль) при от -5 °С до -10 °С. После перемешивания при -10 °С в течение 15 мин добавляли безводный ДМФ (3,38 мл, 43,7 ммоль). Раствор перемешивали при -10 °С в течение 30 мин, затем медленно вливали в перемешиваемую ледяную воду. Смесь экстрагировали этилацетатом (100 мл × 2), затем промывали соевым раствором (50 мл × 2), сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (силикагель, 0→10 % этилацетат в петролейном эфире) с получением 5-бром-1-циклобутил-1H-пиразол-4-карбальдегида (6,0 г, 78 %) в виде желтого твердого вещества. ЖХ/МС ИЭР (m/z): 229 [M+H]⁺.

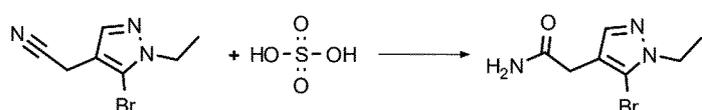
Синтез 4-(азидометил)-5-бром-1-этил-1H-пиразол



В раствор 5-бром-4-(бромометил)-1-этил-1H-пиразола (1,0 г, 3,7 ммоль) в ДМФ (50 мл) добавляли NaN₃ (728 мг, 89,5 ммоль) при 0 °С. Смесь перемешивали при 0 °С в течение 0,5

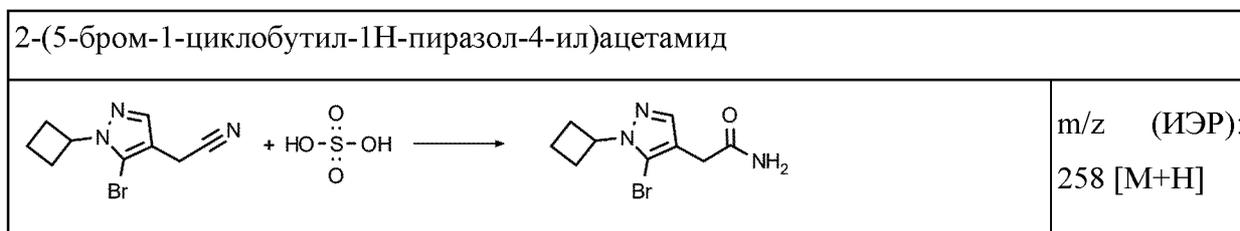
ч. Реакционную смесь разводили EtOAc и дважды промывали солевым раствором. Конечный органический слой сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (20 % EtOAc в ПЭ) с получением 4-(азидометил)-5-бром-1-этил-1H-пиразола в виде желтого масла (750 мг, выход: 87 %). ЖХ/МС (ИЭР) m/z: 230 [M+H]⁺

Синтез 2-(5-бром-1-этил-1H-пиразол-4-ил)ацетамида

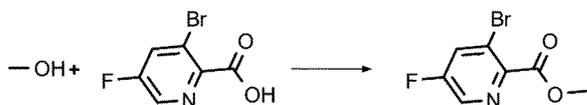


2-(5-бром-1-этил-1H-пиразол-4-ил)ацетонитрил (4,00 г, 18,7 ммоль) добавляли в конц. H₂SO₄ (12 мл) при 0 °С. После добавления смесь нагревали до к. т. и перемешивали в течение 14 ч. Затем реакционную смесь каплями добавляли в ледяную воду (150 мл) и подщелачивали до pH 8 охлажденным водн. 1 н. раствором NaOH. Полученный раствор концентрировали в вакууме досуха с помощью масляного насоса. Остаток суспендировали в ДХМ (188 мл) и MeOH (12 мл), а твердые вещества удаляли посредством фильтрации. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением 2-(5-бром-1-этил-1H-пиразол-4-ил)ацетамида (4,1 г, 95 %) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС (ИЭР): m/z = 232 [M+H]⁺.

Следующие промежуточные соединения синтезировали, используя аналогичный экспериментальный протокол:

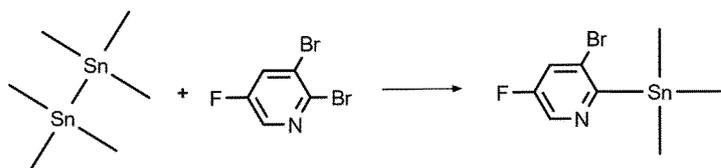


Синтез метил 3-бром-5-фторпиридина-2-карбоксилата



В раствор 3-бром-5-фторпиридин-2-карбоновой кислоты (1,0 г, 4,5 ммоль) и MeOH (30 мл) при 0 °С каплями добавляли SOCl₂ (1,7 мл, 23 ммоль) в атмосфере N₂. После добавления смесь перемешивали при 0 °С в течение 2 ч. Смесь гасили ледяной водой, затем экстрагировали ДХМ (40 мл × 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ: ЭА = 5 : 1) с получением метил 3-бром-5-фторпиридина-2-карбоксилата в виде бледно-желтого твердого вещества (1,0 г, выход: 94 %). ЖХ/МС ИЭР (m/z): 234 [M+H]⁺.

Синтез 3-бром-5-фтор-2-(триметилстаннил)пиридина



Смесь 2,3-дибром-5-фторпиридина (1,0 г, 3,9 ммоль), гексаметилдистаннана (1,35 г, 4,12 ммоль) и Pd(PPh₃)₄ (0,23 г, 0,20 ммоль) в толуоле (50 мл) нагревали до 110 °С в атмосфере N₂ в течение 16 ч. Смесь концентрировали, разводили EtOAc (50 мл), промывали солевым раствором (30 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали посредством нейтральной хроматографии на Al₂O₃ (100 % петролейный эфир) с получением 3-бром-5-фтор-2-(триметилстаннил)пиридина (1,2 г, 90 % выход) в виде бесцветного масла. ЖХ/МС (ИЭР) m/z: 340 [M+H]⁺.

Синтез (3-этил-1-метил-1H-пиразол-5-ил)метанола



В раствор метил 3-этил-1-метил-1H-пиразол-5-карбоксилата (3,10 г, 18,4 ммоль) в ТГФ (60

мл) добавляли DIBAL-H (46,1 мл, 46,1 ммоль, 1,0 М в толуоле) при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 30 мин. Во время добавления следили за тем, чтобы внутренняя температура оставалась ниже $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч на бане с сухим льдом/ацетоном, а затем в течение 1 ч на ледяной бане. Смесь снова охлаждали до $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ и медленно добавляли избыток EtOAc. Отдельную трехгорлую колбу, оснащенную механической мешалкой, наполняли насыщ. водн. раствором HCl (1 М). Органический раствор медленно вливали при перемешивании в раствор HCl и перемешивали смесь при к. т. в течение 1 ч. Слои двухфазной смеси разделяли, а водн. слой промывали EtOAc. Объединенные органические вещества промывали солевым раствором, сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный материал очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (50 % EtOAc в ПЭ) с получением (3-этил-1-метил-1H-пиразол-5-ил)метанола (2,2 г, 85 %) в виде бесцветного масла. ЖХ/МС ИЭР (m/z): 141 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Синтез (1-(2-фторэтил)-1H-пиразол-4-ил)метанола



В раствор метил 1-(2-фторэтил)-1H-пиразол-4-карбоксилата (530 мг, 3,08 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли DIBAL-H (2,5 М в MePh, 5,13 мл, 12,8 ммоль) при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Затем смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч, затем последовательно добавляли воду (0,3 мл), водн. NaOH (1 М, 0,3 мл) и дополнительное количество воды (0,8 мл) при перемешивании. Смесь разделяли между ЭА и водой, а затем водный слой дополнительно экстрагировали ЭА (3 × 10 мл). Объединенный органический раствор промывали насыщ. водн. NH_4Cl (10 мл) и солевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (0→50 % ЭА в ПЭ) с получением [1-(2-фторэтил)-1H-пиразол-4-ил]метанола (380 мг, выход: 86 %) в виде бесцветной жидкости. ЖХ/МС ИЭР (m/z): 145 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Следующие промежуточные соединения синтезировали, используя аналогичный

экспериментальный протокол:

(5-этилизотиазол-3-ил)метанол	
	m/z (ИЭР): 144 [M+H]

Синтез (5-бром-1-циклобутил-1H-пиразол-4-ил)метанола

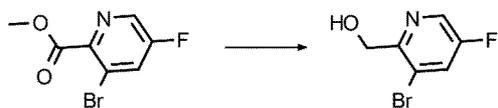


В раствор 5-бром-1-циклобутил-1H-пиразол-4-карбальдегида (6,00 г, 26,2 ммоль) в ТГФ (50 мл) добавляли диизобутилалюминия гидрид (1,0 М в толуоле, 39,28 мл, 39,28 ммоль) при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 30 мин (этот протокол можно модифицировать, чтобы сделать возможным полное восстановление сложных эфиров до спиртов, за счет увеличения числа эквивалентов восстанавливающего агента). Во время добавления следили, чтобы внутренняя температура оставалась ниже $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, затем смесь вливали в водн. HCl (1M) и экстрагировали этилацетатом (100 мл x 2), затем промывали солевым раствором (50 мл x 2), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (30 % этилацетат в петролейном эфире) с получением (5-бром-1-циклобутил-1H-пиразол-4-ил)метанола (4,4 г, 73 %) в виде бесцветного масла. ЖХ/МС ИЭР (m/z): 231 [M+H]⁺.

Следующие промежуточные соединения синтезировали, используя аналогичный экспериментальный протокол:

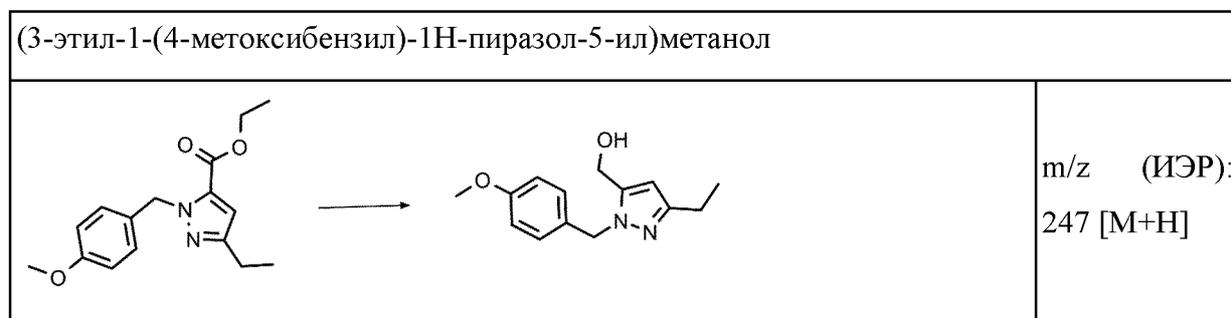
(5-бром-1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил)метанол	
	m/z (ИЭР): 227 [M+H]

Синтез (3-бром-5-фторпиридин-2-ил)метанола

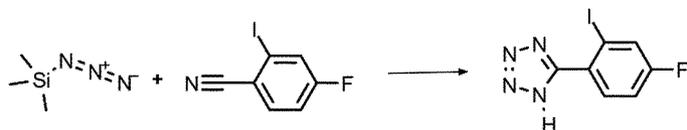


В раствор метил 3-бром-5-фторпиридин-2-карбоксилата (1,00 г, 4,27 ммоль) в ТГФ (15 мл) при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ каплями добавляли DIBAL-H (1,21 мл, 8,54 ммоль) в атмосфере N_2 . Смесь перемешивали при $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 2 ч., затем гасили ледяной водой и экстрагировали ДХМ (40 мл \times 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (ДХМ: MeOH = 20: 1) с получением (3-бром-5-фторпиридин-2-ил)метанола в виде бледно-желтого твердого вещества (600 мг, выход: 68 %). ЖХ/МС ИЭР (m/z): 206 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Следующие промежуточные соединения синтезировали, используя аналогичный экспериментальный протокол:



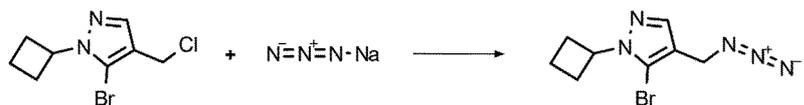
Синтез 5-(4-фтор-2-йодофенил)-1H-тетразола



Смесь 4-фтор-2-йодбензонитрила (2,5 г, 10 ммоль), триметилсилилазида (2,92 г, 25,3 ммоль) и дибутилстаннанона (0,50 г, 2,0 ммоль) в толуоле (20 мл) перемешивали при $120\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 18 ч. После охлаждения до к. т. смесь фильтровали, фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток разводили ДХМ (50 мл), затем промывали водой и солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток

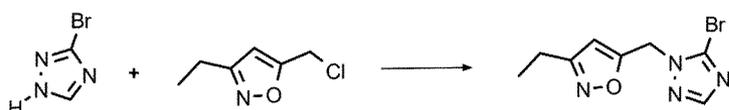
очищали посредством флэш-хроматографии (силикагель, 0→50 % ЭА в ПЭ) с получением 5-(4-фтор-2-йодофенил)-1H-тетразола (2,4 г, 82 % выход) в виде желтого масла. ЖХ/МС (ИЭР) m/z: 291 [M+H]⁺.

Синтез 4-(азидометил)-5-бром-1-циклобутил-1H-пиразола



В раствор 5-бром-4-(хлорметил)-1-циклобутил-1H-пиразола (3,00 г, 12,0 ммоль) в ДМФ (60 мл) частями добавляли NaN₃ (1,17 г, 18,0 ммоль) при 0 °С. После добавления полученную смесь перемешивали при 60 °С в течение 2,5 ч. После охлаждения до 0 °С реакционную смесь разводили водой (200 мл) и экстрагировали ЭА (2 × 100 мл). Объединенные экстракты промывали солевым раствором, концентрировали в вакууме и очищали посредством флэш-хроматографии (10 % EtOAc в ПЭ) с получением 4-(азидометил)-5-бром-1-циклобутил-1H-пиразола (2,91 г, выход: 95 %) в виде бесцветного масла. ЖХ/МС ИЭР (m/z): 256 [M+H]⁺.

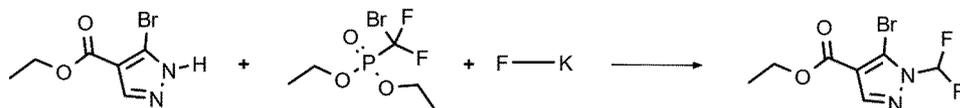
Синтез 5-((5-бром-1H-1,2,4-триазол-1-ил)метил)-3-этилизоксазола



Смесь 5-(хлорметил)-3-этил-1,2-оксазола (2,00 г, 13,7 ммоль), 3-бром-1H-1,2,4-триазола (2,03 г, 13,7 ммоль), этил бис(пропан-2-ил)амин (4,54 мл, 27,47 ммоль), йодида калия (1,14 г, 6,87 ммоль) в безводном MeCN (20 мл) перемешивали при 80 °С в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали для удаления твердого вещества, а фильтрат разделяли между ЭА и водой и разделяли слои. Водный слой дополнительно экстрагировали ЭА, а объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (0→3 % MeOH в ДХМ) с получением 5:1 смеси региоизомеров (3,0 г, выход: 85,7 %) в виде бесцветного масла. Изомеры разделяли посредством препаративной СЖХ (ChiralPak IG, 250×21,2 мм В. Д., 5 мкм, 40 % MeOH + 0,1 % водн. NH₃ в CO₂, 50 мл/мин) с получением 5-((5-бром-1H-1,2,4-триазол-1-ил)метил)-3-этилизоксазола (пик 1, минорный изомер, 650 мг, приписано в соответствии с

анализом NOESY) в виде бесцветного масла. ЖХ/МС ИЭР (m/z): 257 [M+H]⁺.

Синтез этил 5-бром-1-(дифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксилата

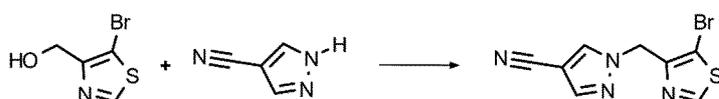


В раствор этил 5-бром-1Н-пиразол-4-карбоксилата (14,0 г, 63,9 ммоль) и KF (7,96 г, 63,9 ммоль) в MeCN (60 мл) добавляли диэтил(бромдифторметил)фосфонат (27,43 г, 102,7 ммоль) при 0 °С. Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. Смесь медленно вливали в ледяную воду и дважды экстрагировали ЭА. Объединенные экстракты промывали солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (силикагель, 0→5 % EtOAc в петролейном эфире) с получением этил 5-бром-1-(дифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксилата (4,0 г, 23 % выход) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС ИЭР (m/z): 269 [M+H]⁺.

Следующие промежуточные соединения синтезировали, используя аналогичный экспериментальный протокол:

4-((1-(циклопропилметил)-1Н-пиразол-4-ил)метил)-2-(дифторметил)-5-йод-2Н-1,2,3-триазол	
	m/z (ИЭР): 380 [M+H]

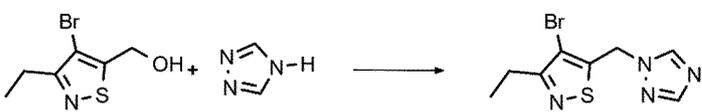
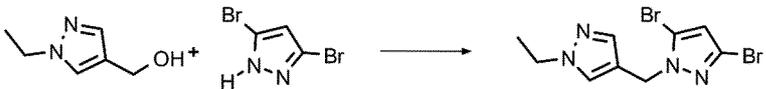
Синтез 1-[(5-бром-1,3-тиазол-4-ил)метил]пиразол-4-карбонитрила



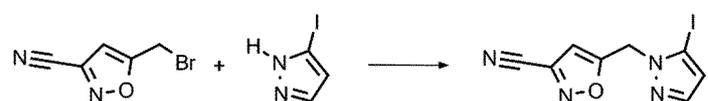
В раствор (5-бром-1,3-тиазол-4-ил)метанола (400 мг, 2,06 ммоль), 4-цианопиразола (288 мг,

3,09 ммоль) и PPh_3 (649 мг, 2,47 ммоль) в ТГФ (6 мл) каплями добавляли ДИАД (500 мг, 2,47 ммоль) при 0 °С. Затем смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Растворитель удаляли в вакууме, а остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (ПЭ/ЭА = 1:1) с получением 1-[(5-бром-1,3-тиазол-4-ил)метил]пиразол-4-карбонитрила (460 мг, 83 %) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС ИЭР (m/z): 269 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Следующие промежуточные соединения синтезировали, используя аналогичный экспериментальный протокол:

5-((1H-1,2,4-триазол-1-ил)метил)-4-бром-3-этилизотиазол	
	m/z (ИЭР): 273 $[\text{M}+\text{H}]$
3,5-дибром-1-[(1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил]-1H-пиразол	
	m/z (ИЭР): 333 $[\text{M}+\text{H}]$
1-((3-хлорпиразин-2-ил)метил)-1H-имидазол-4-карбонитрил	
	m/z (ИЭР): 220 $[\text{M}+\text{H}]$

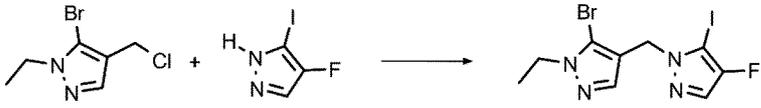
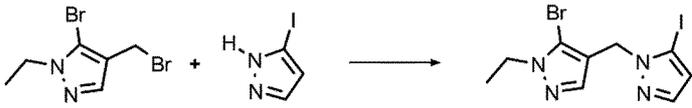
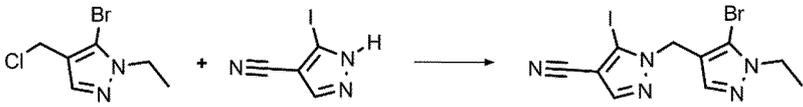
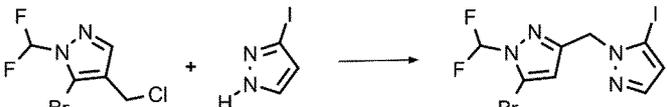
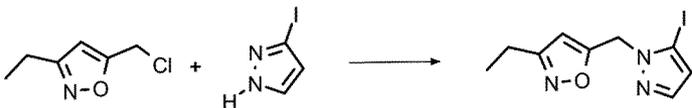
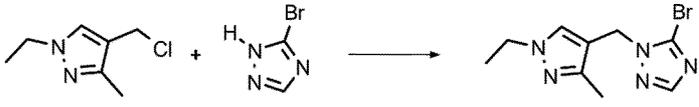
Синтез 5-((5-йод-1H-пиразол-1-ил)метил)изоксазол-3-карбонитрила

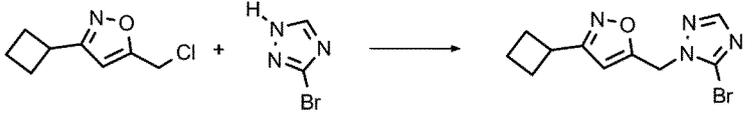
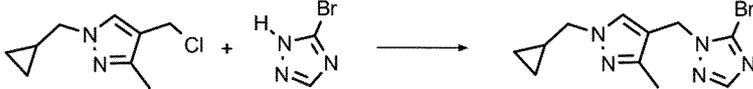


В раствор 5-(бромометил)изоксазол-3-карбонитрила (2,20 г, 11,7 ммоль) в ДМФ (100 мл) добавляли 5-йод-1H-пиразол (2,50 г, 12,9 ммоль) и K_2CO_3 (4,90 г, 35,3 ммоль) при 25 °С. После перемешивания при 25 °С в течение 2 ч реакционную смесь разводили EtOAc , а затем промывали H_2O и солевым раствором. Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 . После фильтрации фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток обрабатывали посредством СЖХ (ChiralPak AD, 40 % MeOH + 0,1 % $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$) для очистки и разделения

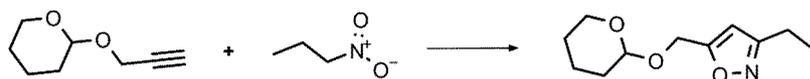
региоизомеров с получением 5-((5-йод-1H-пиразол-1-ил)метил)изоксазол-3-карбонитрила в виде светло-желтого масла (350 мг, выход: 10 %, минорный региоизомер). ЖХ/МС ИЭР (m/z): 301 [M+H]⁺.

Следующие промежуточные соединения синтезировали, используя аналогичный экспериментальный протокол:

1-[(5-бром-1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил]-4-фтор-5-йод-1H-пиразол	
	m/z (ИЭР): 399 [M+H]
5-бром-1-этил-4-((5-йод-1H-пиразол-1-ил)метил)-1H-пиразол	
	m/z (ИЭР): 381 [M+H]
1-((5-бром-1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил)-5-йод-1H-пиразол-4-карбонитрил	
	m/z (ИЭР): 406 [M+H]
5-бром-1-(дифторметил)-3-((5-йод-1H-пиразол-1-ил)метил)-1H-пиразол	
	m/z (ИЭР): 403 [M+H]
3-этил-5-((5-йод-1H-пиразол-1-ил)метил)изоксазол	
	m/z (ИЭР): 304 [M+H]
5-бром-1-[(1-этил-3-метил-1H-пиразол-4-ил)метил]-1H-1,2,4-триазол	
	m/z (ИЭР): 270 [M+H]

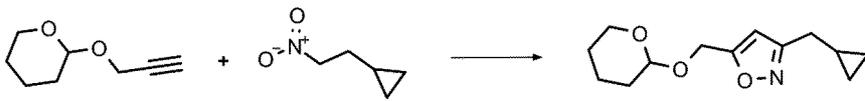
5-((5-бром-1H-1,2,4-триазол-1-ил)метил)-3-циклобутилизоксазол	
	m/z (ИЭР): 283 [M+H]
5-бром-1-{[1-(циклопропилметил)-3-метил-1H-пиразол-4-ил]метил}-1H-1,2,4-триазол	
	m/z (ИЭР): 296 [M+H]

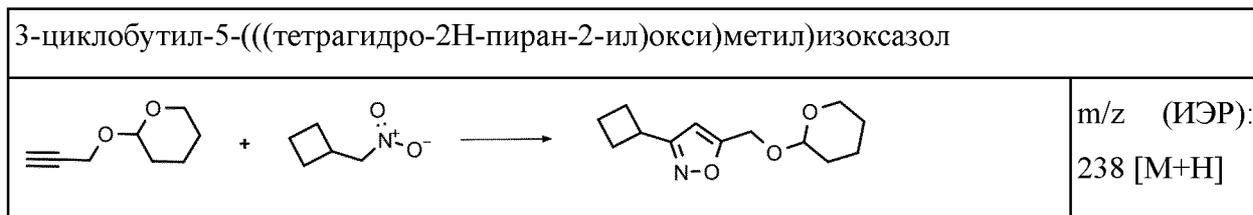
Синтез 3-этил-5-(((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)метил)изоксазола



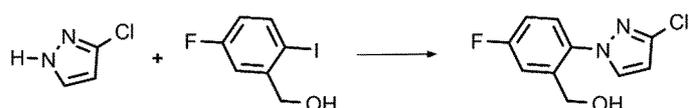
В перемешиваемый раствор 2-(проп-2-ин-1-илокси)тетрагидро-2H-пирана (5,00 г, 36,7 ммоль) и 1-нитропропана (7,00 г, 78,6 ммоль) в толуоле (40 мл) добавляли фенил изоцианат (17,0 мл, 119 ммоль) с последующим добавлением триэтиламина (2,94 мл, 21,2 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 120 °С и перемешивали в течение 24 ч. После охлаждения до к. т. реакцию гасили 1 мл воды и перемешивали смесь при к. т. в течение 1 ч. Осадок удаляли посредством фильтрации, а фильтрат концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (0→20 % EtOAc в ПЭ) с получением 3-этил-5-(((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)метил)изоксазола (10,0 г, 61 % выход) в виде желтого сиропа. ЖХ/МС ИЭР (m/z): 212 [M+H]⁺.

Следующие промежуточные соединения синтезировали, используя аналогичный экспериментальный протокол:

3-(циклопропилметил)-5-(((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)метил)изоксазол	
	m/z (ИЭР): 238 [M+H]



Синтез (2-(3-хлор-1Н-пиразол-1-ил)-5-фторфенил)метанола



В раствор (5-фтор-2-йодфенил)метанола (25,0 г, 99,2 ммоль) в толуоле (250 мл) добавляли 3-хлор-1Н-пиразол (11,2 г, 109 ммоль), K_2CO_3 (27,4 г, 198,4 ммоль) и CuI (1,9 г, 9,9 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 120 °С в атмосфере N_2 в течение 12 ч. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (5→25 % $EtOAc$ в ПЭ) с получением (2-(3-хлор-1Н-пиразол-1-ил)-5-фторфенил)метанола (21,1 г, 85 % выход) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС (ИЭР) (m/z): 227 [M+H]⁺.

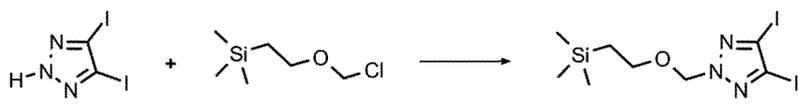
Синтез 3-метокси-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-пиразола



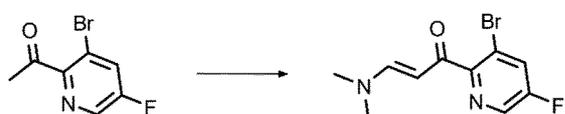
В перемешиваемый раствор 3-метокси-1Н-пиразола (1,00 г, 10,2 ммоль) в ТГФ (15 мл) добавляли NaN (0,46 г, 12 ммоль, 60 % в минеральном масле) при 0 °С в атмосфере N_2 . После перемешивания при 0 °С в течение 1 ч каплями добавляли раствор [2-(хлорметокси)этил]триметилсилана (2,5 мл, 14 ммоль) в ТГФ (3 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 ч, гасили насыщ. NH_4Cl (10 мл) и экстрагировали $EtOAc$ (100 мл). Органическую фазу отделяли, сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали досуха с получением 3-метокси-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-пиразола (2,20 г, 91 % выход) в виде желтого масла. ЖХ/МС (ИЭР) (m/z): 229,1 [M+H]⁺.

Следующие промежуточные соединения синтезировали, используя аналогичный

экспериментальный протокол:

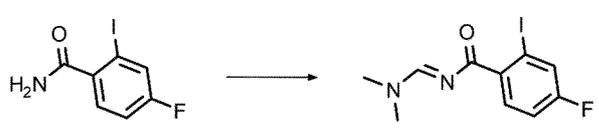
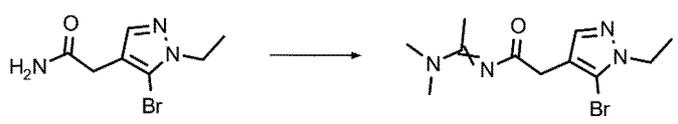
4,5-дийод-2-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-2Н-1,2,3-триазол	
	m/z (ИЭР): 452 [M+H]

Синтез (Е)-1-(3-бром-5-фторпиридин-2-ил)-3-(диметиламино)проп-2-ен-1-она

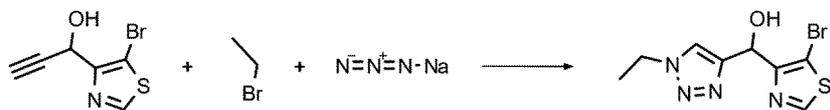


Раствор 1-(3-бром-5-фторпиридин-2-ил)этан-1-она (2,60 г, 11,9 ммоль) в (диметоксиметил)диметилаmine (10 мл) перемешивали при 120 °С в течение 12 ч. После охлаждения до к. т. смесь концентрировали с помощью масляного насоса, а остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (0→40 % EtOAc в ПЭ) с получением (Е)-1-(3-бром-5-фторпиридин-2-ил)-3-(диметиламино)проп-2-ен-1-она (3,0 г, 92 % выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХ/МС ИЭР (m/z): 273 [M+H]⁺.

Следующие промежуточные соединения синтезировали, используя аналогичный экспериментальный протокол:

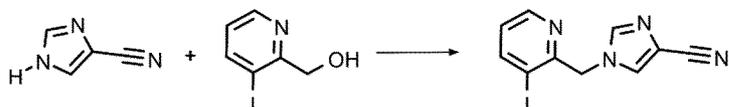
N-[(1E)-(диметиламино)метилен]-4-фтор-2-йодбензамид	
	m/z (ИЭР): 321 [M+H]
2-(5-бром-1-этил-1Н-пиразол-4-ил)-N-(1-(диметиламино)этилиден)ацетамид	
	m/z (ИЭР): 301 [M+H]

Синтез (5-бром-1,3-тиазол-4-ил)(1-этил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метанола



В герметично закрытой пробирке раствор бромэтана (1,68 г, 15,1 ммоль), азиды натрия (0,98 г, 15,1 ммоль) в ТГФ (5 мл) и Н₂О (5 мл) перемешивали при 80 °С в течение 4 ч. Полученную смесь охлаждали до к. т., а затем последовательно добавляли 1-(5-бром-1,3-тиазол-4-ил)проп-2-ин-1-ол (1,10 г, 5,04 ммоль), аскорбат Na (0,20 г, 1,01 ммоль), CuSO₄ (0,16 г, 1,01 ммоль), t-BuOH (10 мл). Смесь перемешивали при 50 °С в течение 18 ч, а затем фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (0→10 % MeOH в ДХМ) с получением (5-бромтиазол-4-ил)(1-этил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метанола (0,7 г, 48 %) в виде бесцветного масла. МС (ИЭР): m/z = 289 [M+H]⁺.

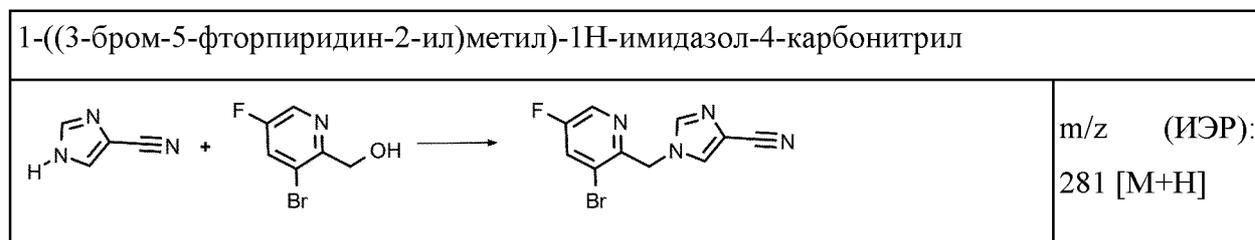
Синтез 1-[(3-йодпиридин-2-ил)метил]-1Н-имидазол-4-карбонитрила



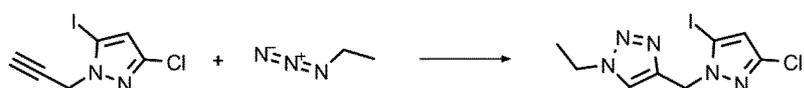
Раствор трифенилфосфоната (712 мг, 2,72 ммоль) в ТГФ (7 мл) охлаждали до 0 °С в атмосфере N₂. Затем добавляли ДИАД (549 мг, 2,71 ммоль) в ТГФ (7 мл). А затем смесь перемешивали при 0 °С до осаждения белого твердого вещества. Затем в смесь добавляли 1Н-имидазол-4-карбонитрил (152 мг, 1,63 ммоль) в ТГФ (4 мл) при 0 °С. А затем в смесь добавляли (3-йодпиридин-2-ил)метанол (319 мг, 1,36 ммоль) в ТГФ (6 мл). Смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали и разводили ДХМ. Раствор промывали насыщ. водн. NaCl и сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (силикагель, 0→100 % ЭА в ПЭ) с получением 1-[(3-йодпиридин-2-ил)метил]-1Н-имидазол-4-карбонитрила (309 мг, выход: 73 %) в виде желтого масла. ЖХ/МС (ИЭР) m/z: 311 [M+H]⁺.

Следующие промежуточные соединения синтезировали, используя аналогичный

экспериментальный протокол:

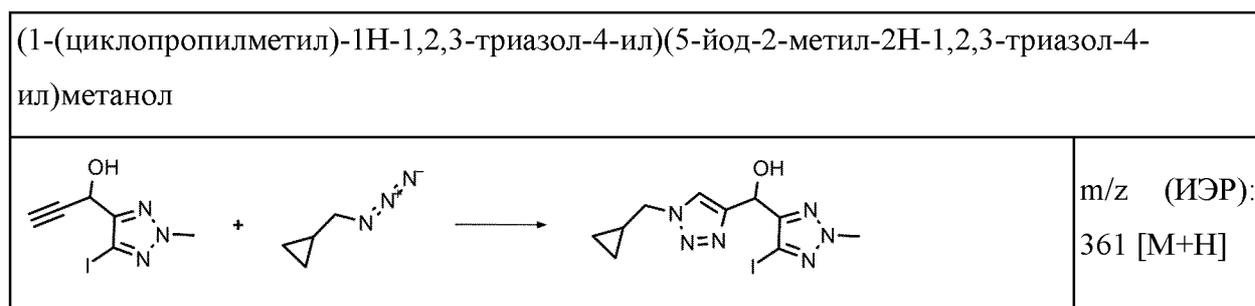


Синтез 4-[(3-хлор-5-йод-1H-пиразол-1-ил)-метил]-1-этил-1H-1,2,3-триазола

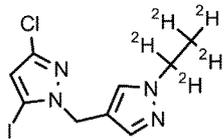


В раствор 3-хлор-5-йод-1-(проп-2-ин-1-ил)-1H-пиразола (0,550 г, 2,06 ммоль) в трет-бутиловом спирте (15 мл) добавляли воду (15 мл), CuSO_4 (20 мг, 0,14 ммоль) и аскорбат натрия (20 мг, 0,10 ммоль) с последующим добавлением этилазида (10 мл, 5,0 ммоль, 0,5 н. в ТГФ) при 25 °С. После добавления полученную смесь перемешивали при 50 °С в герметично закрытой пробирке в течение 16 ч. Смесь затем концентрировали в вакууме для удаления большей части трет-бутилового спирта. Остаток обрабатывали ДХМ (20 мл) и H_2O (10 мл). Органический слой отделяли, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (0→50 % EtOAc в ПЭ) и СЖХ (ChiralPak AD, 250×4,6 мм, 5 мкм, 30 % EtOH + 0,1 % водн. NH_3 в CO_2) с получением 4-[(3-хлор-5-йод-1H-пиразол-1-ил)метил]-1-этил-1H-1,2,3-триазола (210 мг, 30 % выход) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС (ИЭР): $m/z = 338$ [M+H]⁺.

Следующие промежуточные соединения синтезировали, используя аналогичный экспериментальный протокол:



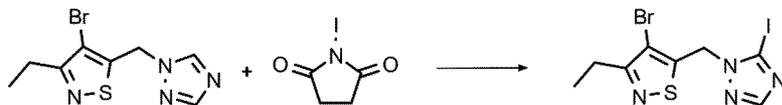
Синтез 3-хлор-1-((1-(этил-d5)-1H-пиразол-4-ил)метил)-5-йод-1H-пиразола



В перемешиваемый раствор (1-(этил-d5)-1H-пиразол-4-ил)метанола (1,07 г, 8,16 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляли SOCl_2 (1,80 мл, 24,5 ммоль) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при 25 °С в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали с получением неочищенного 4-(хлорметил)-1-(этил-d5)-1H-пиразола (1,22 г, 99 % выход) в виде желтого масла.

В смесь 3-хлор-5-йод-1H-пиразола (1,83 г, 8,02 ммоль) и Cs_2CO_3 (7,84 г, 24,06 ммоль) в ДМФ (30 мл) добавляли раствор 4-(хлорметил)-1-(этил-d5)-1H-пиразола (1,20 г, 8,02 ммоль) в ДМФ (3 мл) при 0 °С в атмосфере N_2 . Реакционную смесь перемешивали при 80 °С в течение 1 ч. Реакционную смесь вливали в воду (60 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл x 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (30 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали досуха. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ:ЭА = 3:1), затем перекристаллизовывали из ДХМ и ПЭ с получением 3-хлор-1-((1-(этил-d5)-1H-пиразол-4-ил)метил)-5-йод-1H-пиразола (700 мг, 26 % выход) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС (ИЭР) (m/z): 342 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Синтез 4-бром-3-этил-5-((5-йод-1H-1,2,4-триазол-1-ил)метил)изотиазола



В перемешиваемый раствор 5-((1H-1,2,4-триазол-1-ил)метил)-4-бром-3-этилизоthиазола (1,90 г, 6,99 ммоль) в AcOH (60 мл) при температуре окружающей среды добавляли NIS (3,60 г, 21,0 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 80 °С в течение 16 ч. Фильтрат экстрагировали EtOAc . Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством фазовой флэш-хроматографии на силикагеле (0→30 % EtOAc в петролейном эфире) с получением 4-бром-3-этил-5-((5-йод-1H-1,2,4-триазол-1-ил)метил)изотиазола (2,0 г) в виде грязно-

белого твердого вещества. ЖХ/МС (ИЭР) m/z : 399 $[M+H]^+$.

Синтез (3-этилизоксазол-5-ил)метанола

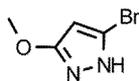


В раствор 3-этил-5-[(оксан-2-илокси)метил]-1,2-оксазола (17,4 г, 82,4 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли Amberlyst 15 (26 мг, 83 ммоль). Смесь интенсивно перемешивали при 45 °С в течение 6 ч. Фильтрация и удаление растворителя в вакууме дали красный остаток, который очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (15→30 % EtOAc в ПЭ) с получением (3-этил-1,2-оксазол-5-ил)метанола (8,05 г, выход: 77 %) в виде бледно-желтого масла. ЖХ/МС ИЭР (m/z): 128 $[M+H]^+$.

Следующие промежуточные соединения синтезировали, используя аналогичный экспериментальный протокол:

(3-(циклопропилметил)изоксазол-5-ил)метанол	
	m/z (ИЭР): 154 $[M+H]$
(3-циклобутилизоксазол-5-ил)метанол	
	m/z (ИЭР): 154 $[M+H]$

Синтез 5-бром-3-метокси-1H-пиразола

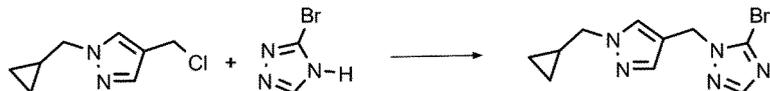


В перемешиваемый раствор 3-метокси-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразола (2,20 г, 9,63 ммоль) в ТГФ (30 мл) добавляли *n*-BuLi (4,0 мл, 10 ммоль, 2,5 М в ТГФ) при -78 °С в атмосфере N₂. После перемешивания при -78 °С в течение 1 ч каплями добавляли раствор CBr₄ (2,20 г, 6,63 ммоль) в ТГФ (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при

0 °С в течение 1 ч, гасили насыщ. NH₄Cl (10 мл), и экстрагировали EtOAc (150 мл). Органическую фазу отделяли, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ:EtOAc = 4:1, об./об.) с получением 5-бром-3-метокси-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразола (1,8 г, 58 % выход) в виде желтого масла. ЖХ/МС (ИЭР) (m/z): 307,0 [M+H]⁺.

Раствор 5-бром-3-метокси-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразола (1,80 г, 5,86 ммоль) и ТФУ (3,00 мл, 40,4 ммоль) в ДХМ (15 мл) перемешивали при 25 °С в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток разводили ацетонитрилом (15 мл) и водн. NH₄OH (3,0 мл, 22 ммоль). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением 5-бром-3-метокси-1H-пиразола (1,5 г, 87 % выход) в виде желтого масла. ЖХ/МС ИЭР (m/z): 177,0 [M+H]⁺.

Синтез 5-бром-1-((1-(циклопропилметил)-1H-пиразол-4-ил)метил)-1H-1,2,4-триазола

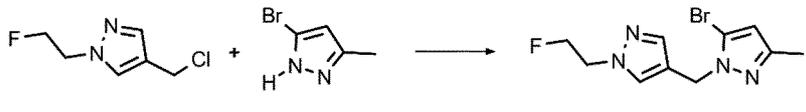
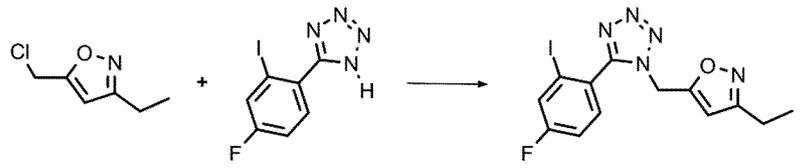


В смесь 4-(хлорметил)-1-(циклопропилметил)-1H-пиразола (950 мг, 5,56 ммоль) и K₂CO₃ (1,50 г, 11,1 ммоль) в ДМФ (15 мл) добавляли 3-бром-4H-1,2,4-триазол (906 мг, 6,10 ммоль). А затем смесь перемешивали при 50 °С в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали с помощью масляного насоса и разводили EtOAc. Раствор промывали солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: YMC TA C18 250*20 мм, 5 мкм, MeCN в H₂O + 0,1 % МК) с получением 5-бром-1-((1-(циклопропилметил)-1H-пиразол-4-ил)метил)-1H-1,2,4-триазола (100 мг, 6 % выход за два этапа) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС ИЭР (m/z): 282 [M+H]⁺.

Следующие промежуточные соединения синтезировали, используя аналогичный

экспериментальный протокол:

1-((5-бром-1-циклобутил-1H-пиразол-4-ил)метил)-5-йод-1H-пиразол-4-карбонитрил	
	m/z (ИЭР): 432 [M+H]
5-бром-4-((3-хлор-5-йод-1H-пиразол-1-ил)метил)-1-этил-1H-пиразол	
	m/z (ИЭР): 415 [M+H]
1-этил-4-[(5-йод-3-метил-1H-пиразол-1-ил)метил]-3-метокси-1H-пиразол	
	m/z (ИЭР): 347 [M+H]
5-((5-бром-1H-1,2,4-триазол-1-ил)метил)-3-(циклопропилметил)изоксазол	
	m/z (ИЭР): 283 [M+H]
3-хлор-1-((1-(циклопропилметил)-1H-пиразол-4-ил)метил)-5-йод-1H-пиразол	
	m/z (ИЭР): 363 [M+H]
3-хлор-1-((1-(циклопропилметил)-3-метил-1H-пиразол-4-ил)метил)-5-йод-1H-пиразол	
	m/z (ИЭР): 377 [M+H]
5-бром-1-[(1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил]-3-(трифторметил)-1H-пиразол	
	m/z (ИЭР): 323 [M+H]

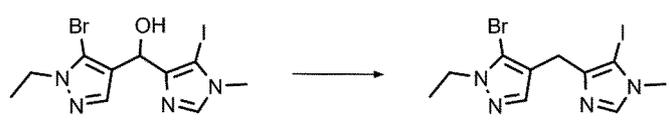
5-бром-1-((1-(2-фторэтил)-1H-пиразол-4-ил)метил)-3-метил-1H-пиразол	
	m/z (ИЭР): 287 [M+H]
3-этил-5-((5-(4-фтор-2-йодофенил)-1H-тетразол-1-ил)метил)изоксазол	
	m/z (ИЭР): 400 [M+H]

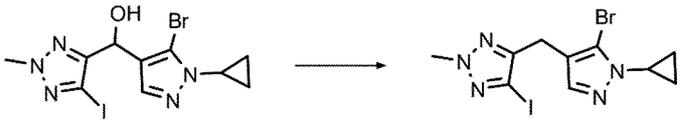
Синтез 4-[(5-бром-1,3-тиазол-4-ил)метил]-1-этил-1H-1,2,3-триазола

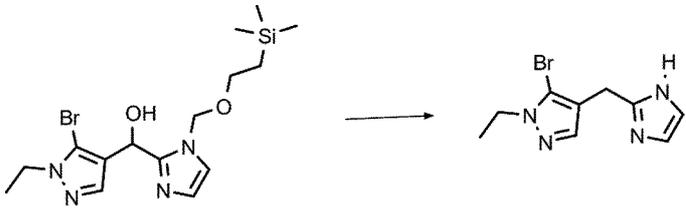
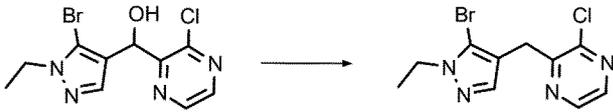
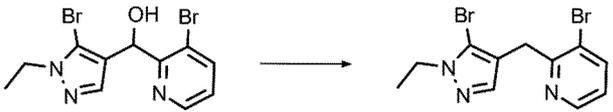


В раствор (5-бром-1,3-тиазол-4-ил)(1-этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метанола (700 мг, 2,42 ммоль) в ТФУ (20 мл) добавляли триэтилсилан (7,8 мл, 48 ммоль). Сосуд герметично закрывали и перемешивали полученную смесь при 50 °С в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле с элюированием ЭА в ПЭ (0→100 %) с получением 4-[(5-бром-1,3-тиазол-4-ил)метил]-1-этил-1H-1,2,3-триазола (0,6 г, 91 %) в виде бледно-желтого твердого вещества. ЖХ/МС (ИЭР): m/z = 273 [M+H]⁺.

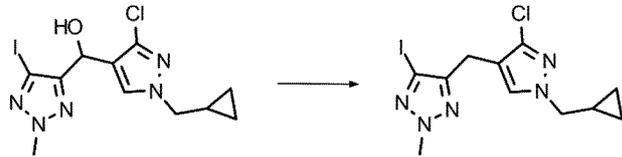
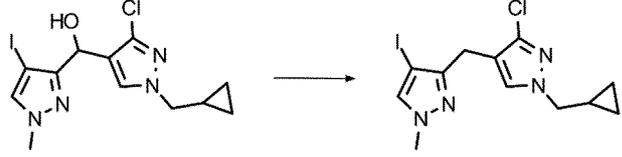
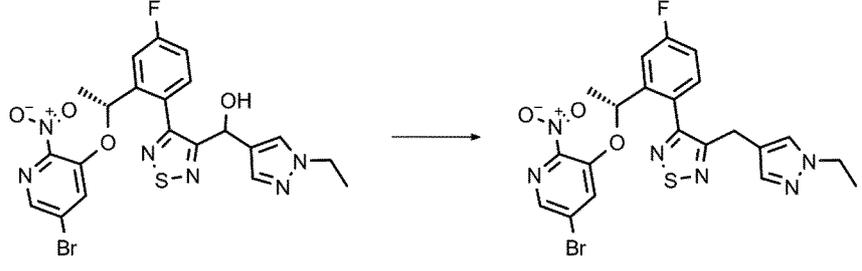
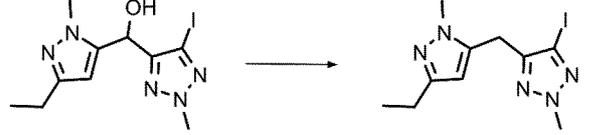
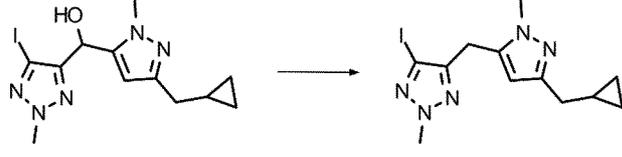
Следующие промежуточные соединения синтезировали, используя аналогичный экспериментальный протокол:

5-бром-1-этил-4-((5-йод-1-метил-1H-имидазол-4-ил)метил)-1H-пиразол	
	m/z (ИЭР): 395 [M+H]

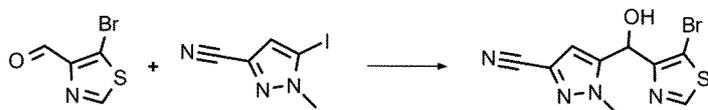
5-бром-1-этил-4-((4-йод-1-метил-1H-имидазол-5-ил)метил)-1H-пиразол	
	m/z (ИЭР): 395 [M+H]
4-((5-бром-1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)метил)-5-йод-2-метил-2H-1,2,3-триазол	
	m/z (ИЭР): 408 [M+H]
этил 5-((5-йод-2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)изоксазол-3-карбоксилат	
	m/z (ИЭР): 363 [M+H]
4-((1-(2,2-дифторэтил)-1H-пиразол-4-ил)метил)-5-йод-2-метил-2H-1,2,3-триазол	
	m/z (ИЭР): 354 [M+H]
4-[(3-циклобутил-1,2-оксазол-5-ил)метил]-5-йод-2-метил-2H-1,2,3-триазол	
	m/z (ИЭР): 345 [M+H]
4-[(5-этил-1,2-оксазол-3-ил)метил]-5-йод-2-метил-2H-1,2,3-триазол	
	m/z (ИЭР): 319 [M+H]
3-этил-5-((5-йод-2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)изоксазол	
	m/z (ИЭР): 319 [M+H]

4-((1H-имидазол-2-ил)метил)-5-бром-1-этил-1H-пиразол	
	m/z (ИЭР): 255 [M+H]
2-((5-бром-1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил)-3-хлорпиразин	
	m/z (ИЭР): 301 [M+H]
3-бром-2-((5-бром-1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил)пиридин	
	m/z (ИЭР): 344 [M+H]
5-((5-бромтиазол-4-ил)метил)-1-метил-1H-пиразол-3-карбонитрил	
	m/z (ИЭР): 283 [M+H]
1-(циклопропилметил)-4-((5-йод-2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-1H-1,2,3-триазол	
	m/z (ИЭР): 345 [M+H]
3-(циклопропилметил)-5-((5-йод-2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)изоксазол	
	m/z (ИЭР): 345 [M+H]

4-((3-хлор-1-(2,2-дифторэтил)-1Н-пиразол-4-ил)метил)-5-йод-2-метил-2Н-1,2,3-триазол	
	m/z (ИЭР): 388 [M+H]
5-((5-бром-2-метилтиазол-4-ил)метил)-1-метил-1Н-пиразол-3-карбонитрил	
	m/z (ИЭР): 297 [M+H]
3-бром-2-((1-(циклопропилметил)-1Н-пиразол-4-ил)метил)-5-фторпиридин	
	m/z (ИЭР): 310 [M+H]
3-бром-2-((1-(2,2-дифторэтил)-1Н-пиразол-4-ил)метил)-5-фторпиридин	
	m/z (ИЭР): 320 [M+H]
2-хлор-3-((1-(циклопропилметил)-3-метил-1Н-пиразол-4-ил)метил)пирозин	
	m/z (ИЭР): 263 [M+H]
5-этил-3-((5-йод-2-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)изотиазол	
	m/z (ИЭР): 335 [M+H]

<p>4-{{3-хлор-1-(циклопропилметил)-1Н-пиразол-4-ил}метил}-5-йод-2-метил-2Н-1,2,3-триазол</p>	
	<p>m/z (ИЭР): 378 [M+H]</p>
<p>3-{{3-хлор-1-(циклопропилметил)-1Н-пиразол-4-ил}метил}-4-йод-1-метил-1Н-пиразол</p>	
	<p>m/z (ИЭР): 377 [M+H]</p>
<p>(R)-3-(2-(1-((5-бром-2-нитропиридин-3-ил)окси)этил)-4-фторфенил)-4-((1-этил-1Н-пиразол-4-ил)метил)-1,2,5-тиадиазол</p>	
	<p>m/z (ИЭР): 533 [M+H]</p>
<p>4-((3-этил-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)метил)-5-йод-2-метил-2Н-1,2,3-триазол</p>	
	<p>m/z (ИЭР): 332 [M+H]</p>
<p>4-{{3-(циклопропилметил)-1-метил-1Н-пиразол-5-ил}метил}-5-йод-2-метил-2Н-1,2,3-триазол</p>	
	<p>m/z (ИЭР): 358 [M+H]</p>

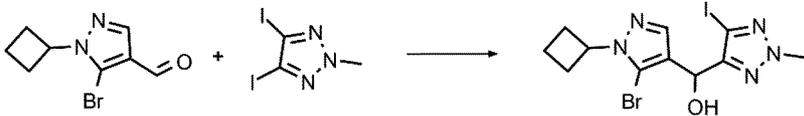
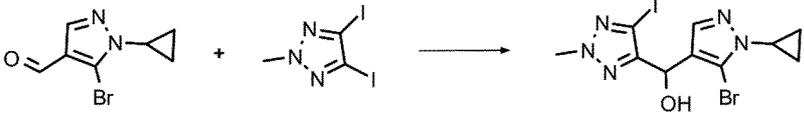
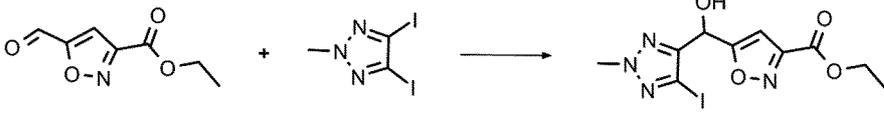
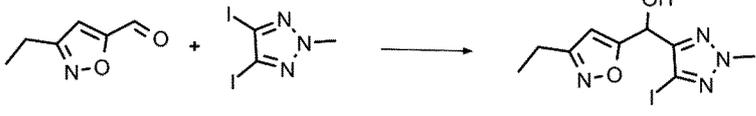
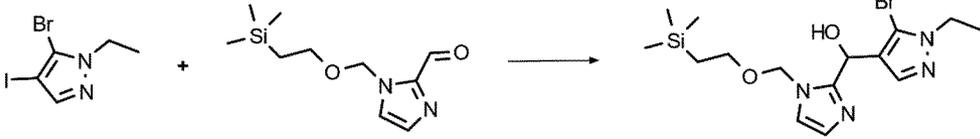
Синтез 5-((5-бромтиазол-4-ил)(гидрокси)метил)-1-метил-1Н-пиразол-3-карбонитрила

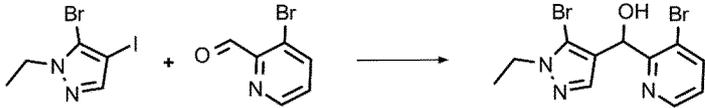
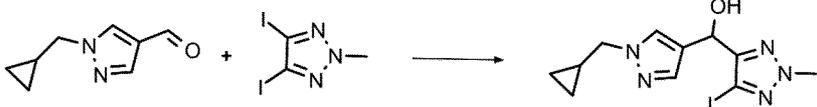
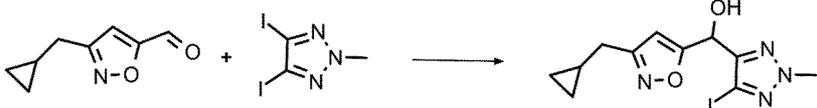
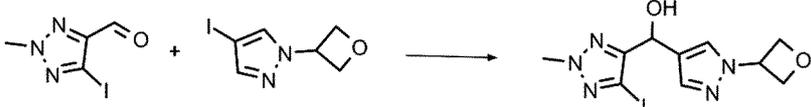
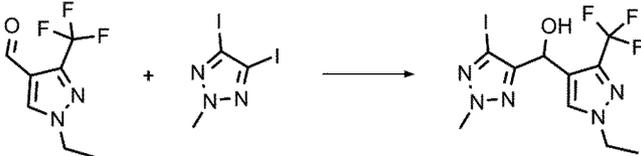


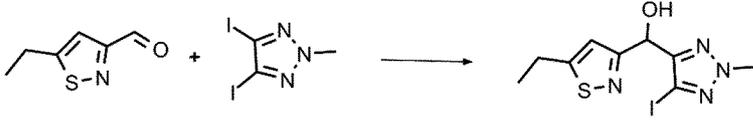
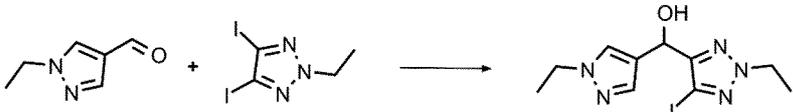
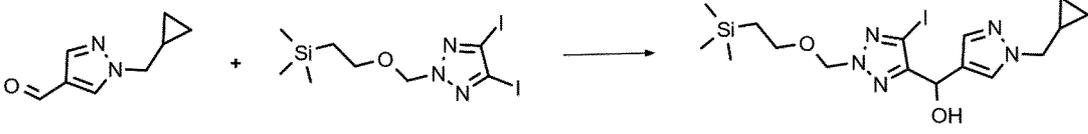
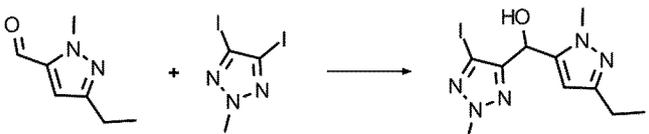
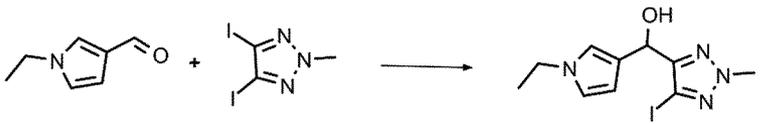
В перемешиваемый раствор 5-йод-1-метил-1Н-пиразол-3-карбонитрила (650 мг, 2,79 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляли изопропилмагния бромид (3,1 мл, 1 М в ТГФ, 3,1 ммоль) при 0 °С. После перемешивания при 0 °С в течение 30 мин каплями добавляли раствор 5-бром-1,3-тиазол-4-карбальдегида (643 мг, 3,35 ммоль) в ТГФ (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0 °С еще в течение 30 мин, гасили насыщ. NH₄Cl (10 мл), экстрагировали EtOAc (20 мл x 2). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (20 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (50 % EtOAc в ПЭ) с получением 5-((5-бромтиазол-4-ил)(гидрокси)метил)-1-метил-1Н-пиразол-3-карбонитрила (450 мг, 54 % выход) в виде желтого масла. ЖХ/МС (ИЭР) (m/z): 299 [M+H]⁺.

Следующие промежуточные соединения синтезировали, используя аналогичный экспериментальный протокол:

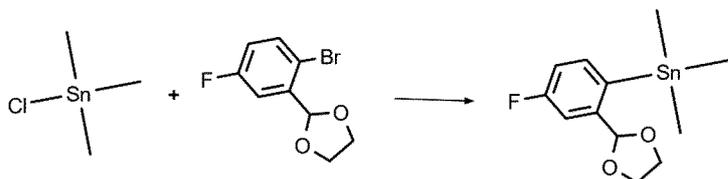
(5-бром-1-этил-1Н-пиразол-4-ил)(5-йод-2-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)метанол	
	m/z (ИЭР): 412 [M+H]
(5-бром-1-этил-1Н-пиразол-4-ил)(4-йод-1-метил-1Н-пиразол-3-ил)метанол	
	m/z (ИЭР): 411 [M+H]

(5-бром-1-циклобутил-1Н-пиразол-4-ил)(5-йод-2-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)метанол	
	<p>m/z (ИЭР): 438 [M+H]</p>
(5-бром-1-циклопропил-1Н-пиразол-4-ил)(5-йод-2-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)метанол	
	<p>m/z (ИЭР): 424 [M+H]</p>
этил 5-(гидрокси(5-йод-2-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)изоксазол-3-карбоксилат	
	<p>m/z (ИЭР): 379 [M+H]</p>
(3-этилизоксазол-5-ил)(5-йод-2-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)метанол	
	<p>m/z (ИЭР): 335 [M+H]</p>
(5-бром-1-этил-1Н-пиразол-4-ил)(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-имидазол-2-ил)метанол	
	<p>m/z (ИЭР): 401 [M+H]</p>

(5-бром-1-этил-1Н-пиразол-4-ил)(3-бромпиридин-2-ил)метанол	
	<p>m/z (ИЭР): 360 [M+H]</p>
(1-(циклопропилметил)-1Н-пиразол-4-ил)(5-йод-2-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)метанол	
	<p>m/z (ИЭР): 360 [M+H]</p>
(3-(циклопропилметил)изоксазол-5-ил)(5-йод-2-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)метанол	
	<p>m/z (ИЭР): 361 [M+H]</p>
(5-йод-2-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)(1-(оксетан-3-ил)-1Н-пиразол-4-ил)метанол	
	<p>m/z (ИЭР): 362 [M+H]</p>
(1-этил-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-ил)(5-йод-2-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)метанол	
	<p>m/z (ИЭР): 402 [M+H]</p>

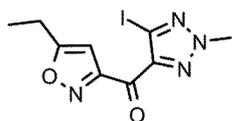
(5-этилизоотиазол-3-ил)(5-йод-2-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)метанол	
	m/z (ИЭР): 351 [M+H]
(1-этил-1Н-пиразол-4-ил)(2-этил-5-йод-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)метанол	
	m/z (ИЭР): 348 [M+H]
(1-(циклопропилметил)-1Н-пиразол-4-ил)(5-йод-2-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)метанол	
	m/z (ИЭР): 476 [M+H]
(3-этил-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)(5-йод-2-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)метанол	
	m/z (ИЭР): 348 [M+H]
(1-этил-1Н-пиррол-3-ил)(5-йод-2-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)метанол	
	m/z (ИЭР): 333 [M+H]

Синтез [2-(1,3-диоксолан-2-ил)-4-фторфенил]триметилстаннана



В смесь 2-(2-бром-5-фторфенил)-1,3-диоксолана (1,0 г, 4,0 ммоль) в ТГФ (20 мл) каплями добавляли *n*-BuLi (1,78 мл, 4,45 ммоль, 2,5 М) при -78 °С. Смесь перемешивали при -78 °С в течение 1 ч. Затем в смесь каплями добавляли триметилтинхлорид (4,45 мл, 4,45 ммоль, 1,0 М в ТГФ). Полученную смесь перемешивали при -78 °С в течение 15 мин. Смесь гасили насыщ. NH₄Cl (50 мл) при 0 °С и экстрагировали EtOAc (50 мл x 3). Объединенные экстракты промывали солевым раствором (20 мл x 2), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (10 % EtOAc в ПЭ) с получением [2-(1,3-диоксолан-2-ил)-4-фторфенил]триметилстаннана (600 мг, выход: 44 %) в виде бесцветного масла. ЖХ/МС ИЭР (*m/z*): 333 [M+H]⁺.

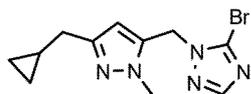
Синтез 4-(5-этил-1,2-оксазол-3-карбонил)-5-йод-2-метил-2Н-1,2,3-триазола



Смесь 5-этил-1,2-оксазол-3-карбоновой кислоты (1,6 г, 11,3 ммоль), ЭДКИ (3,36 г, 17,5 ммоль), НОВт (2,37 г, 17,5 ммоль), N,O-диметилгидроксиламина гидрохлорида (1,25 г, 12,9 ммоль) и ТЭА (2,29 г, 22,7 ммоль) в ДМФ (10 мл) перемешивали при 0 °С. Смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Смесь концентрировали в вакууме и экстрагировали ЭА (80 мл x 3). Органический слой отделяли и промывали насыщ. водн. раствором NaHCO₃ (40 мл x 3) и солевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (ДХМ: MeOH = 20: 1, об./об.) с получением 5-этил-N-метокси-N-метил-1,2-оксазол-3-карбоксамид (1,5 г, 70 %) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ/МС ИЭР (*m/z*): 185 [M+H]⁺.

Смесь 4,5-дйод-2-метил-2Н-1,2,3-триазола (1,65 г, 4,93 ммоль) в ТГФ (20 мл) три раза дегазировали N₂ и добавляли в нее изопропилмагния бромид (3,79 мл, 4,93 ммоль, 1,3 М в 2-метилтетрагидрофуране) при 0 °С в течение 2 ч. В смесь добавляли 5-этил-N-метокси-N-метил-1,2-оксазол-3-карбоксамид (0,91 г, 4,93 ммоль) и перемешивали при 0 °С в течение 2 ч. Смесь гасили насыщ. водн. раствором NH₄Cl (100 мл) и экстрагировали ЭА (80 мл x 3). Органический слой отделяли, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка, который очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ: ЭА = 2 : 1, об./об.) с получением 4-(5-этил-1,2-оксазол-3-карбонил)-5-йод-2-метил-2Н-1,2,3-триазола (310 мг, 19 %) в виде светло-желтого масла. ЖХ/МС ИЭР (m/z): 333 [M+H]⁺.

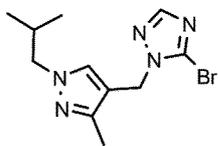
Синтез 5-бром-1-((3-(циклопропилметил)-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)метил)-1Н-1,2,4-триазола



В перемешиваемый раствор (3-(циклопропилметил)-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)метанола (1,05 г, 6,32 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляли SOCl₂ (1,40 мл, 19 ммоль) при 0 °С. После перемешивания при к. т. в течение 2 ч реакционную смесь концентрировали с получением неочищенного 5-(хлорметил)-3-(циклопропилметил)-1-метил-1Н-пиразола (1,16 г, 99 % выход) в виде желтого масла.

В смесь 5-бром-1Н-1,2,4-триазола (0,88 г, 5,96 ммоль) и Cs₂CO₃ (1,94 г, 5,96 ммоль) в ДМФ (30 мл) каплями добавляли раствор 5-(хлорметил)-3-(циклопропилметил)-1-метил-1Н-пиразола (1,10 г, 5,96 ммоль) в ДМФ (3 мл). Реакционную смесь перемешивали при 80 °С в течение 5 ч. Реакционную смесь вливали в воду и дважды экстрагировали EtOAc. Органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (ПЭ:ЭА = 2:1) и СЖХ (ChiralPak IA, 250×21,2 мм, В. Д., 5 мкм, 30 % MeOH + 0,1 % водн. NH₃ в CO₂) с получением 5-бром-1-((3-(циклопропилметил)-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)метил)-1Н-1,2,4-триазола (300 мг, 18 % выход) в виде бесцветного масла. ЖХ/МС (ИЭР) (m/z): 296 [M+H]⁺.

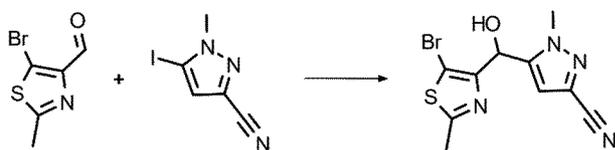
Синтез 5-бром-1-((1-изобутил-3-метил-1H-пиразол-4-ил)метил)-1H-1,2,4-триазола



В раствор (1-изобутил-3-метил-1H-пиразол-4-ил)метанола (800 мг, 4,76 ммоль) в безводном дихлорметане (30 мл) добавляли тионилхлорид (3,45 мл, 47,6 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Этот реакционный раствор непосредственно концентрировали с получением неочищенного 4-(хлорметил)-1-изобутил-3-метил-1H-пиразола (950 мг) в виде белого твердого вещества.

В раствор неочищенного 4-(хлорметил)-1-изобутил-3-метил-1H-пиразола (500 мг, 2,68 ммоль) в ДМФ (20 мл) добавляли 3-бром-4H-1,2,4-триазол (594 мг, 4,01 ммоль) и K₂CO₃ (925 мг, 6,70 ммоль) в атмосфере N₂. Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 18 ч. Этот раствор разводили EtOAc. Этот раствор промывали водой (30 мл x 3) и солевым раствором (30 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали досуха. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (50 % EtOAc в ПЭ), а потом СЖХ (ChiralCel OD, 250×21,2 мм, 30 % MeOH + 0,1 % водн. NH₃ в CO₂) с получением 5-бром-1-((1-изобутил-3-метил-1H-пиразол-4-ил)метил)-1H-1,2,4-триазола (92 мг, выход: 12 %) в виде бесцветной жидкости. ЖХ/МС (ИЭР): m/z = 298 [M+H]⁺.

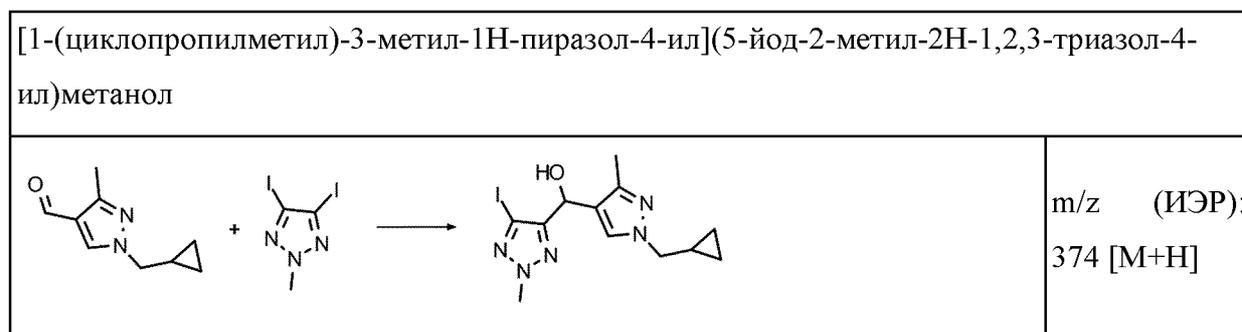
Синтез 5-((5-бром-2-метилтиазол-4-ил)(гидрокси)метил)-1-метил-1H-пиразол-3-карбонитрила



В раствор 5-йод-1-метил-1H-пиразол-3-карбонитрила (900 мг, 3,86 ммоль) в ТГФ (9 мл) каплями добавляли комплекс хлорида изопропилмагния и хлорида лития (3,27 мл, 4,25 ммоль, 1,3 М в ТГФ) при 0 °С, и перемешивали смесь при к. т. в течение 2 ч. Через 2 ч добавляли 5-бром-2-метилтиазол-4-карбальдегид (796 мг, 3,86 ммоль) и перемешивали полученную смесь при к. т. в течение ночи. После ночи реакционную смесь гасили

добавлением насыщ. водн. раствора NH_4Cl (10 мл), экстрагировали ЭА (3×10 мл), объединяли все органические фазы, промывали насыщ. водн. раствором NH_4Cl (10 мл) и соевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (0→5 % MeOH в ДХМ) с получением 5-((5-бром-2-метилтиазол-4-ил)(гидрокси)метил)-1-метил-1*H*-пиразол-3-карбонитрила (553 мг, 46 %) в виде желтой смолы. ЖХ/МС ИЭР (m/z): 313 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Следующие промежуточные соединения синтезировали, используя аналогичный экспериментальный протокол:

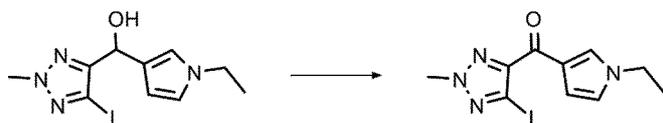


Синтез (5-бром-1-этил-1*H*-пиразол-4-ил)(3-хлорпирозин-2-ил)метанола



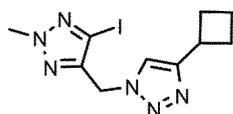
В раствор 2-хлорпирозина (1,00 г, 8,73 ммоль) в ТГФ (35 мл) при -78 °С каплями добавляли LiTMP (1,0 М в ТГФ, 11,4 мл, 11,4 ммоль) в атмосфере N_2 . После добавления смесь перемешивали при -70 °С в течение 0,5 ч, затем добавляли раствор 5-бром-1-этил-1*H*-пиразол-4-карбальдегида (2,13 г, 10,5 ммоль) в ТГФ (5 мл). Полученную смесь перемешивали при -70 °С еще в течение 1,5 ч. Смесь гасили насыщ. раствором NH_4Cl , затем дважды экстрагировали ДХМ (40 мл \times 2). Объединенный органический слой промывали соевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (30 % EtOAc в ПЭ) с получением (5-бром-1-этил-1*H*-пиразол-4-ил)(3-хлорпирозин-2-ил)метанола в виде желтого масла (1,29 г, 47 % выход). ЖХ/МС ИЭР (m/z): 317 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Синтез (1-этил-1Н-пиррол-3-ил)(5-йод-2-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)метанола



В раствор (1-этил-1Н-пиррол-3-ил)(5-йод-2-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)метанола (400 мг, 1,20 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли оксид марганца (IV) (1,57 г, 18,1 ммоль). Затем смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали, а остаток промывали ДХМ. Фильтрат концентрировали, а остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (0 %–50 % ПЭ в ЭА) с получением (1-этил-1Н-пиррол-3-ил)(5-йод-2-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)метанола (188 мг, 47 % выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХ/МС (ИЭР) m/z : 331,3 $[M+H]^+$.

Синтез 4-[(4-циклобутил-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)метил]-5-йод-2-метил-2Н-1,2,3-триазола

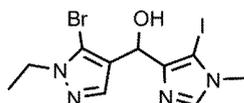


Смесь (5-йод-2-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)метанола (900 мг, 4,00 ммоль) в $SOCl_2$ (5,8 мл, 80 ммоль) перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Смесь гасили насыщ. водн. раствором $NaHCO_3$ (20 мл) при 0 °С и экстрагировали ЭА (50 мл x 3). Органический слой объединяли и сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка, который очищали посредством флэш-хроматографии (50 % EtOAc в ПЭ) с получением 4-(хлорметил)-5-йод-2-метил-2Н-1,2,3-триазола (900 мг, 87 %) в виде светло-желтого масла. ЖХ/МС (ИЭР) m/z : 258 $[M+H]^+$.

Смесь 4-(хлорметил)-5-йод-2-метил-2Н-1,2,3-триазола (900 мг, 3,40 ммоль) и NaN_3 (454 мг, 6,90 ммоль) в ДМФ (10 мл) перемешивали при 0 °С. Смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Смесь экстрагировали ЭА (50 мл x 3). Органический слой объединяли и сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка, который очищали посредством флэш-хроматографии (50 % EtOAc в ПЭ) с получением 4-(азидометил)-5-йод-2-метил-2Н-1,2,3-триазола (880 мг, 95 %) в виде светло-желтого масла.

Смесь 4-(азидометил)-5-йод-2-метил-2H-1,2,3-триазола (200 мг, 0,75 ммоль), этинилциклобутана (182 мг, 2,27 ммоль), CuSO₄ (20 мг, 0,12 ммоль) и аскорбата натрия (20 мг, 0,10 ммоль) в t-BuOH (10 мл) и H₂O (10 мл) перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Смесь экстрагировали ЭА (40 мл x 3). Органический слой объединяли, промывали солевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка, который очищали посредством флэш-хроматографии (5 % MeOH в ДХМ) с получением 4-циклобутил-1-[(5-йод-2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)метил]-1H-1,2,3-триазола (100 мг, 38 %) в виде светло-желтого масла. ЖХ/МС ИЭР (m/z): 345 [M+H]⁺.

Синтез (5-бром-1-этил-1H-пиразол-4-ил)(5-йод-1-метил-1H-имидазол-4-ил)метанола

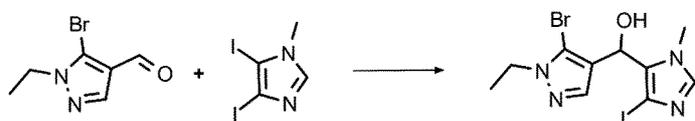


В суспензию 4,5-дийод-1H-имидазола (8,0 г, 25,01 ммоль) и LiCl (0,13 г, 3,13 ммоль) в ТГФ (50 мл) при -10 °С каплями добавляли метилмагния бромид (3 М, 6,59 мл, 6,59 ммоль) в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при -10 °С в течение 30 мин. Затем в смесь каплями добавляли изопропилмагния бромид (1,3 М, 2,65 мл, 3,44 ммоль), полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 1,5 ч. После этого в смесь добавляли 5-бром-1-этил-1H-пиразол-4-карбальдегид (6,09 г, 30,0 ммоль) при -10 °С и перемешивали полученную смесь при к. т. Еще в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили насыщ. водн. раствором NH₄Cl (50 мл), экстрагировали EtOAc (3 x 50 мл), промывали солевым раствором (30 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (силикагель, 0→30 % MeOH в ДХМ) с получением (5-бром-1-этил-1H-пиразол-4-ил)(5-йод-1H-имидазол-4-ил)метанола в виде белого твердого вещества (3,5 г, выход: 35 %). ЖХ/МС (ИЭР) m/z: 397 [M+H]⁺.

В раствор (5-бром-1-этил-1H-пиразол-4-ил)(5-йод-1H-имидазол-4-ил)метанола (3,50 г, 8,82 ммоль) в ДМФ (60 мл) при -10 °С добавляли карбонат цезия (4,31 г, 13,2 ммоль). Смесь перемешивали при -10 °С в течение 15 мин. После этого в суспензию каплями добавляли йодметан (0,60 мл, 9,7 ммоль) и перемешивали полученную смесь при -10 °С в течение 1,5 ч. Затем реакционную смесь фильтровали, фильтрат разводили водой (50 мл),

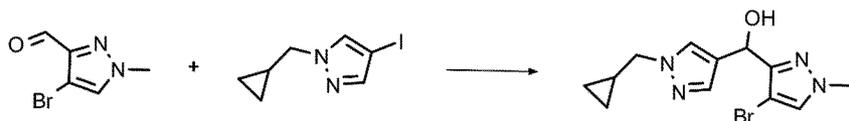
экстрагировали EtOAc (3 x 50 мл). Объединенные органические слои концентрировали, промывали насыщ. водн. раствором NH₄Cl (3 x 30 мл) и солевым раствором (30 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (силикагель, 0→10 % MeOH в ДХМ) с получением (5-бром-1-этил-1H-пиразол-4-ил)(5-йод-1-метил-1H-имидазол-4-ил)метанола в виде белого твердого вещества (903 мг, выход: 25 %). ЖХ/МС (ИЭР) m/z: 411 [M+H]⁺.

Синтез (5-бром-1-этил-1H-пиразол-4-ил)(4-йод-1-метил-1H-имидазол-5-ил)метанола



В раствор 4,5-дийод-1-метил-1H-имидазола (2,00 г, 5,99 ммоль) в ДХМ (100 мл) при -70 °С каплями добавляли этилмагния бромид (1 М, 6,59 мл, 6,59 ммоль) в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при -70 °С в течение 30 мин. Затем в смесь добавляли раствор 5-бром-1-этил-1H-пиразол-4-карбальдегида (1,34 г, 6,59 ммоль) в ДХМ (10 мл) и перемешивали при -70 °С в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили насыщ. водн. раствором NH₄Cl (50 мл), экстрагировали ДХМ (3 x 50 мл), промывали солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (30 % EtOAc в ПЭ) с получением (5-бром-1-этил-1H-пиразол-4-ил)(4-йод-1-метил-1H-имидазол-5-ил)метанола в виде желтого масла (1,80 г, выход: 73 %). ЖХ/МС (ИЭР) m/z: 411 [M+H]⁺.

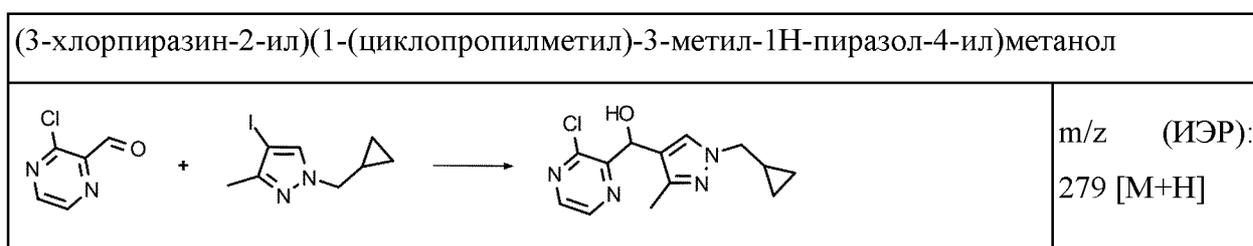
Синтез (4-бром-1-метил-1H-пиразол-3-ил)(1-(циклопропилметил)-1H-пиразол-4-ил)метанола



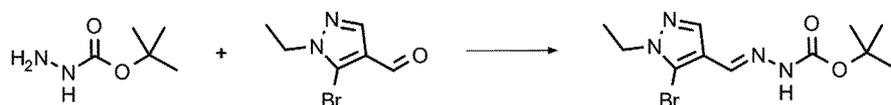
В перемешиваемый раствор 1-(циклопропилметил)-4-йод-1H-пиразола (415 мг, 1,67 ммоль) в ТГФ (5 мл) каплями добавляли i-PrMgCl·LiCl (1,3 мл, 1,3 М в ТГФ, 1,7 ммоль) при 0 °С в атмосфере N₂. После перемешивания при 0 °С в течение 1 ч добавляли раствор 4-бром-1-метил-1H-пиразол-3-карбальдегида (316 мг, 1,67 ммоль) в ТГФ (1 мл) при 0 °С.

Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч, гасили насыщ. NH_4Cl (10 мл), экстрагировали EtOAc (10 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали досуха. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ: EtOAc = 1:1) с получением (4-бром-1-метил-1H-пиразол-3-ил)(1-(циклопропилметил)-1H-пиразол-4-ил)метанола (258 мг, 50 % выход) в виде желтого масла. ЖХ/МС (ИЭР) (m/z): 311 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Следующие промежуточные соединения синтезировали, используя аналогичный экспериментальный протокол:



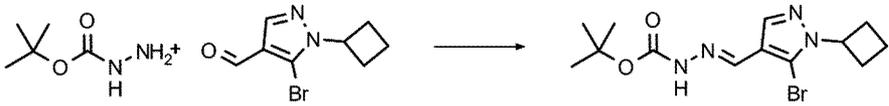
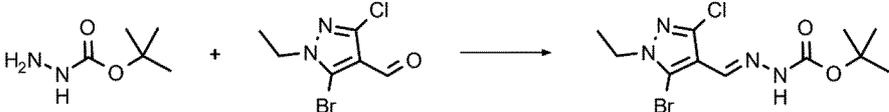
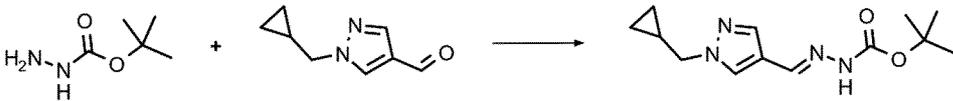
Синтез трет-бутил (E)-2-((5-бром-1-этил-1H-пиразол-4-ил)метилен)гидразин-1-карбоксилата



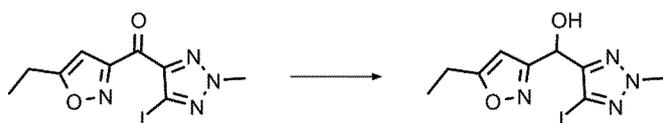
Раствор 5-бром-1-этил-1H-пиразол-4-карбальдегида (3 г, 14,8 ммоль) и (трет-бутоксикарбонил)гидразина (1,9 г, 14,8 ммоль) в MeOH (30 мл) перемешивали при 25 °С в течение 12 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного трет-бутил (E)-2-((5-бром-1-этил-1H-пиразол-4-ил)метилен)гидразин-1-карбоксилата (4,71 г, 100 % выход) в виде желтого твердого вещества, которое использовали на следующем этапе без дополнительной очистки. ЖХ/МС (ИЭР): m/z = 317 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Следующие промежуточные соединения синтезировали, используя аналогичный

экспериментальный протокол:

(E)-трет-бутил 2-((5-бром-1-циклобутил-1H-пиразол-4-ил)метилен)гидразинкарбоксилат	
	m/z (ИЭР): 343 [M+H]
трет-бутил (E)-2-((5-бром-3-хлор-1-этил-1H-пиразол-4-ил)метилен)гидразин-1-карбоксилат	
	m/z (ИЭР): 351 [M+H]
трет-бутил (E)-2-((1-(циклопропилметил)-1H-пиразол-4-ил)метилен)гидразин-1-карбоксилат	
	m/z (ИЭР): 265 [M+H]

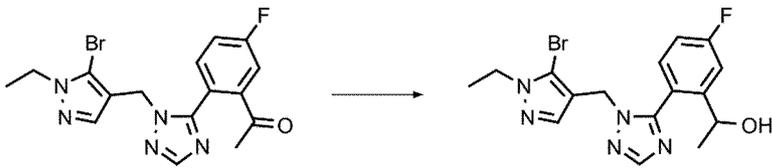
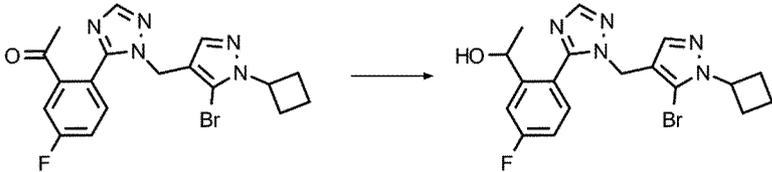
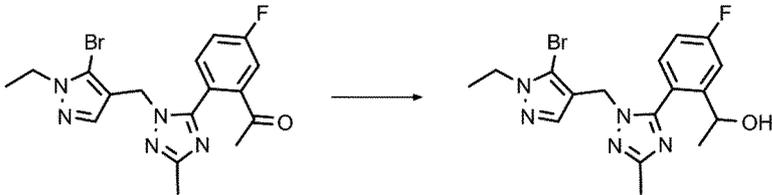
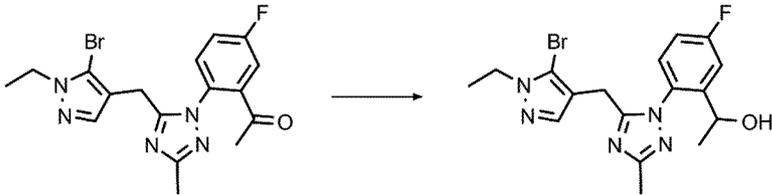
Синтез (5-этил-1,2-оксазол-3-ил)(5-йод-2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)метанола

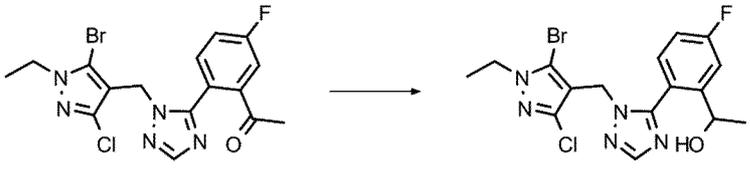
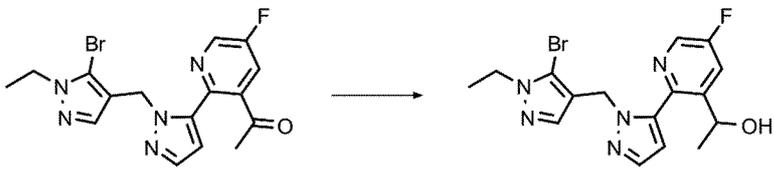
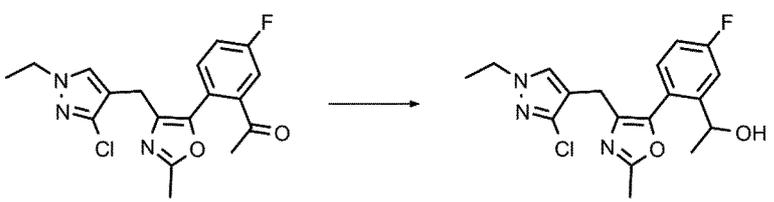
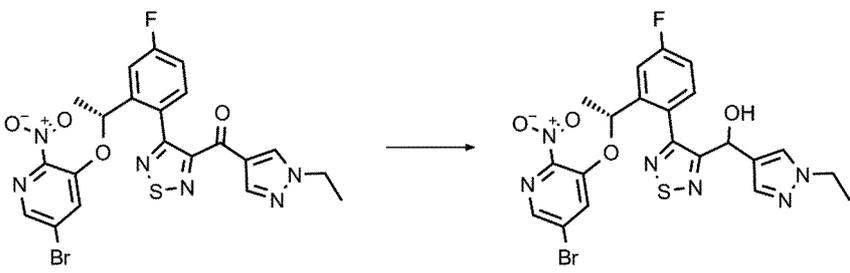


Смесь 4-(5-этил-1,2-оксазол-3-карбонил)-5-йод-2-метил-2H-1,2,3-триазола (310 мг, 0,93 ммоль) в MeOH (2 мл) добавляли NaBH₄ (35 мг, 0,93 ммоль), перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Смесь гасили насыщ. водн. раствором NH₄Cl (10 мл) при 0 °С и экстрагировали ЭА (20 мл × 3). Органический слой отделяли, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением остатка, который очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ: ЭА = 1 : 1, об./об.) с получением (5-этил-1,2-оксазол-3-ил)(5-йод-2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)метанол (150 мг, 48,1 %) в виде светло-желтого масла. ЖХ/МС ИЭР (m/z): 335 [M+H]⁺.

Следующие промежуточные соединения синтезировали, используя аналогичный

экспериментальный протокол:

1-(2-{1-[(5-бром-1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил]-1H-1,2,4-триазол-5-ил}-5-фторфенил)этан-1-ол	
	m/z (ИЭР): 394 [M+H]
1-(2-(1-((5-бром-1-циклобутил-1H-пиразол-4-ил)метил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-5-фторфенил)этанол	
	m/z (ИЭР): 420 [M+H]
1-(2-(1-((5-бром-1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил)-3-метил-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-5-фторфенил)этанол	
	m/z (ИЭР): 408 [M+H]
1-(2-(5-((5-бром-1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил)-3-метил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-5-фторфенил)этан-1-ол	
	m/z (ИЭР): 408 [M+H]

<p>1-(2-{1-[(5-бром-3-хлор-1-этил-1Н-пиразол-4-ил)метил]-1Н-1,2,4-триазол-5-ил}-5-фторфенил)этан-1-ол</p>	
	<p>m/z (ИЭР): 428 [M+H]</p>
<p>1-(2-(1-((5-бром-1-этил-1Н-пиразол-4-ил)метил)-1Н-пиразол-5-ил)-5-фторпиридин-3-ил)этан-1-ол</p>	
	<p>m/z (ИЭР): 394 [M+H]</p>
<p>1-(2-(4-((3-хлор-1-этил-1Н-пиразол-4-ил)метил)-2-метилоксазол-5-ил)-5-фторфенил)этан-1-ол</p>	
	<p>m/z (ИЭР): 364 [M+H]</p>
<p>(4-(2-((R)-1-((5-бром-2-нитропиридин-3-ил)окси)этил)-4-фторфенил)-1,2,5-тиадиазол-3-ил)(1-этил-1Н-пиразол-4-ил)метанол</p>	
	<p>m/z (ИЭР): 549 [M+H]</p>

1-(2-(1-((3-этилоксазол-5-ил)метил)-1H-тетразол-5-ил)-5-фторфенил)этан-1-ол	
	m/z (ИЭР): 318 [M+H]
1-(2-(4-((1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил)-2-метилоксазол-5-ил)-5-фторфенил)этан-1-ол	
	m/z (ИЭР): 330 [M+H]
1-(2-(1-((1-(циклопропилметил)-1H-пиразол-4-ил)метил)-3-метил-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-5-фторфенил)этан-1-ол	
	m/z (ИЭР): 356 [M+H]
[5-(2-бром-4-фторфенил)-2-метил-1,3-оксазол-4-ил][3-хлор-1-(циклопропилметил)-1H-пиразол-4-ил]метанол	
	m/z (ИЭР): 440 [M+H]
1-[2-(4-{[3-хлор-1-(циклопропилметил)-1H-пиразол-4-ил]метил}-2-метил-1,3-оксазол-5-ил)-5-фторфенил]этан-1-ол	
	m/z (ИЭР): 390 [M+H]

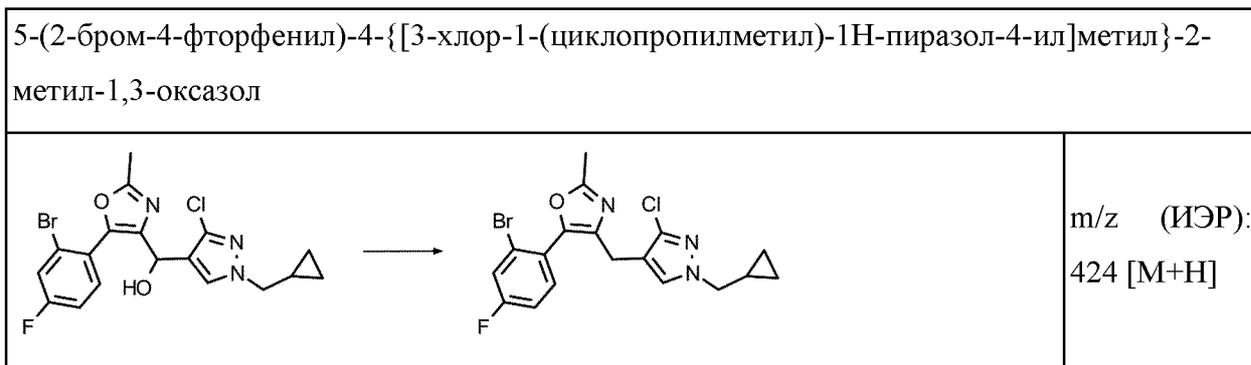
Синтез 2-этил-4-[(1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил]-5-йод-2H-1,2,3-триазола



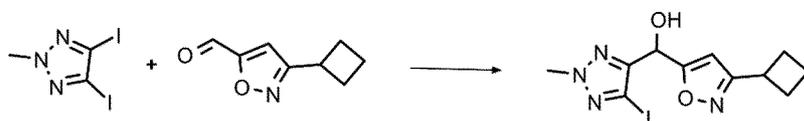
В раствор (1-этил-1H-пиразол-4-ил)(2-этил-5-йод-2H-1,2,3-триазол-4-ил)метанола (190 мг, 0,547 ммоль) в ДХМ (1 мл), добавляли Et₃SiH (191 мг, 1,64 ммоль) и ТФУ (250 мг, 2,19 ммоль) при 0 °С, а затем смесь перемешивали при 25 °С в течение 2 ч. Смесь концентрировали, подщелачивали с помощью насыщ. водн. NaHCO₃ до pH 7, затем экстрагировали ДХМ (15 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (15 мл) и сушили над Na₂SO₄, затем концентрировали. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (силикагель, 10→50 % EtOAc в ПЭ) с получением 2-этил-4-[(1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил]-5-йод-2H-1,2,3-триазола (184 мг, выход: 98 %) в виде бледно-желтого масла. ЖХ/МС (ИЭР) m/z: 332,0 [M+H]⁺.

Следующие промежуточные соединения синтезировали, используя аналогичный экспериментальный протокол:

4-[(5-бром-1-циклобутил-1H-пиразол-4-ил)метил]-5-йод-2-метил-2H-1,2,3-триазол	
<p>Структура реагента: 4-[(5-бром-1-циклобутил-1H-пиразол-4-ил)метил]-5-гидрокси-2-метил-2H-1,2,3-триазол. Структура продукта: 4-[(5-бром-1-циклобутил-1H-пиразол-4-ил)метил]-5-йод-2-метил-2H-1,2,3-триазол.</p>	m/z (ИЭР): 422 [M+H]
4-йод-2-метил-5-((1-(оксетан-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)метил)-2H-1,2,3-триазол	
<p>Структура реагента: 4-[(1-(оксетан-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)метил]-5-гидрокси-2-метил-2H-1,2,3-триазол. Структура продукта: 4-йод-2-метил-5-((1-(оксетан-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)метил)-2H-1,2,3-триазол.</p>	m/z (ИЭР): 346 [M+H]

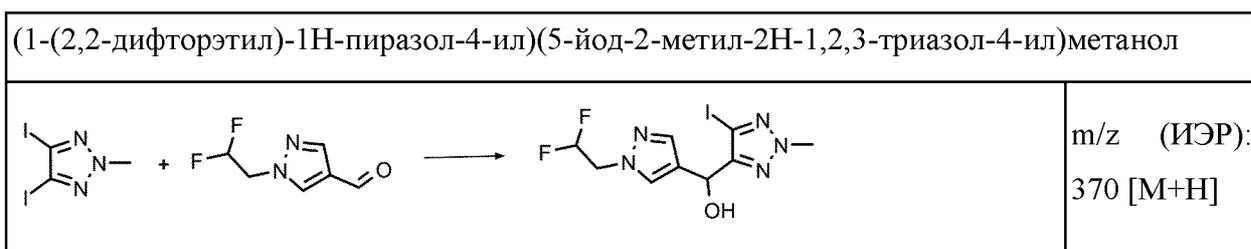


Синтез (3-циклобутилизоксазол-5-ил)(5-йод-2-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)метанола

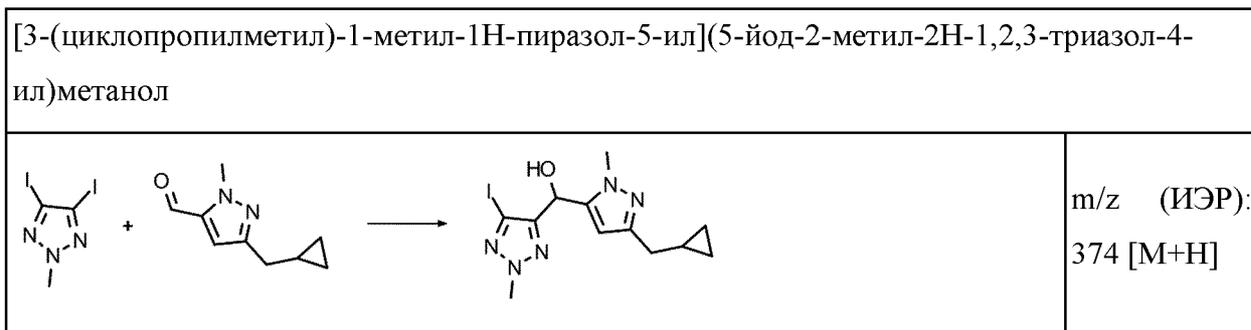


В раствор 4,5-дийод-2-метил-2Н-1,2,3-триазола (1,1 г, 3,18 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляли изопропилмагния бромид (3,2 мл) при $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$. После того, как смесь перемешивали в течение 1 ч, добавляли раствор 3-циклобутил-1,2-оксазол-5-карбальдегида (400 мг, 2,65 ммоль) в ТГФ (10 мл). Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали EtOAc (100 мл). Объединенные слои EtOAc промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле с элюированием MeOH в ДХМ (0 \rightarrow 5%) с получением (3-циклобутилизоксазол-5-ил)(5-йод-2-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)метанола (420 мг, 44%) в виде бледно-желтого масла. ЖХ/МС (ИЭР): $m/z = 361$ [M+H]⁺.

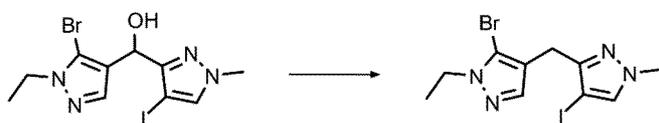
Следующие промежуточные соединения синтезировали, используя аналогичный экспериментальный протокол:



<p>(3-хлор-1-(2,2-дифторэтил)-1Н-пиразол-4-ил)(5-йод-2-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)метанол</p>	
	<p>m/z (ИЭР): 404 [M+H]</p>
<p>(3-бром-5-фторпиридин-2-ил)(1-(циклопропилметил)-1Н-пиразол-4-ил)метанол</p>	
	<p>m/z (ИЭР): 326 [M+H]</p>
<p>(3-бром-5-фторпиридин-2-ил)(1-(2,2-дифторэтил)-1Н-пиразол-4-ил)метанол</p>	
	<p>m/z (ИЭР): 336 [M+H]</p>
<p>[3-хлор-1-(циклопропилметил)-1Н-пиразол-4-ил](5-йод-2-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)метанол</p>	
	<p>m/z (ИЭР): 394 [M+H]</p>
<p>[3-хлор-1-(циклопропилметил)-1Н-пиразол-4-ил](4-йод-1-метил-1Н-пиразол-3-ил)метанол</p>	
	<p>m/z (ИЭР): 393 [M+H]</p>

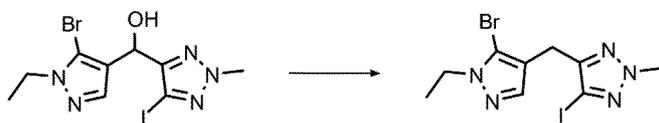


Синтез 5-бром-1-этил-4-((4-йод-1-метил-1Н-пиразол-3-ил)метил)-1Н-пиразола



В раствор (5-бром-1-этил-1Н-пиразол-4-ил)(4-йод-1-метил-1Н-пиразол-3-ил)метанола (800 мг, 1,90 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли триэтилсилан (1,80 г, 15,6 ммоль) и ТФУ (1,45 мл, 19,5 ммоль) при 0 °С. После перемешивания при 0 °С в течение 2 ч смесь нейтрализовали до pH 8 с помощью насыщ. NaHCO₃. Полученную смесь разводили EtOAc, промывали солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (0→60 % ЭА в ПЭ) с получением 5-бром-1-этил-4-((4-йод-1-метил-1Н-пиразол-3-ил)метил)-1Н-пиразола в виде желтого масла (700 мг, выход: 91 %). ЖХ/МС ИЭР (m/z): 395 [M+H]⁺.

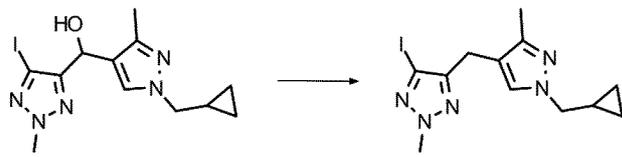
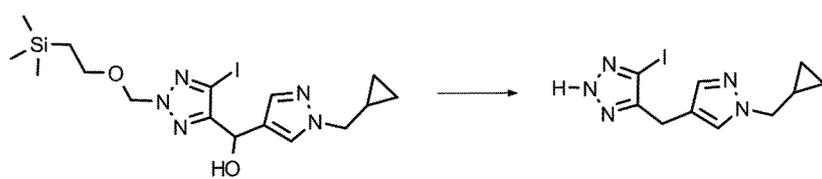
Синтез 4-[(5-бром-1-этил-1Н-пиразол-4-ил)метил]-5-йод-2-метил-2Н-1,2,3-триазола



Смесь (5-бром-1-этил-1Н-пиразол-4-ил)(5-йод-2-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)метанола (800 мг, 1,94 ммоль) и ТЭС (2,8 мл, 16 ммоль) в ТФУ (5 мл) перемешивали при 30 °С в течение 0,5 ч. Смесь доводили до pH 8 с помощью NaHCO₃ при 0 °С, а затем экстрагировали ЭА (50 мл x 2). Объединенные органические фазы сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (30 % EtOAc в ПЭ) с получением 4-[(5-бром-1-этил-1Н-пиразол-4-ил)метил]-5-йод-2-метил-2Н-1,2,3-триазола (750 мг, выход: 97 %) в виде светло-желтого твердого

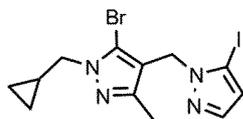
вещества. ЖХ/МС ИЭР (m/z): 396 [M+H]⁺.

Следующие промежуточные соединения синтезировали, используя аналогичный экспериментальный протокол:

4-[[1-(циклопропилметил)-3-метил-1H-пиразол-4-ил]метил]-5-йод-2-метил-2H-1,2,3-триазол	
	m/z (ИЭР): 358 [M+H]
4-((1-(циклопропилметил)-1H-пиразол-4-ил)метил)-5-йод-2-метил-2H-1,2,3-триазол	
	m/z (ИЭР): 344 [M+H]
4-бром-3-((1-(циклопропилметил)-1H-пиразол-4-ил)метил)-1-метил-1H-пиразол	
	m/z (ИЭР): 295 [M+H]
4-((1-этил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-4-ил)метил)-5-йод-2-метил-2H-1,2,3-триазол	
	m/z (ИЭР): 386 [M+H]
4-((1-(циклопропилметил)-1H-пиразол-4-ил)метил)-5-йод-2H-1,2,3-триазол	
	m/z (ИЭР): 330 [M+H]

Синтез 5-бром-1-(циклопропилметил)-4-((5-йод-1H-пиразол-1-ил)метил)-3-метил-1H-

пиразола



В раствор 5-бром-1-(циклопропилметил)-3-метил-1H-пиразол-4-карбальдегида (1,00 г, 4,11 ммоль) в ТГФ (20 мл) каплями добавляли DIBAL-H (5,50 мл, 8,23 ммоль) при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ в атмосфере N_2 . Реакционную смесь перемешивали при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 2 ч в атмосфере N_2 . Реакционную смесь оставляли нагреваться до к. т. В реакционную смесь добавляли насыщ. раствор тетрагидрата тартрата калия-натрия и перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Смесь дважды экстрагировали EtOAc , а объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с получением (5-бром-1-(циклопропилметил)-3-метил-1H-пиразол-4-ил)метанола (800 мг, 79 %) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС (ИЭР) m/z : 245 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

В раствор (5-бром-1-(циклопропилметил)-3-метил-1H-пиразол-4-ил)метанола (1,50 г, 6,12 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляли SOCl_2 (1,4 мл, 18 ммоль). Смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали с получением неочищенного 5-бром-4-(хлорметил)-1-(циклопропилметил)-3-метил-1H-пиразола (1,6 г, 99 %) в виде бесцветного масла.

В смесь 5-йод-1H-пиразола (662 мг, 3,42 ммоль) и K_2CO_3 (1,41 г, 10,2 ммоль) в ДМФ (30 мл) каплями добавляли раствор 5-бром-4-(хлорметил)-1-(циклопропилметил)-3-метил-1H-пиразола (900 мг, 3,45 ммоль) в ДМФ (1 мл) при $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. Смесь перемешивали при $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 8 ч в атмосфере N_2 . Смесь охлаждали до к. т. и разводили EtOAc . Эту смесь промывали солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 , концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии и дополнительно очищали посредством СЖХ с получением 5-бром-1-(циклопропилметил)-4-((5-йод-1H-пиразол-1-ил)метил)-3-метил-1H-пиразола (170 мг, 12 %) в виде бесцветного масла. ЖХ/МС (ИЭР) m/z : 421 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Синтез **трет-бутил** **2-((5-бром-1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил)гидразин-1-**

карбоксилата

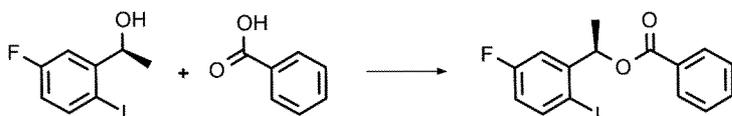


В раствор трет-бутил (E)-2-((5-бром-1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил)гидразин-1-карбоксилата (4,71 г, 14,8 ммоль) в AcOH (15 мл) и MeOH (10 мл) добавляли NaBH₃CN (1,20 г, 18,9 ммоль) при к. т. Полученную смесь перемешивали при 25 °С в течение 12 ч. После концентрации при пониженном давлении остаток растворяли в EtOAc, промывали водн. Na₂CO₃ и соевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (0→30 % EtOAc в ПЭ) с получением трет-бутил 2-((5-бром-1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил)гидразин-1-карбоксилата (3,5 г, 69 % выход) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС (ИЭР): m/z = 319 [M+H]⁺.

Следующие промежуточные соединения синтезировали, используя аналогичный экспериментальный протокол:

трет-бутил 2-((5-бром-3-хлор-1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил)гидразин-1-карбоксилат	
	m/z (ИЭР): 353 [M+H]
трет-бутил 2-((1-(циклопропилметил)-1H-пиразол-4-ил)метил)гидразин-1-карбоксилат	
	m/z (ИЭР): 267 [M+H]

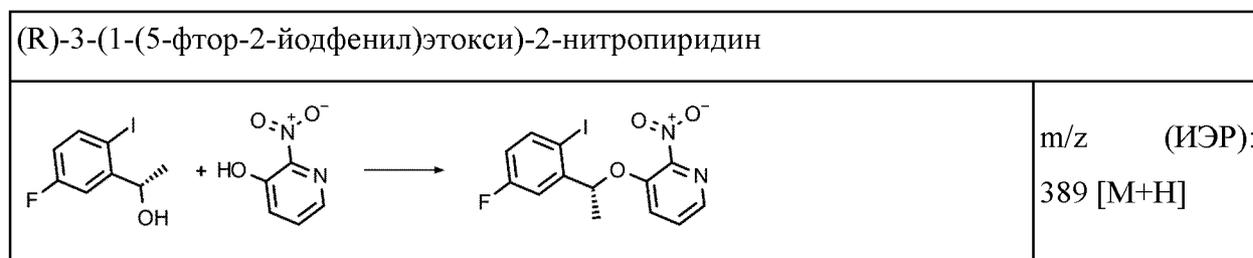
Синтез (R)-1-(5-фтор-2-йодфенил)этилбензоата



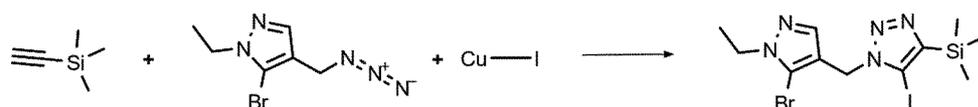
В смесь (1S)-1-(5-фтор-2-йодфенил)этан-1-ола (1,00 г, 3,76 ммоль), бензойной кислоты (0,550 г, 4,51 ммоль) и трифенилфосфина (1,18 г, 4,51 ммоль) в ТГФ (30 мл) каплями

добавляли ДИАД (0,89 мл, 4,5 ммоль) при 0 °С в атмосфере N₂. Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи, вливали в воду, а затем экстрагировали EtOAc (50 мл×2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, 1→5 % этилацетат в петролейном эфире) с получением (1R)-1-(5-фтор-2-йодфенил)этил бензоата (1,2 г, 86 %) в виде желтого твердого вещества. ЖХ/МС (ИЭР): m/z = 371 [M+H]⁺.

Следующие промежуточные соединения синтезировали, используя аналогичный экспериментальный протокол:



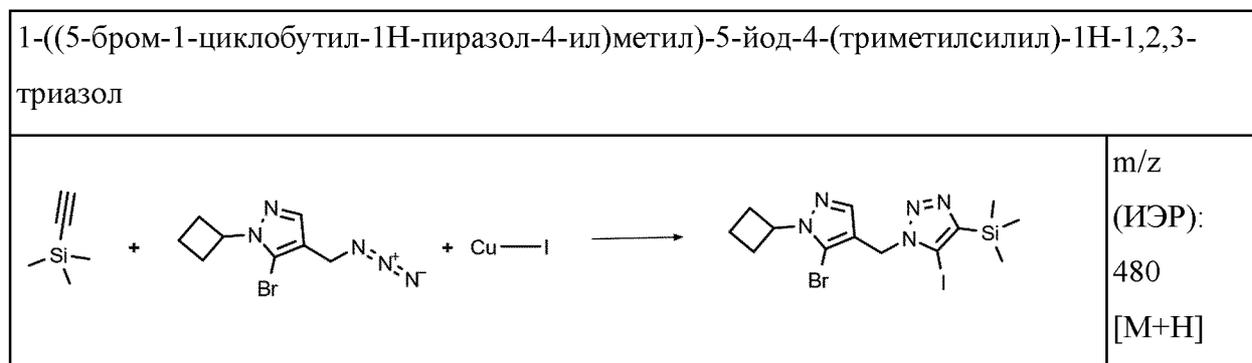
Синтез 1-[(5-бром-1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил]-5-йод-4-(триметилсилил)-1H-1,2,3-триазола



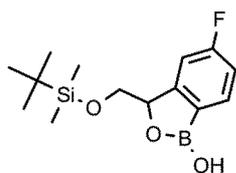
В раствор 4-(азидометил)-5-бром-1-этил-1H-пиразола (1,20 г, 5,21 ммоль) в MeCN (15 мл) добавляли CuI (1,12 г, 5,89 ммоль), ДИПЭА (760 мг, 5,89 ммоль), NBS (1,05 г, 5,89 ммоль) и этинилтриметилсилан (0,83 мл, 5,9 ммоль). Затем смесь три раза дегазировали N₂ и перемешивали при 25 °С в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали, а остаток обрабатывали ледяной водой и EtOAc. Органический слой отделяли, промывали солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (силикагель, 0→20 % MeOH в ДХМ) с получением 1-[(5-бром-1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил]-5-йод-4-(триметилсилил)-1H-1,2,3-триазола (320 мг, выход: 14 %) в виде желтого масла. ЖХ/МС (ИЭР) m/z: 454 [M+H]⁺.

Следующие промежуточные соединения синтезировали, используя аналогичный

экспериментальный протокол:



Синтез 3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-5-фторбензо[с][1,2]оксаборол-1(3Н)-ола



В раствор (5-фтор-2-йодофенил)метанола (10,0 г, 39,7 ммоль) в CHCl_3 (150 мл) добавляли диоксид марганца (3,4 г, 39,7 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 66°C в течение ночи. После охлаждения до к. т. реакционную смесь фильтровали, а фильтрат концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (0→30 % ЭА в ПЭ) с получением 5-фтор-2-йодбензальдегида (9,1 г, выход: 92 %) в виде бледно-желтого твердого вещества. ЖХ/МС ИЭР (m/z): 251 [M+H]⁺

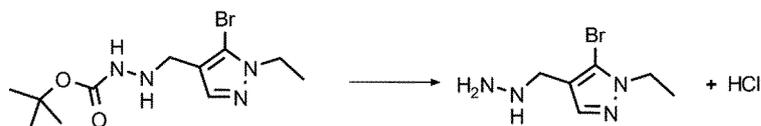
В атмосфере N_2 раствор метилтрифенилфосфония бромида (14,7 г, 41,1 ммоль) в сухом ТГФ (100 мл) охлаждали до -10°C и добавляли трет-бутоксид калия (4,60 г, 41,1 ммоль). Через 15 мин добавляли 5-фтор-2-йодбензальдегид (8,60 г, 34,2 ммоль), а реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 ч. Добавляли ледяную воду (150 мл) и экстрагировали смесь ЭА (3×50 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали в вакууме при 25°C . Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (0→20 % ЭА в ПЭ) с получением 2-этенил-4-фтор-1-йодбензола (10 г, выход: 118 %) в виде бесцветного масла, содержащего растворителя. ЖХ/МС (ИЭР) m/z: 249 [M+H]⁺.

В раствор 2-этинил-4-фтор-1-йодбензола (8,50 г, 34,3 ммоль) в t-BuOH (75 мл) и H₂O (25 мл) добавляли N-метилморфолин N-оксид (12,0 г, 51,4 ммоль, 50 % в воде) и K₂OsO₄·2H₂O (0,10 г, кат.). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 48 ч. Реакционную смесь гасили добавлением насыщ. водн. раствора Na₂S₂O₃. Смесь перемешивали при к. т. Еще в течение 4 ч. Смесь экстрагировали ЭА (50 мл × 3), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (0→100 % ЭА в ПЭ) с получением 1-(5-фтор-2-йодофенил)этан-1,2-диола (6,1 г, выход: 63 %) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС ИЭР (m/z): 283 [M+H]⁺

В раствор 1-(5-фтор-2-йодофенил)этан-1,2-диола (5,30 г, 18,8 ммоль) в ДМФ (50 мл) добавляли имидазол (2,60 г, 37,6 ммоль) и трет-бутилдиметилсилилхлорид (3,00 г, 19,7 ммоль). Смесь перемешивали при к. т. в течение ночи, разводили водой, а затем экстрагировали ЭА (30 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (0→50 % ЭА в ПЭ) с получением 2-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]-1-(5-фтор-2-йодофенил)этан-1-ола (6,4 г, выход: 86 %). ЖХ/МС ИЭР (m/z): 397 [M+H]⁺

В раствор 2-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]-1-(5-фтор-2-йодофенил)этан-1-ола (3,0 г, 7,6 ммоль) в ТГФ (40,0 мл) каплями добавляли i-PrMgCl (14,6 мл, 18,9 ммоль, 1,3 М) при 0 °С. Смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. В смесь каплями добавляли триметилборат (2,00 г, 18,9 ммоль) при 0 °С и продолжали перемешивание при к. т. в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили насыщ. водн. NH₄Cl и экстрагировали ЭА (3×30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (0→100 % ЭА в ПЭ) с получением 3-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]метил}-5-фтор-1,3-дигидро-2,1-бензоксаборол-1-ола (1,3 г, выход: 58 %) в виде бесцветного масла. ЖХ/МС ИЭР (m/z): 297 [M+H]⁺.

Синтез 5-бром-1-этил-4-(гидразинилметил)-1H-пиразол гидрохлорида

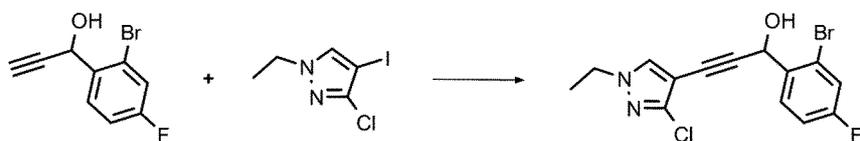


В раствор трет-бутил 2-((5-бром-1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил)гидразин-1-карбоксилата (3,5 г, 11 ммоль) в MeOH (15 мл) добавляли раствор HCl в диоксане (10 мл, 4 н.). Реакционную смесь перемешивали при 25 °С в течение 12 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении, а остаток растирали с ПЭ. Полученные твердые вещества собирали посредством фильтрации, промывали ПЭ и сушили в вакууме с получением 5-бром-1-этил-4-(гидразинилметил)-1H-пиразола гидрохлорида (2,5 г, 89 % выход) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС (ИЭР): $m/z = 219 [M+H]^+$.

Следующие промежуточные соединения синтезировали, используя аналогичный экспериментальный протокол:

5-бром-1-циклобутил-4-(гидразинилметил)-1H-пиразол гидрохлорид	
	m/z (ИЭР): 245 [M+H]
5-бром-3-хлор-1-этил-4-(гидразинеилметил)-1H-пиразол гидрохлорид	
	m/z (ИЭР): 253 [M+H]
1-(циклопропилметил)-4-(гидразинилметил)-1H-пиразол гидрохлорид	
	m/z (ИЭР): 167 [M+H]

Синтез 1-(2-бром-4-фторфенил)-3-(3-хлор-1-этил-1Н-пиразол-4-ил)проп-2-ин-1-ола

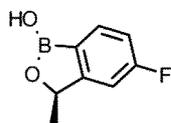


В смесь 1-(2-бром-4-фторфенил) проп-2-ин-1-ола (4,00 г, 17,5 ммоль) и 3-хлор-1-этил-4-йод-1Н-пиразола (4,90 г, 19,2 ммоль) в триэтиламине (40 мл) добавляли Pd(PPh₃)₂Cl₂ (1,2 г, 1,7 ммоль) и CuI (0,67 г, 3,5 ммоль). Реакционный раствор перемешивали при к. т. в течение 18 ч в атмосфере N₂. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, а остаток очищали посредством флэш-хроматографии (0→50 % EtOAc в ПЭ) с получением 1-(2-бром-4-фторфенил)-3-(3-хлор-1-этил-1Н-пиразол-4-ил) проп-2-ин-1-ола (3,3 г, 53 % выход) в виде желтого масла. ЖХ/МС ИЭР (m/z): 357 [M+H]⁺.

Следующие промежуточные соединения синтезировали, используя аналогичный экспериментальный протокол:

1-(2-бром-4-фторфенил)-3-(1-(циклопропилметил)-3-метил-1Н-пиразол-4-ил)проп-2-ин-1-ол	
	m/z (ИЭР): 363 [M+H]
1-(2-бром-4-фторфенил)-3-[1-(циклопропилметил)-1Н-пиразол-4-ил]проп-2-ин-1-ол	
	m/z (ИЭР): 349 [M+H]

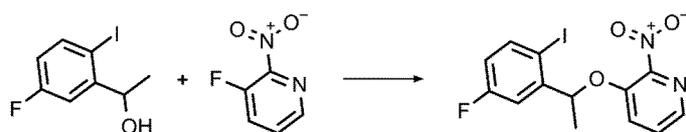
Синтез (R)-5-фтор-3-метилбензо[с][1,2]оксаборол-1(3H)-ола



В раствор (1R)-1-(5-фтор-2-йодфенил)этилбензоата (300 мг, 0,81 ммоль) в метаноле (8 мл) добавляли раствор NaOH (32 мг, 0,81 ммоль) в воде (8 мл). Смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. Реакционную смесь вливали в воду, а затем экстрагировали EtOAc (50 мл×2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, 1→5 % этилацетат в петролейном эфире) с получением (1R)-1-(5-фтор-2-йодфенил)этан-1-ола (150 мг, 70 %) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС (ИЭР): m/z = 267 [M+H]⁺.

Комплекс изопропилмагния хлорид – лития хлорид, 1,3 М раствор в ТГФ (72,3 мл, 94,0 ммоль) каплями добавляли в смесь (1R)-1-(5-фтор-2-йодфенил)этан-1-ола (10,00 г, 37,59 ммоль) в ТГФ (120 мл) при -40 °С в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при -40 °С в атмосфере N₂ в течение 1 ч, затем нагревали до -10 °С еще в течение 0,5 ч перед тем, как каплями добавляли триметилборат (10,67 мл, 93,97 ммоль) в течение 10 мин при -10 °С. После перемешивания при к. т. в течение ночи в атмосфере N₂, Реакционную смесь вливали в насыщ. раствор NH₄Cl (100 мл), а затем экстрагировали EtOAc (50 мл×2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, 1→10 % EtOAc в ПЭ) с получением (R)-5-фтор-3-метилбензо[с][1,2] оксаборол-1(3H)-ола (4,0 г, 64 %) в виде бесцветного масла. ЖХ/МС (ИЭР): m/z = 167 [M+H]⁺.

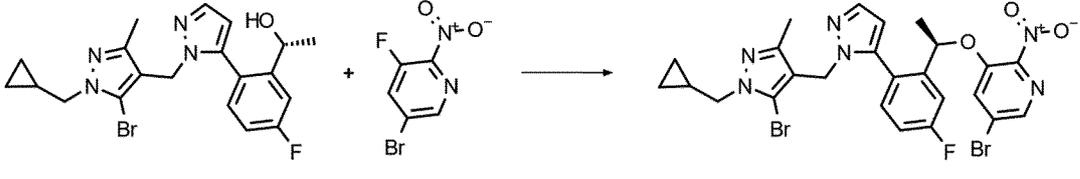
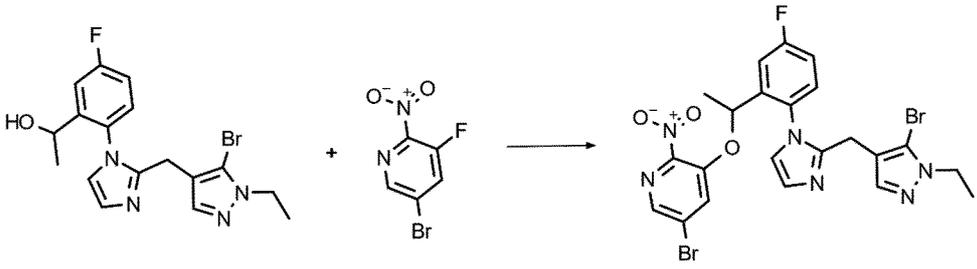
Синтез 3-(1-(5-фтор-2-йодфенил)этокси)-2-нитропиридина

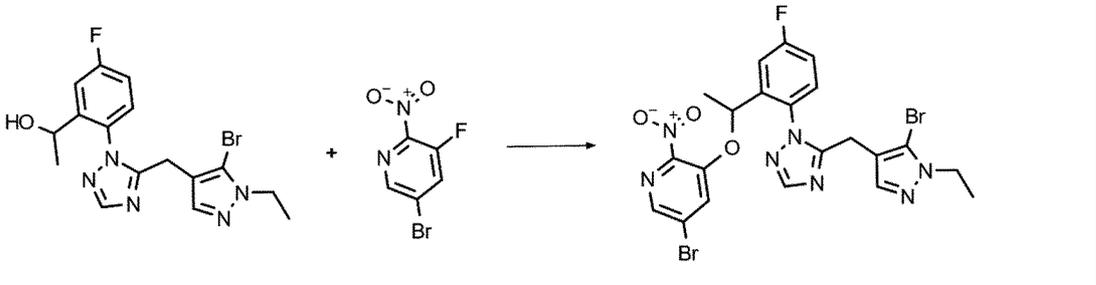
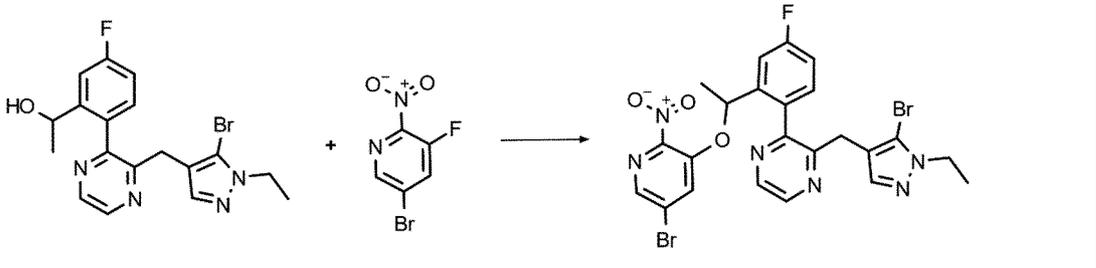
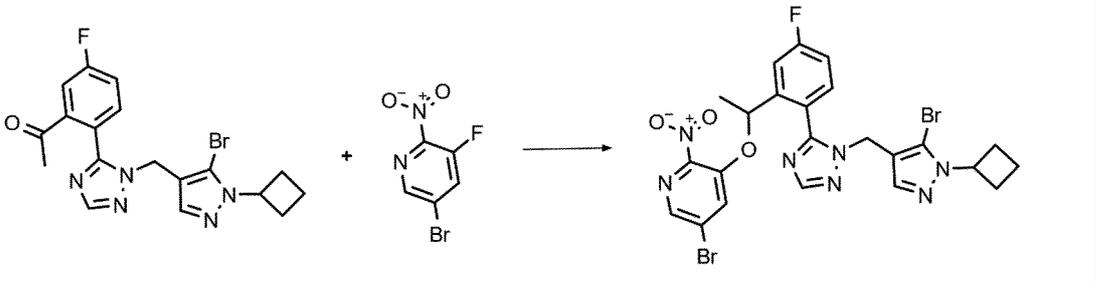
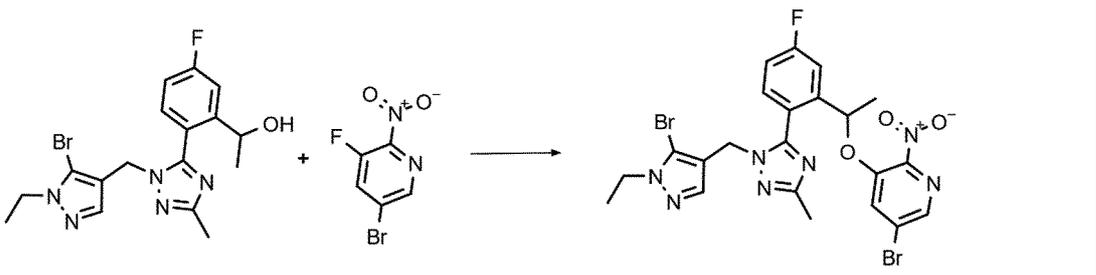


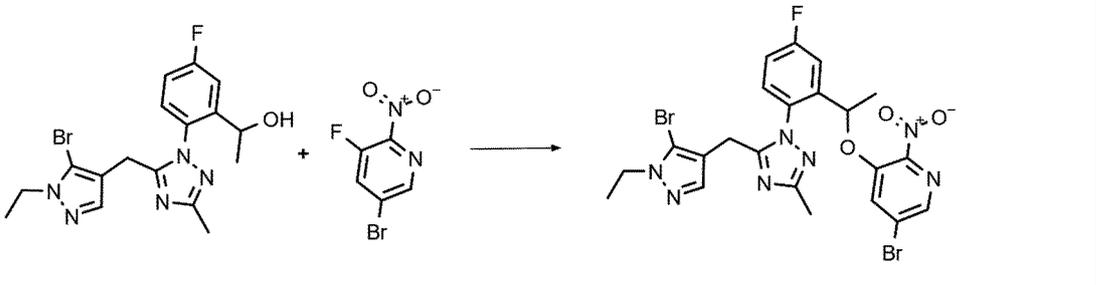
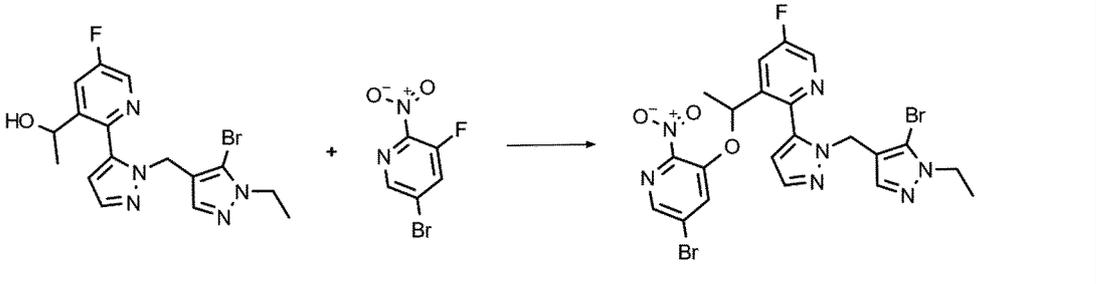
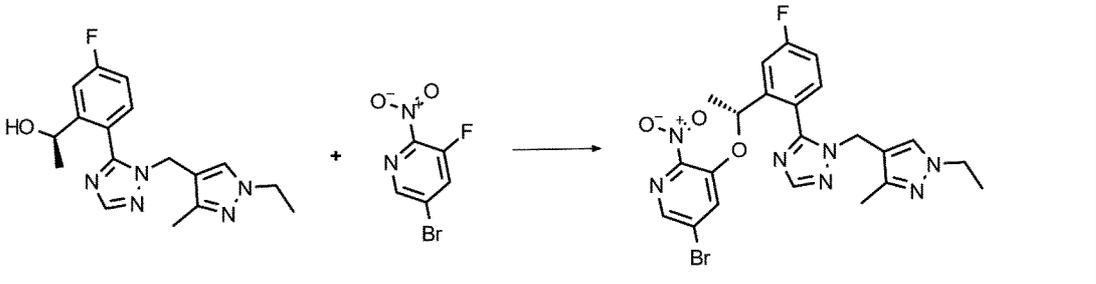
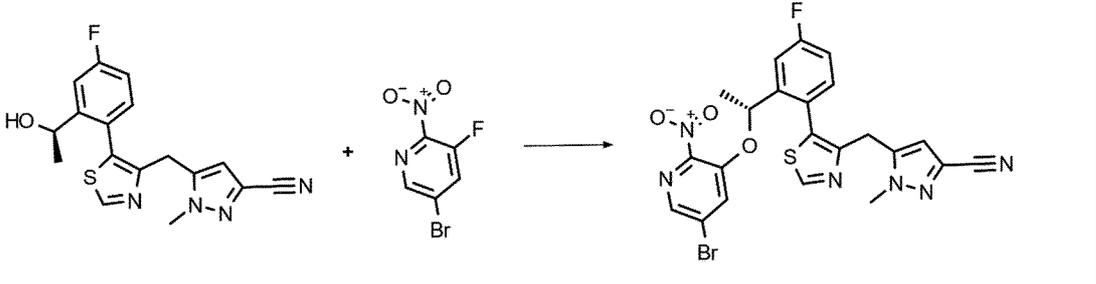
В раствор 1-(5-фтор-2-йодфенил)этан-1-ола (9,20 г, 34,6 ммоль) в ТГФ (180 мл) при 0 °С частями добавляли NaN (1,38 г, 34,6 ммоль, 60 % в минеральном масле) в течение 10 мин.

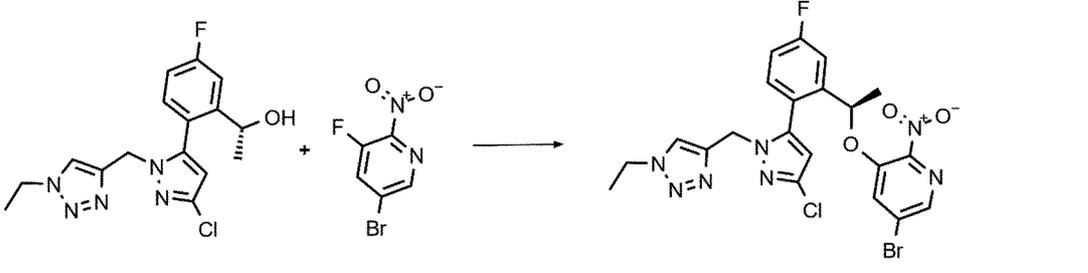
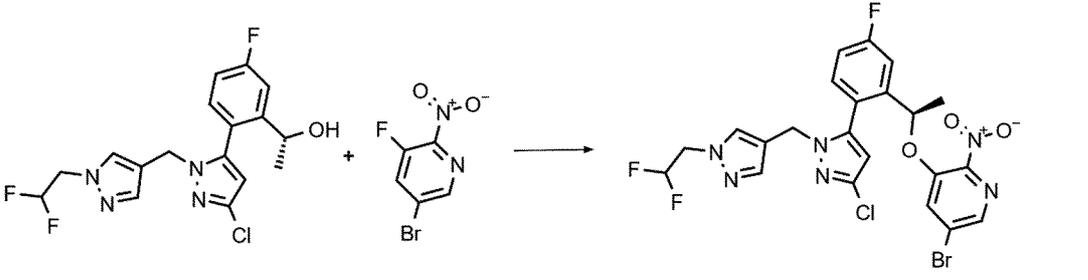
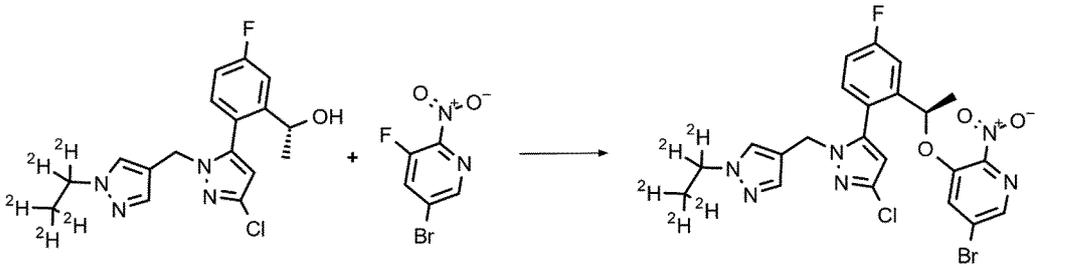
После добавления смесь перемешивали при 0 °С в течение 15 мин, а затем каплями добавляли раствор 3-фтор-2-нитропиридина (4,91 г, 34,6 ммоль) в ТГФ (20 мл). Ледяную баню удаляли и перемешивали смесь при к. т. в течение 3 ч. Реакционную смесь разделяли между ДХМ (200 мл) и водой (200 мл). Органический слой отделяли, промывали солевым раствором и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (0→30 % EtOAc в ПЭ) с получением 3-(1-(5-фтор-2-йодофенил)этокси)-2-нитропиридина (5,3 г, выход: 39 %) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС ИЭР (m/z): 389 [M+H]⁺

Следующие промежуточные соединения синтезировали, используя аналогичный экспериментальный протокол:

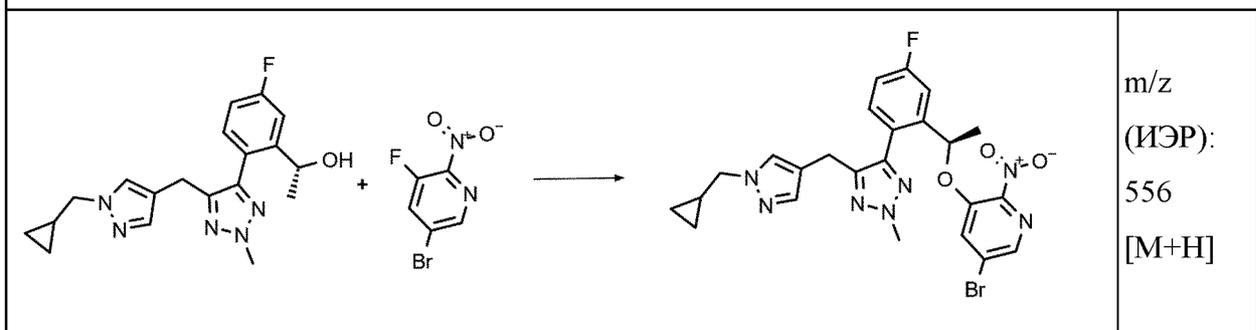
(R)-5-бром-3-(1-(2-(1-((5-бром-1-(циклопропилметил)-3-метил-1H-пиразол-4-ил)метил)-1H-пиразол-5-ил)-5-фторфенил)этокси)-2-нитропиридин	
	m/z (ИЭР): 633 [M+H]
5-бром-3-[1-(2-{2-[(5-бром-1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил]-1H-имидазол-1-ил}-5-фторфенил)этокси]-2-нитропиридин	
	m/z (ИЭР): 593 [M+H]

<p>5-бром-3-[1-(2-{5-[(5-бром-1-этил-1Н-пиразол-4-ил)метил]-1Н-1,2,4-триазол-1-ил}-5-фторфенил)этокси]-2-нитропиридин</p>	<p>m/z (ИЭР): 594 [M+H]</p>
	<p>m/z (ИЭР): 594 [M+H]</p>
<p>2-((5-бром-1-этил-1Н-пиразол-4-ил)метил)-3-(2-(1-((5-бром-2-нитропиридин-3-ил)окси)этил)-4-фторфенил)пиазин</p>	<p>m/z (ИЭР): 605 [M+H]</p>
	<p>m/z (ИЭР): 605 [M+H]</p>
<p>5-бром-3-(1-(2-(1-((5-бром-1-циклобутил-1Н-пиразол-4-ил)метил)-1Н-1,2,4-триазол-5-ил)-5-фторфенил)этокси)-2-нитропиридин</p>	<p>m/z (ИЭР): 620 [M+H]</p>
	<p>m/z (ИЭР): 620 [M+H]</p>
<p>5-бром-3-(1-(2-(1-((5-бром-1-этил-1Н-пиразол-4-ил)метил)-3-метил-1Н-1,2,4-триазол-5-ил)-5-фторфенил)этокси)-2-нитропиридин</p>	<p>m/z (ИЭР): 608 [M+H]</p>
	<p>m/z (ИЭР): 608 [M+H]</p>

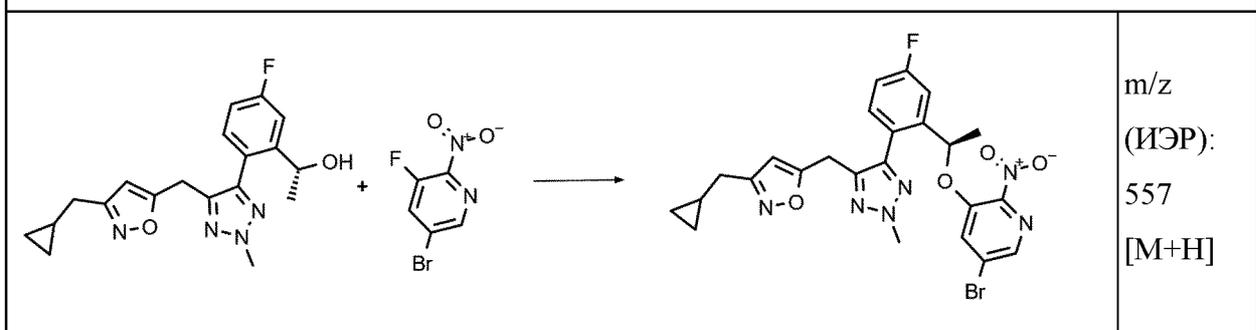
<p>5-бром-3-(1-(2-(5-((5-бром-1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил)-3-метил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-5-фторфенил)этокси)-2-нитропиридин</p>	<p>m/z (ИЭР): 608 [M+H]</p>
	<p>m/z (ИЭР): 608 [M+H]</p>
<p>5-бром-3-(1-(2-(1-((5-бром-1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил)-1H-пиразол-5-ил)-5-фторпиридин-3-ил)этокси)-2-нитропиридин</p>	<p>m/z (ИЭР): 594 [M+H]</p>
	<p>m/z (ИЭР): 594 [M+H]</p>
<p>5-бром-3-[(1R)-1-(2-{1-[(1-этил-3-метил-1H-пиразол-4-ил)метил]-1H-1,2,4-триазол-5-ил}-5-фторфенил)этокси]-2-нитропиридин</p>	<p>m/z (ИЭР): 530 [M+H]</p>
	<p>m/z (ИЭР): 530 [M+H]</p>
<p>(R)-5-((5-(2-(1-((5-бром-2-нитропиридин-3-ил)окси)этил)-4-фторфенил)тиазол-4-ил)метил)-1-метил-1H-пиразол-3-карбонитрил</p>	<p>m/z (ИЭР): 543 [M+H]</p>
	<p>m/z (ИЭР): 543 [M+H]</p>

<p>(R)-5-бром-3-(1-(2-(3-хлор-1-((1-этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-метил)-1H-пиразол-5-ил)-5-фторфенил)этокси)-2-нитропиридин</p>	<p>m/z (ИЭР): 550 [M+H]</p>
	<p>m/z (ИЭР): 550 [M+H]</p>
<p>5-бром-3-[(1R)-1-[2-(3-хлор-1-{[1-(2,2-дифторэтил)-1H-пиразол-4-ил]метил}-1H-пиразол-5-ил)-5-фторфенил]этокси]-2-нитропиридин</p>	<p>m/z (ИЭР): 585 [M+H]</p>
	<p>m/z (ИЭР): 585 [M+H]</p>
<p>(R)-5-бром-3-(1-(2-(3-хлор-1-((1-(этил-d5)-1H-пиразол-4-ил)метил)-1H-пиразол-5-ил)-5-фторфенил)этокси)-2-нитропиридин</p>	<p>m/z (ИЭР): 554 [M+H]</p>
	<p>m/z (ИЭР): 554 [M+H]</p>

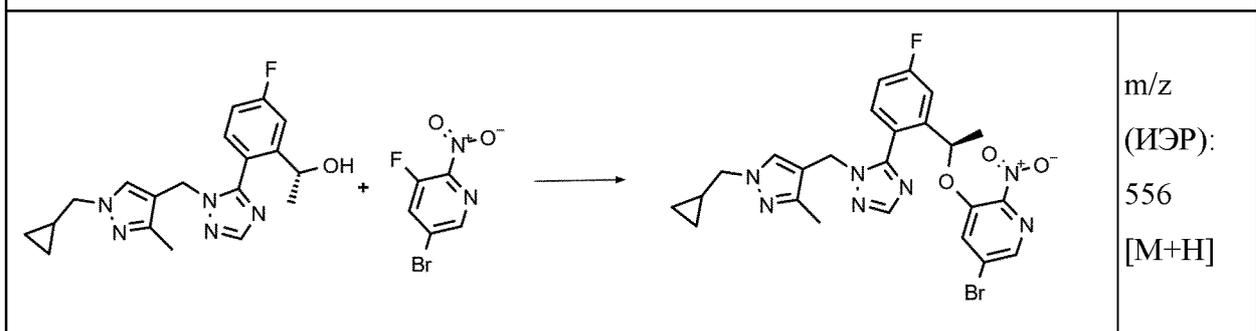
(R)-5-бром-3-(1-(2-(5-((1-(циклопропилметил)-1H-пиразол-4-ил)метил)-2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)-5-фторфенил)этокси)-2-нитропиридин



(R)-5-((5-(2-(1-((5-бром-2-нитропиридин-3-ил)окси)этил)-4-фторфенил)-2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-3-(циклопропилметил)изоксазол

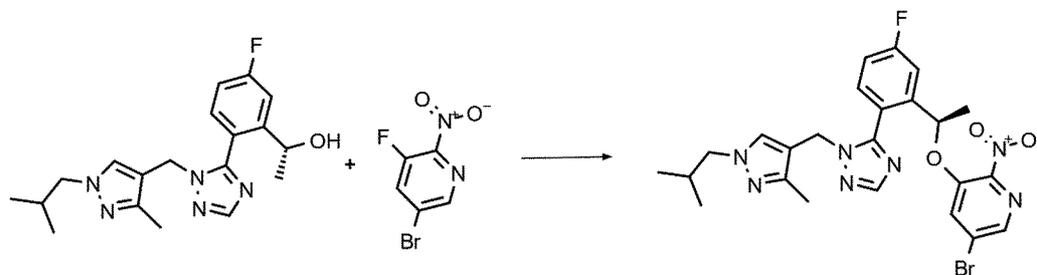


(R)-5-бром-3-(1-(2-(1-((1-(циклопропилметил)-3-метил-1H-пиразол-4-ил)метил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-5-фторфенил)этокси)-2-нитропиридин



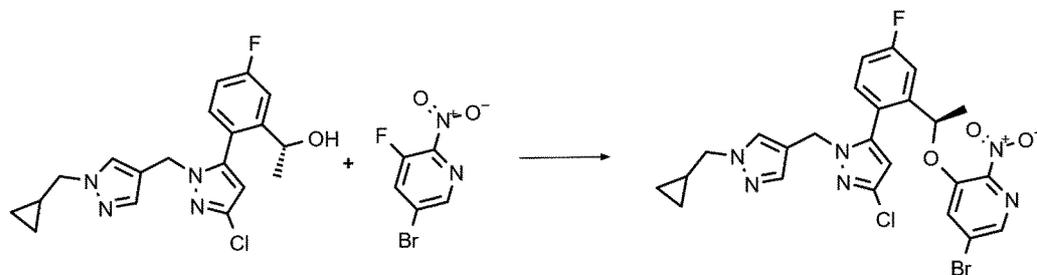
<p>(R)-5-((5-(2-(1-((5-бром-2-нитропиридин-3-ил)окси)этил)-4-фторфенил)-2-метилтиазол-4-ил)метил)-1-метил-1H-пиразол-3-карбонитрил</p>	
	<p>m/z (ИЭР): 557 [M+H]</p>
<p>(R)-5-бром-3-(1-(2-(1-((1-(циклопропилметил)-1H-пиразол-4-ил)метил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-5-фторфенил)этокси)-2-нитропиридин</p>	
	<p>m/z (ИЭР): 542 [M+H]</p>
<p>(R)-2-(2-(1-((5-бром-2-нитропиридин-3-ил)окси)этил)-4-фторфенил)-3-((1-(циклопропилметил)-3-метил-1H-пиразол-4-ил)метил)пирозин</p>	
	<p>m/z (ИЭР): 567 [M+H]</p>

(R)-5-бром-3-(1-(5-фтор-2-(1-((1-изобутил-3-метил-1H-пиразол-4-ил)метил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)фенил)этоксид)-2-нитропиридин



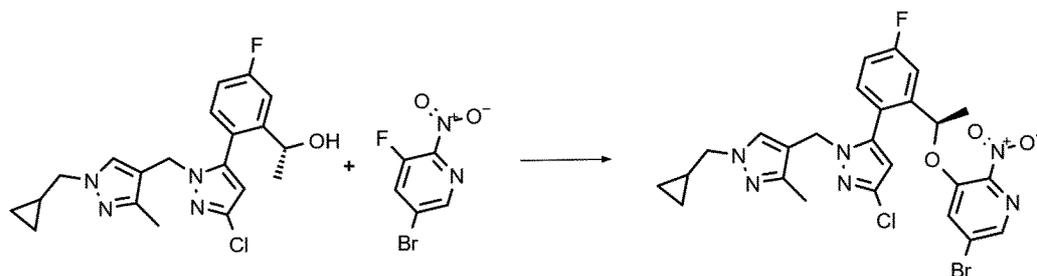
m/z
(ИЭР):
558
[M+H]

(R)-5-бром-3-(1-(2-(3-хлор-1-((1-(циклопропилметил)-1H-пиразол-4-ил)метил)-1H-пиразол-5-ил)-5-фторфенил)этоксид)-2-нитропиридин

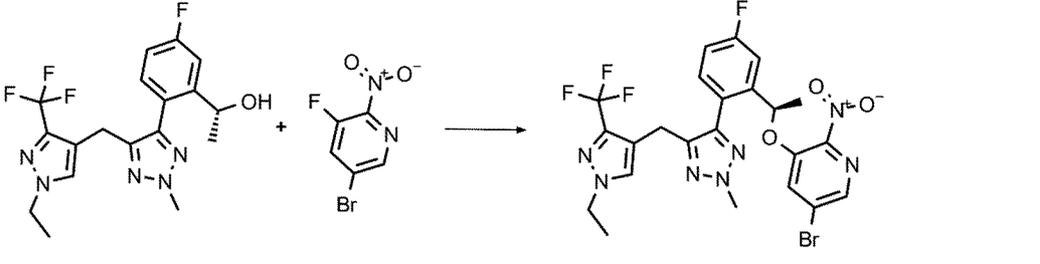
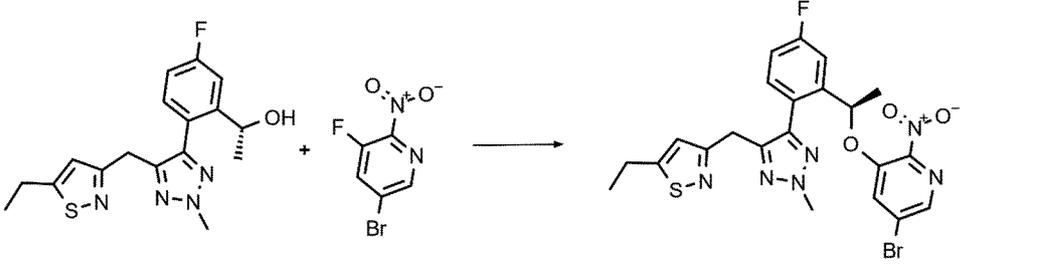
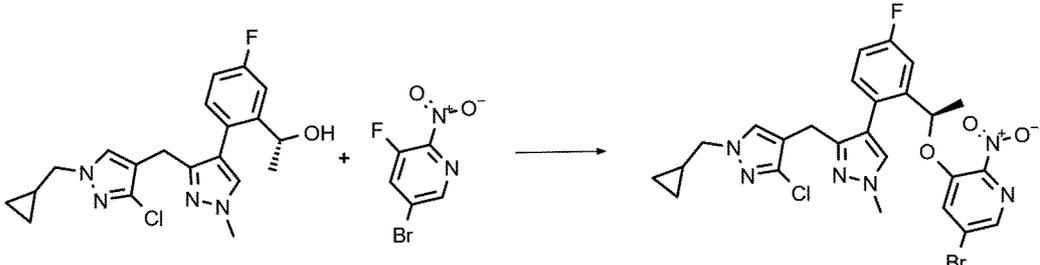
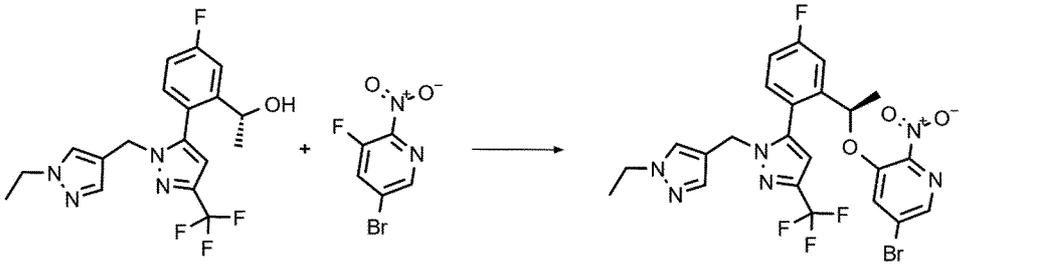


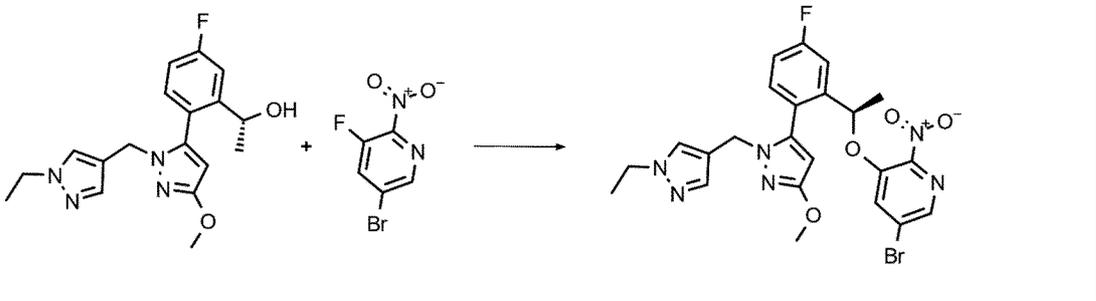
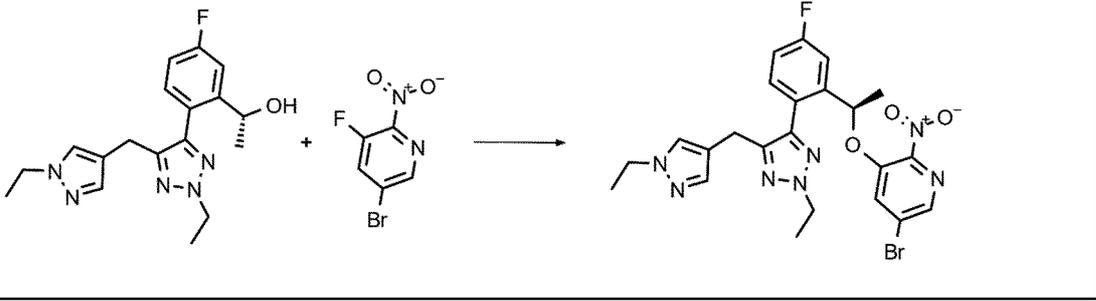
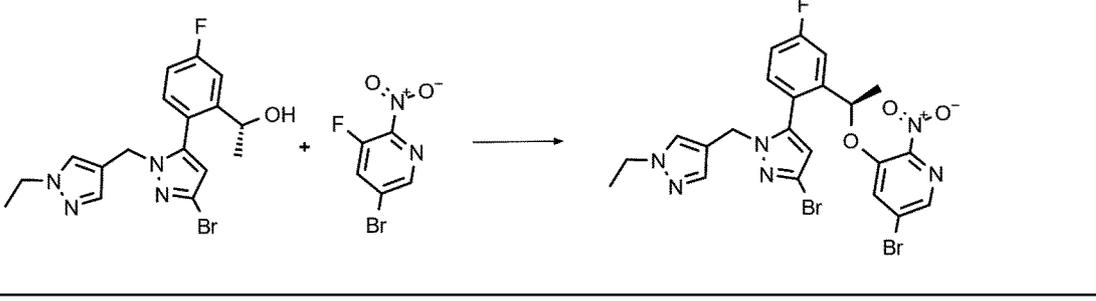
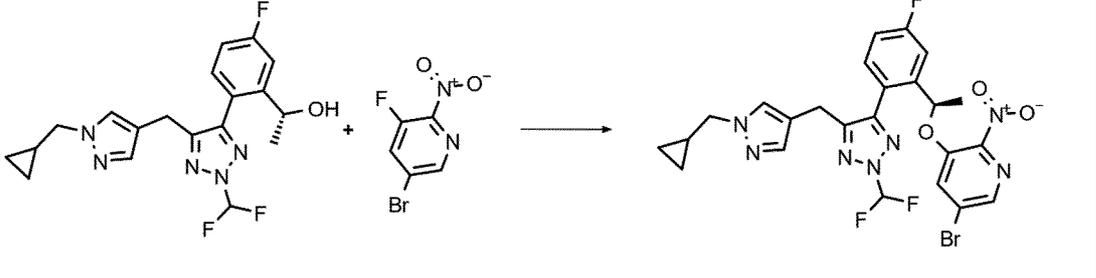
m/z
(ИЭР):
575
[M+H]

(R)-5-бром-3-(1-(2-(3-хлор-1-((1-(циклопропилметил)-3-метил-1H-пиразол-4-ил)метил)-1H-пиразол-5-ил)-5-фторфенил)этоксид)-2-нитропиридин

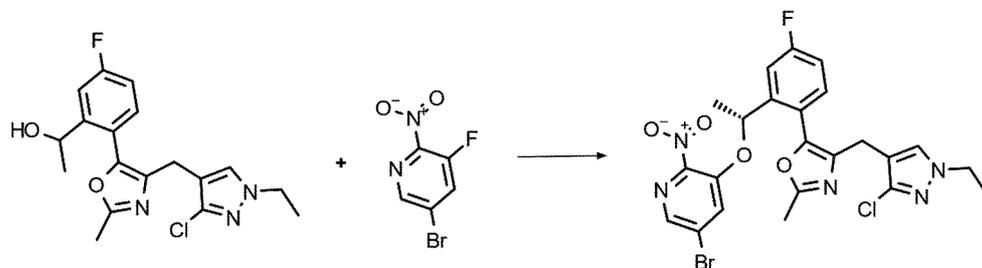


m/z
(ИЭР):
589
[M+H]

<p>(R)-5-бром-3-(1-(2-(5-((1-этил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-4-ил)метил)-2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)-5-фторфенил)этокси)-2-нитропиридин</p>	<p>m/z (ИЭР): 598 [M+H]</p>
	<p>m/z (ИЭР): 598 [M+H]</p>
<p>(R)-3-((5-(2-(1-((5-бром-2-нитропиридин-3-ил)окси)этил)-4-фторфенил)-2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-5-этилизотиазол</p>	<p>m/z (ИЭР): 547 [M+H]</p>
	<p>m/z (ИЭР): 547 [M+H]</p>
<p>5-бром-3-[(1R)-1-[2-(3-{[3-хлор-1-(циклопропилметил)-1H-пиразол-4-ил]метил}-1-метил-1H-пиразол-4-ил)-5-фторфенил]этокси]-2-нитропиридин</p>	<p>m/z (ИЭР): 589 [M+H]</p>
	<p>m/z (ИЭР): 589 [M+H]</p>
<p>5-бром-3-[(1R)-1-(2-{1-[(1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил]-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-ил}-5-фторфенил)этокси]-2-нитропиридин</p>	<p>m/z (ИЭР): 583 [M+H]</p>
	<p>m/z (ИЭР): 583 [M+H]</p>

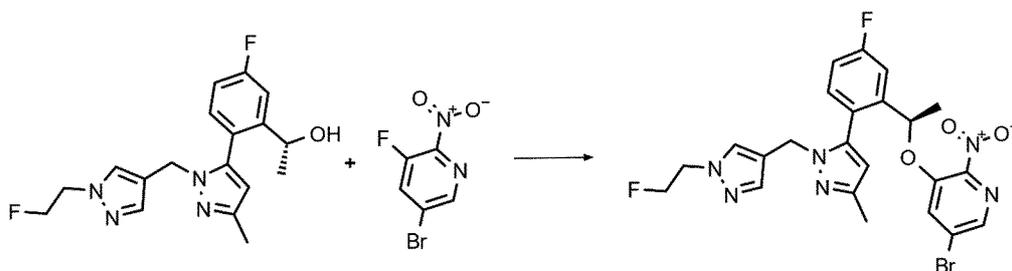
<p>(R)-5-бром-3-(1-(2-(1-((1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил)-3-метокси-1H-пиразол-5-ил)-5-фторфенил)этокси)-2-нитропиридин</p>	
	<p>m/z (ИЭР): 545 [M+H]</p>
<p>5-бром-3-[(1R)-1-(2-{2-этил-5-[(1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил]-2H-1,2,3-триазол-4-ил}-5-фторфенил)этокси]-2-нитропиридин</p>	
	<p>m/z (ИЭР): 544 [M+H]</p>
<p>5-бром-3-[(1R)-1-(2-{3-бром-1-[(1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил]-1H-пиразол-5-ил}-5-фторфенил)этокси]-2-нитропиридин</p>	
	<p>m/z (ИЭР): 593 [M+H]</p>
<p>(R)-5-бром-3-(1-(2-(5-((1-(циклопропилметил)-1H-пиразол-4-ил)метил)-2-(дифторметил)-2H-1,2,3-триазол-4-ил)-5-фторфенил)этокси)-2-нитропиридин</p>	
	<p>m/z (ИЭР): 592 [M+H]</p>

(R)-5-(2-(1-((5-бром-2-нитропиридин-3-ил)окси)этил)-4-фторфенил)-4-((3-хлор-1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил)-2-метилоксазол



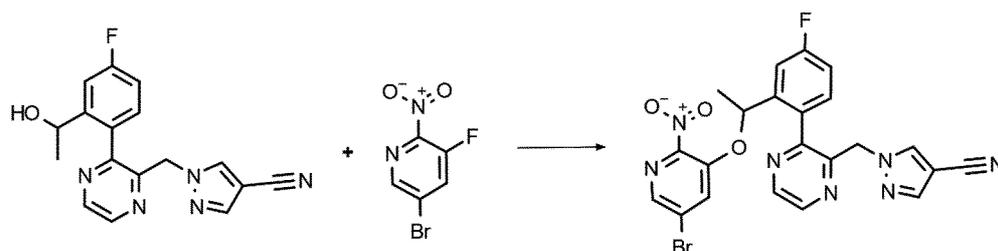
m/z
(ИЭР):
564
[M+H]

(R)-5-бром-3-(1-(5-фтор-2-(1-((1-(2-фторэтил)-1H-пиразол-4-ил)метил)-3-метил-1H-пиразол-5-ил)фенил)этокси)-2-нитропиридин



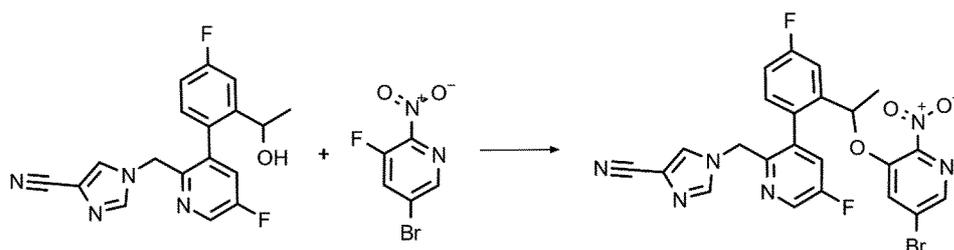
m/z
(ИЭР):
547
[M+H]

1-((3-(2-(1-((5-бром-2-нитропиридин-3-ил)окси)этил)-4-фторфенил)пиразин-2-ил)метил)-1H-пиразол-4-карбонитрил



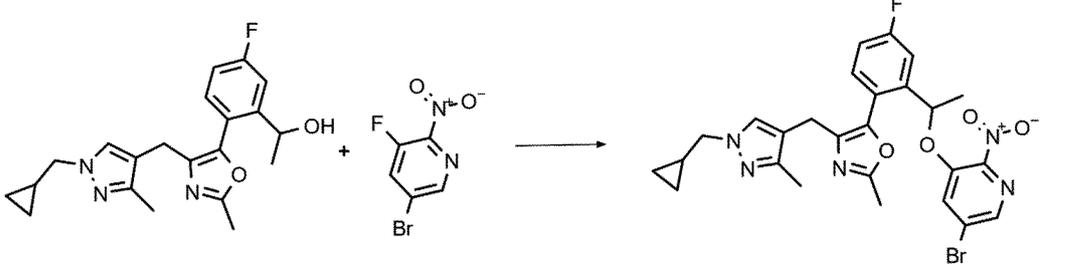
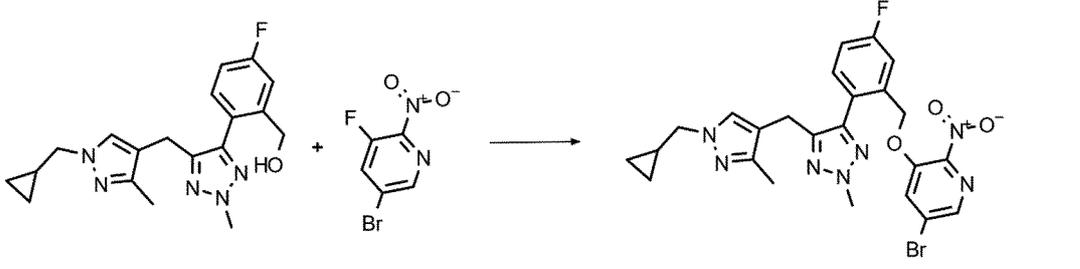
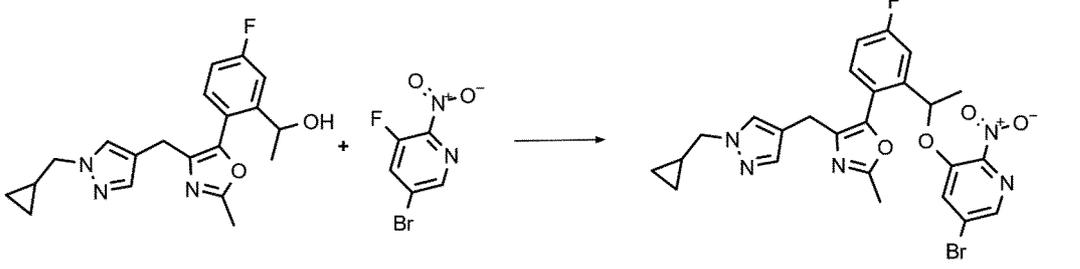
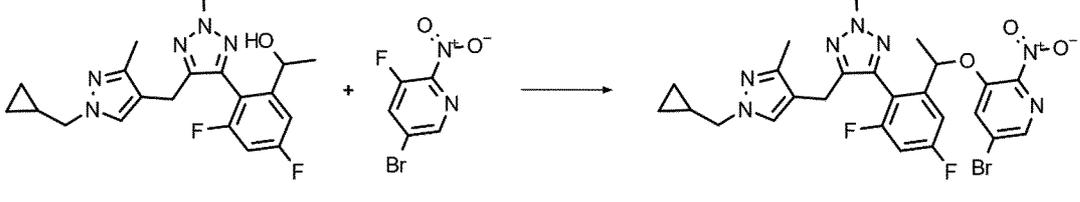
m/z
(ИЭР):
524
[M+H]

1-((3-(2-(1-((5-бром-2-нитропиридин-3-ил)окси)этил)-4-фторфенил)-5-фторпиридин-2-ил)метил)-1H-имидазол-4-карбонитрил

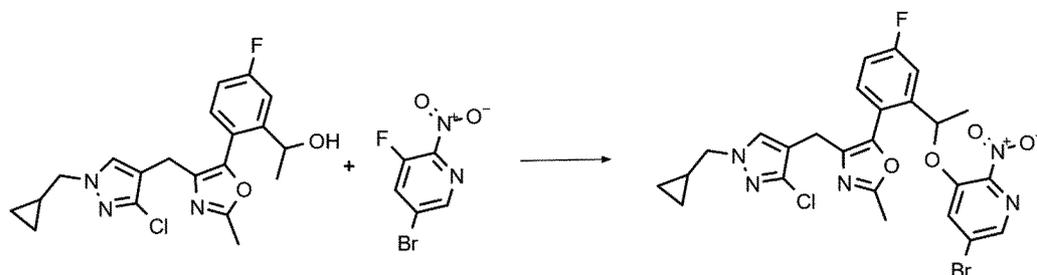


m/z
(ИЭР):
541
[M+H]

<p>(R)-(4-(2-(1-((5-бром-2-нитропиридин-3-ил)окси)этил)-4-фторфенил)-1,2,5-тиадиазол-3-ил)(1-этил-1H-пиразол-4-ил)метанон</p>	
	<p>m/z (ИЭР): 547 [M+H]</p>
<p>5-((5-(2-(1-((5-бром-2-нитропиридин-3-ил)окси)этил)-4-фторфенил)-1H-тетразол-1-ил)метил)-3-этилизоксазол</p>	
	<p>m/z (ИЭР): 518 [M+H]</p>
<p>5-бром-3-(1-(2-(1-((1-(циклопропилметил)-1H-пиразол-4-ил)метил)-3-метил-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-5-фторфенил)этокси)-2-нитропиридин</p>	
	<p>m/z (ИЭР): 556 [M+H]</p>

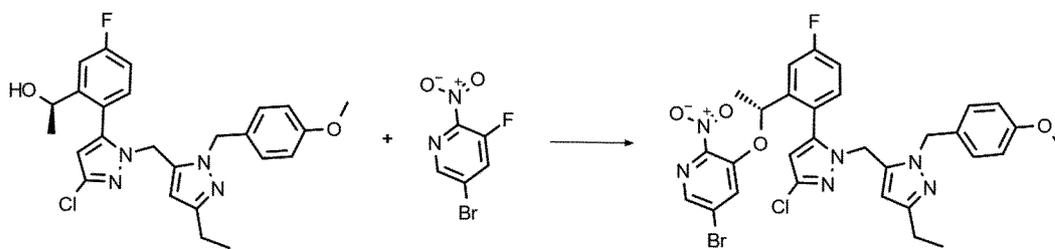
<p>5-(2-(1-((5-бром-2-нитропиридин-3-ил)окси)этил)-4-фторфенил)-4-((1-(циклопропилметил)-3-метил-1H-пиразол-4-ил)метил)-2-метилоксазол</p>	<p>m/z (ИЭР): 570 [M+H]</p>
	<p>m/z (ИЭР): 570 [M+H]</p>
<p>5-бром-3-((2-(5-((1-(циклопропилметил)-3-метил-1H-пиразол-4-ил)метил)-2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)-5-фторбензил)окси)-2-нитропиридин</p>	<p>m/z (ИЭР): 556 [M+H]</p>
	<p>m/z (ИЭР): 556 [M+H]</p>
<p>5-(2-(1-((5-бром-2-нитропиридин-3-ил)окси)этил)-4-фторфенил)-4-((1-(циклопропилметил)-1H-пиразол-4-ил)метил)-2-метилоксазол</p>	<p>m/z (ИЭР): 556 [M+H]</p>
	<p>m/z (ИЭР): 556 [M+H]</p>
<p>5-бром-3-(1-(2-(5-((1-(циклопропилметил)-3-метил-1H-пиразол-4-ил)метил)-2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)-3,5-дифторфенил)этокси)-2-нитропиридин</p>	<p>m/z (ИЭР): 588 [M+H]</p>
	<p>m/z (ИЭР): 588 [M+H]</p>

5-бром-3-{1-[2-(4-{[3-хлор-1-(циклопропилметил)-1H-пиразол-4-ил]метил}-2-метил-1,3-оксазол-5-ил)-5-фторфенил]этокси}-2-нитропиридин



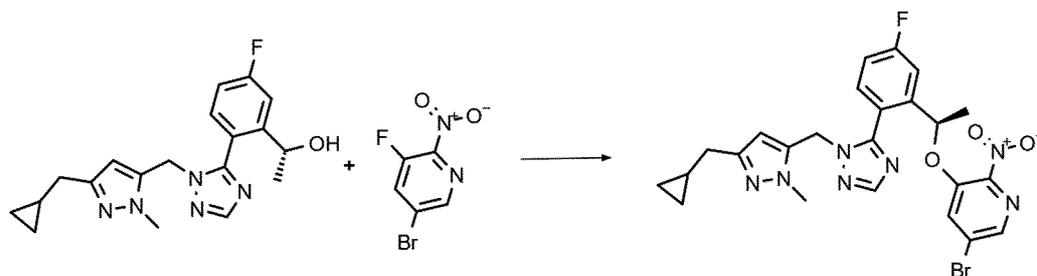
m/z
(ИЭР):
590
[M+H]

(R)-5-бром-3-(1-(2-(3-хлор-1-((3-этил-1-(4-метоксибензил)-1H-пиразол-5-ил)метил)-1H-пиразол-5-ил)-5-фторфенил)этокси)-2-нитропиридин



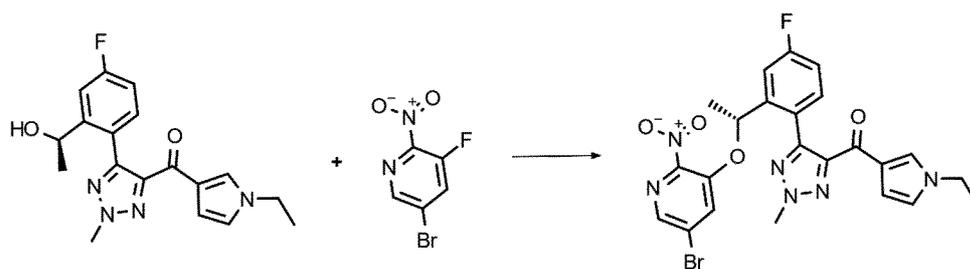
m/z
(ИЭР):
669
[M+H]

(R)-5-бром-3-(1-(2-(1-((3-(циклопропилметил)-1-метил-1H-пиразол-5-ил)метил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-5-фторфенил)этокси)-2-нитропиридин



m/z
(ИЭР):
556
[M+H]

(R)-(5-(2-(1-((5-бром-2-нитропиридин-3-ил)окси)этил)-4-фторфенил)-2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)(1-этил-1H-пиррол-3-ил)метанон



m/z
(ИЭР):
543
[M+H]

Синтез 1-[(5-бром-1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил]-5-йод-1H-1,2,3-триазола

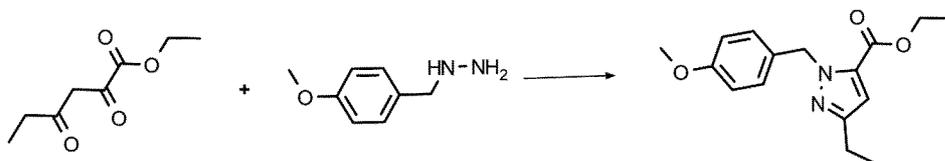


В раствор 1-[(5-бром-1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил]-5-йод-4-(триметилсилил)-1H-1,2,3-триазола (400 мг, 0,88 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли K_2CO_3 (365 мг, 2,64 ммоль). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 16 ч, а затем концентрировали досуха. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (силикагель, 0→10 % MeOH в ДХМ) с получением продукта 1-[(5-бром-1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил]-5-йод-1H-1,2,3-триазола (280 мг, выход: 83 %) в виде желтого твердого вещества. ЖХ/МС (ИЭР) m/z : 382 $[M+H]^+$.

Следующие промежуточные соединения синтезировали, используя аналогичный экспериментальный протокол:

1-[(5-бром-1-циклобутил-1H-пиразол-4-ил)метил]-5-йод-1H-1,2,3-триазол	
	m/z (ИЭР): 408 $[M+H]$

Синтез этил 3-этил-1-(4-метоксифенил)-1H-пиразол-5-карбоксилата



В перемешиваемый раствор этил 2,4-диоксогексаноата (4,10 г, 23,8 ммоль) в AcOH (33 мл) добавляли KOAc (5,83 г, 59,5 ммоль) и [(4-метоксифенил)метил]гидразина гидрохлорид (4,49 г, 23,8 ммоль) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 ч, а затем реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, остаток разводили EtOAc (50 мл), промывали насыщ. $NaHCO_3$ (50 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и выпаривали досуха. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (10→25 % EtOAc в ПЭ) с получением этил 3-этил-1-(4-метоксифенил)метил]-1H-пиразол-5-карбоксилата (3,8 г,

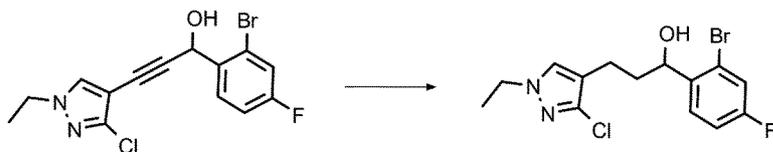
55 %) в виде желтого масла. ЖХ/МС (ИЭР) (m/z): 289 [M+H]⁺.

Синтез трет-бутил 2-((5-бром-1-циклобутил-1H-пиразол-4-ил)метил)гидразинкарбоксилата



В раствор (E)-трет-бутил 2-((5-бром-1-циклобутил-1H-пиразол-4-ил)метилен)гидразинкарбоксилата (3,14 г, 9,15 ммоль) в MeOH (20 мл) добавляли уксусную кислоту (20,0 мл, 349 ммоль) с последующим добавлением NaBH₃CN (1,15 г, 18,3 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. После концентрации остаток разводили ДХМ, промывали насыщ. NaHCO₃ и соевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (силикагель, 0→100 % ЭА в ПЭ) с получением трет-бутил 2-((5-бром-1-циклобутил-1H-пиразол-4-ил)метил)гидразинкарбоксилата (2,65 г, 84 %) в виде бесцветного масла. ЖХ/МС ИЭР (m/z): 345 [M+H]⁺.

Синтез 1-(2-бром-4-фторфенил)-3-(3-хлор-1-этил-1H-пиразол-4-ил)пропан-1-ола



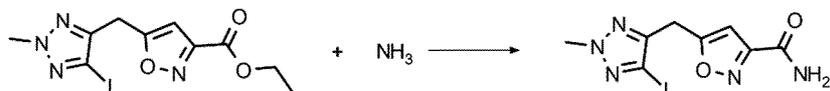
В перемешиваемый раствор 1-(2-бром-4-фторфенил)-3-(3-хлор-1-этил-1H-пиразол-4-ил)проп-2-ин-1-ола (3,3 г, 9,2 ммоль) в EtOAc (30 мл) добавляли PtO₂ (0,6 г, 0,4 ммоль). Реакционный раствор перемешивали при к. т. в течение 48 ч в атмосфере H₂. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали с получением 1-(2-бром-4-фторфенил)-3-(3-хлор-1-этил-1H-пиразол-4-ил)пропан-1-ола (3,2 г, 97 % выход) в виде желтого масла. ЖХ/МС ИЭР (m/z): 361 [M+H]⁺.

Следующие промежуточные соединения синтезировали, используя аналогичный

экспериментальный протокол:

1-(2-бром-4-фторфенил)-3-(1-(циклопропилметил)-3-метил-1Н-пиразол-4-ил)пропан-1-ол	
	m/z (ИЭР): 367 [M+H]
1-(2-бром-4-фторфенил)-3-[1-(циклопропилметил)-1Н-пиразол-4-ил]пропан-1-ол	
	m/z (ИЭР): 353 [M+H]

Синтез 5-((5-йод-2-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)изоксазол-3-карбоксиамида



В раствор этил 5-[(5-йод-2-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил]-1,2-оксазол-3-карбоксилата (380 мг, 1,05 ммоль) в MeOH (0,5 мл) добавляли NH₃ (5 мл, 25 ммоль, 5 н. в метаноле) при 25 °С. Полученную смесь перемешивали в течение 3 ч при 60 °С. Реакционную смесь гасили ледяной водой, а затем разводили EtOAc. Органический слой отделяли, промывали насыщ. водн. раствором NH₄Cl и соевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали до сухости. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (силикагель, 0→40 % EtOAc в ПЭ) с получением 5-((5-йод-2-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)изоксазол-3-карбоксиамида (330 мг, 94 %) в виде желтого твердого вещества. ЖХ/МС ИЭР (m/z): 334 [M+H]⁺.

Синтез 3-[(1R)-1-(5-фтор-2-йодфенил)этокси]пиридин-2-амина

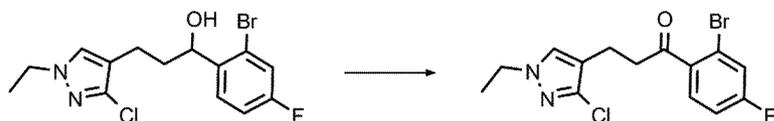


Смесь (R)-3-(1-(5-фтор-2-йодфенил)этокси)-2-нитропиридина (15,5 г, 40,0 ммоль), порошка железа (22,4 г, 400 ммоль) и NH₄Cl (21,6 г, 400 ммоль) в соразтворителе EtOH (550 мл) и H₂O (110 мл) перемешивали при 80 °С в течение 1 ч. После охлаждения до к. т. смесь фильтровали, фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток разводили ДХМ (500 мл), затем промывали водой и соевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (50 % EtOAc в ПЭ) с получением 3-[(1R)-1-(5-фтор-2-йодфенил)этокси]пиридин-2-амина в виде белого твердого вещества (10,5 г, выход: 73 %). ЖХ/МС ИЭР (m/z): 359 [M+H]⁺.

Следующие промежуточные соединения синтезировали, используя аналогичный экспериментальный протокол:

3-(1-(5-фтор-2-йодфенил)этокси)пиридин-2-амин	
	m/z (ИЭР): 359 [M+H]

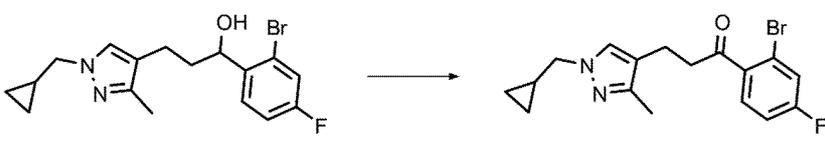
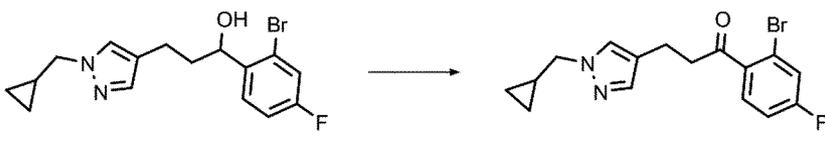
Синтез 1-(2-бром-4-фторфенил)-3-(3-хлор-1-этил-1H-пиразол-4-ил)пропан-1-она



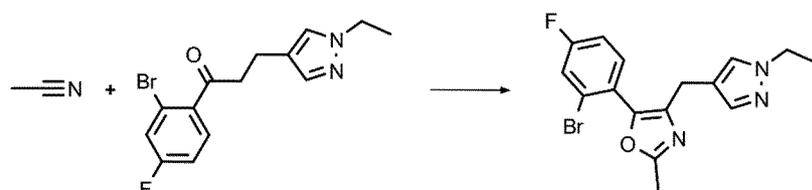
В перемешиваемый раствор 1-(2-бром-4-фторфенил)-3-(3-хлор-1-этил-1H-пиразол-4-ил)пропан-1-ола (3,3 г, 9,0 ммоль) в ДХМ (50 мл) добавляли ДМП (4,60 г, 10,8 ммоль) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали, фильтрат промывали насыщ. NaHCO₃ (50 мл) и соевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали посредством флэш-

хроматографии (0→50 % EtOAc в ПЭ) с получением 1-(2-бром-4-фторфенил)-3-(3-хлор-1-этил-1H-пиразол-4-ил)пропан-1-она (2,06 г, 64 % выход) в виде желтого масла. ЖХ/МС ИЭР (m/z): 359 [M+H]⁺.

Следующие промежуточные соединения синтезировали, используя аналогичный экспериментальный протокол:

1-(2-бром-4-фторфенил)-3-(1-(циклопропилметил)-3-метил-1H-пиразол-4-ил)пропан-1-он	
	m/z (ИЭР): 365 [M+H]
1-(2-бром-4-фторфенил)-3-[1-(циклопропилметил)-1H-пиразол-4-ил]пропан-1-он	
	m/z (ИЭР): 351 [M+H]

Синтез 5-(2-бром-4-фторфенил)-4-((1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил)-2-метилоксазола

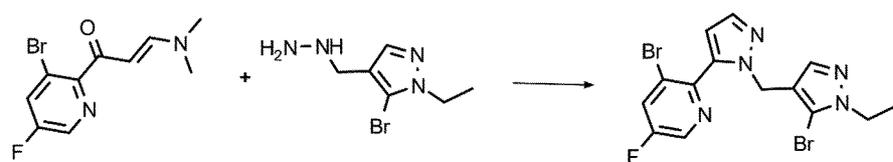


В раствор йодбензола (0,680 г, 3,07 ммоль) и ацетонитрила (15 мл) добавляли трифлатную кислоту (1,15 г, 7,68 ммоль) при 0 °С. Смесь перемешивали при 0 °С в течение 0,5 ч, затем добавляли 1-(2-бром-4-фторфенил)-3-(1-этил-1H-пиразол-4-ил)пропан-1-он (1,00 г, 3,07 ммоль). Смесь перемешивали при 80 °С в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили насыщ. водн. хлоридом аммония и льдом. Реакционную смесь концентрировали и разводили ДХМ. Этот раствор промывали насыщ. водн. NaCl, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (силикагель, 0→50 % ЭА в ПЭ) с получением 5-(2-бром-4-фторфенил)-4-[(1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил]-2-метил-1,3-оксазола (450 мг, 40 % выход) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС (ИЭР) m/z: 364 [M+H]⁺.

Следующие промежуточные соединения синтезировали, используя аналогичный экспериментальный протокол:

5-(2-бром-4-метилфенил)-4-((1-(циклопропилметил)-3-метил-1H-пиразол-4-ил)метил)-2-метилоксазол	
	m/z (ИЭР): 400 [M+H]
5-(2-бром-4-фторфенил)-4-((1-(циклопропилметил)-1H-пиразол-4-ил)метил)-2-метилоксазол	
	m/z (ИЭР): 390 [M+H]

Синтез 3-бром-2-(1-((5-бром-1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил)-1H-пиразол-5-ил)-5-фторпиридина

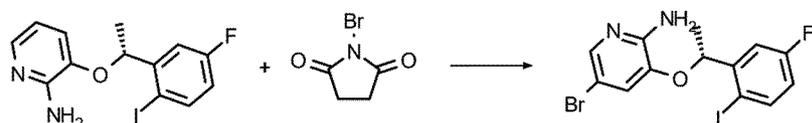


В раствор (E)-1-(3-бром-5-фторпиридин-2-ил)-3-(диметиламино)проп-2-ен-1-она (3,00 г, 11,0 ммоль) в AcOH (20 мл) добавляли 5-бром-1-этил-4-(гидразинилметил)-1H-пиразола гидрохлорид (2,81 г, 11,0 ммоль) и ацетат натрия (4,51 г, 54,9 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 16 ч при 80 °С. После концентрации в вакууме остаток растворяли в ДХМ, затем промывали водой и солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (0→40 % EtOAc в ПЭ) с получением 3-бром-2-(1-((5-бром-1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил)-1H-пиразол-5-ил)-5-фторпиридина в виде желтого твердого вещества. (1,2 г, 25 % выход). ЖХ/МС ИЭР (m/z): 428 [M+H]⁺.

Следующие промежуточные соединения синтезировали, используя аналогичный экспериментальный протокол:

1-[(5-бром-1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил]-5-(4-фтор-2-йодофенил)-1H-1,2,4-триазол	
	m/z (ИЭР): 476 [M+H]
1-((5-бром-1-циклобутил-1H-пиразол-4-ил)метил)-5-(4-фтор-2-йодофенил)-1H-1,2,4-триазол	
	m/z (ИЭР): 502 [M+H]

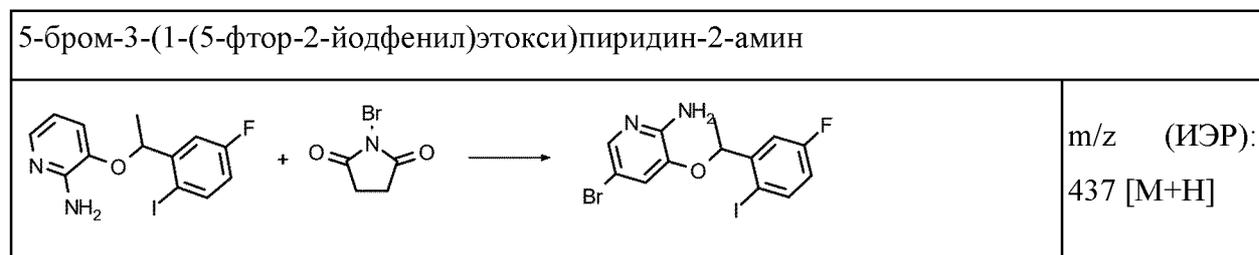
Синтез 5-бром-3-[(1R)-1-(5-фтор-2-йодфенил)этокси]пиридин-2-амина



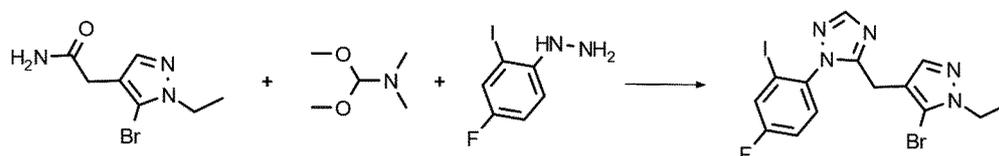
В раствор 3-[(1R)-1-(5-фтор-2-йодофенил)этокси]пиридин-2-амина (21,0 г, 58,6 ммоль) в НОАс (2000 мл) при 0 °С каплями добавляли раствор N-бромсукцинимид (12,52 г, 70,36 ммоль) в НОАс (360 мл) в течение 30 мин. После добавления смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Реакционную смесь непосредственно концентрировали в вакууме, а остаток очищали посредством флэш-хроматографии (0→20 % EtOAc в ПЭ) с получением 5-бром-3-[(1R)-1-(5-фтор-2-йодофенил)этокси]пиридин-2-амина (10,5 г, 41 % выход) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС ИЭР (m/z): 437 [M+H]⁺.

Следующие промежуточные соединения синтезировали, используя аналогичный

экспериментальный протокол:

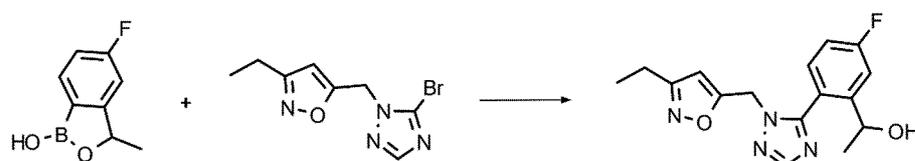


Синтез 5-[(5-бром-1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил]-1-(4-фтор-2-йодофенил)-1H-1,2,4-триазола



2-(5-бром-1-этил-1H-пиразол-4-ил)ацетамид (500 мг, 2,15 ммоль) добавляли в ДМФ-ДМА (3,46 мл, 25,9 ммоль) при 25 °С. Полученную смесь перемешивали при 25 °С в течение 14 ч. Затем реакционную смесь концентрировали с помощью масляного насоса. Остаток добавляли в раствор HCl-соли N-(4-фтор-2-йодофенил)гидразина (712 мг, 3,02 ммоль) в AcOH (10 мл). Смесь перемешивали при 70 °С в течение 2 ч. После охлаждения до к. т. реакционную смесь концентрировали в вакууме, а остаток обрабатывали насыщ. NaHCO₃ (100 мл). Смесь затем дважды экстрагировали ЭА (70 мл). Объединенные экстракты концентрировали и очищали посредством флэш-хроматографии (0→80 % ЭА в ПЭ) с получением 5-[(5-бром-1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил]-1-(4-фтор-2-йодофенил)-1H-1,2,4-триазола (480 мг, 47 %) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС (ИЭР): m/z = 476 [M+H]⁺.

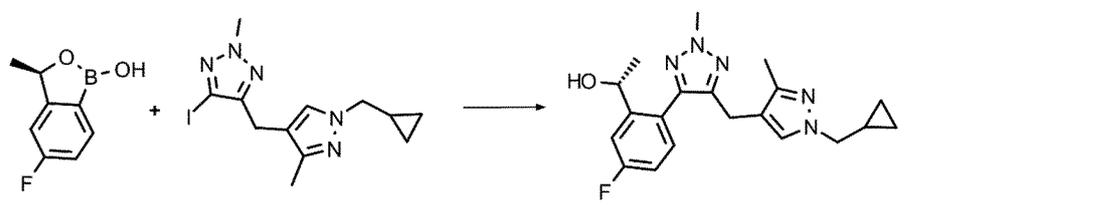
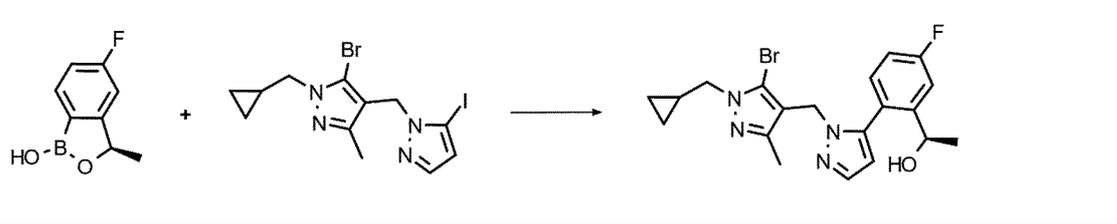
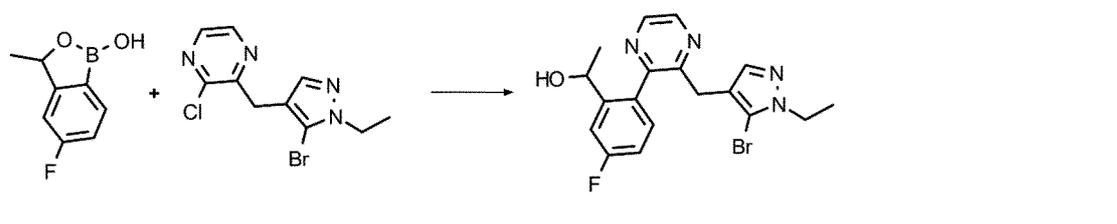
Синтез 1-(2-(1-((3-этилизоксазол-5-ил)метил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-5-фторфенил)этан-1-ола

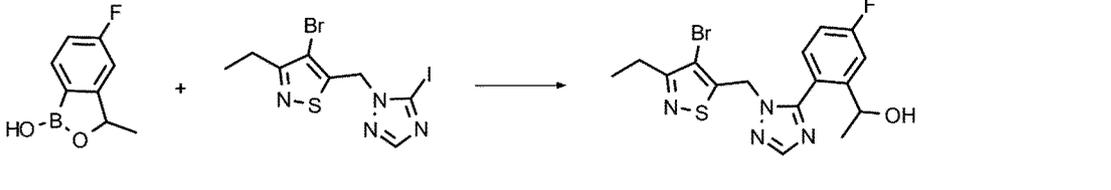
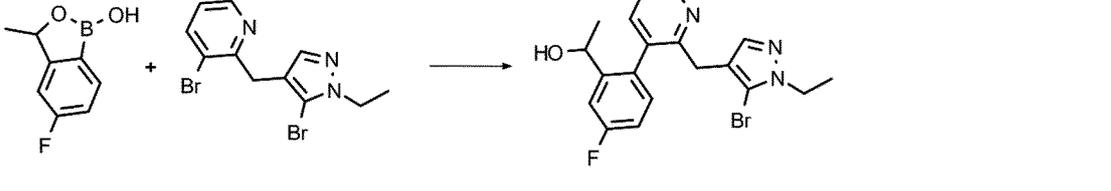
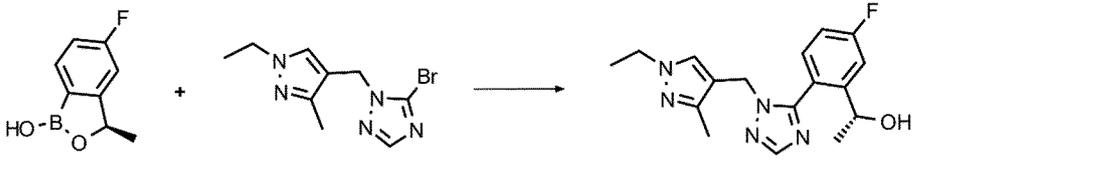
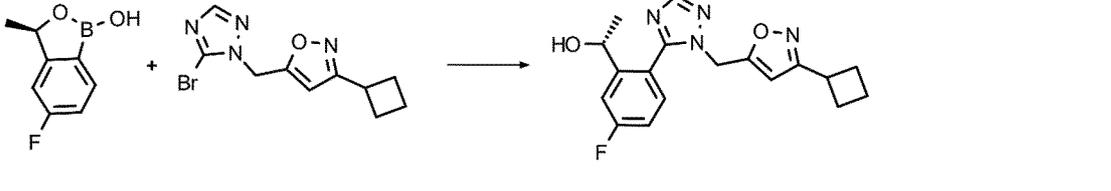
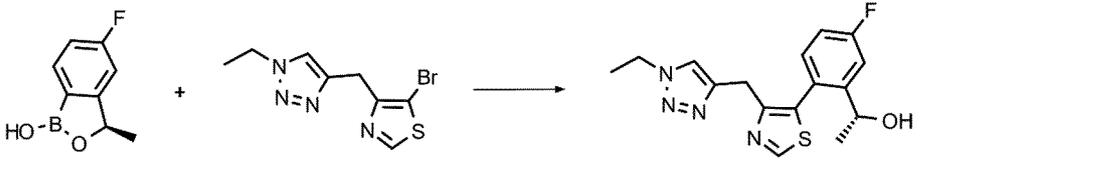


В раствор 5-бром-1-[(3-этил-1,2-оксазол-5-ил)метил]-1H-1,2,4-триазола (260 мг, 1,01

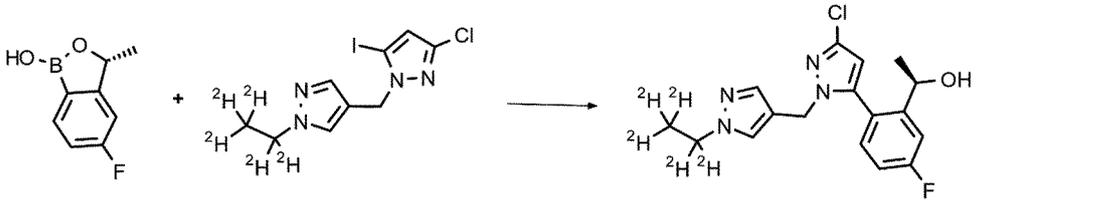
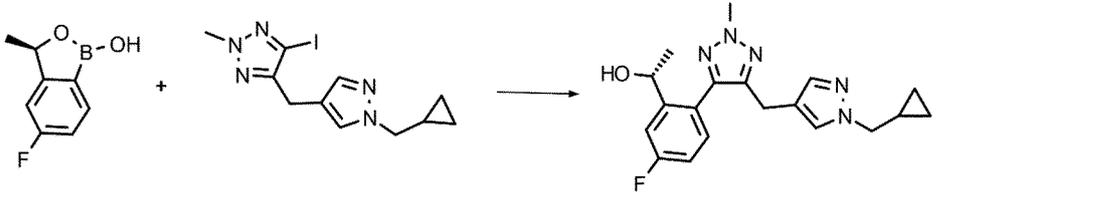
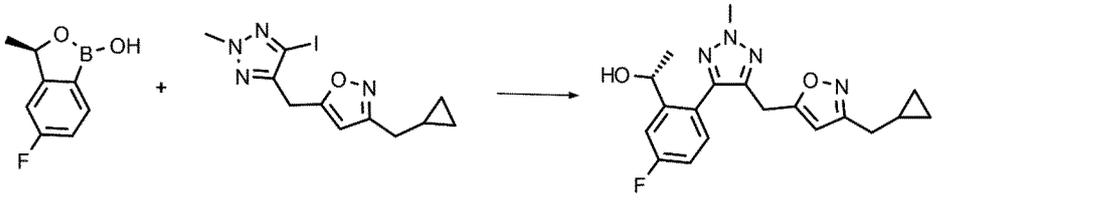
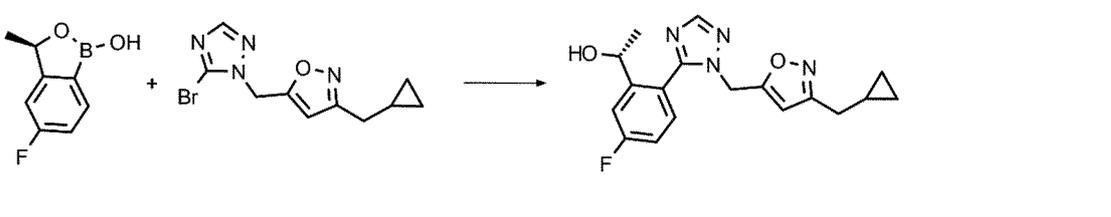
ммоль) в толуоле (10 мл) добавляли 5-фтор-3-метил-1,3-дигидро-2,1-бензоксаборол-1-ол (250 мг, 1,52 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (0,12 г, 0,10 ммоль), EtOH (5 мл) и водн. Na₂CO₃ (2,0 мл, 4,0 ммоль, 2,0 М). Полученную смесь дважды наполняли N₂, затем перемешивали при 95 °С в течение 12 ч. После охлаждения до к. т. смесь фильтровали, фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток разводили дихлорметан (20 мл), затем промывали водой и соевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (0→3 % MeOH в ДХМ) с получением 1-(2-{1-[(3-этил-1,2-оксазол-5-ил)метил]-1H-1,2,4-триазол-5-ил}-5-фторфенил)этан-1-ола (200 мг, выход: 63 %) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС (ИЭР) (m/z): 317 [M+H]⁺.

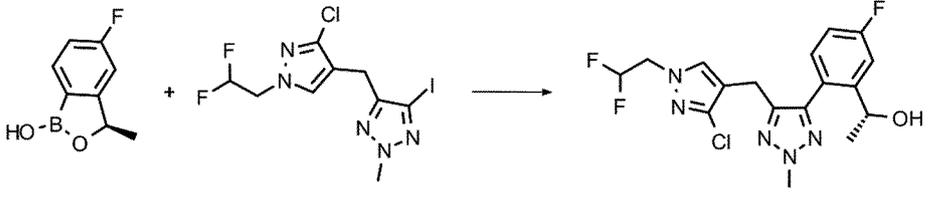
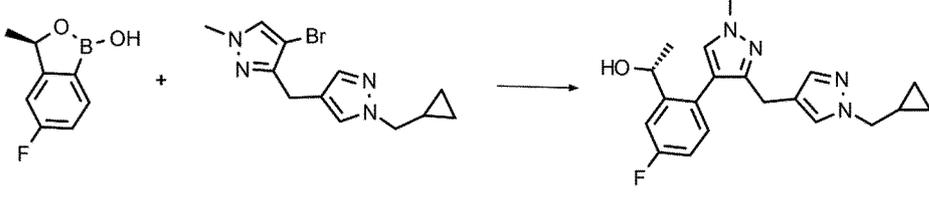
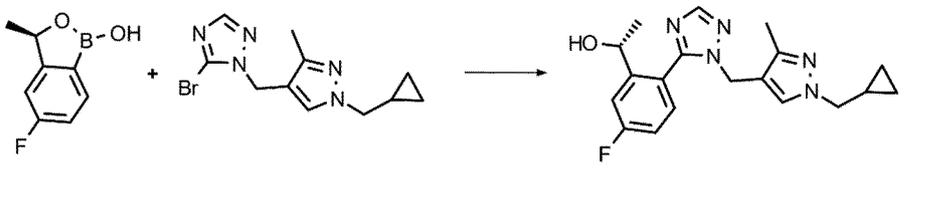
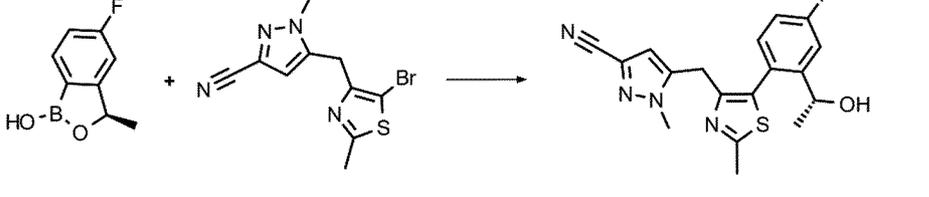
Следующие промежуточные соединения синтезировали, используя аналогичный экспериментальный протокол:

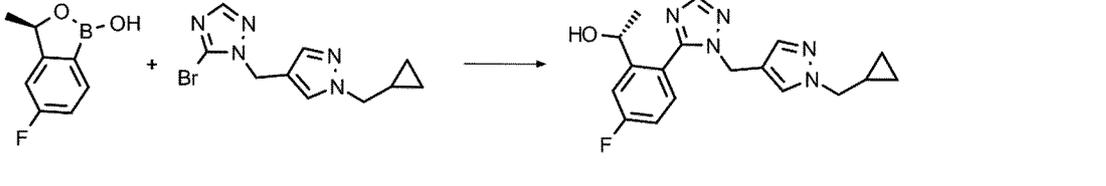
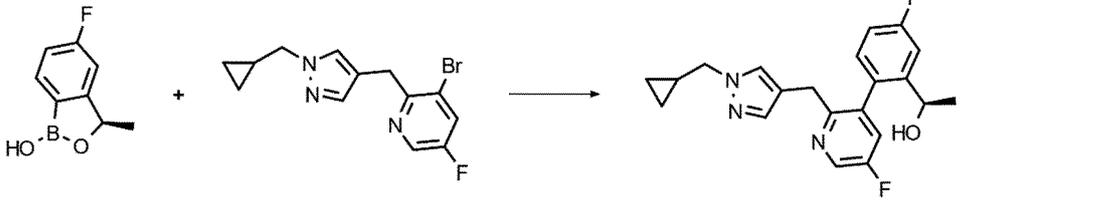
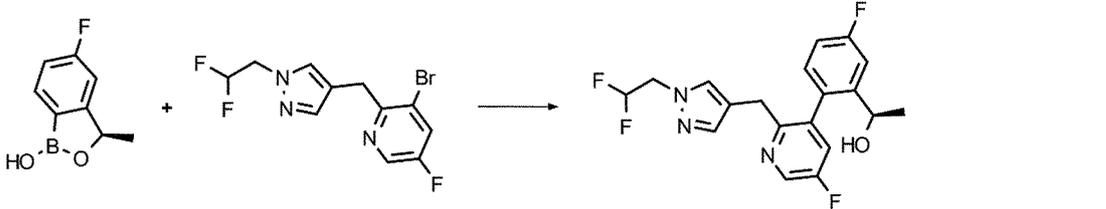
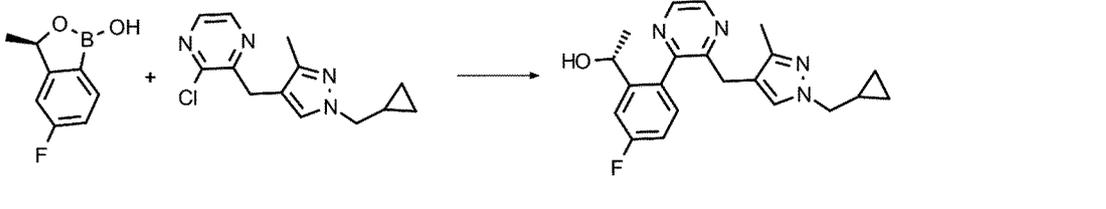
(1R)-1-[2-(5-{[1-(циклопропилметил)-3-метил-1H-пиразол-4-ил]метил}-2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)-5-фторфенил]этан-1-ол	
	m/z (ИЭР): 370 [M+H]
(R)-1-(2-(1-((5-бром-1-(циклопропилметил)-3-метил-1H-пиразол-4-ил)метил)-1H-пиразол-5-ил)-5-фторфенил)этан-1-ол	
	m/z (ИЭР): 433 [M+H]
1-(2-(3-((5-бром-1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил)пиразин-2-ил)-5-фторфенил)этан-1-ол	
	m/z (ИЭР): 405 [M+H]

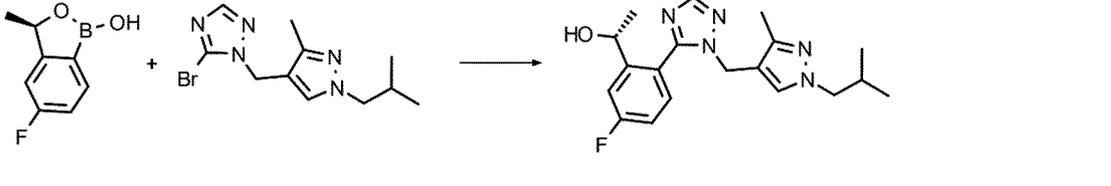
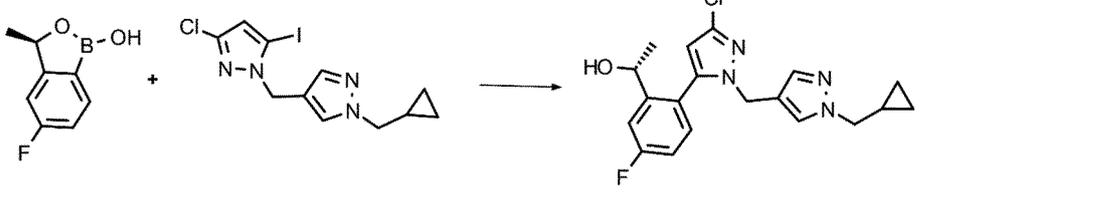
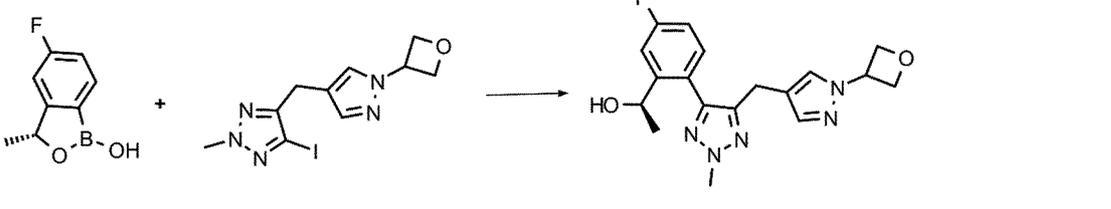
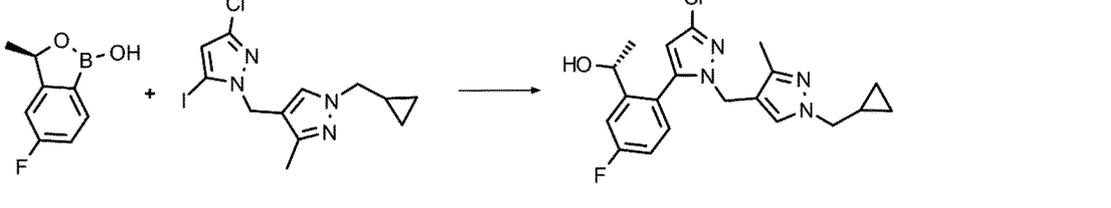
<p>1-(2-(1-((4-бром-3-этилизотиазол-5-ил)метил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-5-фторфенил)этан-1-ол</p>	
	<p>m/z (ИЭР): 411 [M+H]</p>
<p>1-(2-(2-((5-бром-1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил)пиридин-3-ил)-5-фторфенил)этан-1-ол</p>	
	<p>m/z (ИЭР): 404 [M+H]</p>
<p>(1R)-1-(2-{1-[(1-этил-3-метил-1H-пиразол-4-ил)метил]-1H-1,2,4-триазол-5-ил}-5-фторфенил)этан-1-ол</p>	
	<p>m/z (ИЭР): 330 [M+H]</p>
<p>(R)-1-(2-(1-((3-циклобутилизоксазол-5-ил)метил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-5-фторфенил)этан-1-ол</p>	
	<p>m/z (ИЭР): 343 [M+H]</p>
<p>(R)-1-(2-(4-((1-этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)тиазол-5-ил)-5-фторфенил)этан-1-ол</p>	
	<p>m/z (ИЭР): 333 [M+H]</p>

<p>(R)-5-((5-(4-фтор-2-(1-гидроксиэтил)фенил)тиазол-4-ил)метил)-1-метил-1H-пиразол-3-карбонитрил</p>	
	<p>m/z (ИЭР): 343 [M+H]</p>
<p>(R)-1-(2-(5-((1-(циклопропилметил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)-5-фторфенил)этан-1-ол</p>	
	<p>m/z (ИЭР): 357 [M+H]</p>
<p>(R)-1-(2-(3-хлор-1-((1-этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-метил)-1H-пиразол-5-ил)-5-фторфенил)-1-этанол</p>	
	<p>m/z (ИЭР): 350 [M+H]</p>
<p>(1R)-1-[2-(3-хлор-1-{{1-(2,2-дифторэтил)-1H-пиразол-4-ил}метил}-1H-пиразол-5-ил)-5-фторфенил]этан-1-ол</p>	
	<p>m/z (ИЭР): 385 [M+H]</p>

<p>(R)-1-(2-(3-хлор-1-((1-(этил-d5)-1H-пиразол-4-ил)метил)-1H-пиразол-5-ил)-5-фторфенил)этан-1-ол</p>	<p>m/z (ИЭР): 354 [M+H]</p>
	<p>m/z (ИЭР): 354 [M+H]</p>
<p>(R)-1-(2-(5-((1-(циклопропилметил)-1H-пиразол-4-ил)метил)-2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)-5-фторфенил)этан-1-ол</p>	<p>m/z (ИЭР): 356 [M+H]</p>
	<p>m/z (ИЭР): 356 [M+H]</p>
<p>(R)-1-(2-(5-((3-(циклопропилметил)изоксазол-5-ил)метил)-2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)-5-фторфенил)этан-1-ол</p>	<p>m/z (ИЭР): 357 [M+H]</p>
	<p>m/z (ИЭР): 357 [M+H]</p>
<p>(R)-1-(2-(1-((3-(циклопропилметил)изоксазол-5-ил)метил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-5-фторфенил)этан-1-ол</p>	<p>m/z (ИЭР): 343 [M+H]</p>
	<p>m/z (ИЭР): 343 [M+H]</p>

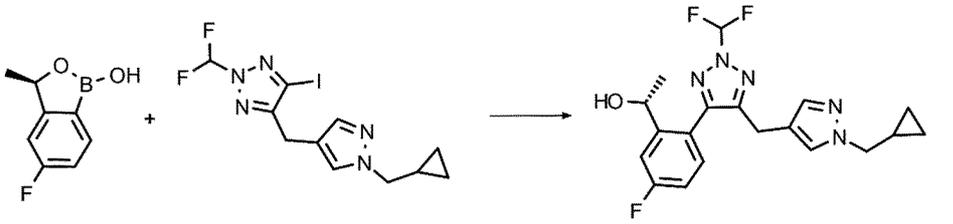
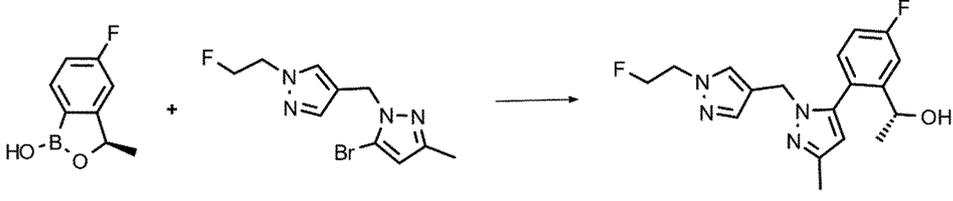
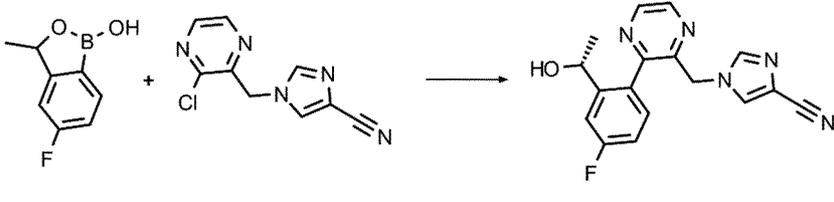
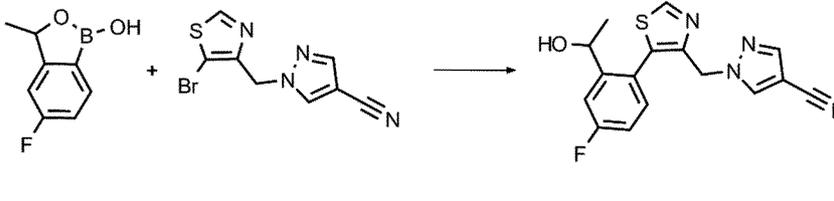
<p>(R)-1-(2-(5-((3-хлор-1-(2,2-дифторэтил)-1H-пиразол-4-ил)метил)-2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)-5-фторфенил)этан-1-ол</p>	<p>m/z (ИЭР): 400 [M+H]</p>
	<p>m/z (ИЭР): 400 [M+H]</p>
<p>(R)-1-(2-(3-((1-(циклопропилметил)-1H-пиразол-4-ил)метил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил)-5-фторфенил)этан-1-ол</p>	<p>m/z (ИЭР): 355 [M+H]</p>
	<p>m/z (ИЭР): 355 [M+H]</p>
<p>(R)-1-(2-(1-((1-(циклопропилметил)-3-метил-1H-пиразол-4-ил)метил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-5-фторфенил)этан-1-ол</p>	<p>m/z (ИЭР): 356 [M+H]</p>
	<p>m/z (ИЭР): 356 [M+H]</p>
<p>(R)-5-((5-(4-фтор-2-(1-гидроксиэтил)фенил)-2-метилтиазол-4-ил)метил)-1-метил-1H-пиразол-3-карбонитрил</p>	<p>m/z (ИЭР): 357 [M+H]</p>
	<p>m/z (ИЭР): 357 [M+H]</p>

<p>(R)-1-(2-(1-((1-(циклопропилметил)-1H-пиразол-4-ил)метил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-5-фторфенил)этан-1-ол</p>	<p>m/z (ИЭР): 342 [M+H]</p>
	<p>m/z (ИЭР): 342 [M+H]</p>
<p>(R)-1-(2-(2-((1-(циклопропилметил)-1H-пиразол-4-ил)метил)-5-фторпиридин-3-ил)-5-фторфенил)этан-1-ол</p>	<p>m/z (ИЭР): 370 [M+H]</p>
	<p>m/z (ИЭР): 370 [M+H]</p>
<p>(R)-1-(2-(2-((1-(2,2-дифторэтил)-1H-пиразол-4-ил)метил)-5-фторпиридин-3-ил)-5-фторфенил)этан-1-ол</p>	<p>m/z (ИЭР): 380 [M+H]</p>
	<p>m/z (ИЭР): 380 [M+H]</p>
<p>(R)-1-(2-(3-((1-(циклопропилметил)-3-метил-1H-пиразол-4-ил)метил)пирозин-2-ил)-5-фторфенил)этан-1-ол</p>	<p>m/z (ИЭР): 367 [M+H]</p>
	<p>m/z (ИЭР): 367 [M+H]</p>

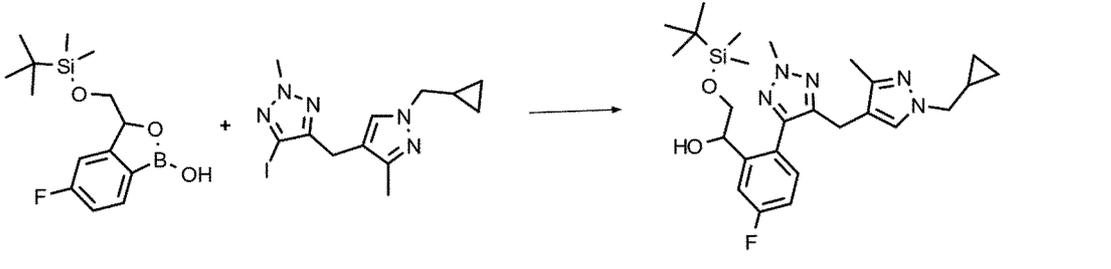
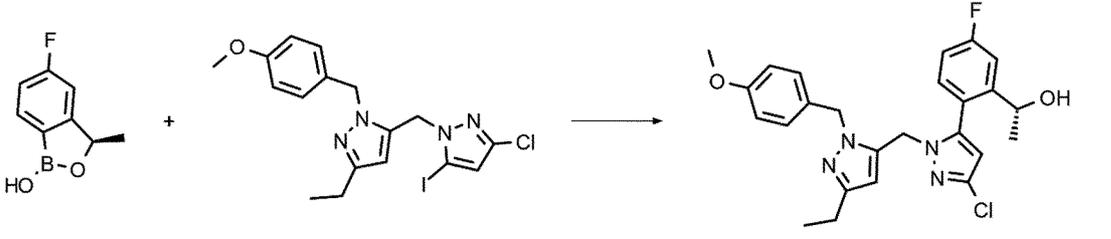
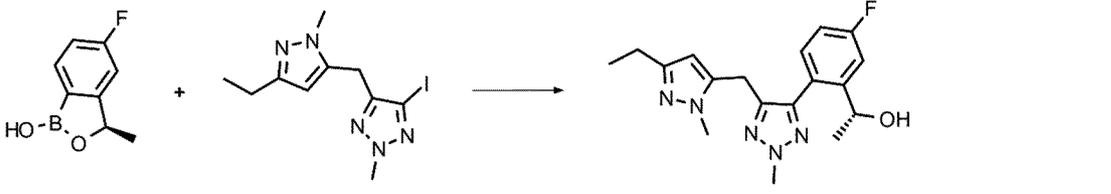
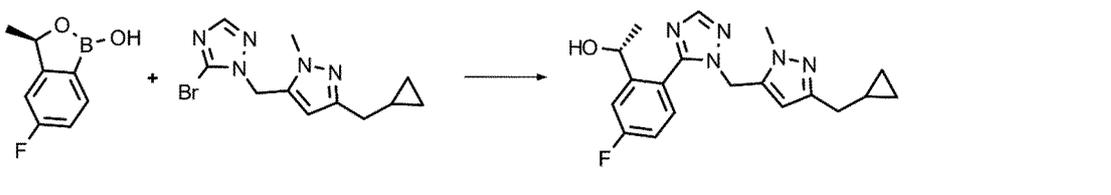
<p>(R)-1-(5-фтор-2-(1-((1-изобутил-3-метил-1H-пиразол-4-ил)метил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)фенил)этан-1-ол</p>	
	<p>m/z (ИЭР): 358 [M+H]</p>
<p>(R)-1-(2-(3-хлор-1-((1-(циклопропилметил)-1H-пиразол-4-ил)метил)-1H-пиразол-5-ил)-5-фторфенил)этан-1-ол</p>	
	<p>m/z (ИЭР): 375 [M+H]</p>
<p>(R)-1-(5-фтор-2-(2-метил-5-((1-(оксетан-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)метил)-2H-1,2,3-триазол-4-ил)фенил)этан-1-ол</p>	
	<p>m/z (ИЭР): 358 [M+H]</p>
<p>(R)-1-(2-(3-хлор-1-((1-(циклопропилметил)-3-метил-1H-пиразол-4-ил)метил)-1H-пиразол-5-ил)-5-фторфенил)этан-1-ол</p>	
	<p>m/z (ИЭР): 389 [M+H]</p>

<p>(R)-1-(2-(5-((1-этил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-4-ил)метил)-2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)-5-фторфенил)этан-1-ол</p>	
	<p>m/z (ИЭР): 398 [M+H]</p>
<p>(R)-1-(2-(5-((5-этилизотиазол-3-ил)метил)-2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)-5-фторфенил)этан-1-ол</p>	
	<p>m/z (ИЭР): 347 [M+H]</p>
<p>(1R)-1-[2-(5-{[3-хлор-1-(циклопропилметил)-1H-пиразол-4-ил]метил}-2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)-5-фторфенил]этан-1-ол</p>	
	<p>m/z (ИЭР): 390 [M+H]</p>
<p>(1R)-1-[2-(3-{[3-хлор-1-(циклопропилметил)-1H-пиразол-4-ил]метил}-1-метил-1H-пиразол-4-ил)-5-фторфенил]этан-1-ол</p>	
	<p>m/z (ИЭР): 389 [M+H]</p>

<p>(1R)-1-(2-{1-[(1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил]-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-ил}-5-фторфенил)этан-1-ол</p>	
	<p>m/z (ИЭР): 383 [M+H]</p>
<p>(R)-1-(2-(1-((1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил)-3-метокси-1H-пиразол-5-ил)-5-фторфенил)этан-1-ол</p>	
	<p>m/z (ИЭР): 345 [M+H]</p>
<p>(1R)-1-(2-{2-этил-5-[(1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил]-2H-1,2,3-триазол-4-ил}-5-фторфенил)этан-1-ол</p>	
	<p>m/z (ИЭР): 344 [M+H]</p>
<p>(1R)-1-(2-{3-бром-1-[(1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил]-1H-пиразол-5-ил}-5-фторфенил)этан-1-ол</p>	
	<p>m/z (ИЭР): 393 [M+H]</p>

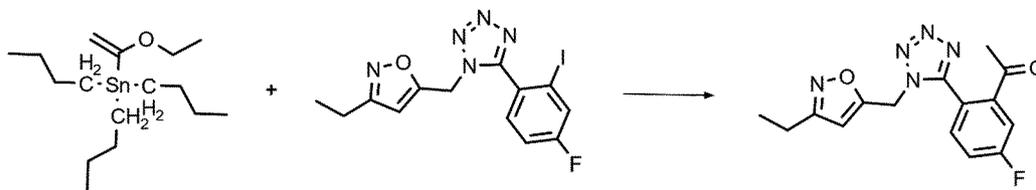
<p>(R)-1-(2-(5-((1-(циклопропилметил)-1H-пиразол-4-ил)метил)-2-(дифторметил)-2H-1,2,3-триазол-4-ил)-5-фторфенил)этан-1-ол</p>	<p>m/z (ИЭР): 392 [M+H]</p>
	<p>m/z (ИЭР): 392 [M+H]</p>
<p>(R)-1-(5-фтор-2-(1-((1-(2-фторэтил)-1H-пиразол-4-ил)метил)-3-метил-1H-пиразол-5-ил)фенил)этан-1-ол</p>	<p>m/z (ИЭР): 347 [M+H]</p>
	<p>m/z (ИЭР): 347 [M+H]</p>
<p>(R)-1-((3-(4-фтор-2-(1-гидроксиэтил)фенил)пирозин-2-ил)метил)-1H-имидазол-4-карбонитрил</p>	<p>m/z (ИЭР): 324 [M+H]</p>
	<p>m/z (ИЭР): 324 [M+H]</p>
<p>1-({5-[4-фтор-2-(1-гидроксиэтил)фенил]-1,3-тиазол-4-yl}метил)-1H-пиразол-4-карбонитрил</p>	<p>m/z (ИЭР): 329 [M+H]</p>
	<p>m/z (ИЭР): 329 [M+H]</p>

1-((3-(4-фтор-2-(1-гидроксиэтил)фенил)пиразин-2-ил)метил)-1H-пиразол-4-карбонитрил	
	<p>m/z (ИЭР): 324 [M+H]</p>
1-((5-фтор-3-(4-фтор-2-(1-гидроксиэтил)фенил)пиридин-2-ил)метил)-1H-имидазол-4-карбонитрил	
	<p>m/z (ИЭР): 341 [M+H]</p>
(2-(5-((1-(циклопропилметил)-3-метил-1H-пиразол-4-ил)метил)-2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)-5-фторфенил)метанол	
	<p>m/z (ИЭР): 356 [M+H]</p>
1-(2-(5-((1-(циклопропилметил)-3-метил-1H-пиразол-4-ил)метил)-2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)-3,5-дифторфенил)этан-1-ол	
	<p>m/z (ИЭР): 388 [M+H]</p>

<p>2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-(2-(5-((1-(циклопропилметил)-3-метил-1H-пиразол-4-ил)метил)-2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)-5-фторфенил)этан-1-ол</p>	<p>m/z (ИЭР): 500 [M+H]</p>
	<p>m/z (ИЭР): 500 [M+H]</p>
<p>(R)-1-(2-(3-хлор-1-((3-этил-1-(4-метоксибензил)-1H-пиразол-5-ил)метил)-1H-пиразол-5-ил)метил)-1H-пиразол-5-ил)-5-фторфенил)этан-1-ол</p>	<p>m/z (ИЭР): 469 [M+H]</p>
	<p>m/z (ИЭР): 469 [M+H]</p>
<p>(R)-1-(2-(5-((3-этил-1-метил-1H-пиразол-5-ил)метил)-2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)-5-фторфенил)этан-1-ол</p>	<p>m/z (ИЭР): 344 [M+H]</p>
	<p>m/z (ИЭР): 344 [M+H]</p>
<p>(R)-1-(2-(1-((3-(циклопропилметил)-1-метил-1H-пиразол-5-ил)метил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-5-фторфенил)этан-1-ол</p>	<p>m/z (ИЭР): 356 [M+H]</p>
	<p>m/z (ИЭР): 356 [M+H]</p>

(1R)-1-[2-(5-{[3-(циклопропилметил)-1-метил-1H-пиразол-5-ил]метил}-2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)-5-фторфенил]этан-1-ол	
	m/z (ИЭР): 370 [M+H]
(R)-(1-этил-1H-пиррол-3-ил)(5-(4-фтор-2-(1-гидроксиэтил)фенил)-2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)метанон	
	m/z (ИЭР): 343 [M+H]

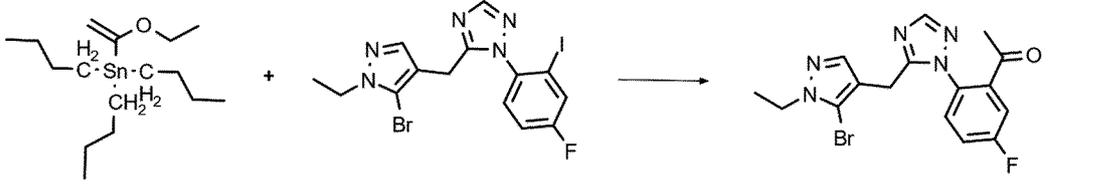
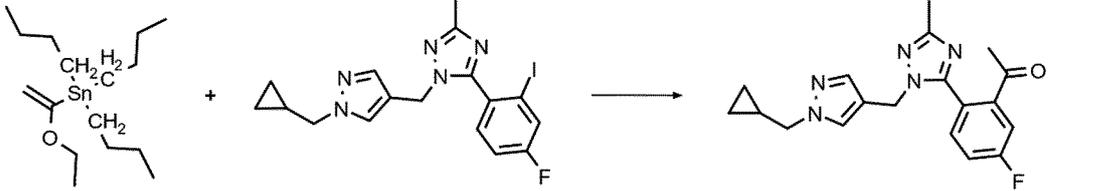
Синтез 1-(2-(1-((3-этилизоксазол-5-ил)метил)-1H-тетразол-5-ил)-5-фторфенил)этан-1-она



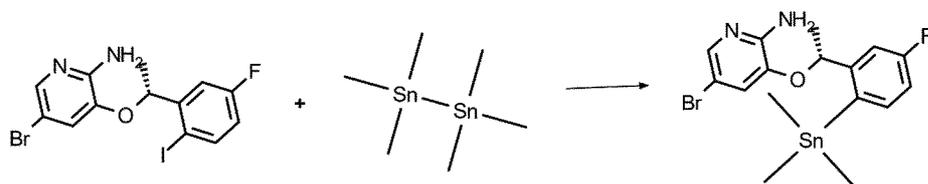
Смесь 3-этил-5-((5-(4-фтор-2-йодофенил)-1H-тетразол-1-ил)метил)изоксазола (1,6 г, 4,0 ммоль), трибутил(1-этоксиэтилен)станнана (2,17 г, 6,01 ммоль), CuI (80 мг, 0,40 ммоль) и Pd(PPh₃)₄ (460 мг, 0,40 ммоль) в толуоле (20 мл) перемешивали при 120 °С в атмосфере N₂ в течение 12 ч. Смесь разводили ДХМ (30 мл), затем промывали водой и соевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (0→50 % ЭА в ПЭ) с получением остатка, который растворяли в ТГФ (30 мл). В раствор добавляли водн. HCl (1 н., 20 мл, 20 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч, доводили до pH 8 с помощью насыщ. водн. NaHCO₃, а затем экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали соевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (силикагель,

0→50 % ЭА в ПЭ) с получением 1-(2-(1-((3-этилизоксазол-5-ил)метил)-1H-тетразол-5-ил)-5-фторфенил)этан-1-она (1,0 г, 79 % выход) в виде желтого масла. ЖХ/МС (ИЭР) m/z: 316 [M+H]⁺.

Следующие промежуточные соединения синтезировали, используя аналогичный экспериментальный протокол:

<p>1-(2-{5-[(5-бром-1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил]-1H-1,2,4-триазол-1-ил}-5-фторфенил)этан-1-он</p>	<p>m/z (ИЭР): 392 [M+H]</p>
	<p>m/z (ИЭР): 328 [M+H]</p>
<p>1-(2-(4-((1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил)-2-метилоксазол-5-ил)-5-фторфенил)этан-1-он</p>	<p>m/z (ИЭР): 328 [M+H]</p>
<p>1-(2-(1-((1-(циклопропилметил)-1H-пиразол-4-ил)метил)-3-метил-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-5-фторфенил)этан-1-он</p>	<p>m/z (ИЭР): 354 [M+H]</p>
	<p>m/z (ИЭР): 354 [M+H]</p>

Синтез (R)-5-бром-3-(1-(5-фтор-2-(триметилстаннил)фенил)этокси)пиридин-2-амина

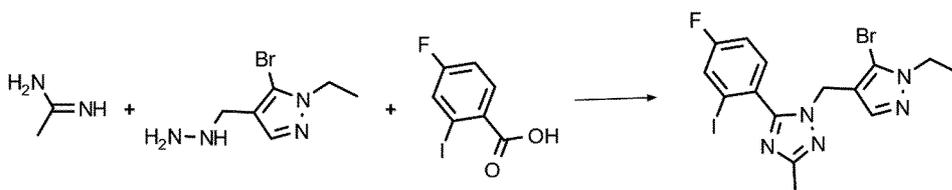


В раствор 5-бром-3-[(1R)-1-(5-фтор-2-йодфенил)этокси]пиридин-2-амина (4,60 г, 10,5 ммоль) в толуоле (200 мл) добавляли тетраakis(трифенилфосфин)палладий (1,36 г, 1,18 ммоль) и гексаметилдистаннан (2,40 мл, 11,6 ммоль). Смесь перемешивали при 110 °С в течение 12 ч в атмосфере N₂. После охлаждения до к. т., смесь обрабатывали водн. KF и EtOAc и разделяли. Органический слой промывали солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ:ЭА=10:1, об./об.) с получением целевого продукта (1,95 г, выход: 39 %) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС ИЭР (m/z): 475 [M+H]⁺.

Следующие промежуточные соединения синтезировали, используя аналогичный экспериментальный протокол:

5-бром-3-(1-(5-фтор-2-(триметилстаннил)фенил)этокси)пиридин-2-амин	
	m/z (ИЭР): 475 [M+H]

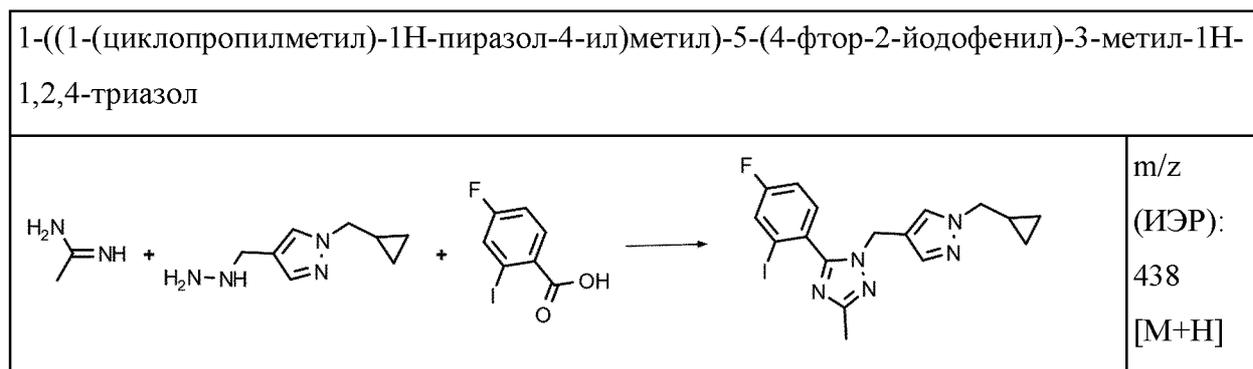
Синтез 1-((5-бром-1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил)-5-(4-фтор-2-йодофенил)-3-метил-1H-1,2,4-триазола



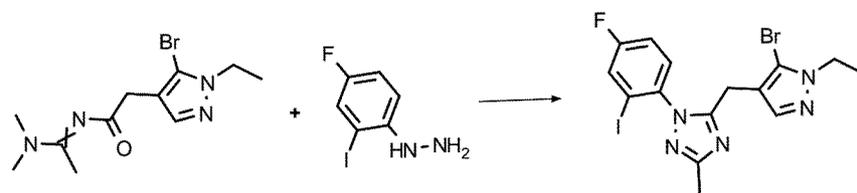
В раствор 4-фтор-2-йодбензойной кислоты (500 мг, 1,88 ммоль), этанимидамида

гидрохлорида (0,25 мл, 2,8 ммоль) и НАТУ (786 мг, 2,07 ммоль) в ДМФ (10 мл) добавляли ДИПЭА (729 мг, 5,64 ммоль). Смесь перемешивали при к. т. в течение 3 ч, а затем. Добавляли 5-бром-1-этил-4-(гидразинилметил)-1Н-пиразола гидрохлорид (722 мг, 2,82 ммоль) и НОАс (1,13 г, 18,8 ммоль). Перемешивание продолжали при 80 °С в течение 3 ч. Смесь разводили ДХМ (60 мл), затем промывали насыщ. водн. раствором NaHCO₃ и соевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ: ЭА = 1:1, об./об.) с получением 1-((5-бром-1-этил-1Н-пиразол-4-ил)метил)-5-(4-фтор-2-йодофенил)-3-метил-1Н-1,2,4-триазола (360 мг, выход: 39 %) в виде желтого твердого вещества. ЖХ/МС (ИЭР): m/z 490 [M+H]⁺.

Следующие промежуточные соединения синтезировали, используя аналогичный экспериментальный протокол:



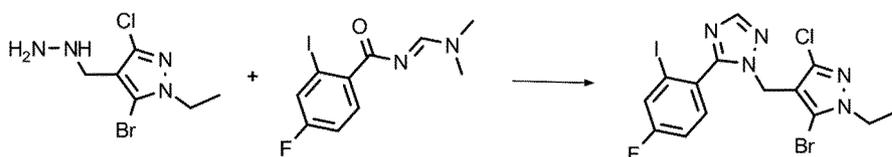
Синтез 5-((5-бром-1-этил-1Н-пиразол-4-ил)метил)-1-(4-фтор-2-йодофенил)-3-метил-1Н-1,2,4-триазола



В раствор 2-(5-бром-1-этил-1Н-пиразол-4-ил)-N-(1-(диметиламино)этилиден)ацетамид (760 мг, 2,02 ммоль) в уксусной кислоте (5 мл) при к. т. добавляли (4-фтор-2-йодофенил)гидразина гидрохлорид (801 мг, 2,78 ммоль). Смесь перемешивали при 60 С в течение 3 ч. Затем реакционную смесь концентрировали в вакууме для удаления AcOH,

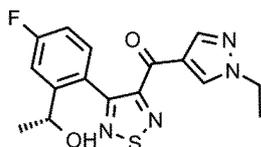
остаток подщелачивали до pH 8 с помощью насыщ. водн. раствора NaHCO_3 , экстрагировали EtOAc (3 x 10 мл), промывали солевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (силикагель, 0→35 % EtOAc в ПЭ) с получением 5-((5-бром-1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил)-1-(4-фтор-2-йодофенил)-3-метил-1H-1,2,4-триазола в виде оранжево-красного твердого вещества (580 мг, выход: 59 %). ЖХ/МС ИЭР (m/z): 490 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Синтез 1-[(5-бром-3-хлор-1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил]-5-(4-фтор-2-йодофенил)-1H-1,2,4-триазола



Смесь 5-бром-3-хлор-1-этил-4-(гидразинилметил)-1H-пиразола (2,70 г, 10,7 ммоль), N-[(1E)-(диметиламино)метилен]-4-фтор-2-йодбензамида (3,40 г, 10,7 ммоль) и NaOAc (3,50 г, 42,6 ммоль) в AcOH (50 мл) перемешивали при 90 °C в течение 16 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в ЭА (50 мл). Органический слой промывали водн. NaHCO_3 , сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (0→50 % EtOAc в ПЭ) с получением 1-[(5-бром-3-хлор-1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил]-5-(4-фтор-2-йодофенил)-1H-1,2,4-триазола (1,5 г, 28 %) в виде бледно-желтого твердого вещества. ЖХ/МС (ИЭР): $m/z = 510$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Синтез (R)-(1-этил-1H-пиразол-4-ил)(4-(4-фтор-2-(1-гидроксиэтил)фенил)-1,2,5-тиадиазол-3-ил)метанона

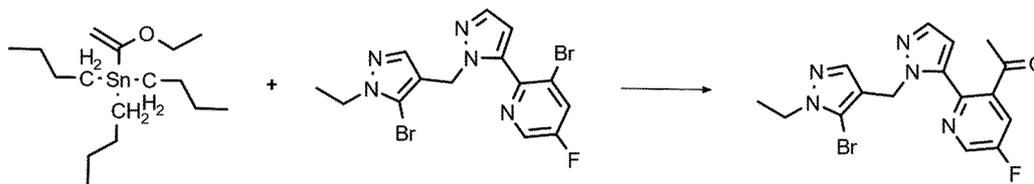


В раствор метил 4-бром-1,2,5-тиадиазол-3-карбоксилата (900 мг, 4,04 ммоль), (R)-5-фтор-3-метилбензо[с][1,2]оксаборол-1(3H)-ола (700 мг, 4,04 ммоль), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (16 мг, 0,022 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) и воде (4 мл), добавляли карбонат калия (1,12 г, 8,07 ммоль).

Смесь три раза дегазировали N_2 , затем перемешивали при $80\text{ }^\circ\text{C}$ в течение ночи. После ночи реакционную смесь охлаждали до к. т. и фильтровали. Фильтрат разводили водой (20 мл), подкисляли с помощью 1 н. водн. HCl до pH 3 и экстрагировали ЭА (2×20 мл). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (0→40 % $EtOAc$ в ПЭ) с получением (*R*)-8-фтор-6-метил-4*H*,6*H*-бензо[5,6]оксепино[3,4-*c*][1,2,5]тиадиазол-4-она (550 мг, 49 %) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС ИЭР (m/z): 251 $[M+H]^+$.

В раствор 1-этил-4-йод-1*H*-пиразола (352 мг, 1,58 ммоль) в ТГФ (7 мл) каплями добавляли комплекс хлорида изопропилмагния и хлорида лития (1,27 мл, 1,65 ммоль, 1,3 М в ТГФ) при к. т. и перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Через 2 ч добавляли (*R*)-8-фтор-6-метил-4*H*,6*H*-бензо[5,6]оксепино[3,4-*c*][1,2,5]тиадиазол-4-он (285 мг, 1,14 ммоль) и перемешивали полученную смесь при к. т. Еще в течение 1 ч. Через 1 ч реакционную смесь гасили добавлением насыщ. водн. раствора NH_4Cl (5 мл), экстрагировали ЭА (3×5 мл), объединяли все органические фазы, промывали насыщ. водн. раствором NH_4Cl (5 мл) и солевым раствором (5 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии (0→50 % $EtOAc$ в ПЭ) с получением (*R*)-(1-этил-1*H*-пиразол-4-ил)(4-(4-фтор-2-(1-гидроксиэтил)фенил)-1,2,5-тиадиазол-3-ил)метанона (220 мг, 50 %) в виде желтого твердого вещества. ЖХ/МС ИЭР (m/z): 347 $[M+H]^+$.

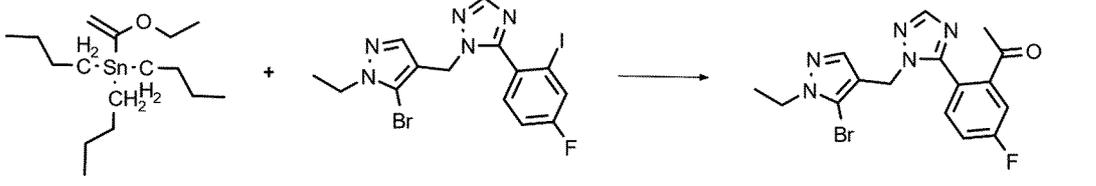
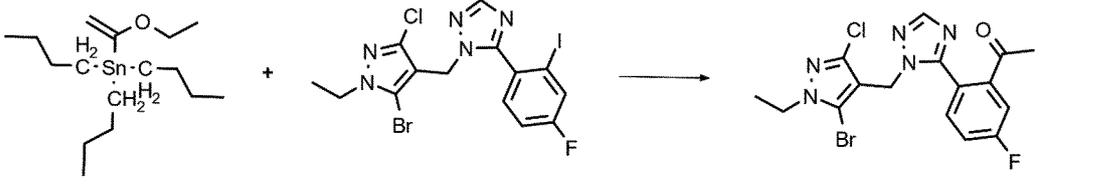
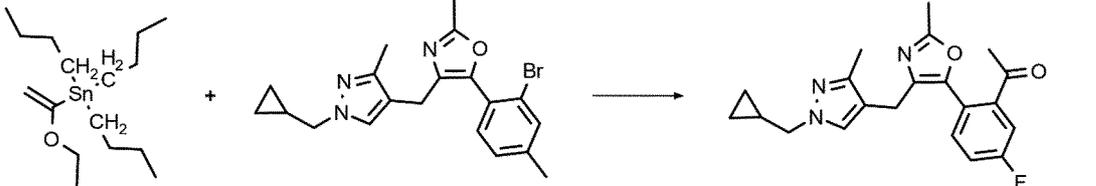
Синтез 1-(2-(1-((5-бром-1-этил-1*H*-пиразол-4-ил)метил)-1*H*-пиразол-5-ил)-5-фторпиридин-3-ил)этан-1-она



В раствор 3-бром-2-(1-((5-бром-1-этил-1*H*-пиразол-4-ил)метил)-1*H*-пиразол-5-ил)-5-фторпиридина (800 мг, 1,86 ммоль) и трибутил(1-этоксивинил)станнана (1,1 г, 2,8 ммоль) в толуоле (50 мл) добавляли $Pd(PPh_3)_4$ (430 мг, 0,370 ммоль) в атмосфере N_2 . Полученную смесь перемешивали в атмосфере N_2 при $100\text{ }^\circ\text{C}$ в течение 8 ч. Смесь охлаждали до к. т. и

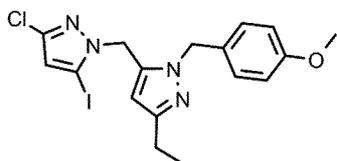
добавляли 1 н. водн. HCl (20 мл). Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч, а затем нейтрализовали с помощью насыщ. Na₂CO₃ до pH 8. Полученную смесь экстрагировали ЭА, сушили над безводным Na₂SO₄, концентрировали при пониженном давлении и очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (0→40 % EtOAc в ПЭ) с получением 1-(2-(1-((5-бром-1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил)-1H-пиразол-5-ил)-5-фторпиридин-3-ил)этан-1-она (200 мг, 27 % выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХ/МС ИЭР (m/z): 392 [M+H]⁺.

Следующие промежуточные соединения синтезировали, используя аналогичный экспериментальный протокол:

1-(2-{1-[(5-бром-1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил]-1H-1,2,4-триазол-5-ил}-5-фторфенил)этан-1-он	
	m/z (ИЭР): 392 [M+H]
1-(2-{1-[(5-бром-3-хлор-1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил]-1H-1,2,4-триазол-5-ил}-5-фторфенил)этан-1-он	
	m/z (ИЭР): 426 [M+H]
1-(2-(4-((1-(циклопропилметил)-3-метил-1H-пиразол-4-ил)метил)-2-метилоксазол-5-ил)-5-фторфенил)этан-1-он	
	m/z (ИЭР): 368 [M+H]

Синтез 3-хлор-1-((3-этил-1-(4-метоксибензил)-1H-пиразол-5-ил)метил)-5-йод-1H-

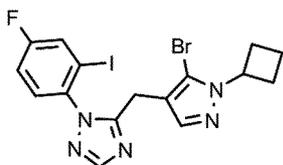
пиразола



В раствор {3-этил-1-[(4-метоксифенил)метил]-1H-пиразол-5-ил}метанола (2,57 г, 10,4 ммоль) в ДХМ (30 мл) каплями добавляли SOCl_2 (1,89 мл, 26,044 ммоль) при 0 °С. Затем реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Эту реакцию гасили водой (10 мл), нейтрализовали с помощью NaHCO_3 (10 мл) до $\text{pH} = 7$ и экстрагировали ДХМ (3 x 15 мл). Эти объединенные органические слои концентрировали в вакууме с получением 5-(хлорметил)-3-этил-1-[(4-метоксифенил)метил]-1H-пиразола (2,56 г, 93 %) в виде коричнево-желтого маслянистого вещества.

В раствор 5-(хлорметил)-3-этил-1-[(4-метоксифенил)метил]-1H-пиразола (2,50 г, 9,44 ммоль) в ДМФ (30 мл) добавляли 3-хлор-5-йод-1H-пиразол (2,26 г, 9,92 ммоль) и Cs_2CO_3 (6,15 г, 18,9 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали, а фильтрат разводили насыщ. водн. раствором NH_4Cl (100 мл) и ЭА (100 мл), Органическую фазу сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (0→40 % EtOAc в ПЭ) до 3-хлор-1-({3-этил-1-[(4-метоксифенил)метил]-1H-пиразол-5-ил}метил)-5-йод-1H-пиразола (4,2 г, 97 %) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ/МС ИЭР (m/z): 457 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Синтез 5-((5-бром-1-циклобутил-1H-пиразол-4-ил)метил)-1-(4-фтор-2-йодофенил)-1H-1,2,4-триазола

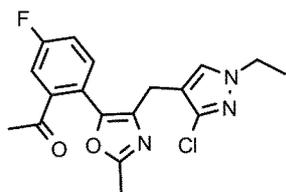


Раствор 2-(5-бром-1-циклобутил-1H-пиразол-4-ил)ацетамида (1,70 г, 6,58 ммоль) в ДМФ-ДМА (8,82 мл, 65,9 ммоль) перемешивали при к. т. в течение 4 ч. Смесь концентрировали с получением неочищенного 2-(5-бром-1-циклобутил-1H-пиразол-4-ил)-N-

((диметиламино)метиленацетамида. ЖХ/МС ИЭР (m/z): 313 [M+H]⁺.

В раствор 2-(5-бром-1-циклобутил-1Н-пиразол-4-ил)-N-((диметиламино)метиленацетамида (2,00 г, 6,38 ммоль) в AcOH (10 мл) добавляли (4-фтор-2-йодофенил)гидразина гидрохлорид (1,51 г, 6,38 ммоль) при к. т. Смесь перемешивали при 70 °С в течение 2 ч. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (силикагель, 0→30 % EtOAc в ПЭ) с получением 5-((5-бром-1-циклобутил-1Н-пиразол-4-ил)метил)-1-(4-фтор-2-йодофенил)-1Н-1,2,4-триазола (1,8 г, 56 % выход) в виде желтого масла. ЖХ/МС ИЭР (m/z): 502 [M+H]⁺.

Синтез 1-(2-(4-((3-хлор-1-этил-1Н-пиразол-4-ил)метил)-2-метилоксазол-5-ил)-5-фторфенил)этан-1-она

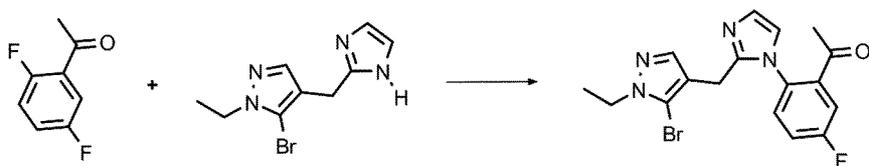


В перемешиваемый раствор (диацетоксийод)бензола (2,2 г, 6,7 ммоль) и ацетонитрила (20 мл) добавляли TfOH (3,8 г, 25 ммоль) при к. т. После перемешивания при к. т. в течение 20 мин добавляли раствор 1-(2-бром-4-фторфенил)-3-(3-хлор-1-этил-1Н-пиразол-4-ил)пропан-1-она (2,0 г, 5,6 ммоль) в MeCN (10 мл) и дефлегмировали реакционную смесь в течение 2,5 ч. Реакционную смесь концентрировали досуха. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (0→50 % EtOAc в ПЭ) с получением 5-(2-бром-4-фторфенил)-4-[(3-хлор-1-этил-1Н-пиразол-4-ил)метил]-2-метил-1,3-оксазола (0,21 г, 9,5 % выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХ/МС ИЭР (m/z): 398 [M+H]⁺.

Смесь 5-(2-бром-4-фторфенил)-4-((3-хлор-1-этил-1Н-пиразол-4-ил)метил)-2-метилоксазола (200 мг, 0,50 ммоль), 1-(этилокси)бутана (0,40 мл, 3,1 ммоль), DPPP (10 мг, 0,03 ммоль), триэтиламина (0,08 мл, 0,60 ммоль) и Pd(OAc)₂ (3 мг, 0,01 ммоль) в [bmim][BF₄] (2 мл) перемешивали при 115 °С в течение 24 ч в атмосфере N₂. Реакционную смесь охлаждали до к. т., добавляли HCl (1 мл, 1,5 ммоль, 1,5 М в воде) и ТГФ (1 мл). Перемешивание продолжали при к. т. в течение 1 ч, а затем смесь экстрагировали EtOAc (5 мл x2). Объединенные органические слои концентрировали в вакууме. Остаток очищали

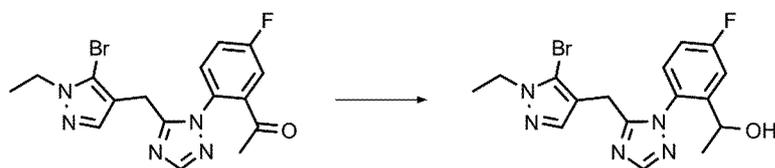
посредством колоночной флэш-хроматографии (0→40 % ЭА в ПЭ) с получением 1-(2-(4-((3-хлор-1-этил-1Н-пиразол-4-ил)метил)-2-метилоксазол-5-ил)-5-фторфенил)этан-1-она (100 мг, 59 % выход) в виде желтого масла. ЖХ/МС ИЭР (m/z): 362 [M+H]⁺.

Синтез 1-(2-(2-((5-бром-1-этил-1Н-пиразол-4-ил)метил)-1Н-имидазол-1-ил)-5-фторфенил)этанона



Смесь 4-((1Н-имидазол-2-ил)метил)-5-бром-1-этил-1Н-пиразола (5,00 г, 19,6 ммоль), К₃РО₄ (8,30 г, 39,2 ммоль), 1-(2,5-дифторфенил)этанона (6,20 г, 40,0 ммоль) в безводном ДМСО (35 мл) перемешивали при 90 °С в течение 12 ч. Смесь гасили ледяной водой, а затем экстрагировали ДХМ (50 мл). Органический слой отделяли, промывали соевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (ДХМ: MeOH = 25: 1, об./об.) с получением неочищенного 1-(2-(2-((5-бром-1-этил-1Н-пиразол-4-ил)метил)-1Н-имидазол-1-ил)-5-фторфенил)этанона в виде белого твердого вещества (2,2 г, выход: 29 %). ЖХ/МС ИЭР (m/z): 391 [M+H]⁺.

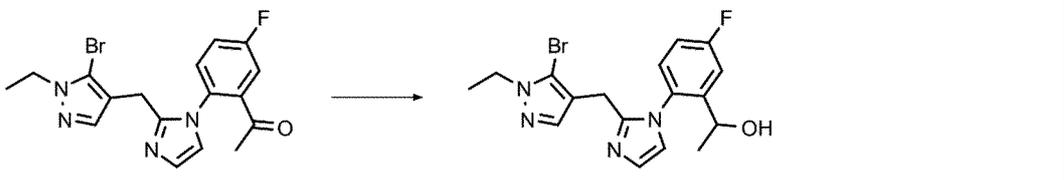
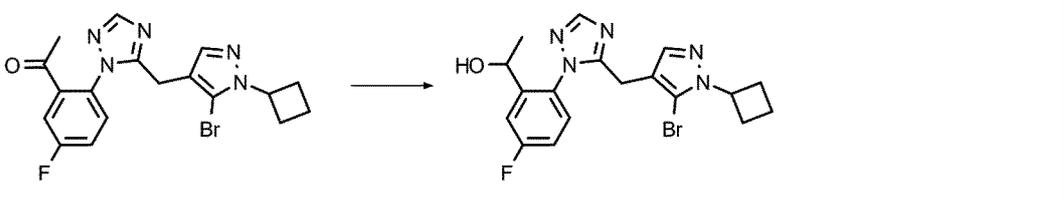
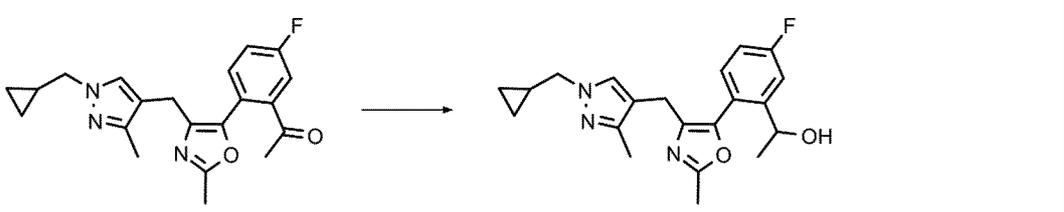
Синтез 1-(2-{5-[(5-бром-1-этил-1Н-пиразол-4-ил)метил]-1Н-1,2,4-триазол-1-ил}-5-фторфенил)этан-1-ола

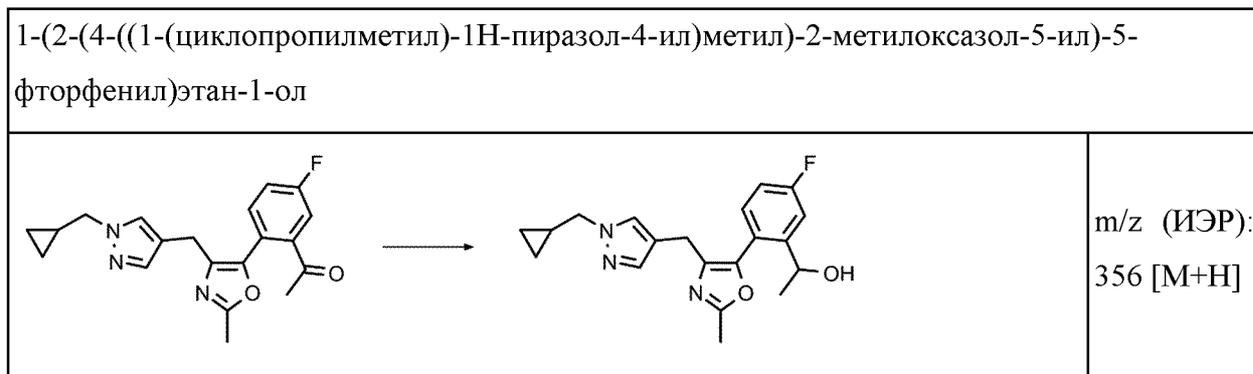


В раствор 1-(2-{5-[(5-бром-1-этил-1Н-пиразол-4-ил)метил]-1Н-1,2,4-триазол-1-ил}-5-фторфенил)этан-1-она (480 мг, 1,22 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли NaBH₄ (23 мг, 0,61 ммоль) при 0 °С и перемешивали смесь при 0 °С в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили ледяной водой, концентрировали для удаления MeOH и разводили ДХМ. Полученную смесь промывали насыщ. водн. раствором NH₄Cl и соевым раствором, сушили над

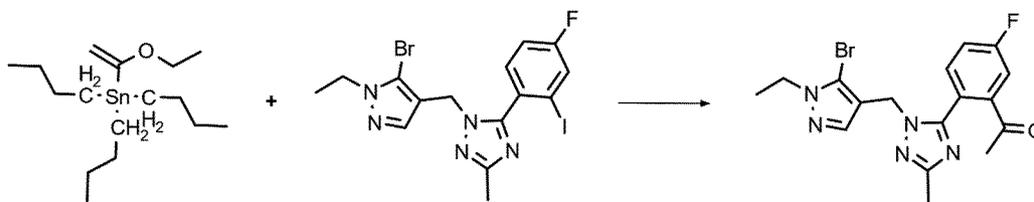
безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали до сухости. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (силикагель, 0→20 % MeOH в ДХМ) с получением 1-(2-{5-[(5-бром-1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил]-1H-1,2,4-триазол-1-ил}-5-фторфенил)этан-1-ола (330 мг, 68 %) в виде желтого масла. ЖХ/МС (ИЭР) m/z: 394 [M+H]⁺.

Следующие промежуточные соединения синтезировали, используя аналогичный экспериментальный протокол:

1-(2-(2-((5-бром-1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил)-1H-имидазол-1-ил)-5-фторфенил)этанол		m/z (ИЭР): 393 [M+H]
1-(2-(5-((5-бром-1-циклобутил-1H-пиразол-4-ил)метил)-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-5-фторфенил)этан-1-ол		m/z (ИЭР): 420 [M+H]
1-(2-(4-((1-(циклопропилметил)-3-метил-1H-пиразол-4-ил)метил)-2-метилоксазол-5-ил)-5-фторфенил)этан-1-ол		m/z (ИЭР): 370 [M+H]



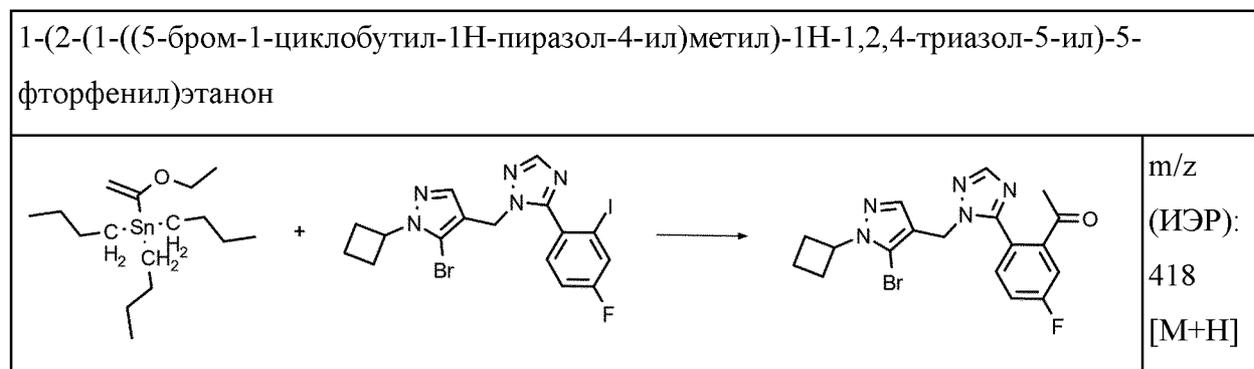
Синтез 1-(2-(1-((5-бром-1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил)-3-метил-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-5-фторфенил)этанона



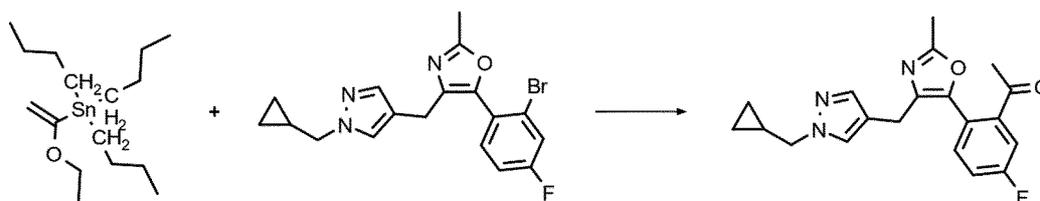
В раствор 1-[(5-бром-1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил]-5-(4-фтор-2-йодофенил)-3-метил-1H-1,2,4-триазола (600 мг, 1,22 ммоль) и трибутил(1-этоксиэтил)станнана (486 мг, 1,35 ммоль) в толуоле (18 мл) добавляли Pd(PPh₃)₄ (142 мг, 0,120 ммоль) и CuI (23 мг, 0,12 ммоль). Смесь дважды наполняли N₂, затем перемешивали при 100 °С в течение 12 ч. После охлаждения до к. т. смесь вливали в насыщ. водн. KF (50 мл), затем перемешивали в течение 1 ч. Полученные слои разделяли, органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток растворяли в ТГФ (20 мл), а затем добавляли 1 н. водн. HCl (6,2 мл). Смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении, а остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ:ЭА= 1:1, об./об.) с получением 1-(2-(1-((5-бром-1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил)-3-метил-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-5-фторфенил)этанона в виде желтого масла (180 мг, выход: 36 %). ЖХ/МС (ИЭР): m/z 406 [M+H]⁺.

Следующие промежуточные соединения синтезировали, используя аналогичный

экспериментальный протокол:



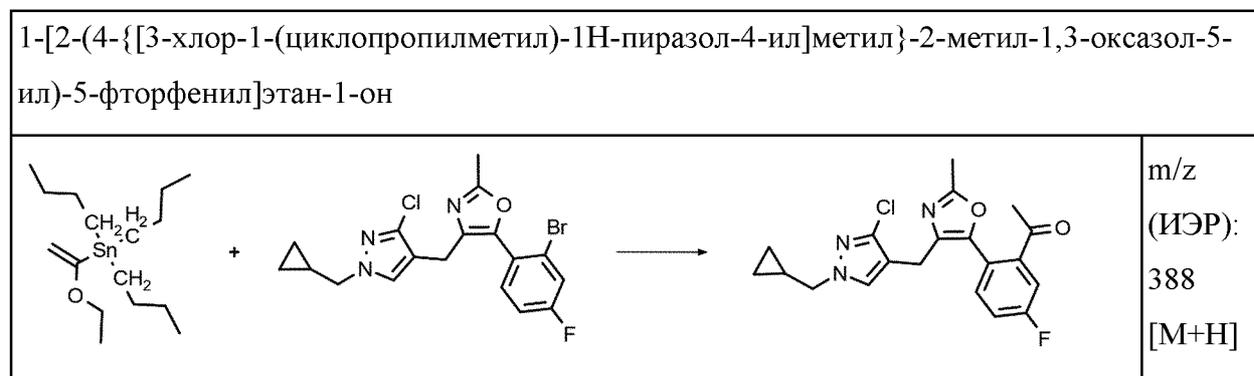
Синтез 1-(2-(4-((1-(циклопропилметил)-1H-пиразол-4-ил)метил)-2-метилоксазол-5-ил)-5-фторфенил)этан-1-она



Смесь 5-(2-бром-4-фторфенил)-4-{[1-(циклопропилметил)-1H-пиразол-4-ил]метил}-2-метил-1,3-оксазола (450 мг, 1,15 ммоль), трибутил(1-этоксипропил)станнана (625 мг, 1,73 ммоль), CuI (20 мг, 0,12 ммоль) и Pd(PPh₃)₄ (133 мг, 0,115 ммоль) в толуоле (10 мл) перемешивали при 120 °С в атмосфере N₂ в течение 12 ч. Смесь концентрировали, а затем разводили ТГФ (10 мл) и водн. HCl (10 мл, 1 н.). Эту смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Этот раствор разводили EtOAc (30 мл), промывали водой (20 мл) и соевым раствором (30 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали досуха. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (ПЭ:EtOAc = 1:1) с получением 1-(2-(4-((1-(циклопропилметил)-1H-пиразол-4-ил)метил)-2-метилоксазол-5-ил)-5-фторфенил)этан-1-она (250 мг, 61 % выход) в виде желтого масла. ЖХ/МС (ИЭР) m/z: 354 [M+H]⁺.

Следующие промежуточные соединения синтезировали, используя аналогичный

экспериментальный протокол:



Синтез 5-(2-бром-4-фторфенил)-4-[3-хлор-1-(циклопропилметил)-1Н-пиразол-4-карбонил]-2-метил-1,3-оксазола



Смесь метил 2-метил-1,3-оксазол-4-карбоксилата (10,0 г, 70,9 ммоль), ТФУ (6,1 мл, 82 ммоль) и NBS (15,1 г, 85,0 ммоль) в CH_3CN (200 мл) перемешивали при к. т. в течение 12 ч. Смесь гасили насыщ. водн. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ при 0 °С и доводили до рН 7 с помощью насыщ. водн. NaHCO_3 . Смесь экстрагировали ЭА (200 мл x 3). Объединенные органические фазы сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (20 % EtOAc в ПЭ) с получением метил 5-бром-2-метил-1,3-оксазол-4-карбоксилата (5,0 г, выход: 32 %) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ/МС ИЭР (m/z): 220 [M+H]⁺.

Смесь метил 5-бром-2-метил-1,3-оксазол-4-карбоксилата (5,0 г, 28 ммоль) и гидроксида лития (2,40 г, 56,8 ммоль) в ТГФ (20 мл) и H_2O (20 мл) перемешивали при к. т. в течение 12 ч. Смесь доводили до рН 3 с помощью 1 М водн. HCl и экстрагировали ЭА (100 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением неочищенной 5-бром-2-метил-1,3-оксазол-4-карбоновой кислоты (3,8 г, выход: 81 %) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС ИЭР (m/z): 206 [M+H]⁺.

В смесь 5-бром-2-метил-1,3-оксазол-4-карбоновой кислоты (3,8 г, 18 ммоль), метокси(метил)амин (2,30 г, 24,0 ммоль), НОВт (3,70 г, 27,7 ммоль) и ТЭА (10,3 мл, 73,8 ммоль) в ДМФ (50 мл), ЭДКИ (5,30 г, 27,7 ммоль) добавляли при 0 °С. Ледяную баню удаляли и перемешивали смесь в течение 12 ч, пока она нагревалась до к. т. Смесь фильтровали, а фильтрат экстрагировали ЭА (100 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл x 3). Этот раствор сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (25 % EtOAc в ПЭ) с получением 5-бром-*N*-метокси-*N*,2-диметил-1,3-оксазол-4-карбоксамид (2,0 г, выход: 44 %) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ/МС ИЭР (m/z): 249 [M+H]⁺.

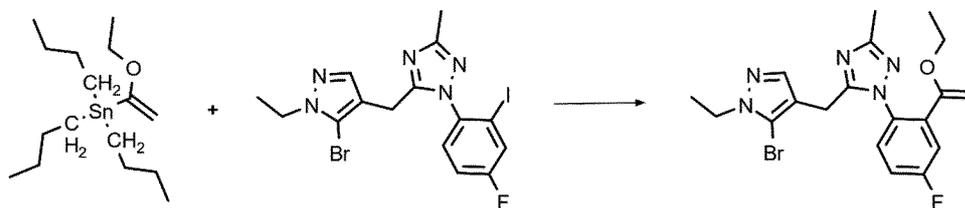
В смесь 3-хлор-1-(циклопропилметил)-4-йод-1*H*-пиразола (2,7 г, 9,6 ммоль) в ТГФ (50 мл) добавляли раствор комплекса хлорида изопропилмагния и хлорида лития (1,3 М в ТГФ, 9,6 мл). Реакционную смесь трижды дегазировали N₂, а затем перемешивали при 0 °С в течение 1 ч. В эту смесь добавляли 5-бром-*N*-метокси-*N*,2-диметил-1,3-оксазол-4-карбоксамид (2,00 г, 8,03 ммоль) и продолжали перемешивание при 0 °С в течение 2 ч. Смесь гасили насыщ. водн. раствором NH₄Cl (100 мл) при 0 °С и экстрагировали ЭА (100 мл x 3). Органические слои объединяли, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (30 % EtOAc в ПЭ) с получением 5-бром-4-[3-хлор-1-(циклопропилметил)-1*H*-пиразол-4-карбонил]-2-метил-1,3-оксазола (1,07 г, выход: 39 %) в виде бледно-желтого масла. ЖХ/МС ИЭР (m/z): 344 [M+H]⁺.

Смесь 5-бром-4-[3-хлор-1-(циклопропилметил)-1*H*-пиразол-4-карбонил]-2-метил-1,3-оксазола (250 мг, 0,730 ммоль), (2-бром-4-фторфенил)бороновой кислоты (190 мг, 0,870 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (84 мг, 0,07 ммоль) и Na₂CO₃ (154 мг, 1,45 ммоль) в толуоле (6 мл) и EtOH (3 мл) трижды дегазировали N₂ и перемешивали при 80 °С в течение 12 ч. Смесь концентрировали в вакууме с получением остатка, который очищали посредством флэш-хроматографии (ПЭ:ЭА = 1:1, об./об.) с получением 5-(2-бром-4-фторфенил)-4-[3-хлор-1-(циклопропилметил)-1*H*-пиразол-4-карбонил]-2-метил-1,3-оксазола (230 мг, выход: 72 %) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ/МС ИЭР (m/z): 438 [M+H]⁺.

Синтез

5-((5-бром-1-этил-1*H*-пиразол-4-ил)метил)-1-(2-(1-этоксивинил)-4-

фторфенил)-3-метил-1H-1,2,4-триазола



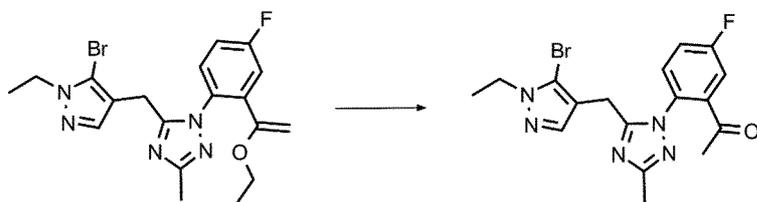
В раствор 5-((5-бром-1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил)-1-(4-фтор-2-йодофенил)-3-метил-1H-1,2,4-триазола (580 мг, 1,12 ммоль) в толуоле (10 мл) добавляли Pd(PPh₃)₄ (273 мг, 0,240 ммоль), CuI (45 мг, 0,24 ммоль) и трибутил(1-этоксиэтилен)станнан (855 мг, 2,37 ммоль). Смесь трижды дегазировали в атмосфере N₂ и перемешивали при 120 °С в течение 6 ч. После охлаждения до к. т. реакцию смесь гасили насыщ. водн. KF (10 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 10 мл). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного 5-((5-бром-1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил)-1-(2-(1-этоксивинил)-4-фторфенил)-3-метил-1H-1,2,4-триазола в виде коричневой смолы (494 мг, выход: 96 %). ЖХ/МС ИЭР (m/z): 434 [M+H]⁺.

Следующие промежуточные соединения синтезировали, используя аналогичный экспериментальный протокол:

5-((5-бром-1-циклобутил-1H-пиразол-4-ил)метил)-1-(2-(1-этоксивинил)-4-фторфенил)-1H-1,2,4-триазол	
	m/z (ИЭР): 446 [M+H]

Синтез 1-(2-(5-((5-бром-1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил)-3-метил-1H-1,2,4-триазол-1-

ил)-5-фторфенил)этан-1-она



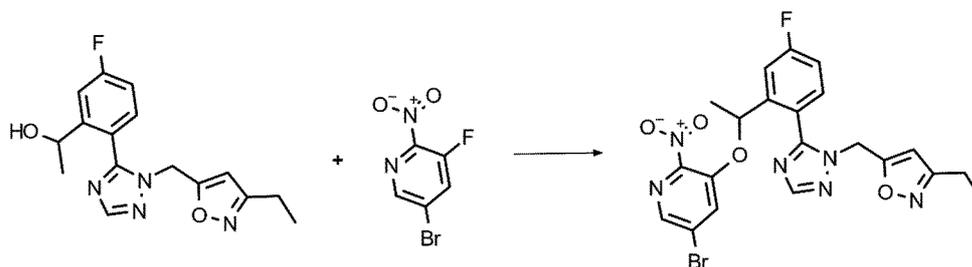
В раствор 5-((5-бром-1-этил-1Н-пиразол-4-ил)метил)-1-(2-(1-этоксивинил)-4-фторфенил)-3-метил-1Н-1,2,4-триазола (494 мг, 1,14 ммоль) в ТГФ (10 мл) при к. т. добавляли конц. HCl (1,0 мл, 12 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 20 мин. Реакционную смесь подщелачивали до pH 8 с помощью насыщ. водн. NaHCO₃ и экстрагировали EtOAc (3 x 10 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (силикагель, 0→5 % MeOH в ДХМ) с получением 1-(2-(5-((5-бром-1-этил-1Н-пиразол-4-ил)метил)-3-метил-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)-5-фторфенил)этан-1-она в виде белого твердого вещества (250 мг, выход: 54 %). ЖХ/МС (ИЭР) m/z: 406 [M+H]⁺.

Следующие промежуточные соединения синтезировали, используя аналогичный экспериментальный протокол:

1-(2-(5-((5-бром-1-циклобутил-1Н-пиразол-4-ил)метил)-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)-5-фторфенил)этан-1-он	
	m/z (ИЭР): 418 [M+H]

Синтез 5-((5-(2-(1-((5-бром-2-нитропиридин-3-ил)окси)этил)-4-фторфенил)-1Н-1,2,4-

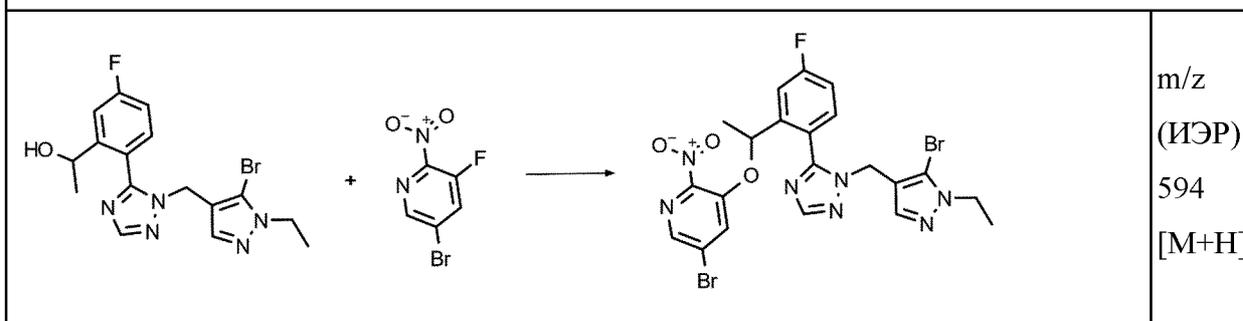
триазол-1-ил)метил)-3-этилизоксазола

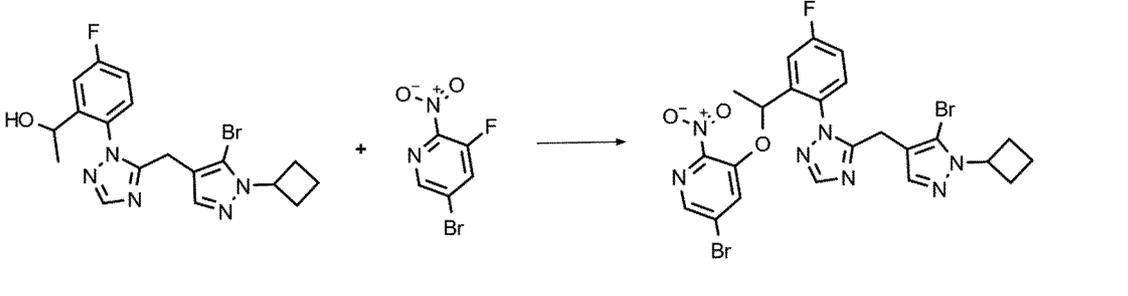
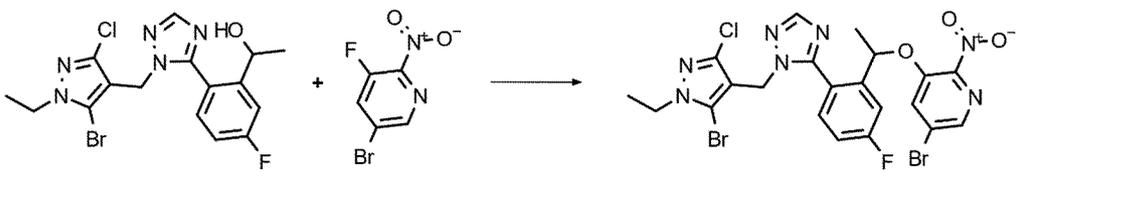
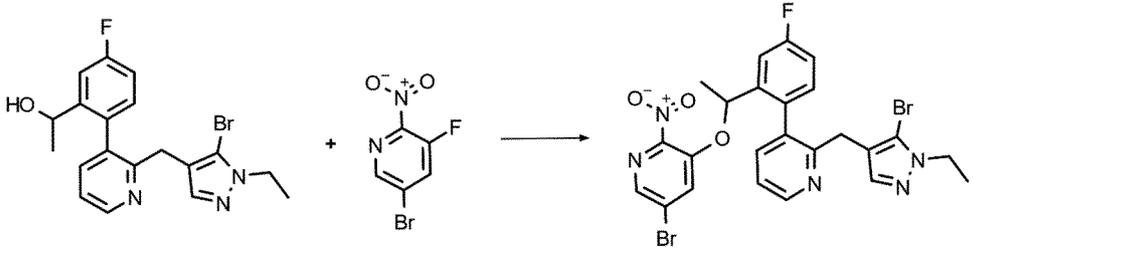
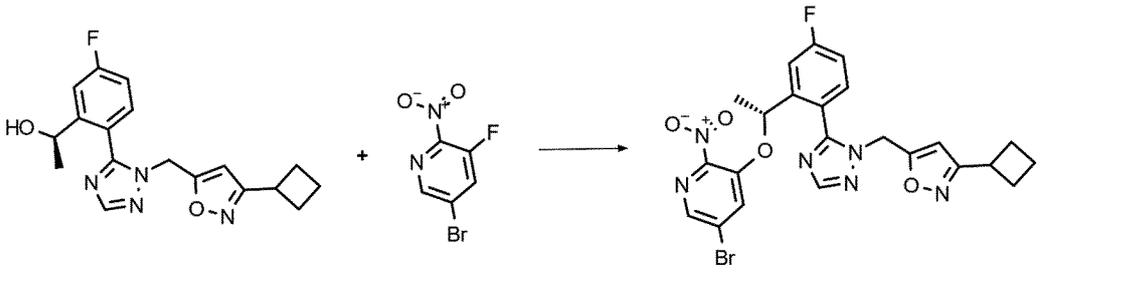


Раствор 1-(2-{1-[(3-этил-1,2-оксазол-5-ил)метил]-1H-1,2,4-триазол-5-ил}-5-фторфенил)этан-1-ола (250 мг, 0,40 ммоль) и NaH (24 мг, 0,59 ммоль) в ТГФ (5 мл) перемешивали при 25 °С в течение 1 ч. В эту смесь добавляли 5-бром-3-фтор-2-нитропиридин (131 мг, 0,590 ммоль). Перемешивание продолжали при 25 °С в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили ледяной водой и разделяли между ЭА и водой. Слои разделяли, а водн. слой экстрагировали ЭА. Органический слой промывали насыщ. NH₄Cl и соевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (0→10 % MeOH в ДХМ) с получением 5-((5-(2-(1-((5-бром-2-нитропиридин-3-ил)окси)этил)-4-фторфенил)-1H-1,2,4-триазол-1-ил)метил)-3-этилизоксазола (198 мг, выход: 97 %) в виде желтого твердого вещества. ЖХ/МС ИЭР (m/z): 517 [M+H]⁺.

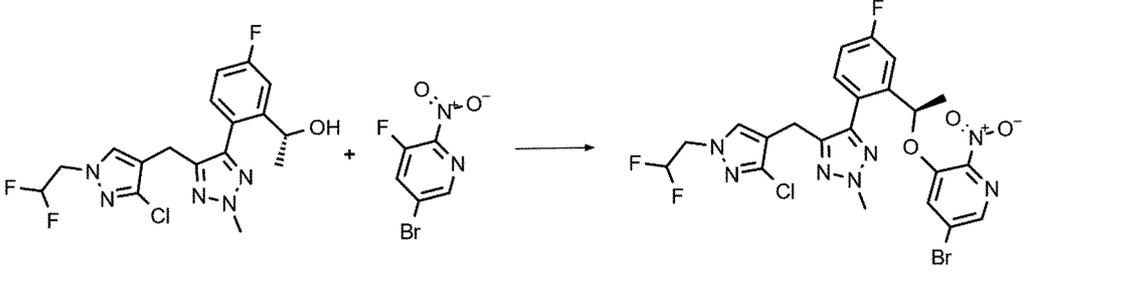
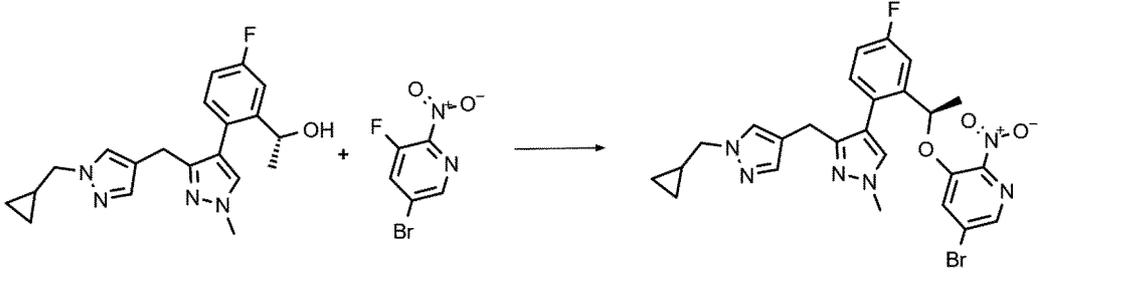
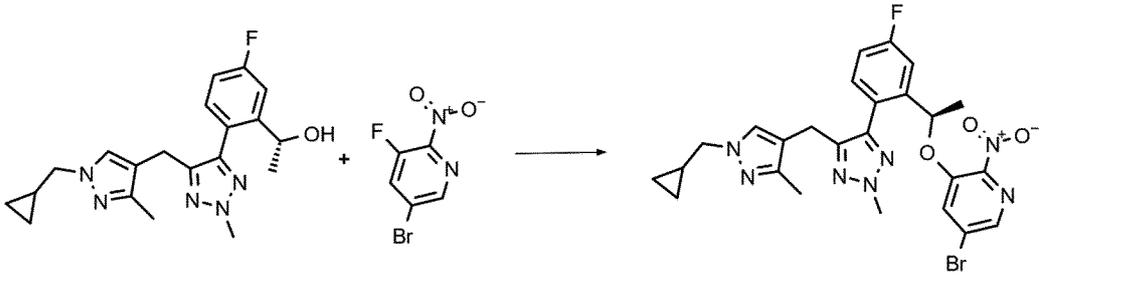
Следующие промежуточные соединения синтезировали, используя аналогичный экспериментальный протокол:

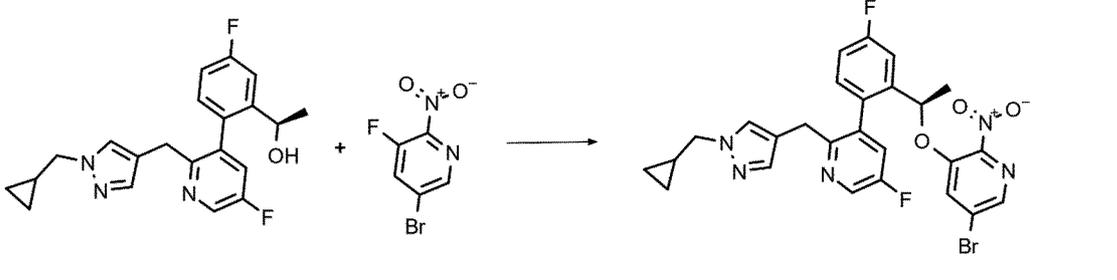
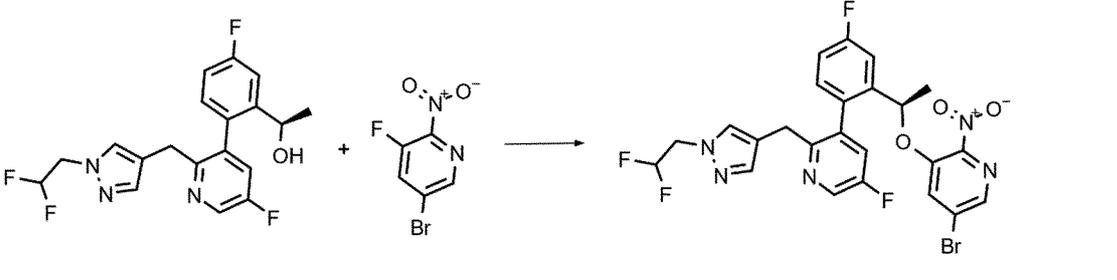
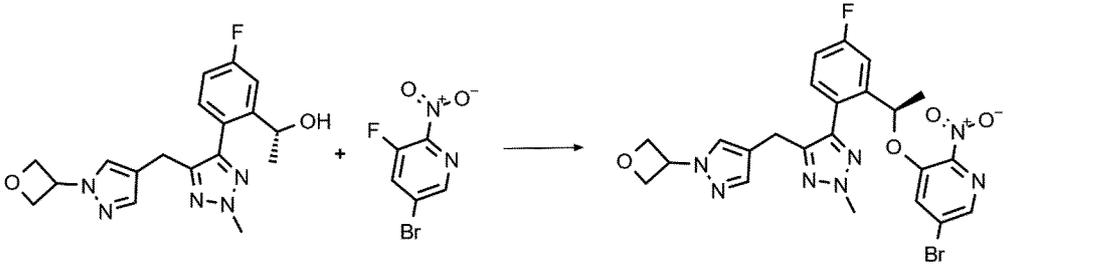
5-бром-3-[1-(2-{1-[(5-бром-1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил]-1H-1,2,4-триазол-5-ил}-5-фторфенил)этокси]-2-нитропиридин

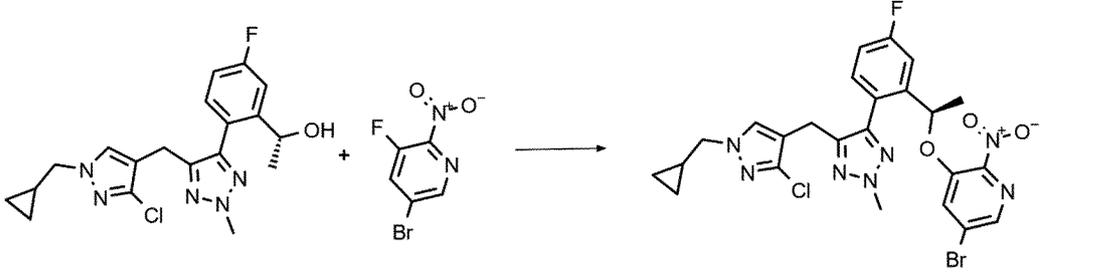
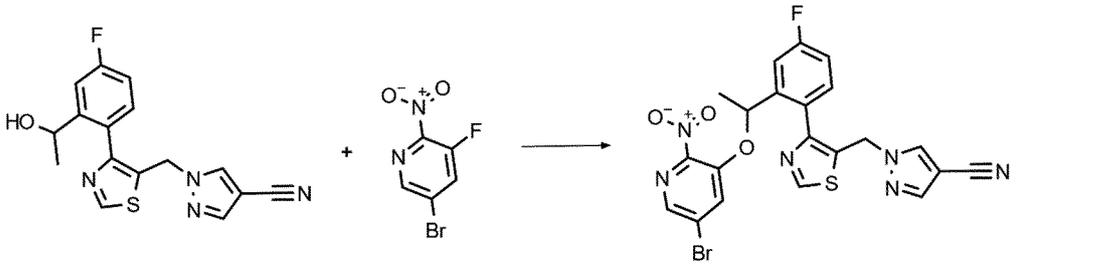
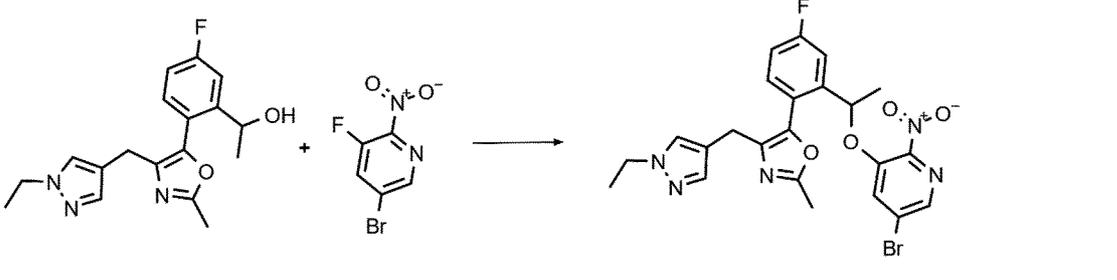


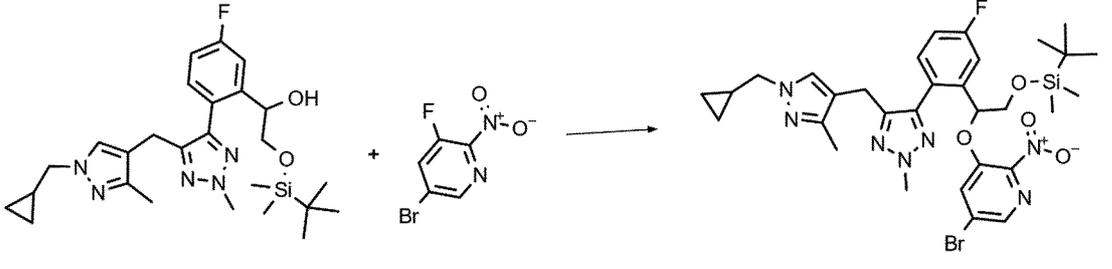
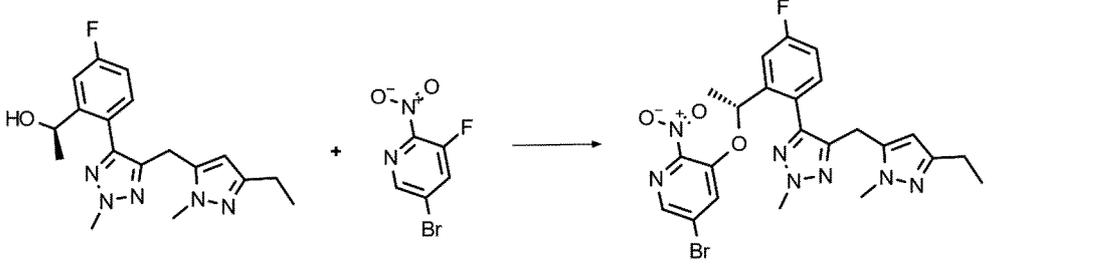
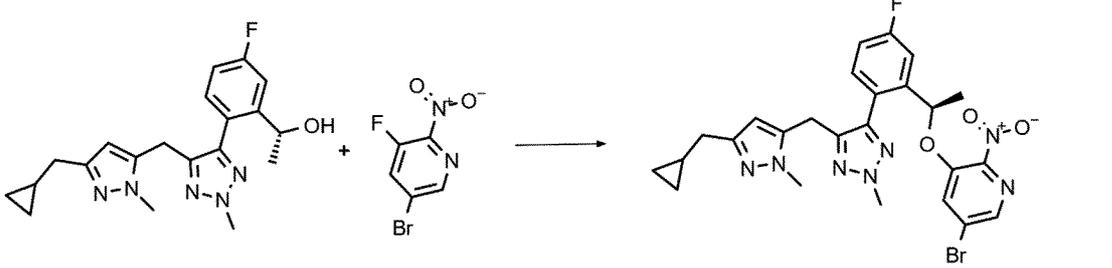
<p>5-бром-3-(1-(2-(5-((5-бром-1-циклобутил-1Н-пиразол-4-ил)метил)-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)-5-фторфенил)этокси)-2-нитропиридин</p>	<p>m/z (ИЭР): 620 [M+H]</p>
	<p>m/z (ИЭР): 620 [M+H]</p>
<p>5-бром-3-[1-(2-{1-[(5-бром-3-хлор-1-этил-1Н-пиразол-4-ил)метил]-1Н-1,2,4-триазол-5-ил}-5-фторфенил)этокси]-2-нитропиридин</p>	<p>m/z (ИЭР): 628 [M+H]</p>
	<p>m/z (ИЭР): 628 [M+H]</p>
<p>5-бром-3-(1-(2-(2-((5-бром-1-этил-1Н-пиразол-4-ил)метил)пиридин-3-ил)-5-фторфенил)этокси)-2-нитропиридин</p>	<p>m/z (ИЭР): 604 [M+H]</p>
	<p>m/z (ИЭР): 604 [M+H]</p>
<p>(R)-5-((5-(2-(1-((5-бром-2-нитропиридин-3-ил)окси)этил)-4-фторфенил)-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)метил)-3-циклобутилизоксазол</p>	<p>m/z (ИЭР): 543 [M+H]</p>
	<p>m/z (ИЭР): 543 [M+H]</p>

<p>5-бром-3-[(1R)-1-(2-{4-[(1-этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил]-1,3-тиазол-5-ил}-5-фторфенил)этокси]-2-нитропиридин</p>	
	<p>m/z (ИЭР): 533 [M+H]</p>
<p>(R)-5-бром-3-(1-(2-(5-((1-(циклопропилметил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)-5-фторфенил)этокси)-2-нитропиридин</p>	
	<p>m/z (ИЭР): 557 [M+H]</p>
<p>(R)-5-((5-(2-(1-((5-бром-2-нитропиридин-3-ил)окси)этил)-4-фторфенил)-1H-1,2,4-триазол-1-ил)метил)-3-(циклопропилметил)изоксазол</p>	
	<p>m/z (ИЭР): 543 [M+H]</p>

<p>(R)-5-бром-3-(1-(2-(5-((3-хлор-1-(2,2-дифторэтил)-1H-пиразол-4-ил)метил)-2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)-5-фторфенил)этокси)-2-нитропиридин</p>	<p>m/z (ИЭР): 600 [M+H]</p>
	<p>m/z (ИЭР): 600 [M+H]</p>
<p>(R)-5-бром-3-(1-(2-(3-((1-(циклопропилметил)-1H-пиразол-4-ил)метил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил)-5-фторфенил)этокси)-2-нитропиридин</p>	<p>m/z (ИЭР): 555 [M+H]</p>
	<p>m/z (ИЭР): 555 [M+H]</p>
<p>5-бром-3-[(1R)-1-[2-(5-{[1-(циклопропилметил)-3-метил-1H-пиразол-4-ил]метил}-2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)-5-фторфенил]этокси]-2-нитропиридин</p>	<p>m/z (ИЭР): 570 [M+H]</p>
	<p>m/z (ИЭР): 570 [M+H]</p>

<p>(R)-5-бром-3-(1-(2-(2-((1-(циклопропилметил)-1H-пиразол-4-ил)метил)-5-фторпиридин-3-ил)-5-фторфенил)этокси)-2-нитропиридин</p>	
	<p>m/z (ИЭР): 570 [M+H]</p>
<p>(R)-5-бром-3-(1-(2-(2-((1-(2,2-дифторэтил)-1H-пиразол-4-ил)метил)-5-фторпиридин-3-ил)-5-фторфенил)этокси)-2-нитропиридин</p>	
	<p>m/z (ИЭР): 580 [M+H]</p>
<p>(R)-5-бром-3-(1-(5-фтор-2-(2-метил-5-((1-(оксетан-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)метил)-2H-1,2,3-триазол-4-ил)фенил)этокси)-2-нитропиридин</p>	
	<p>m/z (ИЭР): 558 [M+H]</p>

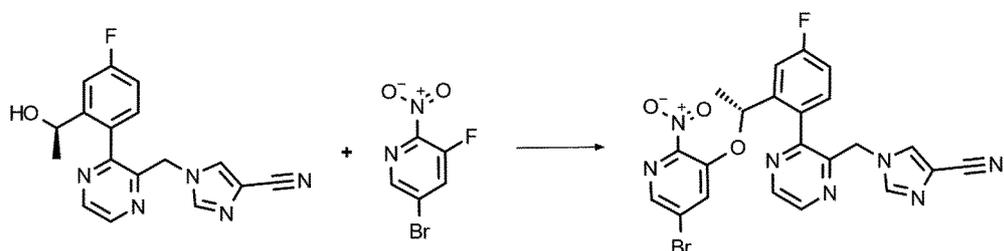
<p>5-бром-3-[(1R)-1-[2-(5-{[3-хлор-1-(циклопропилметил)-1H-пиразол-4-ил]метил}-2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)-5-фторфенил]этокси]-2-нитропиридин</p>	<p>m/z (ИЭР): 590 [M+H]</p>
	<p>m/z (ИЭР): 590 [M+H]</p>
<p>1-[[4-(2-[1-[(5-бром-2-нитропиридин-3-ил)окси]этил]-4-фторфенил)-1,3-тиазол-5-ил]метил]пиразол-4-карбонитрил</p>	<p>m/z (ИЭР): 529 [M+H]</p>
	<p>m/z (ИЭР): 529 [M+H]</p>
<p>5-(2-(1-((5-бром-2-нитропиридин-3-ил)окси)этил)-4-фторфенил)-4-((1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил)-2-метилоксазол</p>	<p>m/z (ИЭР): 530 [M+H]</p>
	<p>m/z (ИЭР): 530 [M+H]</p>

<p>5-бром-3-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-(2-(5-((1-(циклопропилметил)-3-метил-1Н-пиразол-4-ил)метил)-2-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)-5-фторфенил)этокси)-2-нитропиридин</p>	
	<p>m/z (ИЭР): 700 [M+H]</p>
<p>(R)-5-бром-3-(1-(2-(5-((3-этил-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)метил)-2-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)-5-фторфенил)этокси)-2-нитропиридин</p>	
	<p>m/z (ИЭР): 544 [M+H]</p>
<p>5-бром-3-[(1R)-1-[2-(5-{[3-(циклопропилметил)-1-метил-1Н-пиразол-5-ил]метил}-2-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)-5-фторфенил]этокси]-2-нитропиридин</p>	
	<p>m/z (ИЭР): 570 [M+H]</p>

Синтез

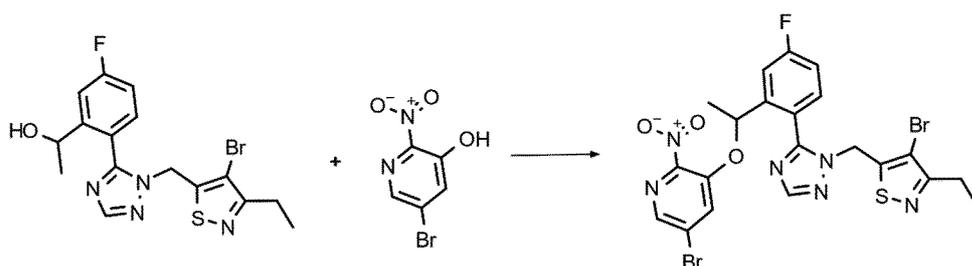
(R)-1-((3-(2-(1-((5-бром-2-нитропиридин-3-ил)окси)этил)-4-

фторфенил)пиразин-2-ил)метил)-1H-имидазол-4-карбонитрила



Смесь (R)-1-((3-(4-фтор-2-(1-гидроксиэтил)фенил)пиразин-2-ил)метил)-1H-имидазол-4-карбонитрила (200 мг, 0,62 ммоль), 5-бром-3-фтор-2-нитропиридина (205 мг, 0,930 ммоль) и Cs₂CO₃ (403 мг, 1,24 ммоль) в безводном ТГФ (5 мл) перемешивали при 80 °С в герметично закрытой пробирке в течение 3 ч. После охлаждения до к. т. реакционную смесь фильтровали через целит, а фильтрат разделяли между ЭА и водой. Органический слой отделяли, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (силикагель, 0→3 % MeOH в ДХМ) с получением (R)-1-((3-(2-(1-((5-бром-2-нитропиридин-3-ил)окси)этил)-4-фторфенил)пиразин-2-ил)метил)-1H-имидазол-4-карбонитрила (60 мг, 19 % выход) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС ИЭР (m/z): 524 [M+H]⁺.

Синтез 4-бром-5-((5-(2-(1-((5-бром-2-нитропиридин-3-ил)окси)этил)-4-фторфенил)-1H-1,2,4-триазол-1-ил)метил)-3-этилизотиазола



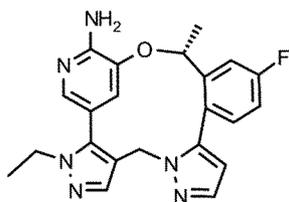
Раствор 1-(2-(1-((4-бром-3-этилизотиазол-5-ил)метил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-5-фторфенил)этан-1-ола (800 мг, 1,95 ммоль), 5-бром-2-нитропиридин-3-ола (1,70 г, 7,80 ммоль) и PPh₃ (1,02 г, 3,90 ммоль) в толуоле (80 мл) каплями добавляли ДИАД (1,80 г, 5,85 ммоль) при 0 °С в атмосфере N₂. Полученный раствор перемешивали при 80 °С в течение 16 ч, а затем фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме, а остаток очищали посредством фазовой флэш-хроматографии на силикагеле (0→80 % EtOAc в ПЭ) с

получением 4-бром-5-((5-(2-(1-((5-бром-2-нитропиридин-3-ил)окси)этил)-4-фторфенил)-1H-1,2,4-триазол-1-ил)метил)-3-этилизотиазола (400 мг) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС (ИЭР) m/z : 611 $[M+H]^+$.

Соединения

Пример 1 (метод А):

Название: (1R)-3-этил-16-фтор-19-метил-20-оксо-3,4,8,9,23-пентаазапентацикло[19.3.1.0^{2,6}.0^{8,12}.0^{13,18}]пентакоза-1(24),2(6),4,9,11,13,15,17,21(25),22-декаен-22-амин



ЯМР: ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,77–7,73 (м, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,60 (д, $J = 1,8$ Гц, 1H), 7,50 (д, $J = 1,8$ Гц, 1H), 7,36 (дд, $J = 8,6, 5,8$ Гц, 1H), 7,23 (тд, $J = 8,4, 2,8$ Гц, 1H), 6,42 (д, $J = 1,8$ Гц, 1H), 6,19 (с, 2H), 5,89 (д, $J = 1,7$ Гц, 1H), 5,53–5,40 (м, 1H), 5,05 (д, $J = 14,6$ Гц, 1H), 4,33 (д, $J = 14,5$ Гц, 1H), 4,14–3,98 (м, 2H), 1,76 (д, $J = 6,3$ Гц, 3H), 1,28 (т, $J = 7,2$ Гц, 3H).

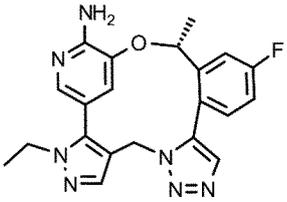
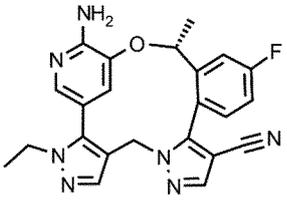
ЖХМС: Метод С; t_R : 1,18 мин; m/z : 405 $[M+H]$

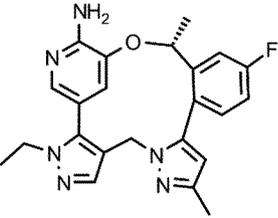
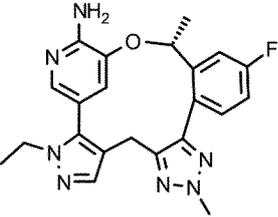
Смесь 5-бром-1-этил-4-((5-йод-1H-пиразол-1-ил)метил)-1H-пиразола (500 мг, 1,31 ммоль), (R)-5-бром-3-(1-(5-фтор-2-(триметилстаннил)фенил)этокси)пиридин-2-амин (1,24 г, 2,62 ммоль), Pd₂(dba)₃ (240 мг, 0,262 ммоль), AsPh₃ (409 мг, 1,31 ммоль) и CuI (24,9 мг, 0,131 ммоль) в ДМФ (50 мл) нагревали при 100 °С в течение 12 ч. Смесь охлаждали до к. т., обрабатывали водн. KF и три раза экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (0→50 % EtOAc в ПЭ) с получением (R)-5-бром-3-(1-(2-(1-((5-бром-1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил)-1H-пиразол-5-ил)-5-фторфенил)этокси)пиридин-2-амин в виде желтого масла (238 мг, выход: 32 %). ЖХ/МС ИЭР (m/z): 563 $[M+H]^+$.

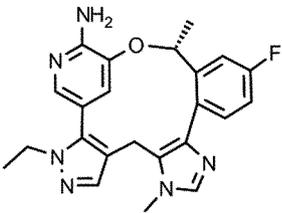
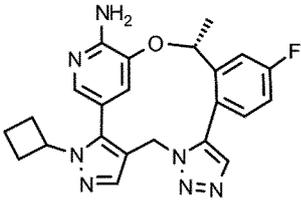
Смесь (R)-5-бром-3-(1-(2-(1-((5-бром-1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил)-1H-пиразол-5-ил)-5-фторфенил)этокси)пиридин-2-амин (238 мг, 0,420 ммоль), B₂Pin₂ (321 мг, 1,27 ммоль), Pd(OAc)₂ (19 мг, 0,084 ммоль), cataCXium A (30 мг, 0,084 ммоль) и NaOH (2 М в H₂O, 0,42

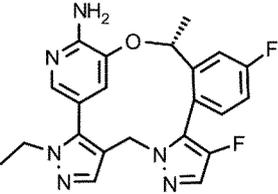
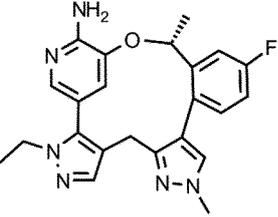
мл, 0,84 ммоль) в MeOH (20 мл) нагревали при 80 °С в течение 4 ч. Реакционную смесь фильтровали, а фильтрат экстрагировали ДХМ (50 мл × 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (0→100 % EtOAc в ПЭ) с последующей препаративной ВЭЖХ (колонка: Gemini 5 мкм C18 250*21,2 мм; MeCN в H₂O + 0,1 % МК) с получением целевого продукта (5,6 мг, 3,3 % выход) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС ИЭР (m/z): 405 [M+H]⁺.

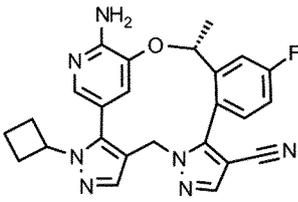
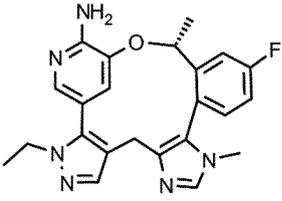
Следующие соединения получали аналогичным образом:

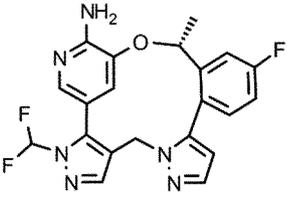
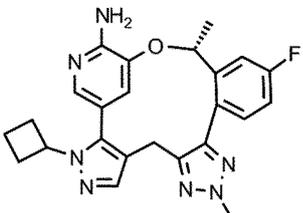
<p>Пример 2</p>		<p>(19R)-3-этил-16-фтор-19-метил-20-оксо-3,4,8,9,10,23-гексазапентацикло[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]пентакоза-1(24),2(6),4,9,11,13,15,17,21(25),22-декаен-22-амин</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,96 (с, 1H), 7,85–7,80 (м, 2H), 7,51 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 7,43–7,39 (м, 1H), 7,32–7,27 (м, 1H), 6,24 (с, 2H), 5,78 (с, 1H), 5,41–5,32 (м, 2H), 4,38 (д, J = 14,9 Гц, 1H), 4,06 (дд, J = 13,8, 6,9 Гц, 2H), 1,77 (д, J = 6,2 Гц, 3H), 1,28 (т, J = 7,2 Гц, 3H).</p> <p>ЖХМС, метод С; t_R: 0,86 мин; m/z: 406 [M+H]</p>
<p>Пример 3</p>		<p>(19R)-22-амино-3-этил-16-фтор-19-метил-20-оксо-3,4,8,9,23-пентазапентацикло[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]пентакоза-1(24),2(6),4,9,11,13,15,17,21(25),22-декаен-11-карбонитрил</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,24 (с, 1H), 7,89 (д, J = 10,0 Гц, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,51 (т, J = 7,1 Гц, 2H), 7,38–7,32 (м, 1H), 6,27 (с, 2H), 5,99 (с, 1H), 5,47–5,40 (м, 1H), 5,13 (д, J = 14,7 Гц, 1H), 4,30 (д, J = 14,6 Гц, 1H), 4,10–4,03 (м, 2H), 1,85 (д, J = 6,0 Гц, 3H), 1,29 (т, J = 7,2 Гц, 3H).</p> <p>ЖХМС, метод F; t_R: 1,30 мин; m/z: 430 [M+H]</p>

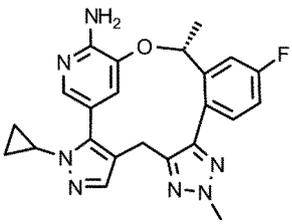
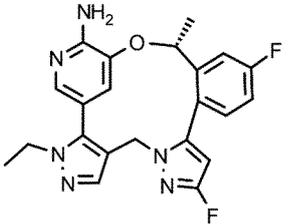
<p>Пример 4</p>		<p>(19R)-3-этил-16-фтор-10,19-диметил-20-оксо-3,4,8,9,23-пентаазапентацикло[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]пентакоза-1(24),2(6),4,9,11,13,15,17,21(25),22-декаен-22-амин</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,76–7,69 (м, 2H), 7,49 (д, J = 1,72 Гц, 1H), 7,34–7,29 (м, 1H), 7,24–7,17 (м, 1H), 6,18 (с, 2H), 5,99 (с, 1H), 5,50 (д, J = 4,88 Гц, 1H), 4,96 (д, J = 14,6 Гц, 1H), 4,25 (д, J = 14,52 Гц, 1H), 4,11–3,99 (м, 2H), 3,30 (д, 1H), 2,20 (с, 3H), 1,75 (д, J = 6,24 Гц, 3H), 1,30 (т, J = 7,12 Гц, 3H)</p> <p>ЖХМС, метод А; <i>t_R</i>: 1,26 мин; m/z: 419 [M+H]</p>
<p>Пример 5</p>		<p>(19R)-3-этил-16-фтор-10,19-диметил-20-оксо-3,4,9,10,11,23-гексаазапентацикло[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]пентакоза-1(24),2(6),4,8,11,13,15,17,21(25),22-декаен-22-амин</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,78 (дд, J = 10,3, 2,0 Гц, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,42 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,19 (дд, J = 7,7, 4,1 Гц, 2H), 6,12 (с, 2H), 6,07 (с, 1H), 5,26 (м, 1H), 4,15 (с, 3H), 3,99 (дд, J = 7,1, 4,2 Гц, 2H), 3,77 (д, J = 15,6 Гц, 1H), 2,98 (д, J = 15,6 Гц, 1H), 1,70 (д, J = 6,2 Гц, 3H), 1,26 (т, J = 7,2 Гц, 3H)</p> <p>ЖХМС, метод F; <i>t_R</i>: 0,86 мин; m/z: 420 [M+H]</p>

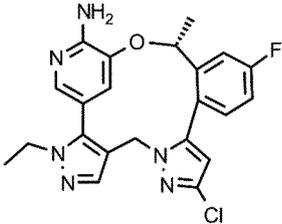
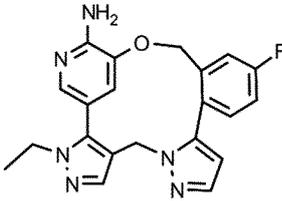
<p>Пример 6</p>		<p>(19R)-3-этил-16-фтор-9,19-диметил-20-оксо-3,4,9,11,23-пентаазапентацикло[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]пентакоза-1(24),2(6),4,8(12),10,13,15,17,21(25),22-декаен-22-амин</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,70 (с, 1H), 7,69–7,61 (м, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,37 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 7,06 (д, J = 2,8 Гц, 1H), 7,04 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 6,32 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 6,04 (с, 2H), 5,53–5,42 (м, 1H), 4,03–3,96 (м, 2H), 3,90 (д, J = 16,1 Гц, 1H), 3,65 (с, 3H), 1,73 (д, J = 6,2 Гц, 3H), 1,25 (т, J = 7,1 Гц, 3H),</p> <p>ЖХМС, метод D; <i>t_R</i>: 1,67 мин; <i>m/z</i>: 419 [M+H]</p>
<p>Пример 7</p>		<p>(19R)-3-циклобутил-16-фтор-19-метил-20-окса-3,4,8,9,10,23-гексаазапентацикло[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]пентакоза-1(24),2(6),4,9,11,13,15,17,21(25),22-декаен-22-амин</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,96 (с, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,82 (дд, J = 10,3, 2,7 Гц, 1H), 7,44–7,36 (м, 2H), 7,32–7,25 (м, 1H), 6,25 (с, 2H), 5,77 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 5,35 (дд, J = 20,1, 11,7 Гц, 2H), 4,78 (р, J = 8,1 Гц, 1H), 4,37 (д, J = 14,9 Гц, 1H), 2,69–2,55 (м, 1H), 2,42 (с, 1H), 2,14–2,02 (м, 1H), 1,78 (с, 3H), 1,76–1,65 (м, 3H).</p> <p>ЖХМС, метод F; <i>t_R</i>: 0,83 мин; <i>m/z</i>: 432 [M+H]</p>

<p>Пример 8</p>		<p>(19R)-3-этил-11,16-дифтор-19-метил-20-оксо-3,4,8,9,23-пентаазапентацикло[19.3.1.0^{2,6},0^{8,12},0^{13,18}]пентакоза-1(24),2(6),4,9,11,13,15,17,21(25),22-декаен-22-амин</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,82 (дд, J = 10,2, 2,7 Гц, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,69 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 7,49 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,43 (дд, J = 8,6, 5,8 Гц, 1H), 7,29 (тд, J = 8,4, 2,7 Гц, 1H), 6,23 (с, 2H), 5,97 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 5,40 (д, J = 6,3 Гц, 1H), 5,03 (д, J = 14,7 Гц, 1H), 4,25 (д, J = 14,7 Гц, 1H), 4,05 (тд, J = 12,6, 6,9 Гц, 2H), 1,73 (д, J = 6,2 Гц, 3H), 1,28 (т, J = 7,2 Гц, 3H).</p> <p>ЖХМС, метод F; t_R: 0,89 мин; m/z: 423 [M+H]</p>
<p>Пример 9</p>		<p>(19R)-3-этил-16-фтор-10,19-диметил-20-оксо-3,4,9,10,23-пентаазапентацикло[19.3.1.0^{2,6},0^{8,12},0^{13,18}]пентакоза-1(24),2(6),4,8,11,13,15,17,21(25),22-декаен-22-амин</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,74 (с, 1H), 7,65 (дд, J = 10,3, 2,5 Гц, 1H), 7,52 (с, 1H), 7,43 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 7,13–7,06 (м, 2H), 6,26 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 6,07 (с, 2H), 5,37–5,28 (м, 1H), 4,05–3,96 (м, 2H), 3,84 (с, 3H), 3,63 (д, J = 15,4 Гц, 1H), 2,97–2,89 (м, 1H), 1,73 (д, J = 6,3 Гц, 3H), 1,30–1,25 (м, 3H).</p> <p>ЖХМС, метод E; t_R: 0,80 мин; m/z: 419 [M+H]</p>

<p>Пример 10</p>		<p>(19R)-22-амино-3-циклобутил-16-фтор-19-метил-20-окса-3,4,8,9,23-пентаазапентацикло[19.3.1.0^{2,6}.0^{8,12}.0^{13,18}]пентакоза-1(24),2(6),4,9,11,13,15,17,21(25),22-декаен-11-карбонитрил</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,24 (с, 1H), 7,89 (д, J = 10,3 Гц, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,56–7,48 (м, 1H), 7,39 (с, 1H), 7,36 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 6,27 (с, 2H), 6,00 (с, 1H), 5,48–5,40 (м, 1H), 5,13 (д, J = 15,1 Гц, 1H), 4,85–4,75 (м, 1H), 4,30 (д, J = 14,6 Гц, 1H), 2,64 (дд, J = 19,7, 8,9 Гц, 2H), 2,46–2,38 (м, 1H), 2,14–2,05 (м, 1H), 1,85 (д, J = 6,2 Гц, 3H), 1,80–1,67 (м, 2H).</p> <p>ЖХМС, метод F; <i>t_r</i>: 1,06 мин; <i>m/z</i>: 456 [M+H]</p>
<p>Пример 11</p>		<p>(19R)-3-этил-16-фтор-11,19-диметил-20-оксо-3,4,9,11,23-пентаазапентацикло[19.3.1.0^{2,6}.0^{8,12}.0^{13,18}]пентакоза-1(24),2(6),4,8(12),9,13,15,17,21(25),22-декаен-22-амин</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,80 (дд, J = 10,3, 2,8 Гц, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,47 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 7,22 (тд, J = 8,4, 2,7 Гц, 1H), 7,15 (дд, J = 8,6, 5,9 Гц, 1H), 6,54 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 6,10 (с, 2H), 5,14–5,04 (м, 1H), 4,09–3,98 (м, 2H), 3,53 (д, J = 15,2 Гц, 1H), 3,37 (с, 3H), 2,81 (д, J = 15,1 Гц, 1H), 1,78 (д, J = 6,1 Гц, 3H), 1,26 (т, J = 7,1 Гц, 3H).</p> <p>ЖХМС, метод G; <i>t_r</i>: 2,19 мин; <i>m/z</i>: 419 [M+H]</p>

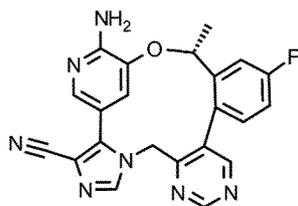
<p>Пример 12</p>		<p>(19R)-3-(дифторметил)-16-фтор-19-метил-20-окса-3,4,8,9,23-пентаазапентацикло[19.3.1.0^{2,6}.0^{8,12}.0^{13,18}]пентакоза-1(24),2(6),4,9,11,13,15,17,21(25),22-декаен-22-амин</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,06 (с, 1H), 7,76 (дд, J = 10,3, 2,8 Гц, 1H), 7,68 (т, J = 57,6 Гц, 1H), 7,63 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,46 (с, 1H), 7,39 (дд, J = 8,5, 5,7 Гц, 1H), 7,29–7,22 (м, 1H), 6,46 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 6,38 (с, 2H), 5,89 (с, 1H), 5,48 (д, J = 4,4 Гц, 1H), 5,13 (д, J = 14,7 Гц, 1H), 4,34 (д, J = 14,5 Гц, 1H), 1,76 (д, J = 6,3 Гц, 3H).</p> <p>ЖХМС, метод F; t_R: 1,10 мин; m/z: 427 [M+H]</p>
<p>Пример 13</p>		<p>(19R)-3-циклобутил-16-фтор-10,19-диметил-20-окса-3,4,9,10,11,23-гексаазапентацикло[19.3.1.0^{2,6}.0^{8,12}.0^{13,18}]пентакоза-1(24),2(6),4,8,11,13,15,17,21(25),22-декаен-22-амин</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,78 (дд, J = 10,3, 2,2 Гц, 1H), 7,64 (с, 1H), 7,31 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 7,23–7,15 (м, 2H), 6,13 (с, 2H), 6,07 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 5,33–5,18 (м, 1H), 4,76–4,61 (м, 1H), 4,16 (с, 3H), 3,78 (д, J = 15,6 Гц, 1H), 2,97 (д, J = 15,5 Гц, 1H), 2,66–2,59 (м, 1H), 2,48–2,36 (м, 2H), 2,10–2,00 (м, 1H), 1,78–1,73 (м, 1H), 1,71 (д, J = 6,3 Гц, 3H), 1,69–1,64 (м, 1H).</p> <p>ЖХМС, метод F; t_R: 0,82 мин; m/z: 446 [M+H]</p>

<p>Пример 14</p>		<p>(19R)-3-циклопропил-16-фтор-10,19-диметил-20-оксо-3,4,9,10,11,23-гексаазапентацикло[19.3.1.0^{2,6}.0^{8,12}.0^{13,18}]пентакоза-1(24),2(6),4,8,11,13,15,17,21(25),22-декаен-22-амин</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,77 (дд, J = 10,3, 2,1 Гц, 1H), 7,67 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,21 (м, 2H), 6,20 (шир. с, 2H), 6,10 (с, 1H), 5,24 (д, J = 6,2 Гц, 1H), 4,15 (с, 3H), 3,78 (д, J = 15,7 Гц, 1H), 3,57 (дт, J = 11,0, 3,6 Гц, 1H), 3,00 (д, J = 15,6 Гц, 1H), 1,71 (д, J = 6,3 Гц, 3H), 1,00–0,90 (м, 2H), 0,83–0,72 (м, 2H).</p> <p>ЖХМС, метод F; t_R: 0,91 мин; m/z: 432 [M+H]</p>
<p>Пример 15</p>		<p>(19R)-3-этил-10,16-дифтор-19-метил-20-оксо-3,4,8,9,23-пентаазапентацикло[19.3.1.0^{2,6}.0^{8,12}.0^{13,18}]пентакоза-1(24),2(6),4,9,11,13,15,17,21(25),22-декаен-22-амин</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,77 (дд, J = 10,3, 2,7 Гц, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,50 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,43 (дд, J = 8,5, 5,7 Гц, 1H), 7,25 (тд, J = 8,4, 2,7 Гц, 1H), 6,23 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 6,21 (с, 2H), 6,09 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 5,59–5,43 (м, 1H), 4,93 (д, J = 14,6 Гц, 1H), 4,25 (д, J = 14,7 Гц, 1H), 4,15–4,01 (м, 2H), 1,75 (д, J = 6,3 Гц, 3H), 1,30 (т, J = 7,2 Гц, 3H).</p> <p>ЖХМС, метод F; t_R: 1,07 мин; m/z: 423 [M+H]</p>

<p>Пример 16</p>		<p>(19R)-10-хлор-3-этил-16-фтор-19-метил-20-оксо-3,4,8,9,23-пентаазапентацикло[19.3.1.0^{2,6}.0^{8,12}.0^{13,18}]пентакоза-1(24),2(6),4,9,11,13,15,17,21(25),22-декаен-22-амин</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,83 (с, 1H), 7,60 (дд, J = 9,9, 2,7 Гц, 1H), 7,48 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 7,34 (дд, J = 8,6, 5,6 Гц, 1H), 7,20–7,10 (м, 1H), 6,38 (с, 1H), 6,22 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 5,64 (к, J = 6,4 Гц, 1H), 5,01 (д, J = 14,7 Гц, 1H), 4,56–4,48 (м, 1H), 4,29–4,05 (м, 2H), 1,82 (д, J = 6,3 Гц, 3H), 1,37 (дд, J = 9,1, 5,3 Гц, 3H).</p> <p>ЖХМС, метод G; t_R: 0,94 мин; m/z: 439 [M+H]</p>
<p>Пример 17</p>		<p>3-этил-16-фтор-20-оксо-3,4,8,9,23-пентаазапентацикло[19.3.1.0^{2,6}.0^{8,12}.0^{13,18}]пентакоза-1(24),2(6),4,9,11,13,15,17,21(25),22-декаен-22-амин</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,81 (с, 1H), 7,72–7,55 (м, 3H), 7,41 (ддд, J = 11,2, 8,5, 4,3 Гц, 2H), 6,40 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 6,13 (с, 1H), 5,31 (д, J = 3,2 Гц, 2H), 5,14 (д, J = 14,7 Гц, 1H), 4,44 (д, J = 14,7 Гц, 1H), 4,10 (к, J = 7,2 Гц, 2H), 1,30 (т, J = 7,2 Гц, 3H).</p> <p>ЖХМС, метод H; t_R: 1,05 мин; m/z: 391 [M+H]</p>

Пример 18 (метод В):

Название: (20R)-23-амино-17-фтор-20-метил-21-оксо-4,6,9,11,24-пентаазапентацикло[20.3.1.0^{2,6}.0^{8,13}.0^{14,19}]гексакоза-1(25),2,4,8(13),9,11,14,16,18,22(26),23-ундекаен-3-карбонитрил



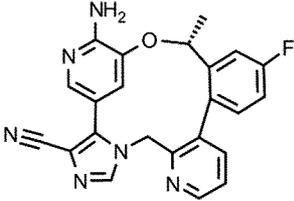
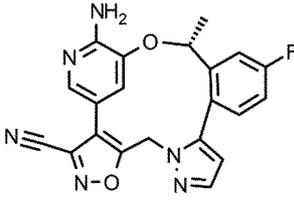
ЯМР: 1H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,32 (с, 1H), 8,64 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,91 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,42 (дд, J = 9,4, 2,6 Гц, 1H), 7,12 (тд, J = 8,1, 2,6 Гц, 1H), 7,04 (дд, J = 8,5, 5,4 Гц, 1H), 5,95 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 5,12–5,02 (м, 4H), 4,72 (д, J = 16,0 Гц, 1H), 1,87 (д, J = 6,3 Гц, 3H).

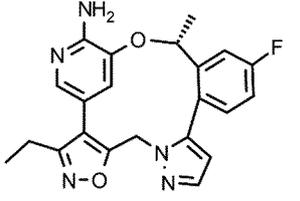
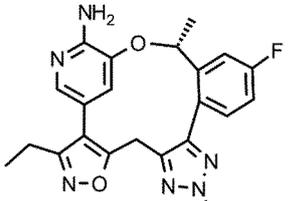
ЖХМС: Метод D; t_R: 1,42 мин; m/z: 414 [M+H]

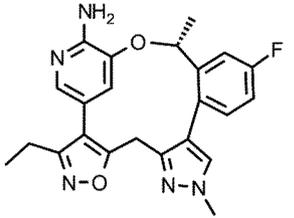
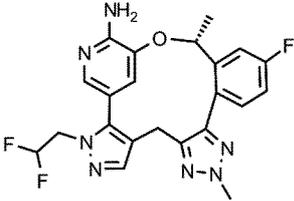
В раствор 1-[(5-бромпиридин-4-ил)метил]-1H-имидазол-4-карбонитрила (400 мг, 1,52 ммоль) и 5-бром-3-[(1R)-1-[5-фтор-2-(триметилстаннил)фенил]этокси]пиридин-2-амин (1,44 г, 3,03 ммоль) в ДМФ (5 мл) добавляли AsPh₃ (464 мг, 1,52 ммоль), CuI (2,8 мг, 0,015 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (138 мг, 0,151 ммоль). Смесь перемешивали в атмосфере N₂ при 100 °С в течение ночи. После концентрации в вакууме для удаления ДМФ остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (0→100 % EtOAc в ПЭ) с получением 1-[(5-{2-[(1R)-1-[(2-амино-5-бромпиридин-3-ил)окси]этил]-4-фторфенил}пиримидин-4-ил)метил]-1H-имидазол-4-карбонитрила (320 мг, 43 % выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХ/МС ИЭР (m/z): 494 [M+H]⁺

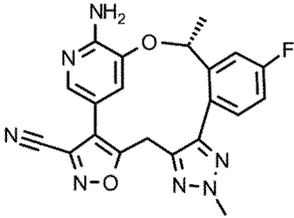
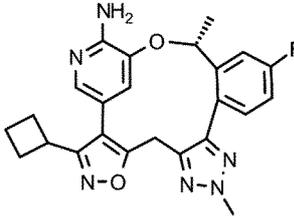
В раствор 1-[(5-{2-[(1R)-1-[(2-амино-5-бромпиридин-3-ил)окси]этил]-4-фторфенил}пиримидин-4-ил)метил]-1H-имидазол-4-карбонитрила (270 мг, 0,540 ммоль) в 2-метил-2-бутаноле (10 мл) добавляли KOAc (169 мг, 1,64 ммоль), cataCXium A (78 мг, 0,22 ммоль) и Pd(OAc)₂ (110 мг, 0,11 ммоль). Полученную смесь три раза дегазировали N₂, а затем перемешивали при 120 °С в герметично закрытой пробирке в течение ночи. После концентрации в вакууме, остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (Gemini 5 мкм C18 250*21,2 мм, MeCN в H₂O + 0,1 % МК) с получением целевого продукта (40 мг, 18 % выход) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС ИЭР (m/z): 414 [M+H]⁺.

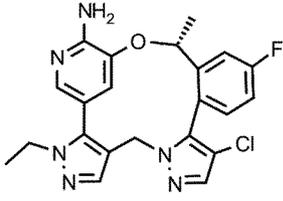
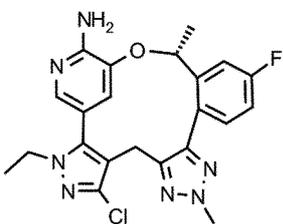
Следующие соединения получали аналогичным образом:

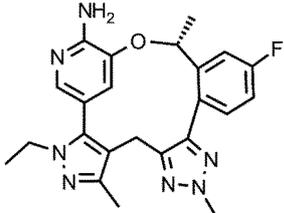
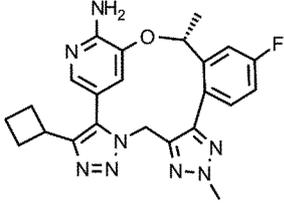
<p>Пример 19</p>		<p>(20R)-23-амино-17-фтор-20-метил-21-оксо-4,6,9,24-тетразапентацикло[20.3.1.0^{2,6}.0^{8,13}.0^{14,19}]гексакоза-1(25),2,4,8(13),9,11,14,16,18,22(26),23-ундекаен-3-карбонитрил</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,73 (дд, J = 4,7, 1,7 Гц, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,80 (дд, J = 7,7, 1,7 Гц, 1H), 7,71 (дд, J = 10,3, 2,7 Гц, 1H), 7,61 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 7,53 (дд, J = 7,7, 4,8 Гц, 1H), 7,29 (дд, J = 8,6, 5,8 Гц, 1H), 7,23 (тд, J = 8,4, 2,7 Гц, 1H), 6,42 (с, 2H), 6,02 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 5,44 (д, J = 15,9 Гц, 1H), 5,14–5,06 (м, 1H), 4,46 (д, J = 15,8 Гц, 1H), 1,80 (д, J = 6,3 Гц, 3H).</p> <p>ЖХМС, метод С; <i>t_R</i>: 1,19 мин; m/z: 413 [M+H]</p>
<p>Пример 20</p>		<p>(19R)-22-амино-16-фтор-19-метил-5,20-диокса-4,8,9,23-тетразапентацикло[19.3.1.0^{2,6}.0^{8,12}.0^{13,18}]пентакоза-1(24),2(6),3,9,11,13(18),14,16,21(25),22-декаен-3-карбонитрил</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,73 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 7,70 (дд, J = 10,3, 2,7 Гц, 1H), 7,65 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,50 (дд, J = 8,6, 5,8 Гц, 1H), 7,33 (тд, J = 8,4, 2,7 Гц, 1H), 6,61 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 6,33 (с, 2H), 5,75 (с, 1H), 5,65 (д, J = 15,7 Гц, 1H), 5,45–5,36 (м, 1H), 4,88 (д, J = 15,7 Гц, 1H), 1,78 (д, J = 6,3 Гц, 3H).</p> <p>ЖХМС, метод F; <i>t_R</i>: 1,19 мин; m/z: 403 [M+H]</p>

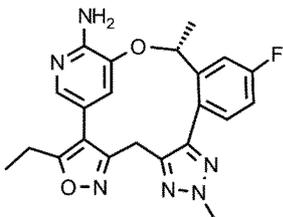
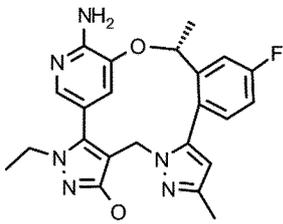
<p>Пример 21</p>		<p>(19R)-3-этил-16-фтор-19-метил-5,20-диокса-4,8,9,23-тетраазапентацикло[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]пентакоза-1(24),2(6),3,9,11,13,15,17,21(25),22-декаен-22-амин</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,73 (дд, J = 10,2, 2,8 Гц, 1H), 7,69 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,50 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,45 (дд, J = 8,6, 5,7 Гц, 1H), 7,29 (тд, J = 8,5, 2,8 Гц, 1H), 6,54 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 6,04 (д, J = 3,8 Гц, 2H), 5,75 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 5,45–5,41 (м, 1H), 5,39 (д, J = 15,4 Гц, 1H), 4,68 (д, J = 15,3 Гц, 1H), 2,81–2,74 (м, 1H), 2,68 (к, J = 7,7 Гц, 1H), 1,76 (д, J = 6,3 Гц, 3H), 1,13 (т, J = 7,5 Гц, 3H).</p> <p>ЖХМС, метод В; t_R: 2,01 мин; m/z: 406 [M+H]</p>
<p>Пример 22</p>		<p>(19R)-3-этил-16-фтор-10,19-диметил-5,20-диокса-4,9,10,11,23-пентаазапентацикло[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]пентакоза-1(24),2(6),3,8,11,13,15,17,21(25),22-декаен-22-амин</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,76 (дд, J = 10,3, 2,6 Гц, 1H), 7,44 (с, 1H), 7,32–7,19 (м, 2H), 6,00 (д, J = 6,9 Гц, 3H), 5,29–5,18 (м, 1H), 4,25–4,14 (м, 4H), 3,43 (с, 1H), 2,78–2,54 (м, 2H), 1,71 (д, J = 6,2 Гц, 3H), 1,10 (т, J = 7,5 Гц, 3H).</p> <p>ЖХМС, метод F; t_R: 0,98 мин; m/z: 421 [M+H]</p>

<p>Пример 23</p>		<p>(19R)-3-этил-16-фтор-10,19-диметил-5,20-диокса-4,9,10,23-тетраазапентацикло[19.3.1.0^{2,6}.0^{8,12}.0^{13,18}]пентакоза-1(24),2(6),3,8,11,13,15,17,21(25),22-декаен-22-амин</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,86 (с, 1H), 7,66–7,60 (м, 1H), 7,45 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,18–7,13 (м, 2H), 6,20 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 5,93 (с, 2H), 5,31–5,22 (м, 1H), 4,04 (д, J = 15,6 Гц, 1H), 3,88 (с, 3H), 3,37 (с, 1H), 2,79–2,57 (м, 2H), 1,73 (д, J = 6,3 Гц, 3H), 1,12 (т, J = 7,5 Гц, 3H).</p> <p>ЖХМС, метод F; <i>t_R</i>: 0,90 мин; m/z: 420 [M+H]</p>
<p>Пример 24</p>		<p>(19R)-3-(2,2-дифторэтил)-16-фтор-10,19-диметил-20-оксо-3,4,9,10,11,23-гексаазапентацикло[19.3.1.0^{2,6}.0^{8,12}.0^{13,18}]пентакоза-1(24),2(6),4,8,11,13,15,17,21(25),22-декаен-22-амин</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,79 (дд, J = 10,4, 2,3 Гц, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,45 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,23–7,15 (м, 2H), 6,35 (тт, J = 4, 56 Гц, 1H), 6,20 (д, J = 9,9 Гц, 2H), 6,05 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 5,26 (д, J = 4,6 Гц, 1H), 4,42 (ддд, J = 31,3, 14,8, 3,9 Гц, 2H), 4,16 (с, 3H), 3,81 (д, J = 15,6 Гц, 1H), 2,99 (д, J = 15,6 Гц, 1H), 1,71 (д, J = 6,2 Гц, 3H).</p> <p>ЖХМС, метод F; <i>t_R</i>: 0,95 мин; m/z: 456 [M+H]</p>

<p>Пример 25</p>		<p>(19R)-22-амино-16-фтор-10,19-диметил-5,20-диокса-4,9,10,11,23-пентаазапентацикло[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]пентакоза-1(24),2(6),3,8,11,13,15,17,21(25),22-декаен-3-карбонитрил</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,73 (д, J = 12,9 Гц, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,37–7,17 (м, 2H), 6,27 (с, 2H), 6,04 (с, 1H), 5,20 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 4,49 (д, J = 16,1 Гц, 1H), 4,21 (с, 3H), 3,61 (д, J = 16,1 Гц, 1H), 1,73 (д, J = 6,2 Гц, 3H).</p> <p>ЖХМС, метод I; t_R: 1,33 мин; m/z: 418 [M+H]</p>
<p>Пример 26</p>		<p>(19R)-3-циклобутил-16-фтор-10,19-диметил-5,20-диокса-4,9,10,11,23-пентаазапентацикло[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]пентакоза-1(24),2(6),3,8,11,13,15,17,21(25),22-декаен-22-амин</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,75 (дд, J = 10,2, 2,5 Гц, 1H), 7,30 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,29–7,18 (м, 2H), 5,98 (д, J = 5,7 Гц, 3H), 5,21 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 4,18 (д, J = 12,8 Гц, 15 10000 4H), 3,56–3,49 (м, 1H), 3,42 (с, 1H), 2,36–2,24 (м, 2H), 2,08 (дд, J = 10,1, 6,9 Гц, 2H), 1,96 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 1,84 (с, 1H), 1,70 (д, J = 6,3 Гц, 3H).</p> <p>ЖХМС, метод F; t_R: 0,97 мин; m/z: 447 [M+H]</p>

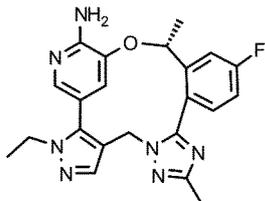
<p>Пример 27</p>		<p>(19R)-11-хлор-3-этил-16-фтор-19-метил-20-оксо-3,4,8,9,23-пентаазапентацикло[19.3.1.0^{2,6}.0^{8,12}.0^{13,18}]пентакоза-1(24),2(6),4,9,11,13,15,17,21(25),22-декаен-22-амин</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, MeOD-d₄) δ 7,83 (с, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,64 (дд, J = 10,0, 2,7 Гц, 1H), 7,48 (с, 1H), 7,30 (дд, J = 8,6, 5,6 Гц, 1H), 7,20 (тд, J = 8,3, 2,7 Гц, 1H), 6,21 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 5,49–5,34 (м, 1H), 5,05 (д, J = 14,7 Гц, 1H), 4,48 (д, J = 14,7 Гц, 1H), 4,24–4,09 (м, 2H), 1,91 (д, J = 6,2 Гц, 3H), 1,36 (т, J = 7,2 Гц, 3H).</p> <p>ЖХМС, метод F; t_R: 1,07 мин; m/z: 439 [M+H]</p>
<p>Пример 28</p>		<p>(19R)-5-хлор-3-этил-16-фтор-10,19-диметил-20-оксо-3,4,9,10,11,23-гексаазапентацикло[19.3.1.0^{2,6}.0^{8,12}.0^{13,18}]пентакоза-1(24),2(6),4,8,11,13,15,17,21(25),22-декаен-22-амин</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,79 (дд, J = 10,4, 2,7 Гц, 1H), 7,47 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,31–7,15 (м, 2H), 6,24 (с, 2H), 6,08 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 5,27 (дд, J = 6,3, 1,8 Гц, 1H), 4,18 (с, 3H), 4,05–3,93 (м, 2H), 3,74 (д, J = 15,8 Гц, 1H), 2,96 (д, J = 15,7 Гц, 1H), 1,71 (д, J = 6,2 Гц, 3H), 1,27 (т, J = 7,2 Гц, 3H).</p> <p>ЖХМС, метод F; t_R: 0,95 мин; m/z: 454 [M+H]</p>

<p>Пример 29</p>		<p>(19R)-3-этил-16-фтор-5,10,19-триметил-20-оксо-3,4,9,10,11,23-гексаазапентацикло[19.3.1.0^{2,6}.0^{8,12}.0^{13,18}]пентакоза-1(24),2(6),4,8,11,13,15,17,21(25),22-декаен-22-амин</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, MeOD-d₄) δ 7,58 (дд, J = 10,1, 2,7 Гц, 1H), 7,39 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 7,20 (дд, J = 8,5, 5,7 Гц, 1H), 7,10 (тд, J = 8,3, 2,7 Гц, 1H), 6,24 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 5,35 (дд, J = 6,3, 2,0 Гц, 1H), 4,20 (с, 3H), 4,12–3,94 (м, 2H), 3,74 (д, J = 15,8 Гц, 1H), 3,11 (д, J = 15,8 Гц, 1H), 2,44 (с, 3H), 1,80 (д, J = 6,3 Гц, 3H), 1,27 (т, J = 7,2 Гц, 3H).</p> <p>ЖХМС, метод F; t_R: 0,90 мин; m/z: 434 [M+H]</p>
<p>Пример 30</p>		<p>(19R)-3-циклобутил-16-фтор-10,19-диметил-20-окса-4,5,6,9,10,11,23-гептаазапентацикло[19.3.1.0^{2,6}.0^{8,12}.0^{13,18}]пентакоза-1(24),2,4,8,11,13,15,17,21(25),22-декаен-22-амин</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,81 (д, J = 9,9 Гц, 1H), 7,31–7,15 (м, 3H), 6,23 (с, 2H), 6,16 (с, 1H), 5,79 (д, J = 16,4 Гц, 1H), 5,32 (с, 1H), 4,49 (д, J = 16,7 Гц, 1H), 4,21 (с, 3H), 3,25–3,17 (м, 1H), 2,35–2,21 (м, 3H), 2,03 (с, 1H), 1,97–1,87 (м, 1H), 1,82 (с, 1H), 1,72 (д, J = 4,9 Гц, 3H).</p> <p>ЖХМС, метод F; t_R: 0,81 мин; m/z: 447 [M+H]</p>

<p>Пример 31</p>		<p>(19R)-3-этил-16-фтор-10,19-диметил-4,20-диокса-5,9,10,11,23-пентаазапентацикло[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]пентакоза-1(24),2,5,8,11,13,15,17,21(25),22-декаен-22-амин</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,58 (дд, J = 10,0, 2,7 Гц, 1H), 7,31–7,24 (м, 2H), 7,13 (тд, J = 8,3, 2,7 Гц, 1H), 6,13 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 5,36 (дд, J = 6,3, 1,9 Гц, 1H), 4,23 (с, 3H), 4,14 (д, J = 15,2 Гц, 1H), 3,40 (д, J = 15,2 Гц, 1H), 2,78 (ддд, J = 15,2, 7,6, 3,8 Гц, 2H), 1,81 (д, J = 6,3 Гц, 3H), 1,24 (т, J = 7,6 Гц, 3H).</p> <p>ЖХМС, метод F; t_R: 1,16 мин; m/z: 421 [M+H]</p>
<p>Пример 32</p>		<p>(19R)-3-этил-16-фтор-5-метокси-10,19-диметил-20-оксо-3,4,8,9,23-пентаазапентацикло[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]пентакоза-1(24),2(6),4,9,11,13,15,17,21(25),22-декаен-22-амин</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,71 (дд, J = 10,3, 2,7 Гц, 1H), 7,45 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,35 (дд, J = 8,5, 5,8 Гц, 1H), 7,21 (тд, J = 8,4, 2,8 Гц, 1H), 6,20 (шир., 2H), 6,17 (с, 1H), 5,97 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 5,55–5,42 (м, 1H), 4,84 (д, J = 14,6 Гц, 1H), 4,12 (д, J = 14,6 Гц, 1H), 4,00–3,83 (м, 5H), 2,21 (с, 3H), 1,75 (д, J = 6,3 Гц, 3H), 1,28 (т, J = 7,1 Гц, 3H).</p> <p>ЖХМС, метод F; t_R: 0,91 мин; m/z: 449 [M+H]</p>

Пример 33 (метод С):

Название: (19R)-3-этил-16-фтор-10,19-диметил-20-оксо-3,4,8,9,11,23-гексаазапентацикло[19.3.1.0^{2,6}.0^{8,12}.0^{13,18}]пентакоза-1(24),2(6),4,9,11,13,15,17,21(25),22-декаен-22-амин



ЯМР: 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,83 (дд, J = 10,3, 2,6 Гц, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,49–7,44 (м, 2H), 7,26 (тд, J = 8,4, 2,7 Гц, 1H), 6,22 (с, 2H), 5,82 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 5,53–5,42 (м, 1H), 5,08 (д, J = 14,7 Гц, 1H), 4,33 (д, J = 14,7 Гц, 1H), 4,11–3,97 (м, 2H), 2,31 (с, 3H), 1,74 (д, J = 6,2 Гц, 3H), 1,30 (т, J = 7,2 Гц, 3H).

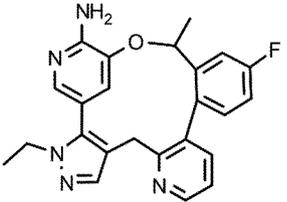
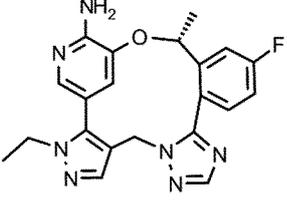
ЖХМС: Метод С; t_R : 0,45 мин; m/z: 420 [M+H]

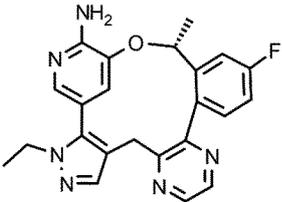
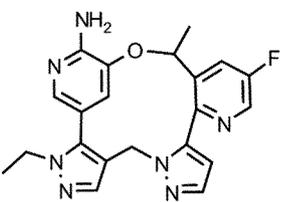
Смесь 5-бром-3-(1-(2-(1-((5-бром-1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил)-3-метил-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-5-фторфенил)этокси)-2-нитропиридина (180 мг, 0,30 ммоль), порошка железа (165 мг, 2,95 ммоль) и NH₄Cl (157 мг, 2,95 ммоль) в EtOH (10 мл) и H₂O (2 мл) перемешивали при 80 °С в течение 1 ч. После охлаждения до к. т. смесь фильтровали, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток разводили ДХМ (40 мл), промывали водой и солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (50 % EtOAc в ПЭ) с получением 5-бром-3-(1-(2-(1-((5-бром-1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил)-3-метил-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-5-фторфенил)этокси)пиридин-2-амин в виде белого твердого вещества (125 мг, 72 % выход). ЖХ/МС (ИЭР): m/z 578 [M+H]⁺.

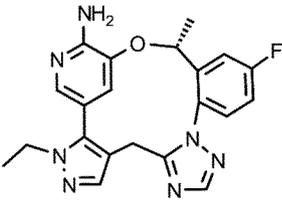
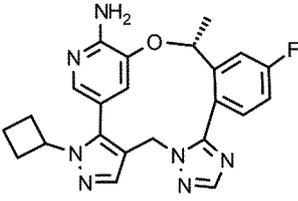
В раствор 5-бром-3-(1-(2-(1-((5-бром-1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил)-3-метил-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-5-фторфенил)этокси)пиридин-2-амин (120 мг, 0,21 ммоль), бис(пинаколато)дибора (158 мг, 0,62 ммоль), Pd(OAc)₂ (9,3 мг, 0,04 ммоль) и cataCXium A (15 мг, 0,04 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли раствор NaOH (17 мг, 0,42 ммоль) в H₂O (1 мл). Смесь дважды наполняли N₂, а затем перемешивали при 70 °С в течение 12 ч. После охлаждения до к. т. смесь фильтровали, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток разводили ДХМ (50 мл), промывали водой и солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством

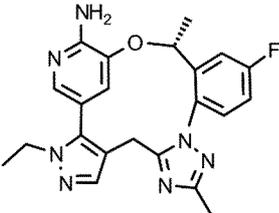
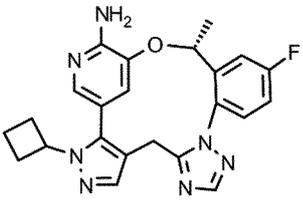
колоночной хроматографии на силикагеле (5 % MeOH в ДХМ) с получением желтого масла, которое дополнительно очищали посредством хиральной СЖХ (ChiralCel ОJ-Н 4,6×250 мм, 5 мкм, 5→40 % MeOH + 0,05 % ДЭА в CO₂) с получением эутомера (tr 5,8 мин, 5,6 мг, выход: 6,3 %) и дистомера (tr 6,3 мин, 5,4 мг, выход: 6,1 %) в виде белых твердых веществ. ЖХ/МС ИЭР (m/z): 420 [M+H]⁺.

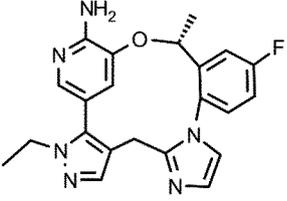
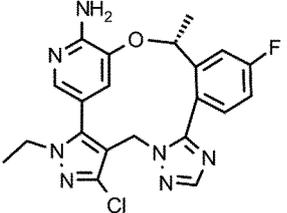
Следующие соединения получали аналогичным образом:

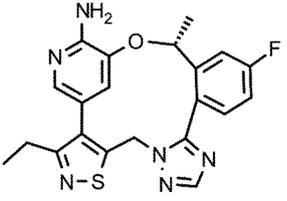
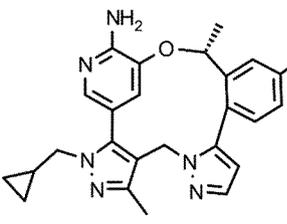
<p>Пример 34</p>		<p>3-этил-17-фтор-20-метил-21-оксо-3,4,9,24-тетраазапентацикло[20.3.1.0^{2,6}.0^{8,13}.0^{14,19}]гексакоза-1(25),2(6),4,8(13),9,11,14,16,18,22(26),23-ундекаен-23-амин</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,62 (дд, J = 4,7, 1,6 Гц, 1H), 7,70 (дд, J = 10,4, 2,6 Гц, 1H), 7,61 (дд, J = 6,8, 2,4 Гц, 2H), 7,47 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 7,33 (дд, J = 7,6, 4,8 Гц, 1H), 7,23–7,15 (м, 2H), 6,12 (с, 2H), 6,01 (с, 1H), 5,14 (д, J = 4,9 Гц, 1H), 4,10–3,98 (м, 2H), 3,81 (д, J = 15,3 Гц, 1H), 3,31–3,30 (м, 1H), 1,78 (д, J = 6,2 Гц, 3H), 1,27 (т, J = 7,2 Гц, 3H).</p> <p>ЖХМС, метод С; tr: 1,10 мин; m/z: 416 [M+H]</p>
<p>Пример 35</p>		<p>(19R)-3-этил-16-фтор-19-метил-20-оксо-3,4,8,9,11,23-гексаазапентацикло[19.3.1.0^{2,6}.0^{8,12}.0^{13,18}]пентакоза-1(24),2(6),4,9,11,13,15,17,21(25),22-декаен-22-амин</p> <p>1H ЯМР(400 МГц, ДМСО) δ 8,12 (с, 1H), 7,85 (дд, J = 10,3, 2,7 Гц, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,55–7,44 (м, 2H), 7,33–7,22 (м, 1H), 6,24 (с, 2H), 5,70 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 5,42 (д, J = 4,5 Гц, 1H), 5,17 (д, J = 14,8 Гц, 1H), 4,42 (д, J = 14,8 Гц, 1H), 4,10–3,98 (м, 2H), 1,74 (д, J = 6,2 Гц, 3H), 1,28 (т, J = 7,2 Гц, 3H)</p> <p>ЖХМС, метод А; tr: 0,91 мин; m/z: 406 [M+H]</p>

<p>Пример 36</p>		<p>(20R)-3-этил-17-фтор-20-метил-21-окса-3,4,9,12,24-пентаазапентацикло[20.3.1.0^{2,6},¹³.0^{14,19}]гексакоза-1(25),2(6),4,8(13),9,11,14,16,18,22(26),23-ундекаен-23-амин</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,69 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 8,59 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 7,75 (дд, J = 10,4, 2,7 Гц, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,47 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,33 (дд, J = 8,6, 5,8 Гц, 1H), 7,19 (тд, J = 8,5, 2,7 Гц, 1H), 6,15 (с, 2H), 5,94 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 5,22 (м, 1H), 4,06–3,99 (м, 2H), 3,95 (д, J = 15,3 Гц, 1H), 3,30 (д, J = 4,4 Гц, 1H), 1,74 (д, J = 6,2 Гц, 3H), 1,27 (т, J = 7,2 Гц, 3H).</p> <p>ЖХМС, метод С; <i>t_R</i>: 1,04 мин; <i>m/z</i>: 417 [M+H]</p>
<p>Пример 37</p>		<p>3-этил-16-фтор-19-метил-20-оксо-3,4,8,9,14,23-гексаазапентацикло[19.3.1.0^{2,6},⁸,¹².0^{13,18}]пентакоза-1(24),2(6),4,9,11,13,15,17,21(25),22-декаен-22-амин</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,64 (д, J = 2,8 Гц, 1H), 8,31 (дд, J = 9,7, 2,9 Гц, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,61 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,49 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 6,51 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 6,18 (с, 2H), 5,90 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 5,53 (к, J = 6,0, 4,9 Гц, 1H), 5,04 (д, J = 14,9 Гц, 1H), 4,40 (д, J = 14,8 Гц, 1H), 4,09–3,98 (м, 2H), 1,82 (д, J = 6,3 Гц, 3H), 1,27 (т, J = 7,2 Гц, 3H).</p> <p>ЖХМС, метод D; <i>t_R</i>: 2,75 мин; <i>m/z</i>: 406 [M+H]</p>

<p>Пример 38</p>		<p>(19R)-3-этил-16-фтор-19-метил-20-оксо-3,4,9,11,12,23-гексаазапентацикло[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]пентакоза-1(24),2(6),4,8,10,13,15,17,21(25),22-декаен-22-амин</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,21 (с, 1H), 7,97 (дд, J = 9,8, 2,9 Гц, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,59–7,55 (м, 2H), 7,39 (д, J = 2,9 Гц, 1H), 6,29 (с, 2H), 5,97 (с, 1H), 5,27 (д, J = 5,8 Гц, 1H), 4,11 (дд, J = 13,7, 6,7 Гц, 2H), 4,05 (д, J = 16,1 Гц, 1H), 3,17 (д, J = 15,9 Гц, 1H), 1,77 (д, J = 6,2 Гц, 3H), 1,35 (т, J = 7,2 Гц, 3H).</p> <p>ЖХМС, метод С; <i>t_r</i>: 0,81 мин; <i>m/z</i>: 406 [M+H]</p>
<p>Пример 39</p>		<p>(19R)-3-циклобутил-16-фтор-19-метил-20-оксо-3,4,8,9,11,23-гексаазапентацикло[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]пентакоза-1(24),2(6),4,9,11,13,15,17,21(25),22-декаен-22-амин</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,12 (с, 1H), 7,84 (дд, J = 10,3, 2,7 Гц, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,52 (дд, J = 8,5, 5,7 Гц, 1H), 7,37 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 7,32–7,25 (м, 1H), 6,24 (с, 2H), 5,69 (с, 1H), 5,43 (д, J = 4,6 Гц, 1H), 5,17 (д, J = 14,8 Гц, 1H), 4,75 (дд, J = 16,2, 8,4 Гц, 1H), 4,41 (д, J = 14,8 Гц, 1H), 2,61 (дд, J = 19,4, 9,8 Гц, 1H), 2,43–2,37 (м, 1H), 2,12–2,03 (м, 1H), 1,78–1,75 (м, 1H), 1,74 (д, J = 6,1 Гц, 3H), 1,73–1,67 (м, 2H).</p> <p>ЖХМС, метод С; <i>t_r</i>: 0,56 мин; <i>m/z</i>: 432 [M+H]</p>

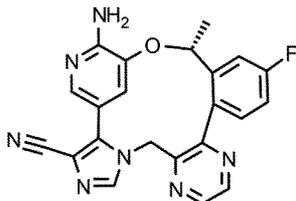
<p>Пример 40</p>		<p>(19R)-3-этил-16-фтор-10,19-диметил-20-оксо-3,4,9,11,12,23-гексаазапентацикло[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]пентакоза-1(24),2(6),4,8,10,13,15,17,21(25),22-декаен-22-амин</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,88 (дд, J = 9,8, 3,0 Гц, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,49 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 7,45 (дд, J = 8,7, 5,2 Гц, 1H), 7,30 (тд, J = 8,6, 3,1 Гц, 1H), 6,21 (с, 2H), 6,00 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 5,27 (к, J = 5,5 Гц, 1H), 4,10–4,01 (м, 2H), 3,92 (д, J = 16,0 Гц, 1H), 3,03 (д, J = 16,0 Гц, 1H), 2,30 (с, 3H), 1,71 (д, J = 6,1 Гц, 3H), 1,28 (д, J = 7,2 Гц, 3H).</p> <p>ЖХМС, метод D; t_R: 3,05 мин; m/z: 420 [M+H]</p>
<p>Пример 41</p>		<p>(19R)-3-циклобутил-16-фтор-19-метил-20-оксо-3,4,9,11,12,23-гексаазапентацикло[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]пентакоза-1(24),2(6),4,8,10,13,15,17,21(25),22-декаен-22-амин</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,14 (с, 1H), 7,90 (д, J = 9,6 Гц, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,51 (дд, J = 8,8, 5,3 Гц, 1H), 7,37 (с, 1H), 7,32 (дд, J = 13,7, 5,9 Гц, 1H), 6,22 (с, 2H), 5,89 (с, 1H), 5,25–5,17 (м, 1H), 4,85–4,70 (м, 1H), 3,98 (д, J = 15,9 Гц, 1H), 3,10 (д, J = 15,9 Гц, 1H), 2,63 (дд, J = 19,6, 9,5 Гц, 2H), 2,44–2,38 (м, 1H), 2,09 (с, 1H), 1,78–1,72 (м, 2H), 1,71 (д, J = 6,1 Гц, 3H).</p> <p>ЖХМС, метод F; t_R: 1,49 мин; m/z: 432 [M+H]</p>

<p>Пример 42</p>		<p>(19R)-3-этил-16-фтор-19-метил-20-оксо-3,4,9,12,23-пентаазапентацикло[19.3.1.0^{2,6},⁸,¹².0¹³,¹⁸]пентакоза-1(24),2(6),4,8,10,13,15,17,21(25),22-декаен-22-амин</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,82 (дд, J = 9,8, 2,9 Гц, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,50 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 7,40 (дд, J = 8,8, 5,3 Гц, 1H), 7,36 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,29 (тд, J = 8,4, 2,9 Гц, 1H), 7,04 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 6,19 (с, 2H), 6,03 (с, 1H), 5,20 (кд, J = 6,8, 1,4 Гц, 1H), 4,13–4,00 (м, 2H), 3,78 (д, J = 16,0 Гц, 1H), 2,96 (д, J = 15,9 Гц, 1H), 1,77 (д, J = 6,3 Гц, 3H), 1,29 (т, J = 7,2 Гц, 3H).</p> <p>ЖХМС, метод F; t_R: 0,45 мин; m/z: 405 [M+H]</p>
<p>Пример 43</p>		<p>(19R)-5-хлор-3-этил-16-фтор-19-метил-20-оксо-3,4,8,9,11,23-гексаазапентацикло[19.3.1.0^{2,6},⁸,¹².0¹³,¹⁸]пентакоза-1(24),2(6),4,9,11,13,15,17,21(25),22-декаен-22-амин</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,16 (с, 1H), 7,85 (дд, J = 10,2, 2,6 Гц, 1H), 7,61 (дд, J = 8,5, 5,7 Гц, 1H), 7,52 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,30 (дд, J = 8,5, 5,8 Гц, 1H), 6,35 (с, 2H), 5,68 (с, 1H), 5,42 (д, J = 4,3 Гц, 1H), 5,13 (д, J = 15,0 Гц, 1H), 4,40 (д, J = 14,9 Гц, 1H), 4,04 (дд, J = 7,2, 3,1 Гц, 2H), 1,74 (д, J = 6,2 Гц, 3H), 1,29 (т, J = 7,2 Гц, 3H).</p> <p>ЖХМС, метод H; t_R: 1,04 мин; m/z: 440 [M+H]</p>

<p>Пример 44</p>		<p>(19R)-3-этил-16-фтор-19-метил-20-оксо-5-тиа-4,8,9,11,23-пентаазапентацикло[19.3.1.0^{2,6},0^{8,12}.0^{13,18}]пентакоза-1(24),2(6),3,9,11,13,15,17,21(25),22-декаен-22-амин</p> <p>¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,18 (с, 1H), 7,87–7,84(м, 1H), 7,56–7,45 (м, 2H), 7,32–7,29(м, 1H), 6,88 (д, J = 15,0 Гц, 2H), 5,93–5,87 (м, 1H), 5,61 (д, J = 14,9 Гц, 1H), 5,49 (д, J = 6,0 Гц, 1H), 4,73 (д, J = 14,9 Гц, 1H), 2,79 (м, 1H), 2,62 (м, 1H), 1,74 (д, J = 6,3 Гц, 3H), 1,13 (т, J = 7,5 Гц, 3H).</p> <p>ЖХМС, метод J; t_R: 0,90 мин; m/z: 423 [M+H]</p>
<p>Пример 45</p>		<p>(19R)-3-(циклопропилметил)-16-фтор-5,19-диметил-20-оксо-3,4,8,9,23-пентаазапентацикло[19.3.1.0^{2,6},0^{8,12}.0^{13,18}]пентакоза-1(24),2(6),4,9,11,13,15,17,21(25),22-декаен-22-амин</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,75 (дд, J = 10,3, 2,7 Гц, 1H), 7,61 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 7,49 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,38 (дд, J = 8,6, 5,8 Гц, 1H), 7,23 (тд, J = 8,4, 2,8 Гц, 1H), 6,41 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 6,17 (с, 2H), 5,89 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 5,45 (к, J = 6,6 Гц, 1H), 4,99 (д, J = 14,8 Гц, 1H), 4,26 (д, J = 14,7 Гц, 1H), 3,93 (дд, J = 14,4, 6,0 Гц, 1H), 3,77 (дд, J = 14,4, 7,5 Гц, 1H), 2,41 (с, 3H), 1,75 (д, J = 6,3 Гц, 3H), 1,11–1,05 (м, 1H), 0,44–0,33 (м, 2H), 0,23 (тд, J = 9,2, 4,9 Гц, 1H), 0,06 (тд, J = 9,3, 4,9 Гц, 1H).</p> <p>ЖХМС, метод K; t_R: 1,17 мин; m/z: 445 [M+H]</p>

Пример 46 (метод D):

Название: (20R)-23-амино-17-фтор-20-метил-21-оксо-4,6,9,12,24-пентаазапентацикло[20.3.1.0^{2,6}.0^{8,13}.0^{14,19}]гексакоза-1(25),2,4,8(13),9,11,14,16,18,22(26),23-ундекаен-3-карбонитрил



ЯМР: 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,82–8,76 (м, 2H), 8,19 (с, 1H), 7,77 (дд, J = 10,3, 2,8 Гц, 1H), 7,58 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 7,38 (дд, J = 8,5, 5,7 Гц, 1H), 7,24 (тд, J = 8,4, 2,6 Гц, 1H), 6,42 (с, 2H), 6,03 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 5,56 (д, J = 16,0 Гц, 1H), 5,21 (д, J = 6,9 Гц, 1H), 4,48 (д, J = 15,9 Гц, 1H), 1,74 (д, J = 6,1 Гц, 3H).

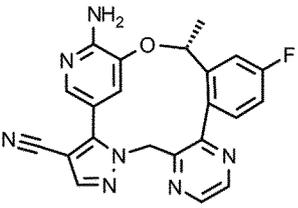
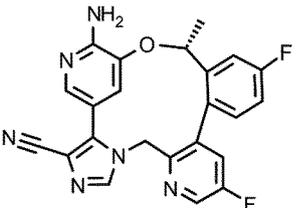
ЖХМС: Метод D; t_R: 1,52 мин; m/z: 414 [M+H]

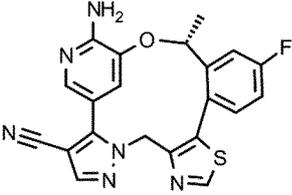
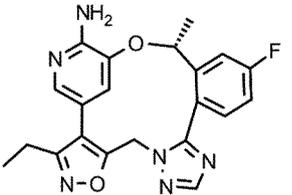
Смесь (R)-1-((3-(2-(1-((5-бром-2-нитропиридин-3-ил)окси)этил)-4-фторфенил)пиразин-2-ил)метил)-1H-имидазол-4-карбонитрила (55 мг, 0,11 ммоль), порошка железа (30 мг, 0,53 ммоль) и NH₄Cl (45 мг, 0,84 ммоль) в EtOH (5 мл) и H₂O (1 мл) перемешивали при 75 °С в течение 1 ч. После охлаждения до к. т. смесь фильтровали через целит, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток разводили ЭА, промывали водой и соевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, 0→3 % MeOH в ДХМ) с получением (R)-1-((3-(2-(1-((2-амино-5-бромпиридин-3-ил)окси)этил)-4-фторфенил)пиразин-2-ил)метил)-1H-имидазол-4-карбонитрила в виде белого твердого вещества (35 мг, 58 % выход). ЖХ/МС ИЭР (m/z): 494 [M+H]⁺.

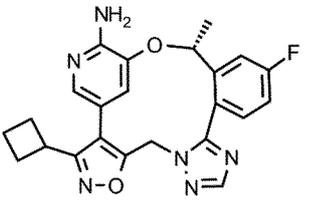
Смесь (R)-1-((3-(2-(1-((2-амино-5-бромпиридин-3-ил)окси)этил)-4-фторфенил)пиразин-2-ил)метил)-1H-имидазол-4-карбонитрила (35 мг, 0,070 ммоль), Pd(OAc)₂ (3,0 мг, 0,014 ммоль), cataCXium A (10 мг, 0,030 ммоль) и KOAc (35 мг, 0,35 ммоль) в 2-метил-2-бутаноле (3 мл) дважды наполняли N₂ и перемешивали при 120 °С в герметично закрытой пробирке в течение 12 ч. После охлаждения до к. т. смесь разводили дихлорметаном, а затем промывали водой и соевым раствором. Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (100 % EtOAc), а затем посредством препаративной ВЭЖХ

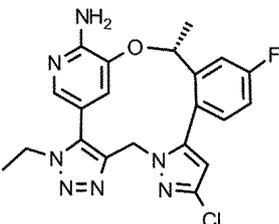
(Gemini C18 250x21,2 мм 5 мкм, CH₃CN в H₂O + 0,1 % МК) с получением целевого продукта в виде белого твердого вещества (12 мг, 40 % выход). ЖХ/МС (ИЭР): (m/z): 414 [M+H]⁺.

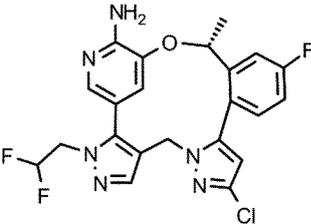
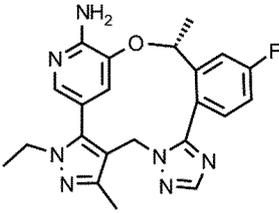
Следующие соединения получали аналогичным образом:

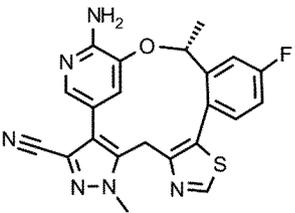
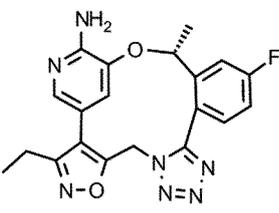
<p>Пример 47</p>		<p>(20R)-23-амино-17-фтор-20-метил-21-окса-5,6,9,12,24-пентазапентацикло[20.3.1.0^{2,6}.0^{8,13}.0^{14,19}]гексакоза-1(25),2,4,8,10,12,14(19),15,17,22(26),23-ундекаен-3-карбонитрил</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,78 (с, 2H), 8,15 (с, 1H), 7,76 (д, J = 10,2 Гц, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,46 (дд, J = 8,2, 5,9 Гц, 1H), 7,29–7,18 (м, 1H), 6,50 (с, 2H), 6,12 (с, 1H), 5,70 (д, J = 16,0 Гц, 1H), 5,29–5,07 (м, 1H), 4,74 (д, J = 16,0 Гц, 1H), 1,75 (д, J = 6,0 Гц, 3H).</p> <p>ЖХМС, метод С; <i>t_R</i>: 0,89 мин; m/z: 414 [M+H]</p>
<p>Пример 48</p>		<p>(20R)-23-амино-11,17-дифтор-20-метил-21-окса-4,6,9,24-тетразапентацикло[20.3.1.0^{2,6}.0^{8,13}.0^{14,19}]гексакоза-1(25),2,4,8(13),9,11,14,16,18,22(26),23-ундекаен-3-карбонитрил</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,75 (д, J = 2,8 Гц, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,86 (дд, J = 9,0, 2,8 Гц, 1H), 7,72 (дд, J = 10,3, 2,6 Гц, 1H), 7,60 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 7,30 (дд, J = 8,5, 5,9 Гц, 1H), 7,24 (тд, J = 8,4, 2,7 Гц, 1H), 6,43 (с, 2H), 6,11 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 5,38 (д, J = 15,8 Гц, 1H), 5,24 (д, J = 4,4 Гц, 1H), 4,41 (д, J = 15,8 Гц, 1H), 1,81 (д, J = 6,2 Гц, 3H).</p> <p>ЖХМС, метод F; <i>t_R</i>: 1,03 мин; m/z: 431 [M+H]</p>

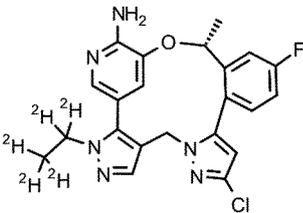
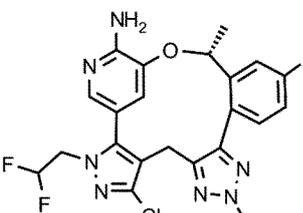
<p>Пример 49</p>		<p>(19R)-22-амино-16-фтор-19-метил-20-окса-11-тиа-5,6,9,23-тетраазапентацикло[19.3.1.0^{2,6}.0^{8,12}.0^{13,18}]пентакоза-1(24),2,4,8(12),9,13,15,17,21(25),22-декаен-3-карбонитрил</p> <p>¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,29 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,77 (дд, J = 10,2, 2,8 Гц, 1H), 7,65 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 7,38 (дд, J = 8,6, 5,8 Гц, 1H), 7,26 (тд, J = 8,4, 2,7 Гц, 1H), 6,58 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 6,52 (с, 2H), 5,54 (д, J = 15,9 Гц, 1H), 5,47–5,30 (м, 1H), 4,58 (д, J = 15,8 Гц, 1H), 1,74 (д, J = 6,2 Гц, 3H).</p> <p>ЖХМС, метод С; t_R: 1,28 мин; m/z: 419 [M+H]</p>
<p>Пример 50</p>		<p>(19R)-3-этил-16-фтор-19-метил-5,20-диокса-4,8,9,11,23-пентаазапентацикло[19.3.1.0^{2,6}.0^{8,12}.0^{13,18}]пентакоза-1(24),2(6),3,9,11,13,15,17,21(25),22-декаен-22-амин</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,23 (с, 1H), 7,82 (дд, J = 10,2, 2,7 Гц, 1H), 7,60 (дд, J = 8,6, 5,7 Гц, 1H), 7,50 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 7,34 (тд, J = 8,4, 2,7 Гц, 1H), 6,10 (с, 2H), 5,55 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 5,50 (д, J = 15,4 Гц, 1H), 5,43–5,36 (м, 1H), 4,82 (д, J = 15,4 Гц, 1H), 2,77 (дд, J = 15,7, 7,6 Гц, 1H), 2,68–2,63 (м, 1H), 1,74 (д, J = 6,2 Гц, 3H), 1,13 (т, J = 7,5 Гц, 3H).</p> <p>ЖХМС, метод В; t_R: 1,54 мин; m/z: 407 [M+H]</p>

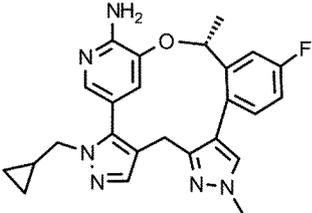
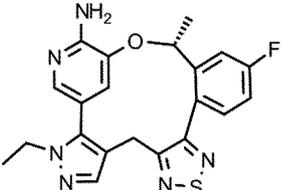
<p>Пример 51</p>		<p>(19R)-3-(циклопропилметил)-16-фтор-10,19-диметил-20-окса-3,4,5,9,10,11,23-гептаазапентацикло[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]пентакоза-1(24),2(6),4,8,11,13,15,17,21(25),22-декаен-22-амин</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,61 (дд, J = 10,4, 2,5 Гц, 1H), 7,38 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 7,16–6,98 (м, 2H), 6,10 (с, 2H), 5,89 (с, 1H), 5,18–5,04 (м, 1H), 4,07–3,87 (м, 6H), 3,07 (д, J = 15,5 Гц, 1H), 1,55 (д, J = 6,2 Гц, 3H), 0,99–0,89 (м, 1H), 0,34–0,22 (м, 2H), 0,19–0,08 (м, 1H), 0,03 – -0,05 (м, 1H).</p> <p>ЖХМС, метод F; t_R: 0,92 мин; m/z: 447 [M+H]</p>
<p>Пример 52</p>		<p>(19R)-3-циклобутил-16-фтор-19-метил-5,20-диокса-4,8,9,11,23-пентаазапентацикло[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]пентакоза-1(24),2(6),3,9,11,13,15,17,21(25),22-декаен-22-амин</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,24 (с, 1H), 7,82 (дд, J = 10,2, 2,7 Гц, 1H), 7,60 (дд, J = 8,6, 5,7 Гц, 1H), 7,37–7,32 (м, 2H), 6,09 (с, 2H), 5,54 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 5,51 (д, J = 15,5 Гц, 1H), 5,42–5,35 (м, 1H), 4,82 (д, J = 15,5 Гц, 1H), 3,61 (т, J = 8,4 Гц, 1H), 2,36–2,26 (м, 2H), 2,14–2,07 (м, 2H), 2,03–1,95 (м, 1H), 1,85 (с, 1H), 1,74 (д, J = 6,2 Гц, 3H).</p> <p>ЖХМС, метод H; t_R: 0,89 мин; m/z: 433 [M+H]</p>

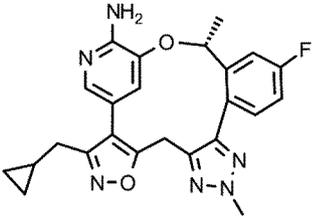
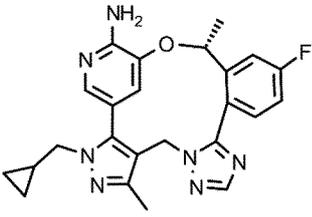
<p>Пример 53</p>		<p>(19R)-3-этил-16-фтор-19-метил-20-оксо-11-тиа-3,4,5,9,23-пентаазапентацикло[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]пентакоза-1(24),2(6),4,8(12),9,13,15,17,21(25),22-декаен-22-амин</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,19 (с, 1H), 7,74 (дд, J = 10,2, 2,7 Гц, 1H), 7,59 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 7,37 (дд, J = 8,6, 5,8 Гц, 1H), 7,25 (тд, J = 8,4, 2,8 Гц, 1H), 6,38 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 6,27 (с, 2H), 5,36 (д, J = 4,9 Гц, 1H), 4,42–4,23 (м, 2H), 4,15 (д, J = 15,2 Гц, 1H), 3,35 (д, J = 16 Гц, 1H), 1,72 (д, J = 6,3 Гц, 3H), 1,35 (т, J = 7,3 Гц, 3H).</p> <p>ЖХМС, метод H; <i>t_R</i>: 0,69 мин; <i>m/z</i>: 423 [M+H]</p>
<p>Пример 54</p>		<p>(19R)-10-хлор-3-этил-16-фтор-19-метил-20-оксо-3,4,5,8,9,23-гексаазапентацикло[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]пентакоза-1(24),2(6),4,9,11,13,15,17,21(25),22-декаен-22-амин</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,76 (д, J = 12,6 Гц, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,52 (дд, J = 8,5, 5,8 Гц, 1H), 7,29 (т, J = 8,4 Гц, 1H), 6,65 (с, 1H), 6,35 (с, 2H), 5,99 (с, 1H), 5,49 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 5,31 (д, J = 14,9 Гц, 1H), 4,56 (д, J = 14,9 Гц, 1H), 4,36 (т, J = 11,1 Гц, 2H), 1,77 (с, 3H), 1,40 (д, J = 7,2 Гц, 3H).</p> <p>ЖХМС, метод F; <i>t_R</i>: 0,94 мин; <i>m/z</i>: 440 [M+H]</p>

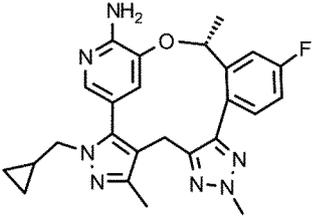
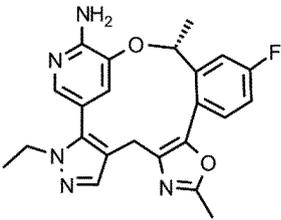
<p>Пример 55</p>		<p>(19R)-10-хлор-3-(2,2-дифторэтил)-16-фтор-19-метил-20-окса-3,4,8,9,23-пентаазапентацикло[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]пентакоза-1(24),2(6),4,9,11,13,15,17,21(25),22-декаен-22-амин</p> <p>1Н ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,85 (с, 1Н), 7,78 (дд, J = 10,3, 2,7 Гц, 1Н), 7,53 (д, J = 1,7 Гц, 1Н), 7,42 (дд, J = 8,6, 5,7 Гц, 1Н), 7,26 (тд, J = 8,4, 2,7 Гц, 1Н), 6,59 (с, 1Н), 6,39 (тт, J ~ 4, 5,6 Гц, 1Н), 6,29 (шир. с, 2Н), 6,01 (д, J = 1,5 Гц, 1Н), 5,48 (д, J = 4,6 Гц, 1Н), 5,05 (д, J = 14,7 Гц, 1Н), 4,51 (ддд, J = 32,2, 14,7, 3,9 Гц, 2Н), 4,29 (д, J = 14,6 Гц, 1Н), 1,76 (д, J = 6,2 Гц, 3Н).</p> <p>ЖХМС, метод А; <i>t_R</i>: 1,49 мин; <i>m/z</i>: 475 [M+H]</p>
<p>Пример 56</p>		<p>(19R)-3-этил-16-фтор-5,19-диметил-20-оксо-3,4,8,9,11,23-гексаазапентацикло[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]пентакоза-1(24),2(6),4,9,11,13,15,17,21(25),22-декаен-22-амин</p> <p>1Н ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,13 (с, 1Н), 7,85 (дд, J = 10,3, 2,7 Гц, 1Н), 7,52 (дд, J = 8,6, 5,7 Гц, 1Н), 7,47 (д, J = 1,8 Гц, 1Н), 7,29 (тд, J = 8,4, 2,7 Гц, 1Н), 6,22 (с, 2Н), 5,71 (д, J = 1,6 Гц, 1Н), 5,40 (д, J = 4,4 Гц, 1Н), 5,12 (д, J = 14,9 Гц, 1Н), 4,33 (д, J = 14,9 Гц, 1Н), 4,05–3,88 (м, 2Н), 2,40 (с, 3Н), 1,74 (д, J = 6,2 Гц, 3Н), 1,26 (т, J = 7,2 Гц, 3Н).</p> <p>ЖХМС, метод F; <i>t_R</i>: 0,71 мин; <i>m/z</i>: 420 [M+H]</p>

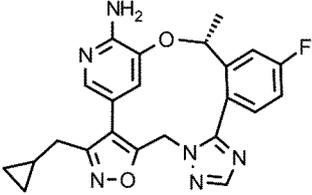
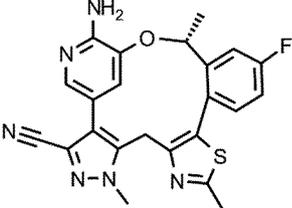
<p>Пример 57</p>		<p>(19R)-22-амино-16-фтор-5,19-диметил-20-оксо-11-гиа-4,5,9,23-тетраазапентацикло[19.3.1.0^{2,6}.0^{8,12}.0^{13,18}]пентакоза-1(24),2(6),3,8(12),9,13,15,17,21(25),22-декаен-3-карбонитрил</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,28 (с, 1H), 7,73 (дд, J = 10,2, 2,7 Гц, 1H), 7,55 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,41–7,35 (м, 1H), 7,33–7,25 (м, 1H), 6,35 (с, 1H), 6,10 (с, 2H), 5,32–5,24 (м, 1H), 4,32 (д, J = 15,9 Гц, 1H), 4,23 (с, 3H), 3,53–3,50 (м, 1H), 1,71 (д, J = 6,3 Гц, 3H).</p> <p>ЖХМС, метод F; t_R: 1,09 мин; m/z: 433 [M+H]</p>
<p>Пример 58</p>		<p>(19R)-3-этил-16-фтор-19-метил-5,20-диокса-4,8,9,10,11,23-гексаазапентацикло[19.3.1.0^{2,6}.0^{8,12}.0^{13,18}]пентакоза-1(24),2(6),3,9,11,13,15,17,21(25),22-декаен-22-амин</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,98 (дд, J = 10,2, 2,6 Гц, 1H), 7,72 (дд, J = 8,7, 5,6 Гц, 1H), 7,57 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,49 (тд, J = 8,4, 2,7 Гц, 1H), 6,21 (с, 2H), 5,84 (д, J = 15,8 Гц, 1H), 5,59 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 5,35 (д, J = 4,4 Гц, 1H), 5,03 (д, J = 15,8 Гц, 1H), 2,91–2,64 (м, 2H), 1,82 (д, J = 6,2 Гц, 3H), 1,19 (т, J = 7,5 Гц, 3H).</p> <p>ЖХМС, метод F; t_R: 0,83 мин; m/z: 408 [M+H]</p>

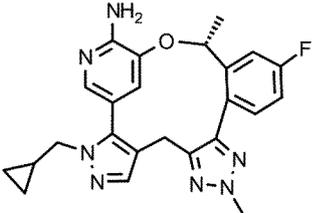
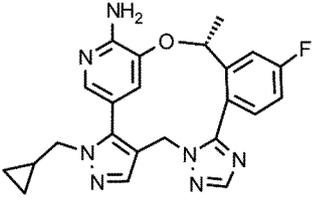
<p>Пример 59</p>		<p>(19R)-10-хлор-3-[(1,1,2,2,2-²H₅)этил]-16-фтор-19-метил-20-окса-3,4,8,9,23-пентаазапентацикло[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]пентакоза-1(24),2(6),4,9,11,13,15,17,21(25),22-декаен-22-амин</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,77 (дд, J = 10,3, 2,7 Гц, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,50 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,42 (дд, J = 8,6, 5,8 Гц, 1H), 7,25 (тд, J = 8,4, 2,7 Гц, 1H), 6,58 (с, 1H), 6,22 (с, 2H), 6,02 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 5,47 (т, J = 5,4 Гц, 1H), 5,01 (д, J = 14,7 Гц, 1H), 4,28 (д, J = 14,6 Гц, 1H), 1,76 (д, J = 6,3 Гц, 3H).</p> <p>ЖХМС, метод F; t_R: 1,15 мин; m/z: 444 [M+H]</p>
<p>Пример 60</p>		<p>(19R)-5-хлор-3-(2,2-дифторэтил)-16-фтор-10,19-диметил-20-оксо-3,4,9,10,11,23-гексаазапентацикло[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]пентакоза-1(24),2(6),4,8,11,13,15,17,21(25),22-декаен-22-амин</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,80 (дд, J = 10,3, 2,7 Гц, 1H), 7,48 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,27 (дд, J = 8,5, 5,9 Гц, 1H), 7,20 (тд, J = 8,4, 2,7 Гц, 1H), 6,37 (тт, J = 4, 56 Гц, 1H), 6,31 (шир. с, 2H), 6,06 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 5,26 (д, J = 4,5 Гц, 1H), 4,53–4,35 (м, 2H), 4,18 (с, 3H), 3,76 (д, J = 15,8 Гц, 1H), 2,97 (д, J = 15,8 Гц, 1H), 1,72 (д, J = 6,2 Гц, 3H).</p> <p>ЖХМС, метод F; t_R: 1,29 мин; m/z: 490 [M+H]</p>

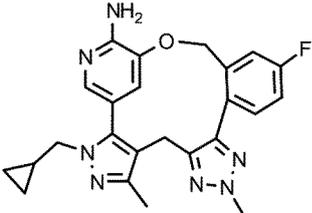
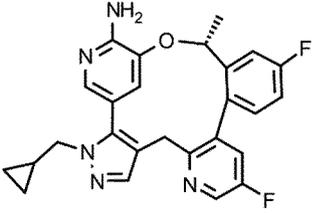
<p>Пример 61</p>		<p>(19R)-3-(циклопропилметил)-16-фтор-10,19-диметил-20-оксо-3,4,9,10,23-пентаазапентацикло[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]пентакоза-1(24),2(6),4,8,11,13,15,17,21(25),22-декаен-22-амин</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,66 (с, 1H), 7,57 (дд, J = 10,3, 2,6 Гц, 1H), 7,43 (с, 1H), 7,38 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 7,08–6,95 (м, 2H), 6,17 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 6,00 (с, 2H), 5,30–5,17 (м, 1H), 3,94–3,66 (м, 5H), 3,55 (д, J = 15,4 Гц, 1H), 2,86 (д, J = 15,3 Гц, 1H), 1,64 (д, J = 6,3 Гц, 3H), 1,04–0,93 (м, 1H), 0,40–0,23 (м, 2H), 0,21–0,10 (м, 1H), 0,05 – -0,08 (м, 1H),</p> <p>ЖХМС, метод I; t_R: 0,74 мин; m/z: 445 [M+H]</p>
<p>Пример 62</p>		<p>(19R)-3-этил-16-фтор-19-метил-20-оксо-10-тиа-3,4,9,11,23-пентаазапентацикло[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]пентакоза-1(24),2(6),4,8,11,13,15,17,21(25),22-декаен-22-амин</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,82 (дд, J = 10,4, 2,7 Гц, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,45 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,40 (дд, J = 8,6, 5,7 Гц, 1H), 7,25 (тд, J = 8,4, 2,8 Гц, 1H), 6,18 (с, 2H), 5,77 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 5,18–5,08 (м, 1H), 4,01 (кд, J = 7,0, 2,7 Гц, 2H), 3,95 (д, J = 15,6 Гц, 1H), 3,35 (д, 1H), 1,72 (д, J = 6,2 Гц, 3H), 1,26 (т, J = 7,2 Гц, 3H).</p> <p>ЖХМС, метод F; t_R: 1,09 мин; m/z: 423 [M+H]</p>

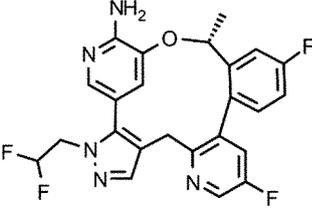
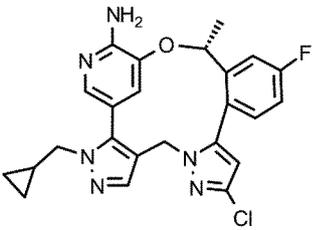
<p>Пример 63</p>		<p>(19R)-3-(циклопропилметил)-16-фтор-10,19-диметил-5,20-диокса-4,9,10,11,23-пентаазапентацикло[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]пентакоза-1(24),2(6),3,8,11,13,15,17,21(25),22-декаен-22-амин</p> <p>1Н ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,76 (дд, J = 10,3, 2,6 Гц, 1H), 7,45 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 7,31–7,18 (м, 2H), 6,01 (с, 3H), 5,30–5,14 (м, 1H), 4,23–4,15 (м, 4H), 3,43 (с, 1H), 2,55 (дд, J = 6,6, 5,6 Гц, 2H), 1,70 (д, J = 6,2 Гц, 3H), 0,98–0,80 (м, 1H), 0,42–0,32 (м, 2H), 0,15 – -0,03 (м, 2H).</p> <p>ЖХМС, метод Н; <i>t_R</i>: 1,14 мин; <i>m/z</i>: 447 [M+H]</p>
<p>Пример 64</p>		<p>(19R)-3-(циклопропилметил)-16-фтор-5,19-диметил-20-оксо-3,4,8,9,11,23-гексаазапентацикло[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]пентакоза-1(24),2(6),4,9,11,13,15,17,21(25),22-декаен-22-амин</p> <p>1Н ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,14 (с, 1H), 7,85 (дд, J = 10,3, 2,7 Гц, 1H), 7,55–7,46 (м, 2H), 7,29 (тд, J = 8,4, 2,7 Гц, 1H), 6,22 (с, 2H), 5,72 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 5,40 (д, J = 4,6 Гц, 1H), 5,12 (д, J = 14,9 Гц, 1H), 4,33 (д, J = 14,9 Гц, 1H), 3,91 (дд, J = 14,4, 6,1 Гц, 1H), 3,75 (дд, J = 14,4, 7,5 Гц, 1H), 2,40 (с, 3H), 1,74 (д, J = 6,2 Гц, 3H), 1,14–1,03 (м, 1H), 0,46–0,33 (м, 2H), 0,23 (дд, J = 9,1, 4,3 Гц, 1H), 0,06 (дд, J = 9,2, 4,3 Гц, 1H).</p> <p>ЖХМС, метод F; <i>t_R</i>: 0,78 мин; <i>m/z</i>: 446 [M+H]</p>

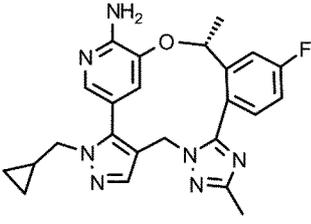
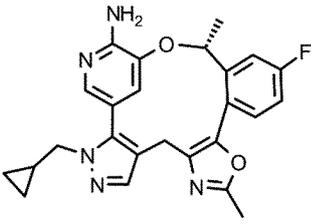
<p>Пример 65</p>		<p>(19R)-3-(циклопропилметил)-16-фтор-5,10,19-триметил-20-оксо-3,4,9,10,11,23-гексазапентацикло[19.3.1.0^{2,6}.0^{8,12}.0^{13,18}]пентакоза-1(24),2(6),4,8,11,13,15,17,21(25),22-декаен-22-амин</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,31 (дд, J = 9,4, 2,2 Гц, 1H), 7,28 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 7,18–7,11 (м, 2H), 6,45 (с, 1H), 5,34 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 5,13–4,41 (м, 2H), 4,22 (с, 3H), 4,02 (дд, J = 14,5, 5,9 Гц, 1H), 3,76 (д, J = 15,7 Гц, 2H), 3,13 (д, J = 15,9 Гц, 1H), 2,52 (с, 3H), 1,87 (д, J = 6,3 Гц, 3H), 1,08 (с, 1H), 0,63–0,41 (м, 2H), 0,32 (M, 1H), 0,16 (M, 1H).</p> <p>ЖХМС, метод F; t_R: 0,94 мин; m/z: 460 [M+H]</p>
<p>Пример 66</p>		<p>(19R)-3-этил-16-фтор-10,19-диметил-11,20-диоксо-3,4,9,23-тетразапентацикло[19.3.1.0^{2,6}.0^{8,12}.0^{13,18}]пентакоза-1(24),2(6),4,8(12),9,13,15,17,21(25),22-декаен-22-амин</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,83 (дд, J = 10,3, 2,6 Гц, 1H), 7,52 (с, 1H), 7,43 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,29–7,16 (м, 2H), 6,55 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 6,10 (шир., 2H), 5,39–5,25 (м, 1H), 4,11–3,91 (м, 2H), 3,55 (д, J = 15,3 Гц, 1H), 2,89 (д, J = 15,2 Гц, 1H), 2,42 (с, 3H), 1,71 (д, J = 6,2 Гц, 3H), 1,25 (т, J = 7,2 Гц, 3H).</p> <p>ЖХМС, метод F; t_R: 0,92 мин; m/z: 420 [M+H]</p>

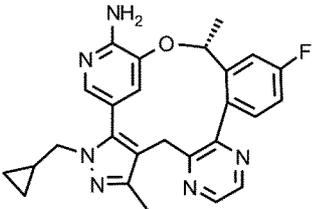
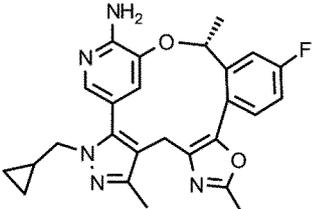
<p>Пример 67</p>		<p>(19R)-3-(циклопропилметил)-16-фтор-19-метил-5,20-диокса-4,8,9,11,23-пентаазапентацикло[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]пентакоза-1(24),2(6),3,9,11,13,15,17,21(25),22-декаен-22-амин</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,24 (с, 1H), 7,82 (дд, J = 10,2, 2,7 Гц, 1H), 7,59 (дд, J = 8,6, 5,7 Гц, 1H), 7,50 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,34 (тд, J = 8,4, 2,7 Гц, 1H), 6,11 (с, 2H), 5,56 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 5,50 (д, J = 15,5 Гц, 1H), 5,39 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 4,82 (д, J = 15,4 Гц, 1H), 2,62 (т, J = 7,1 Гц, 2H), 1,73 (д, J = 6,2 Гц, 3H), 0,93–0,85 (м, 1H), 0,44–0,35 (м, 2H), 0,14–0,00 (м, 2H).</p> <p>ЖХМС, метод H; <i>t_R</i>: 1,03 мин; m/z: 433 [M+H]</p>
<p>Пример 68</p>		<p>(19R)-22-амино-16-фтор-5,10,19-триметил-20-оксо-11-тиа-4,5,9,23-тетраазапентацикло[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]пентакоза-1(24),2(6),3,8(12),9,13,15,17,21(25),22-декаен-3-карбонитрил</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,70 (дд, J = 10,2, 2,8 Гц, 1H), 7,55 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 7,35 (дд, J = 8,6, 5,8 Гц, 1H), 7,27 (тд, J = 8,3, 2,6 Гц, 1H), 6,47 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 6,10 (с, 2H), 5,38–5,28 (м, 1H), 4,22 (д, J = 15,6 Гц, 1H), 4,21 (с, 3H), 3,28 (д, J = 13,3 Гц, 1H), 2,69 (с, 3H), 1,70 (д, J = 6,2 Гц, 3H).</p> <p>ЖХМС, метод F; <i>t_R</i>: 1,02 мин; m/z: 447 [M+H]</p>

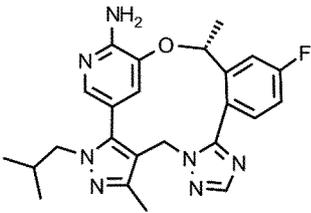
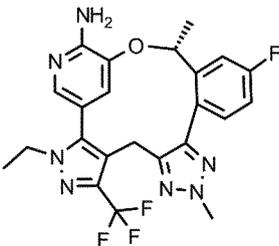
<p>Пример 69</p>		<p>(19R)-3-(циклопропилметил)-16-фтор-10,19-диметил-20-оксо-3,4,9,10,11,23-гексаазапентацикло[19.3.1.0^{2,6},0^{8,12}.0^{13,18}]пентакоза-1(24),2(6),4,8,11,13,15,17,21(25),22-декаен-22-амин</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,76 (дд, J = 10,2, 1,9 Гц, 1H), 7,64 (с, 1H), 7,54 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 7,28–7,21 (м, 2H), 6,39 (с, 1H), 5,44 (д, J = 6,2 Гц, 1H), 4,17 (с, 3H), 3,94 (с, 1H), 3,84 (д, J = 7,6 Гц, 2H), 3,02 (д, J = 15,6 Гц, 1H), 1,75 (д, J = 6,2 Гц, 3H), 1,09 (с, 1H), 0,41 (ддд, J = 13,5, 8,4, 4,1 Гц, 2H), 0,27 (дд, J = 9,1, 4,2 Гц, 1H), 0,11 (дд, J = 9,0, 4,1 Гц, 1H).</p> <p>ЖХМС, метод Н; <i>t_R</i>: 1,01 мин; <i>m/z</i>: 446 [M+H]</p>
<p>Пример 70</p>		<p>(19R)-3-(циклопропилметил)-16-фтор-19-метил-20-оксо-3,4,8,9,11,23-гексаазапентацикло[19.3.1.0^{2,6},0^{8,12}.0^{13,18}]пентакоза-1(24),2(6),4,9,11,13,15,17,21(25),22-декаен-22-амин</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,15 (с, 1H), 7,84–7,80 (м, 2H), 7,60–7,54 (м, 2H), 7,34 (тд, J = 8,4, 2,7 Гц, 1H), 5,98 (с, 1H), 5,54 (д, J = 6,3 Гц, 1H), 5,21 (д, J = 14,9 Гц, 1H), 4,49 (д, J = 14,8 Гц, 1H), 4,04–4,00 (м, 1H), 3,91–3,86 (м, 1H), 1,77 (д, J = 6,2 Гц, 3H), 1,18–1,05 (м, 1H), 0,46–0,35 (м, 2H), 0,27 (дд, J = 9,1, 4,2 Гц, 1H), 0,10 (дд, J = 9,0, 4,2 Гц, 1H).</p> <p>ЖХМС, метод Н; <i>t_R</i>: 0,86 мин; <i>m/z</i>: 432 [M+H]</p>

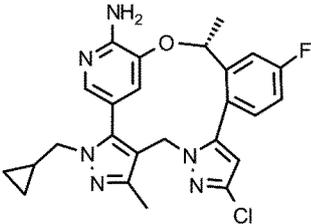
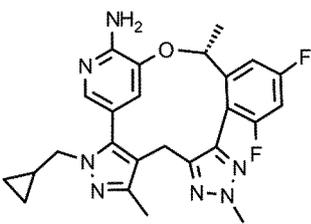
<p>Пример 71</p>		<p>3-(циклопропилметил)-16-фтор-5,10-диметил-20-оксо-3,4,9,10,11,23-гексазапентацикло[19.3.1.0^{2,6}.0^{8,12}.0^{13,18}]пентакоза-1(24),2(6),4,8,11,13,15,17,21(25),22-декаен-22-амин</p> <p>1Н ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,73 (дд, J = 10,1, 2,0 Гц, 1H), 7,45 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,27–7,20 (м, 2H), 6,15–6,07 (м, 3H), 5,12 (д, J = 13,3 Гц, 1H), 4,95 (д, J = 14,2 Гц, 1H), 4,16 (с, 3H), 3,85 (дд, J = 14,3, 6,0 Гц, 1H), 3,73 (д, J = 5,4 Гц, 1H), 3,69 (д, J = 6,9 Гц, 1H), 2,94 (д, J = 15,7 Гц, 1H), 2,35 (с, 3H), 1,14–1,05 (м, 1H), 0,47–0,34 (м, 2H), 0,28–0,20 (м, 1H), 0,13–0,06 (м, 1H).</p> <p>ЖХМС, метод F; t_R: 0,90 мин; m/z: 446 [M+H]</p>
<p>Пример 72</p>		<p>(20R)-3-(циклопропилметил)-11,17-дифтор-20-метил-21-окса-3,4,9,24-тетраазапентацикло[20.3.1.0^{2,6}.0^{8,13}.0^{14,19}]гексакоза-1(25),2(6),4,8(13),9,11,14,16,18,22(26),23-ундекаен-23-амин</p> <p>1Н ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,67 (д, J = 2,8 Гц, 1H), 8,18 (с, 2H), 7,66 (ддд, J = 17,0, 10,2, 2,6 Гц, 4H), 7,35–7,19 (м, 2H), 6,43 (с, 1H), 5,49 (к, J = 5,1 Гц, 1H), 4,02 (дд, J = 14,5, 6,3 Гц, 1H), 3,93–3,77 (м, 2H), 3,26 (д, J = 15,4 Гц, 1H), 1,84 (д, J = 6,2 Гц, 3H), 1,15–1,03 (м, 1H), 0,48–0,33 (м, 2H), 0,33–0,20 (м, 1H), 0,11 (дк, J = 9,4, 4,9 Гц, 1H).</p> <p>ЖХМС, метод F; t_R: 1,07 мин; m/z: 460 [M+H]</p>

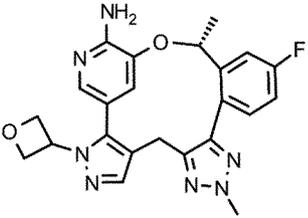
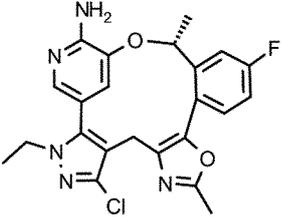
<p>Пример 73</p>		<p>(20R)-3-(2,2-дифторэтил)-11,17-дифтор-20-метил-21-окса-3,4,9,24-тетраазапентацикло[20.3.1.0^{2,6}.0^{8,13}.0^{14,19}]гексакоза-1(25),2(6),4,8(13),9,11,14,16,18,22(26),23-ундекаен-23-амин</p> <p>1Н ЯМР(400 МГц, ДМСО) δ 8,66 (д, J = 2,8 Гц, 1Н), 7,78 (с, 1Н), 7,71–7,63 (м, 2Н), 7,56 (д, J = 1,5 Гц, 1Н), 7,30 (дд, J = 8,6, 5,9 Гц, 1Н), 7,25 (тд, J = 8,4, 2,7 Гц, 1Н), 6,35 (тт, J = 4, 5,6 Гц, 1Н), 6,33 (с, 1Н), 5,44 (к, J = 4,7 Гц, 1Н), 4,54 (тт, J = 14,9, 4,2 Гц, 2Н), 3,86 (д, J = 14,9 Гц, 1Н), 3,27 (д, J = 15,4 Гц, 1Н), 1,83 (д, J = 6,2 Гц, 3Н).</p> <p>ЖХМС, метод F; t_R: 1,06 мин; m/z: 470 [M+H]</p>
<p>Пример 74</p>		<p>(19R)-10-хлор-3-(циклопропилметил)-16-фтор-19-метил-20-оксо-3,4,8,9,23-гексаазапентацикло[19.3.1.0^{2,6}.0^{8,12}.0^{13,18}]пентакоза-1(24),2(6),4,9,11,13,15,17,21(25),22-декаен-22-амин</p> <p>1Н ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,75 (дд, J = 10,2, 2,5 Гц, 1Н), 7,72 (с, 1Н), 7,52 (д, J = 1,7 Гц, 1Н), 7,39 (дд, J = 8,6, 5,8 Гц, 1Н), 7,24 (тд, J = 8,4, 2,7 Гц, 1Н), 6,56 (с, 1Н), 6,20 (с, 2Н), 6,02 (с, 1Н), 5,48 (д, J = 7,8 Гц, 1Н), 5,01 (д, J = 14,6 Гц, 1Н), 4,28 (д, J = 14,6 Гц, 1Н), 4,03–3,97 (м, 1Н), 3,86 (д, J = 9,0 Гц, 1Н), 1,75 (д, J = 6,2 Гц, 3Н), 1,10 (с, 1Н), 0,41 (д, J = 33,5 Гц, 2Н), 0,27 (д, J = 13,9 Гц, 1Н), 0,15–0,03 (м, 1Н).</p> <p>ЖХМС, метод F; t_R: 1,29 мин; m/z: 465 [M+H]</p>

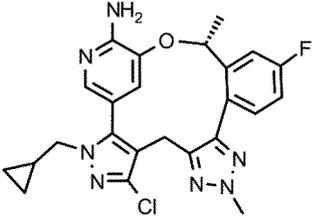
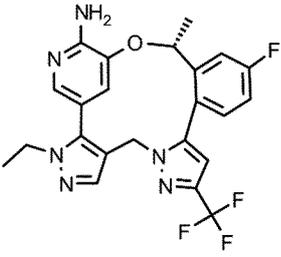
<p>Пример 75</p>		<p>(19R)-3-(циклопропилметил)-16-фтор-10,19-диметил-20-оксо-3,4,8,9,11,23-гексаазапентацикло[19.3.1.0^{2,6}.0^{8,12}.0^{13,18}]пентакоза-1(24),2(6),4,9,11,13,15,17,21(25),22-декаен-22-амин</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,83 (дд, J = 10,3, 2,7 Гц, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,52–7,44 (м, 2H), 7,26 (дт, J = 8,4, 4,2 Гц, 1H), 6,22 (с, 2H), 5,83 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 5,47 (д, J = 4,4 Гц, 1H), 5,08 (д, J = 14,7 Гц, 1H), 4,33 (д, J = 14,7 Гц, 1H), 3,99 (дд, J = 14,4, 6,2 Гц, 1H), 3,84 (дд, J = 14,4, 7,5 Гц, 1H), 2,31 (с, 3H), 1,74 (д, J = 6,2 Гц, 3H), 1,15–1,09 (м, 1H), 0,47–0,36 (м, 2H), 0,30–0,24 (м, 1H), 0,14–0,08 (м, 1H).</p> <p>ЖХМС, метод F; tr: 0,85 мин; m/z: 446 [M+H]</p>
<p>Пример 76</p>		<p>(19R)-3-(циклопропилметил)-16-фтор-10,19-диметил-11,20-диоксо-3,4,9,23-тетраазапентацикло[19.3.1.0^{2,6}.0^{8,12}.0^{13,18}]пентакоза-1(24),2(6),4,8(12),9,13,15,17,21(25),22-декаен-22-амин</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,84 (дд, J = 10,3, 2,6 Гц, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,45 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,28–7,16 (м, 2H), 6,55 (с, 1H), 6,11 (с, 2H), 5,32 (д, J = 4,4 Гц, 1H), 3,86 (ддд, J = 21,7, 14,4, 6,9 Гц, 2H), 3,55 (д, J = 15,3 Гц, 1H), 2,89 (д, J = 15,2 Гц, 1H), 2,42 (с, 3H), 1,71 (д, J = 6,2 Гц, 3H), 1,08 (с, 1H), 0,40 (ддд, J = 14,9, 8,3, 4,1 Гц, 2H), 0,25 (дт, J = 8,7, 4,4 Гц, 1H), 0,08 (дт, J = 9,0, 4,6 Гц, 1H).</p> <p>ЖХМС, метод F; tr: 0,69 мин; m/z: 446 [M+H]</p>

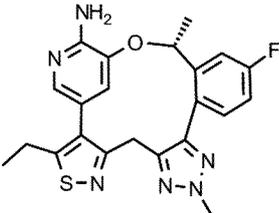
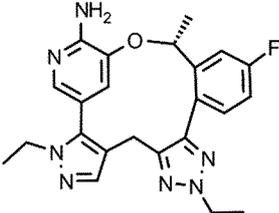
<p>Пример 77</p>		<p>(20R)-3-(циклопропилметил)-17-фтор-5,20-диметил-21-окса-3,4,9,12,24-пентаазапентацикло[20.3.1.0²,⁶.0⁸,¹³.0¹⁴,¹⁹]гексакоза-1(25),2(6),4,8(13),9,11,14,16,18,22(26),23-ундекаен-23-амин</p> <p>1Н ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,67 (д, J = 2,4 Гц, 1Н), 8,57 (д, J = 2,3 Гц, 1Н), 7,72 (дд, J = 10,4, 2,7 Гц, 1Н), 7,43 (д, J = 1,7 Гц, 1Н), 7,34 (дд, J = 8,5, 5,8 Гц, 1Н), 7,21–7,13 (м, 1Н), 6,10 (с, 2Н), 5,93 (с, 1Н), 5,22–5,12 (м, 1Н), 3,94–3,85 (м, 1Н), 3,76–3,69 (м, 1Н), 3,65–3,62 (м, 1Н), 3,22–3,19 (м, 1Н), 2,40 (с, 3Н), 1,72 (д, J = 6,2 Гц, 3Н), 1,10–1,01 (м, 1Н), 0,45–0,28 (м, 2Н), 0,26–0,15 (м, 1Н), 0,08 – -0,01 (м, 1Н).</p> <p>ЖХМС, метод F; t_R: 0,85 мин; m/z: 457 [M+H]</p>
<p>Пример 78</p>		<p>(19R)-3-(циклопропилметил)-16-фтор-5,10,19-триметил-11,20-диокса-3,4,9,23-тетраазапентацикло[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]пентакоза-1(24),2(6),4,8(12),9,13,15,17,21(25),22-декаен-22-амин</p> <p>1Н ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,84 (дд, J = 10,2, 2,6 Гц, 1Н), 7,43 (д, J = 1,8 Гц, 1Н), 7,29–7,13 (м, 2Н), 6,54 (д, J = 1,7 Гц, 1Н), 6,08 (с, 2Н), 5,30 (д, J = 4,5 Гц, 1Н), 3,83 (дд, J = 14,3, 6,2 Гц, 1Н), 3,71 (дд, J = 14,4, 7,4 Гц, 1Н), 3,47 (д, J = 15,4 Гц, 1Н), 2,80 (д, J = 15,4 Гц, 1Н), 2,42 (с, 3Н), 2,32 (с, 3Н), 1,71 (д, J = 6,2 Гц, 3Н), 1,12–1,03 (м, 1Н), 0,46–0,32 (м, 2Н), 0,26–0,19 (м, 1Н), 0,10–0,01 (м, 1Н).</p> <p>ЖХМС, метод F; t_R: 1,16 мин; m/z: 460 [M+H]</p>

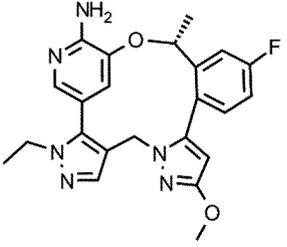
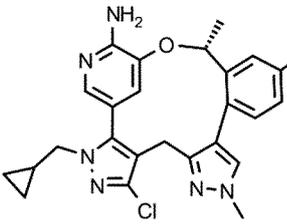
<p>Пример 79</p>		<p>(19R)-16-фтор-5,19-диметил-3-(2-метилпропил)-20-оксо-3,4,8,9,11,23-гексаазапентацикло[19.3.1.0^{2,6},0^{8,12}.0^{13,18}]пентакоза-1(24),2(6),4,9,11,13,15,17,21(25),22-декаен-22-амин</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,14 (с, 1H), 7,85 (дд, J = 10,3, 2,7 Гц, 1H), 7,52 (дд, J = 8,6, 5,7 Гц, 1H), 7,45 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,29 (тд, J = 8,4, 2,7 Гц, 1H), 6,21 (с, 2H), 5,66 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 5,40 (д, J = 4,6 Гц, 1H), 5,12 (д, J = 14,9 Гц, 1H), 4,33 (д, J = 14,8 Гц, 1H), 3,76 (дд, J = 7,3, 4,2 Гц, 2H), 2,40 (с, 3H), 2,02 (дт, J = 13,6, 6,7 Гц, 1H), 1,74 (д, J = 6,2 Гц, 3H), 0,75 (д, J = 6,7 Гц, 3H), 0,59 (д, J = 6,6 Гц, 3H).</p> <p>ЖХМС, метод F; <i>t_R</i>: 1,00 мин; <i>m/z</i>: 448 [M+H]</p>
<p>Пример 80</p>		<p>(19R)-3-этил-16-фтор-10,19-диметил-5-(трифторметил)-20-оксо-3,4,9,10,11,23-гексаазапентацикло[19.3.1.0^{2,6},0^{8,12}.0^{13,18}]пентакоза-1(24),2(6),4,8,11,13,15,17,21(25),22-декаен-22-амин</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,80 (дд, J = 10,4, 2,7 Гц, 1H), 7,50 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,28 (дд, J = 8,5, 5,8 Гц, 1H), 7,18 (тд, J = 8,4, 2,7 Гц, 1H), 6,26 (с, 2H), 6,09 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 5,28 (д, J = 6,2 Гц, 1H), 4,15 (с, 3H), 4,12–4,05 (м, 2H), 3,90 (д, J = 16,2 Гц, 1H), 3,01 (д, J = 16,3 Гц, 1H), 1,71 (д, J = 6,2 Гц, 3H), 1,29 (т, J = 7,2 Гц, 3H).</p> <p>ЖХМС, метод F; <i>t_R</i>: 1,18 мин; <i>m/z</i>: 488 [M+H]</p>

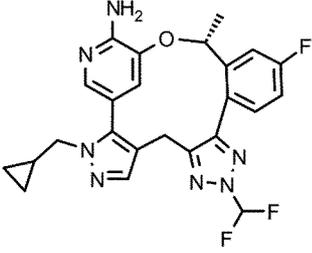
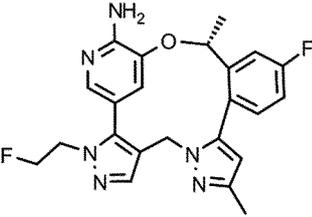
<p>Пример 81</p>		<p>(19R)-10-хлор-3-(циклопропилметил)-16-фтор-5,19-диметил-20-оксо-3,4,8,9,23-пентаазапентацикло[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]пентакоза-1(24),2(6),4,9,11,13,15,17,21(25),22-декаен-22-амин</p> <p>1Н ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,59 (дд, J = 9,8, 2,8 Гц, 1H), 7,48 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,34 (дд, J = 8,6, 5,6 Гц, 1H), 7,15 (тд, J = 8,2, 2,7 Гц, 1H), 6,34 (с, 1H), 6,22 (д, J = 5,5 Гц, 1H), 5,63 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 5,34 (с, 1H), 4,42 (д, J = 14,8 Гц, 1H), 4,06–3,99 (м, 1H), 3,93–3,83 (м, 1H), 2,50 (с, 3H), 1,81 (д, J = 6,4 Гц, 3H), 0,89 (д, J = 6,9 Гц, 1H), 0,52–0,38 (м, 2H), 0,32–0,24 (м, 1H), 0,11–0,03 (м, 1H).</p> <p>ЖХМС, метод К; <i>t_R</i>: 1,63 мин; m/z: 479 [M+H]</p>
<p>Пример 82</p>		<p>(19R)-3-(циклопропилметил)-14,16-дифтор-5,10,19-триметил-20-окса-3,4,9,10,11,23-гексаазапентацикло[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]пентакоза-1(24),2(6),4,8,11,13,15,17,21(25),22-декаен-22-амин</p> <p>1Н ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,66 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 7,39 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 7,25 (тд, J = 9,3, 2,4 Гц, 1H), 6,07 (с, 2H), 6,06(д, J = 4,0 Гц, 1H) 5,18 (д, J = 4,7 Гц, 1H), 4,12 (с, 3H), 3,78 (дд, J = 14,3, 6,2 Гц, 1H), 3,65 (дд, J = 14,4, 7,4 Гц, 1H), 3,56 (д, J = 15,7 Гц, 1H), 2,77 (д, J = 14,7 Гц, 1H), 2,28 (с, 3H), 1,61 (д, J = 6,2 Гц, 3H), 1,08–0,95 (м, 1H), 0,40–0,25 (м, 2H), 0,16 (тд, J = 9,1, 4,9 Гц, 1H), –0,01 (тд, J = 9,1, 4,8 Гц, 1H).</p> <p>ЖХМС, метод F; <i>t_R</i>: 1,14 мин; m/z: 478 [M+H]</p>

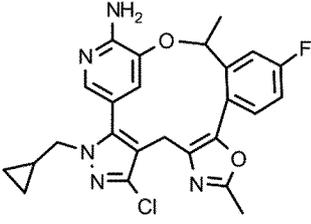
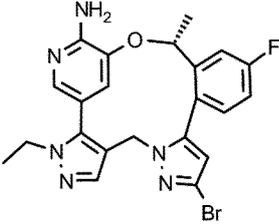
<p>Пример 83</p>		<p>(19R)-16-фтор-10,19-диметил-3-(оксетан-3-ил)-20-оксо-3,4,9,10,11,23-гексазапентацикло[19.3.1.0^{2,6}.0^{8,12}.0^{13,18}]пентакоза-1(24),2(6),4,8,11,13,15,17,21(25),22-декаен-22-амин</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,81–7,73 (м, 2H), 7,25 (с, 1H), 7,23–7,16 (м, 2H), 6,16 (с, 2H), 6,06 (с, 1H), 5,50–5,38 (м, 1H), 5,25 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 4,90 (дт, J = 12,7, 6,3 Гц, 3H), 4,63 (т, J = 6,9 Гц, 1H), 4,16 (с, 3H), 3,81 (д, J = 15,5 Гц, 1H), 2,98 (д, J = 15,7 Гц, 1H), 1,70 (д, J = 5,8 Гц, 3H).</p> <p>ЖХМС, метод К; <i>t_R</i>: 0,60 мин; <i>m/z</i>: 448 [M+H]</p>
<p>Пример 84</p>		<p>(19R)-5-хлор-3-этил-16-фтор-10,19-диметил-11,20-диокса-3,4,9,23-тетразапентацикло[19.3.1.0^{2,6}.0^{8,12}.0^{13,18}]пентакоза-1(24),2(6),4,8(12),9,13,15,17,21(25),22-декаен-22-амин</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,84 (дд, J = 10,3, 2,7 Гц, 1H), 7,46 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 7,30 (дд, J = 8,5, 5,9 Гц, 1H), 7,25–7,12 (м, 1H), 6,55 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 6,21 (с, 2H), 5,37–5,23 (м, 1H), 4,05–3,90 (м, 2H), 3,53 (д, J = 15,5 Гц, 1H), 2,85 (д, J = 15,4 Гц, 1H), 2,43 (с, 3H), 1,71 (д, J = 6,2 Гц, 3H), 1,26 (т, J = 7,2 Гц, 3H).</p> <p>ЖХМС, метод F; <i>t_R</i>: 1,23 мин; <i>m/z</i>: 454 [M+H]</p>

<p>Пример 85</p>		<p>(19R)-5-хлор-3-(циклопропилметил)-16-фтор-10,19-диметил-20-оксо-3,4,9,10,11,23-гексаазапентацикло[19.3.1.0^{2,6},0^{8,12}.0^{13,18}]пентакоза-1(24),2(6),4,8,11,13,15,17,21(25),22-декаен-22-амин</p> <p>1Н ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,79 (дд, J = 10,3, 2,6 Гц, 1H), 7,48 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,26 (дд, J = 8,5, 5,9 Гц, 1H), 7,23–7,11 (м, 1H), 6,24 (с, 2H), 6,07 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 5,27 (д, J = 4,5 Гц, 1H), 4,18 (с, 3H), 3,92 (дд, J = 14,4, 6,2 Гц, 1H), 3,81–3,75 (м, 1H), 3,73 (д, J = 10,5 Гц, 1H), 2,96 (д, J = 15,7 Гц, 1H), 1,71 (д, J = 6,2 Гц, 3H), 1,10 (с, 1H), 0,43 (ддд, J = 14,3, 8,4, 5,0 Гц, 2H), 0,26 (дд, J = 9,1, 4,3 Гц, 1H), 0,09 (дд, J = 9,2, 4,3 Гц, 1H).</p> <p>ЖХМС, метод К; <i>t_R</i>: 1,17 мин; <i>m/z</i>: 480 [M+H]</p>
<p>Пример 86</p>		<p>(19R)-3-этил-16-фтор-19-метил-10-(трифторметил)-20-оксо-3,4,8,9,23-пентаазапентацикло[19.3.1.0^{2,6},0^{8,12}.0^{13,18}]пентакоза-1(24),2(6),4,9,11,13,15,17,21(25),22-декаен-22-амин</p> <p>1Н ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,82–7,77 (м, 2H), 7,51 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,46 (дд, J = 8,6, 5,7 Гц, 1H), 7,27 (тд, J = 8,4, 2,7 Гц, 1H), 6,99 (с, 1H), 6,24 (с, 2H), 5,94 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 5,42 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 5,15 (д, J = 14,7 Гц, 1H), 4,39 (д, J = 14,7 Гц, 1H), 4,07 (ддд, J = 14,1, 6,9, 2,2 Гц, 2H), 1,78 (д, J = 6,3 Гц, 3H), 1,32 (т, J = 7,2 Гц, 3H).</p> <p>ЖХМС, метод F; <i>t_R</i>: 1,31 мин; <i>m/z</i>: 473 [M+H]</p>

<p>Пример 87</p>		<p>(19R)-3-этил-16-фтор-10,19-диметил-20-окса-4-тиа-5,9,10,11,23-пентаазапентацикло[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]пентакоза-1(24),2,5,8,11,13,15,17,21(25),22-декаен-22-амин</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,83 (дд, J = 10,5, 2,7 Гц, 1H), 7,31 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 7,28–7,13 (м, 2H), 6,08 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 5,99 (с, 2H), 5,34–5,24 (м, 1H), 4,16 (с, 3H), 4,07 (д, J = 14,8 Гц, 1H), 3,25(д, J = 14,8 Гц, 1H), 2,79 (ддт, J = 39,2, 15,7, 7,7 Гц, 2H), 1,71 (д, J = 6,3 Гц, 3H), 1,17 (т, J = 7,5 Гц, 3H).</p> <p>ЖХМС, метод К; <i>t_R</i>: 1,07 мин; <i>m/z</i>: 437 [M+H]</p>
<p>Пример 88</p>		<p>(19R)-3,10-диэтил-16-фтор-19-метил-20-окса-3,4,9,10,11,23-гексаазапентацикло[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]пентакоза-1(24),2(6),4,8,11,13,15,17,21(25),22-декаен-22-амин</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,78 (дд, J = 10,4, 2,6 Гц, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,43 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,26–7,15 (м, 2H), 6,12 (с, 2H), 6,03 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 5,22 (д, J = 4,4 Гц, 1H), 4,45 (м, 2H), 3,99 (м, 2H), 3,79 (д, J = 15,6 Гц, 1H), 3,00 (д, J = 15,6 Гц, 1H), 1,71 (д, J = 6,3 Гц, 3H), 1,46 (т, J = 7,3 Гц, 3H), 1,26 (т, J = 7,2 Гц, 3H).</p> <p>ЖХМС, метод Н; <i>t_R</i>: 1,03 мин; <i>m/z</i>: 434 [M+H]</p>

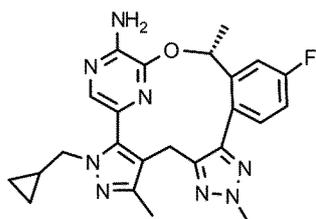
<p>Пример 89</p>		<p>(19R)-3-этил-16-фтор-10-метокси-19-метил-20-оксо-3,4,8,9,23-пентаазапентацикло[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]пентакоза-1(24),2(6),4,9,11,13,15,17,21(25),22-декаен-22-амин</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,74 (дд, J = 10,3, 2,7 Гц, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,49 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,35 (дд, J = 8,6, 5,8 Гц, 1H), 7,26–7,16 (м, 1H), 6,19 (с, 2H), 6,10 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 5,90 (с, 1H), 5,65–5,48 (м, 1H), 4,88 (д, J = 14,6 Гц, 1H), 4,22 (д, J = 14,5 Гц, 1H), 4,14–3,95 (м, 2H), 3,78 (с, 3H), 1,75 (д, J = 6,3 Гц, 3H), 1,30 (т, J = 7,2 Гц, 3H).</p> <p>ЖХМС, метод F; t_R: 0,81 мин; m/z: 435 [M+H]</p>
<p>Пример 90</p>		<p>(19R)-5-хлор-3-(циклопропилметил)-16-фтор-10,19-диметил-20-оксо-3,4,9,10,23-пентаазапентацикло[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]пентакоза-1(24),2(6),4,8,11,13,15,17,21(25),22-декаен-22-амин</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,79 (с, 1H), 7,63 (д, J = 9,7 Гц, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,17 (д, J = 7,4 Гц, 2H), 6,45 (с, 1H), 5,45 (д, J = 5,1 Гц, 1H), 3,97 (дд, J = 14,4, 6,3 Гц, 1H), 3,85 (с, 3H), 3,83–3,78 (м, 1H), 3,66 (д, J = 15,7 Гц, 1H), 2,94 (д, J = 15,6 Гц, 1H), 1,77 (д, J = 6,3 Гц, 3H), 1,17–1,07 (м, 1H), 0,52–0,37 (м, 2H), 0,33–0,25 (м, 1H), 0,15–0,09 (м, 1H).</p> <p>ЖХМС, метод K; t_R: 1,18 мин; m/z: 479 [M+H]</p>

<p>Пример 91</p>		<p>(19R)-3-(циклопропилметил)-10-(дифторметил)-16-фтор-19-метил-20-оксо-3,4,9,10,11,23-гексаазапентацикло[19.3.1.0^{2,6}.0^{8,12}.0^{13,18}]пентакоза-1(24),2(6),4,8,11,13,15,17,21(25),22-декаен-22-амин</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,91 (т, J = 57,6 Гц, 1H), 7,62 (дд, J = 10,4, 2,7 Гц, 1H), 7,40 (с, 1H), 7,23 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,13 (дд, J = 8,5, 5,8 Гц, 1H), 7,01 (тд, J = 8,4, 2,7 Гц, 1H), 5,94 (с, 2H), 5,75 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 5,08–4,92 (м, 1H), 3,76–3,62 (м, 2H), 3,57 (дд, J = 14,4, 7,4 Гц, 1H), 2,81 (д, J = 15,7 Гц, 1H), 1,49 (д, J = 6,2 Гц, 3H), 0,85 (кд, J = 7,8, 4,0 Гц, 1H), 0,25–0,07 (м, 2H), 0,01 (тд, J = 9,1, 4,8 Гц, 1H), –0,16 (тд, J = 9,2, 4,9 Гц, 1H).</p> <p>ЖХМС, метод F; tr: 1,05 мин; m/z: 482 [M+H]</p>
<p>Пример 92</p>		<p>(19R)-16-фтор-3-(2-фторэтил)-10,19-диметил-20-оксо-3,4,8,9,23-пентаазапентацикло[19.3.1.0^{2,6}.0^{8,12}.0^{13,18}]пентакоза-1(24),2(6),4,9,11,13,15,17,21(25),22-декаен-22-амин</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,79 (с, 1H), 7,74 (дд, J = 10,3, 2,7 Гц, 1H), 7,51 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,33 (дд, J = 8,6, 5,8 Гц, 1H), 7,22 (тд, J = 8,4, 2,7 Гц, 1H), 6,20 (д, J = 8,5 Гц, 3H), 5,99 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 5,50 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 4,98 (д, J = 14,6 Гц, 1H), 4,92–4,68 (м, 2H), 4,45–4,29 (м, 2H), 4,26 (д, J = 14,5 Гц, 1H), 2,21 (с, 3H), 1,75 (д, J = 6,3 Гц, 3H).</p> <p>ЖХМС, метод F; tr: 0,93 мин; m/z: 437 [M+H]</p>

<p>Пример 93</p>		<p>5-хлор-3-(циклопропилметил)-16-фтор-10,19-диметил-11,20-диокса-3,4,9,23-тетраазапентацикло[19.3.1.0^{2,6}.0^{8,12}.0^{13,18}]пентакоза-1(24),2(6),4,8(12),9,13,15,17,21(25),22-декаен-22-амин</p> <p>1Н ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,64 (дд, J = 10,0, 2,7 Гц, 1H), 7,44 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 7,27 (дд, J = 8,5, 5,6 Гц, 1H), 7,11 (тд, J = 8,3, 2,7 Гц, 1H), 6,69 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 5,43–5,35 (м, 1H), 3,92 (ддд, J = 22,0, 14,5, 6,9 Гц, 2H), 3,68 (д, J = 15,5 Гц, 1H), 3,07 (д, J = 15,5 Гц, 1H), 2,50 (с, 3H), 1,81 (д, J = 6,3 Гц, 3H), 1,13–1,04 (м, 1H), 0,53–0,37 (м, 2H), 0,26 (тд, J = 9,6, 4,9 Гц, 1H), 0,05 (тд, J = 9,8, 4,8 Гц, 1H).</p> <p>ЖХМС, метод К; <i>t_R</i>: 1,38 мин; <i>m/z</i>: 480 [M+H]</p>
<p>Пример 94</p>		<p>(19R)-10-бром-3-этил-16-фтор-19-метил-20-оксо-3,4,8,9,23-пентаазапентацикло[19.3.1.0^{2,6}.0^{8,12}.0^{13,18}]пентакоза-1(24),2(6),4,9,11,13,15,17,21(25),22-декаен-22-амин</p> <p>1Н ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,77 (дд, J = 10,2, 2,6 Гц, 1H), 7,75 (д, J = 4,2 Гц, 1H), 7,50 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,41 (дд, J = 8,6, 5,7 Гц, 1H), 7,25 (тд, J = 8,4, 2,7 Гц, 1H), 6,65 (с, 1H), 6,22 (с, 2H), 6,01 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 5,47 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 5,04 (д, J = 15 Гц, 1H), 4,30 (д, J = 14,8 Гц, 1H), 4,08 (кт, J = 14,0, 7,2 Гц, 2H), 1,76 (д, J = 6,2 Гц, 3H), 1,31 (т, J = 7,2 Гц, 3H).</p> <p>ЖХМС, метод F; <i>t_R</i>: 1,16 мин; <i>m/z</i>: 483 [M+H]</p>

Пример 95 (метод F):

Название: (19R)-3-(циклопропилметил)-16-фтор-5,10,19-
триметил-20-окса-3,4,9,10,11,23,25-
гептаазапентацикло[19.3.1.0^{2,6}.0^{8,12}.0^{13,18}]пентакоза-
1(24),2(6),4,8,11,13,15,17,21(25),22-декаен-22-амин



ЯМР: 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,72 (дд, J = 10,2, 2,5 Гц, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,26–7,10 (м, 2H), 6,69 (с, 2H), 5,81–5,47 (м, 1H), 4,12 (с, 3H), 3,91 (дд, J = 14,4, 6,0 Гц, 1H), 3,75 (дд, J = 14,4, 7,4 Гц, 1H), 3,53 (д, J = 15,3 Гц, 1H), 2,99 (д, J = 15,3 Гц, 1H), 2,35 (с, 3H), 1,61 (д, J = 6,6 Гц, 3H), 1,09 (дд, J = 12,3, 6,1 Гц, 1H), 0,50–0,35 (м, 2H), 0,30–0,22 (м, 1H), 0,15–0,06 (м, 1H).

ЖХМС: Метод H; t_R : 1,49 мин; m/z: 461 [M+H]

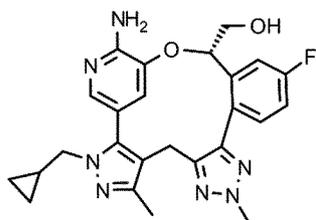
В раствор (R)-1-(2-(5-((1-(циклопропилметил)-3-метил-1H-пиразол-4-ил)метил)-2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)-5-фторфенил)этан-1-ола (320 мг, 0,870 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляли NaN (42 мг, 1,0 ммоль, 60 % в минеральном масле) при 0 °С. После перемешивания при 0 °С в течение 30 мин добавляли 5-бром-3-хлорпиразин-2-амин (180 мг, 0,870 ммоль) и продолжали перемешивание при к. т. в течение 3 ч. Реакционную смесь гасили насыщ. водн. NH₄Cl (20 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл). Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного (R)-5-бром-3-(1-(2-(5-((1-(циклопропилметил)-3-метил-1H-пиразол-4-ил)метил)-2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)-5-фторфенил)этокси)пиразин-2-амина (200 мг, 43 %) в виде желтого масла. ЖХ/МС (ИЭР) (m/z): 541 [M+H]⁺.

В раствор (R)-5-бром-3-(1-(2-(5-((1-(циклопропилметил)-3-метил-1H-пиразол-4-ил)метил)-2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)-5-фторфенил)этокси)пиразин-2-амина (150 мг, 0,280 ммоль) в 2-метил-2-бутаноле (5 мл) добавляли ацетат калия (136 мг, 1,40 ммоль), cataCXium A (60 мг, 0,17 ммоль) и Pd(OAc)₂ (13 мг, 0,06 ммоль) в атмосфере N₂. Сосуд герметично закрывали, трижды дегазировали N₂, а затем перемешивали при 120 °С в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до к. т. и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной ТСХ (5 % MeOH в ДХМ), а потом

препаративной ВЭЖХ (УМС-Actus Triart C18 250*21 мм, MeCN в H₂O + 0,1 % МК) с получением целевого продукта (11 мг, 8,2 %) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС (ИЭР) (m/z): 461 [M+H]⁺.

Пример 96 (метод Н):

Название: [(19S)-22-амино-3-(циклопропилметил)-16-фтор-5,10-диметил-20-окса-3,4,9,10,11,23-гексазапентацикло[19.3.1.0^{2,6}.0^{8,12}.0^{13,18}]пентакоза-1(24),2(6),4,8,11,13,15,17,21(25),22-декаен-19-ил]метанол



ЯМР: 1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,55 (дд, J = 10,0, 2,7 Гц, 1H), 7,46 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 7,26 (дд, J = 8,5, 5,7 Гц, 1H), 7,15 (тд, J = 8,3, 2,7 Гц, 1H), 6,27 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 5,28–5,21 (м, 1H), 4,25–4,19 (м, 4H), 4,01 (дд, J = 12,3, 3,2 Гц, 1H), 3,96 (дд, 1H), 3,84 (дд, J = 14,6, 7,4 Гц, 1H), 3,76 (д, J = 15,9 Гц, 1H), 3,11 (д, J = 15,9 Гц, 1H), 2,46 (с, 3H), 1,11–1,01 (м, 1H), 0,51–0,41 (м, 1H), 0,41–0,32 (м, 1H), 0,28–0,21 (м, 1H), 0,01 – -0,02 (м, 1H).

ЖХМС: Метод F; t_R: 0,82 мин; m/z: 476 [M+H]

В раствор 5-бром-3-{2-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]-1-[2-(5-{[1-(циклопропилметил)-3-метил-1H-пиразол-4-ил]метил}-2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)-5-фторфенил]этокси}-2-нитропиридина (620 мг, 0,90 ммоль) в EtOH (6,0 мл) и H₂O (1,5 мл) добавляли порошок железа (247 мг, 4,40 ммоль) и NH₄Cl (379 мг, 7,10 ммоль) при 75 °С. Реакционную смесь перемешивали при 75 °С в течение 2 ч. Смесь фильтровали через целит, а фильтрат концентрировали. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (0–100 % ЭА в ПЭ) с получением 5-бром-3-{2-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]-1-[2-(5-{[1-(циклопропилметил)-3-метил-1H-пиразол-4-ил]метил}-2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)-5-фторфенил]этокси}пиридин-2-амин (300 мг, выход: 51 %) в виде коричневого твердого вещества. ЖХ/МС ИЭР (m/z): 670 [M+H]⁺

Смесь 5-бром-3-{2-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]-1-[2-(5-{[1-(циклопропилметил)-3-метил-1H-пиразол-4-ил]метил}-2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)-5-

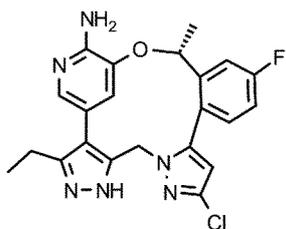
фторфенил]этокси}пиридин-2-амина (100 мг, 0,150 ммоль), KOAc (73 мг, 0,74 ммоль), Pd(OAc)₂ (7 мг, 0,03 ммоль) и cataCXium A (21 мг, 0,06 ммоль) в 2-метил-2-бутаноле (5,0 мл) герметично закрывали в реакционной пробирке. Смесь дважды дегазировали N₂, а затем перемешивали при 120 °С в течение ночи. Смесь разводили ЭА (5 мл), промывали водой (3 мл) и солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной ТСХ (6 % MeOH в ДХМ) с получением 19-{{(трет-бутилдиметилсилил)окси]метил}-3-(циклопропилметил)-16-фтор-5,10-диметил-20-окса-3,4,9,10,11,23-гексаазапентацикло[19.3.1.0^{2,6}.0^{8,12}.0^{13,18}]пентакоза-1(24),2(6),4,8,11,13,15,17,21(25),22-декаен-22-амина (20 мг, выход: 23 %) в виде желтого твердого вещества. ЖХ/МС ИЭР (m/z): 590 [M+H]⁺.

В раствор 19-{{(трет-бутилдиметилсилил)окси]метил}-3-(циклопропилметил)-16-фтор-5,10-диметил-20-окса-3,4,9,10,11,23-гексаазапентацикло[19.3.1.0^{2,6}.0^{8,12}.0^{13,18}]пентакоза-1(24),2(6),4,8,11,13,15,17,21(25),22-декаен-22-амина (40 мг, 0,07 ммоль) в ТГФ (2,0 мл) добавляли ТБАФ (0,4 мл, 0,4 ммоль, 1 М в ТГФ). Смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Смесь разводили ЭА (5 мл), промывали водой (3 мл) и солевым раствором (3 мл×3), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной ТСХ, а потом хиральной СЖХ (ChiralPak IG, 250×21,2 мм 5 мкм, 40 % EtOH + 0,1 % водн. NH₃ в CO₂) с получением эутомера (t_R: 3,15 мин) и дистомера (t_R: 6,41 мин). Эутомер дополнительно очищали посредством препаративной ВЭЖХ (YMC-Actus Triart C18 250*21 мм, MeCN в H₂O + 0,1 % МК) с получением целевого продукта (2,2 мг, выход: 6,2 %) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС ИЭР (m/z): 476 [M+H]⁺.

Пример 97 (метод J):

Название: (19R)-10-хлор-3-этил-16-фтор-19-метил-20-оксо-4,5,8,9,23-

пентаазапентацикло[19.3.1.0^{2,6}.0^{8,12}.0^{13,18}]пентакоза-1(24),2(6),3,9,11,13,15,17,21(25),22-декаен-22-амин



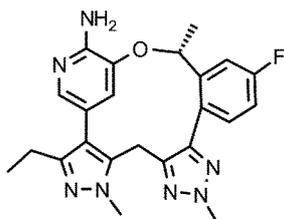
ЯМР: 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,78–12,54 (м, 1H), 9,46 (с, 1H), 7,50–7,34 (м, 2H), 7,33–7,28 (м, 1H), 7,16–7,05 (м, 1H), 6,69 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 5,49–5,28 (м, 5H), 3,76 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 3,52 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 1,37 (д, J = 7,4 Гц, 3H), 1,09 (т, J = 7,7 Гц, 3H).

ЖХМС: Метод К; t_R: 0,77 мин; m/z: 439 [M+H]

В раствор (19R)-10-хлор-3-этил-16-фтор-5-[(4-метоксифенил)метил]-19-метил-20-оксо-4,5,8,9,23-пентаазапентацикло[19.3.1.0^{2,6}.0^{8,12}.0^{13,18}]пентакоза-1(24),2(6),3,9,11,13,15,17,21(25),22-декаен-22-амин (210 мг, 0,376 ммоль) в ДХЭ (5 мл), добавляли трифторуксусную кислоту (5,0 мл, 68 ммоль) и трифторметансульфоновую кислоту (2,0 мл, 23 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 75 °С в течение 1,5 ч. Смесь нейтрализовали с помощью насыщ. водн. NaHCO₃, а затем экстрагировали ДХМ (3 × 10 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщ. NaHCO₃ (10 мл) и солевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством препаративной ТСХ (0→7 % MeOH в ДХМ), а потом препаративной ВЭЖХ (YMC-Actus Triart C18 250*21 мм, MeCN в H₂O + 0,1 % МК) с получением целевого продукта (1,5 мг, 0,93 %) в виде белого остатка. ЖХ/МС (ИЭР) (m/z): 439 [M+H]⁺.

Пример 98 (метод L):

Название: (19R)-3-этил-16-фтор-5,10,19-триметил-20-оксо-4,5,9,10,11,23-гексаазапентацикло[19.3.1.0^{2,6}.0^{8,12}.0^{13,18}]пентакоза-1(24),2(6),3,8,11,13,15,17,21(25),22-декаен-22-амин



ЯМР: 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,77 (д, J = 9,9 Гц, 1H), 7,32 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 7,26–7,20 (м, 2H), 5,97 (с, 1H), 5,77 (с, 2H), 5,20–5,13 (м, 1H), 4,19 (с, 3H), 4,06 (д, J = 16,1 Гц, 1H), 3,99 (с, 3H), 3,15 (д, J = 16,1 Гц, 1H), 2,48–2,46 (м, 2H), 1,69 (д, J = 6,3 Гц, 3H), 1,07 (т, J = 7,5 Гц, 3H).

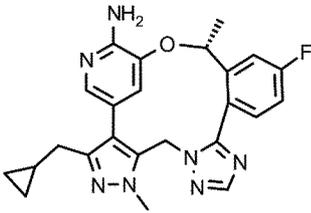
ЖХМС: Метод F; t_R: 0,87 мин; m/z: 434 [M+H]

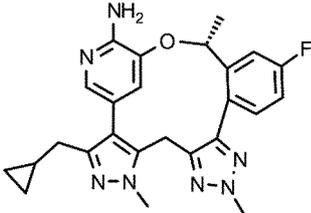
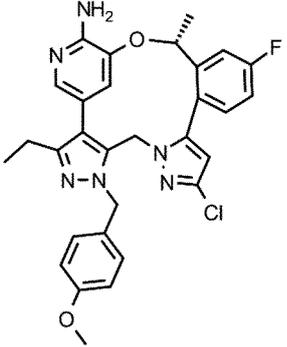
В раствор (R)-5-бром-3-(1-(2-(5-((3-этил-1-метил-1H-пиразол-5-ил)метил)-2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)-5-фторфенил)этокси)-2-нитропиридина (90 мг, 0,17 ммоль) в EtOH (5 мл) и H₂O (1 мл) добавляли порошок железа (92 мг, 1,7 ммоль) и NH₄Cl (176 мг, 3,30 ммоль). Смесь перемешивали при 80 °С в течение 1 ч, а затем смесь охлаждали до к. т. и фильтровали. Фильтрат концентрировали, а остаток очищали посредством флэш-хроматографии (силикагель, 50 % EtOAc в ПЭ) с получением (R)-5-бром-3-(1-(2-(5-((3-этил-1-метил-1H-пиразол-5-ил)метил)-2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)-5-фторфенил)этокси)пиридин-2-амин (80 мг, 94 % выход) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС ИЭР (m/z): 514 [M+H]⁺.

В смесь (R)-5-бром-3-(1-(2-(5-((3-этил-1-метил-1H-пиразол-5-ил)метил)-2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)-5-фторфенил)этокси)пиридин-2-амин (90 мг, 0,17 ммоль) в ДМФ (5 мл) добавляли NBS (37 мг, 0,21 ммоль) при к. т. Смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Смесь медленно вливали в воду (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (10 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл x 2), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (силикагель, 0→50 % EtOAc в ПЭ) с получением (R)-5-бром-3-(1-(2-(5-((4-бром-3-этил-1-метил-1H-пиразол-5-ил)метил)-2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)-5-фторфенил)этокси)пиридин-2-амин (70 мг, 67 % выход) в виде бесцветного масла. ЖХ/МС ИЭР (m/z): 592 [M+H]⁺.

В раствор (R)-5-бром-3-(1-(2-(5-((4-бром-3-этил-1-метил-1H-пиразол-5-ил)метил)-2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)-5-фторфенил)этокси)пиридин-2-амин (70 мг, 0,12 ммоль) в MeOH (30 мл) добавляли 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (90 мг, 0,35 ммоль). Смесь трижды дегазировали N₂, а затем добавляли Pd(OAc)₂ (5 мг, 0,02 ммоль), cataCium A (9 мг, 0,02 ммоль) и водн. CsF (0,12 мл, 0,24 ммоль, 2 н. в воде). Смесь снова дегазировали N₂ и перемешивали при 80 °С в течение 5 ч. После охлаждения до к. т. смесь концентрировали в вакууме, а остаток очищали посредством флэш-хроматографии (силикагель, 0→5 % MeOH в ДХМ), а потом препаративной ВЭЖХ (Waters C18 150*19 мм; MeCN в H₂O + 1 % МК) с получением целевого продукта (4,9 мг, 9,6 %) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС ИЭР (m/z): 434 [M+H]⁺.

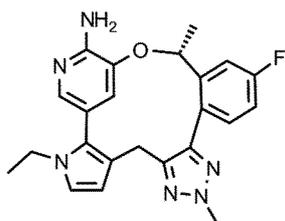
Следующие соединения получали аналогичным образом:

<p>Пример 99</p>		<p>(19R)-3-(циклопропилметил)-16-фтор-5,19-диметил-20-оксо-4,5,8,9,11,23-гексаазапентацикло[19.3.1.0^{2,6}.0^{8,12}.0^{13,18}]пентакоза-1(24),2(6),3,9,11,13,15,17,21(25),22-декаен-22-амин</p>
		<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,21 (с, 1H), 7,84 (дд, J = 10,2, 2,7 Гц, 1H), 7,54 (дд, J = 8,6, 5,7 Гц, 1H), 7,37 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,32 (тд, J = 8,4, 2,7 Гц, 1H), 5,87 (с, 2H), 5,59 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 5,49 (д, J = 15,4 Гц, 1H), 5,35 (дт, J = 11,9, 5,9 Гц, 1H), 4,51 (д, J = 15,4 Гц, 1H), 4,07 (с, 3H), 2,44 (д, J = 6,6 Гц, 2H), 1,73 (д, J = 6,2 Гц, 3H), 0,95–0,84 (м, 1H), 0,39–0,27 (м, 2H), 0,07 (ддд, J = 7,8, 6,7, 4,0 Гц, 1H), 0,00–0,07 (м, 1H).</p>
		<p>ЖХМС, метод К; t_R: 0,60 мин; m/z: 446 [M+H]</p>

<p>Пример 100</p>		<p>(19R)-3-(циклопропилметил)-16-фтор-5,10,19-триметил-20-оксо-4,5,9,10,11,23-гексаазапентацикло[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]пентакоза-1(24),2(6),3,8,11,13,15,17,21(25),22-декаен-22-амин</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,86–7,73 (м, 1H), 7,37 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 7,32–7,19 (м, 2H), 6,02 (с, 1H), 5,81 (с, 2H), 5,22 (д, J = 4,9 Гц, 1H), 4,24 (с, 3H), 4,11 (д, J = 16,2 Гц, 1H), 4,04 (с, 3H), 3,19 (д, J = 16,1 Гц, 1H), 2,43 (д, J = 6,5 Гц, 2H), 1,73 (д, J = 6,2 Гц, 3H), 0,91 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 0,46–0,27 (м, 2H), 0,11 (дт, J = 7,7, 4,6 Гц, 1H), –0,01 (дт, J = 14,2, 4,8 Гц, 1H).</p> <p>ЖХМС, метод F; t_R: 0,99 мин; m/z: 460 [M+H]</p>
<p>Пример 101</p>		<p>(19R)-10-хлор-3-этил-16-фтор-5-[(4-метоксифенил)метил]-19-метил-20-окса-4,5,8,9,23-пентаазапентацикло[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]пентакоза-1(24),2(6),3,9,11,13,15,17,21(25),22-декаен-22-амин</p> <p>ЖХМС, метод F; t_R: 1,45 мин; m/z: 559 [M+H]</p>

Пример 102 (метод N):

Название: (19R)-3-этил-16-фтор-10,19-диметил-20-оксо-3,9,10,11,23-пентаазапентацикло[19.3.1.0^{2,6}.0^{8,12}.0^{13,18}]пентакоза-1(24),2(6),4,8,11,13,15,17,21(25),22-декаен-22-амин



ЯМР: 1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,58 (дд, J = 10,1, 2,7 Гц, 1H), 7,30 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 7,15 (дд, J = 8,5, 5,7 Гц, 1H), 7,08 (тд, J = 8,3, 2,7 Гц, 1H), 6,70 (д, J = 2,8 Гц, 1H), 6,27 (дд, J = 10,7, 2,2 Гц, 2H), 5,43–5,27 (м, 1H), 4,19 (с, 3H), 3,91 (дт, J = 14,3, 7,1 Гц, 1H), 3,80 (дд, J = 14,1, 7,1 Гц, 1H), 3,69 (д, J = 15,5 Гц, 1H), 3,20 (д, J = 15,5 Гц, 1H), 1,79 (д, J = 6,3 Гц, 3H), 1,17 (д, J = 7,2 Гц, 3H).

ЖХМС: Метод F; t_R : 1,06 мин; m/z: 419 [M+H]

В раствор (R)-(5-(2-(1-((5-бром-2-нитропиридин-3-ил)окси)этил)-4-фторфенил)-2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)(1-этил-1H-пиррол-3-ил)метанона (166 мг, 0,306 ммоль) в MeOH (3 мл) и NH₄Cl (3 мл) добавляли порошок железа (85,3 мг, 1,53 ммоль). Затем смесь перемешивали при 85 °С в атмосфере N₂ в течение 4 ч. Реакционную смесь фильтровали а фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (0→50 % EtOAc в ПЭ) с получением (R)-(5-(2-(1-((2-амино-5-бромпиридин-3-ил)окси)этил)-4-фторфенил)-2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)(1-этил-1H-пиррол-3-ил)метанона (95 мг, 61 % выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХ/МС (ИЭР) m/z: 513,0 [M+H]⁺.

В раствор (R)-(5-(2-(1-((2-амино-5-бромпиридин-3-ил)окси)этил)-4-фторфенил)-2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)(1-этил-1H-пиррол-3-ил)метанона (95 мг, 0,19 ммоль) в 2-метил-2-бутаноле (5 мл) добавляли cataCXium A (32 мг, 0,089 ммоль), Pd(OAc)₂ (10 мг, 0,044 ммоль) и KOAc (36 мг, 0,37 ммоль). Смесь трижды дегазировали в атмосфере N₂ и перемешивали при 120 °С в течение 12 ч. Смесь охлаждали до к. т. и разделяли между EtOAc (10 мл) и водой (10 мл). Органическую фазу сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали посредством препаративной ТСХ (50 % EtOAc в ПЭ), а потом препаративной ВЭЖХ (Gemini 5 мкм C18 250*21,2 мм, MeCN в H₂O + 0,1 %

МК) с получением (19R)-22-амино-3-этил-16-фтор-10,19-диметил-20-окса-3,9,10,11,23-пентаазапентацикло[19.3.1.0^{2,6}.0^{8,12}.0^{13,18}]пентакоза-1(24),2(6),4,8,11,13,15,17,21(25),22-декаен-7-она (12 мг, 15 % выход) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС (ИЭР) m/z: 433,0 [M+H]⁺.

NaBH₄ (1,0 мг, 0,028 ммоль) добавляли в раствор (19R)-22-амино-3-этил-16-фтор-10,19-диметил-20-окса-3,9,10,11,23-пентаазапентацикло[19.3.1.0^{2,6}.0^{8,12}.0^{13,18}]пентакоза-1(24),2(6),4,8,11,13,15,17,21(25),22-декаен-7-она (8,0 мг, 0,018 ммоль) в EtOH (2 мл) при 0 °С, а реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Реакционную смесь разводили этилацетатом (20 мл) и промывали водой (3 × 20 мл). Органический слой промывали соевым раствором (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной ТСХ (50 % EtOAc в ПЭ, R_f = 0,3) с получением (19R)-22-амино-3-этил-16-фтор-10,19-диметил-20-окса-3,9,10,11,23-пентаазапентацикло[19.3.1.0^{2,6}.0^{8,12}.0^{13,18}]пентакоза-1(24),2(6),4,8,11,13,15,17,21(25),22-декаен-7-ола (8 мг, 99 % выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХ/МС (ИЭР) m/z: 435,2 [M+H]⁺.

В раствор (19R)-22-амино-3-этил-16-фтор-10,19-диметил-20-окса-3,9,10,11,23-пентаазапентацикло[19.3.1.0^{2,6}.0^{8,12}.0^{13,18}]пентакоза-1(24),2(6),4,8,11,13,15,17,21(25),22-декаен-7-ола (3 мг, 0,007 ммоль) в ДХМ (3 мл) добавляли ТЭС (1 мл) и ТФУ (1 мл) при к. т. Смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч, а затем разводили EtOAc (10 мл). Этот раствор промывали H₂O (10 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной ТСХ (50 % EtOAc в ПЭ, R_f = 0,4) и препаративной ВЭЖХ (УМС-Actus Triart C18 250*21 мм, MeCN в H₂O + 0,1 % МК) с получением целевого продукта (1,3 мг, выход: 19 %) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС (ИЭР) m/z: 419 [M+H]⁺.

Анализ ингибирования

Пример 103

Биохимический анализ киназы

Сначала 250 нл соединения, растворенного в ДМСО (100-кратно относительно необходимой концентрации), помещали в 384-луночный планшет. Добавляли 12,5 мкл

раствора субстрата, содержащего АТФ (2 мМ) и флуорогенный субстрат фосфорилирования AQT0101 (26 мкМ для ALK и ROS1, AssayQuant) или AQT0104 (26 мкМ для TRKA, AssayQuant), в буфере (50 мМ ГЭПЭС pH 7,5, 0,01 % Brij-35, 0,5 мМ ЭГТА, 10 мМ MgCl₂) и тщательно смешивали. Затем добавляли 12,5 мкл раствора киназ, содержащего киназные домены ALK-дт (1,5 нМ, Carna, 08-518), ALK ALK L1196M/G1202R (3 нМ, SignalChem, A19-12NG), ROS1-дт (0,6 нМ, Carna, 08-163), ROS1-G2032R (0,5 нМ, SignalChem, R14-12BG) или TRKA-дт (1 нМ, BPS Bio, 40280), в буфере (50 мМ ГЭПЭС pH 7,5, 0,01 % Brij-35, 2 % глицерина, 0,4 мг/мл БСА, 0,5 мМ ЭГТА и 10 мМ MgCl₂) и тщательно смешивали. Планшет герметично закрывали и считывали с помощью SpectraMax Paradigm на $\lambda = 485$ нм каждые 2 минуты в течение 120 минут при 30 °С. Типовые данные приведены в таблице 3. Начальные скорости реакций (v) рассчитывали по изменению в интенсивности флуоресценции в течение времени во время начальной, линейной части реакции. И наконец, кажущиеся константы ингибирования (K_i^{app}) определяли по регрессии v и I (концентрация ингибитора) по уравнению Моррисона (E = концентрация фермента):

$$v = 1 - \frac{(E + I + K_i^{app}) - \sqrt{(E + I + K_i^{app})^2 - 4EI}}{2E}$$

Типовые данные приведены в таблице 3 (н/о = не определено).

Таблица 3

Обобщенная информация по активности в биохимическом анализе:

Пример	ALK-L1196M-G1202R	ALK-дт	ROS1-G2032R	ROS1-дт	TRKA-дт
1	A	A	A	A	B
2	B	A	B	A	C
3	A	A	A	A	B
4	A	A	A	A	B
5	A	A	A	A	B

7	A	A	B	A	C
8	A	A	A	A	C
9	A	A	A	A	B
10	A	A	A	A	C
12	B	A	B	A	C
13	A	A	A	A	C
14	A	A	A	A	B
15	A	A	A	A	B
16	A	A	A	A	A
18	B	A	B	A	C
19	A	A	A	A	C
20	B	A	B	A	C
21	A	A	A	A	B
22	A	A	A	A	B
23	A	A	A	A	B
24	A	A	A	A	C
25	B	A	B	A	C
26	A	A	A	A	C
28	A	A	A	A	C
29	A	A	A	A	B
30	A	A	A	A	C
33	A	A	A	A	B
34	A	A	A	A	B
35	A	A	A	A	B
36	A	A	A	A	B
37	B	A	A	A	C
38	A	A	A	A	B
39	A	A	A	A	C
40	A	A	A	A	B
41	A	A	A	A	C
42	A	A	A	A	B

44	B	A	B	A	C
45	A	A	A	A	C
46	B	A	B	A	C
47	B	A	C	A	C
48	A	A	A	A	B
49	B	A	B	A	C
50	A	A	B	A	B
51	A	A	A	A	C
52	A	A	A	A	C
53	A	A	A	A	C
54	B	A	A	A	B
55	B	A	A	A	C
56	A	A	A	A	B
58	B	A	B	A	B
60	B	B	B	A	C
61	A	A	A	A	C
62	A	A	A	A	B
63	A	A	A	A	C
64	A	A	A	A	C
65	A	A	A	A	C
66	A	A	A	A	B
69	A	A	A	A	C
70	A	A	A	A	C
71	A	A	B	A	C
72	A	A	A	A	B
73	A	A	A	A	B
74	A	A	A	A	B
75	A	A	A	A	B
76	A	A	A	A	C
79	B	A	C	A	C
80	B	A	B	A	C

82	A	A	A	A	C
83	A	A	A	A	C
84	A	A	A	A	C
85	A	A	A	A	C
86	A	A	A	A	A
87	B	A	B	A	C
88	A	A	A	A	B
89	A	A	A	н/о	B
90	A	A	A	A	C
92	A	A	A	A	C
95	A	A	A	A	C
96	A	A	A	A	C
98	A	A	A	A	B
99	A	A	A	A	C
100	A	A	A	A	C

Эффективность соединения можно интерпретировать по сортировке значений K_i^{app} против мишеней: группа А для высокой эффективности, $K_i^{app} < 50$ нМ; группа В для средней эффективности, $50 \text{ нМ} \leq K_i^{app} \leq 500$ нМ; и группа С для низкой эффективности, $K_i^{app} > 500$ нМ. Соединения более приемлемы, если они демонстрируют меньшие значения K_i^{app} против целевых киназ (ROS1 или ALK) и большие значения K_i^{app} против нецелевой киназы (TRKA). Также ожидается, что соединения, которые эффективно ингибируют целевые киназы (ROS1 или ALK), также будут ингибировать онкопротеины ROS1 или ALK, которые экспрессируются в раковых тканях людей, обеспечивая основу для потенциальной клинической эффективности таких соединений. Аналогично, ожидается, что соединения, которые эффективно ингибируют нецелевую киназу (TRKA), будут слабо ингибировать киназы семейства TRK у людей и, следовательно, избегать потенциальной клинической токсичности, возникающей при ингибировании TRKA, TRKB или TRKC.

Пример 104

Создание стабильных линий клеток Ва/Ф3

Гены, кодирующие CD74-ROS1 дикого типа (дт), CD74-ROS1 G2032R, CD74-ROS1

S1986F, CD74-ROS1 L2026M, CD74-ROS1 D2033N, EML4-ALK дт (вариант 1), EML4-ALK G1202R (вариант 1), EML4-ALK L1196M/G1202R (вариант 1), EML4-ALK G1202R/G1269A (вариант 1), EML4-ALK G1202R/L1198F (вариант 1) и TPM3-TRKA, были синтезированы в GeneRay, клонированы в ретровирусную конструкцию рMSCV-puro (Biovector) и упакованы в ретровирусные частицы. Вирус использовали для инфицирования клеток Ва/F3 (RIKEN) при множественности заражения = 1 в течение 1 дня. Инфицированные клетки сохраняли в среде (RPMI-1640 с 10 % фетальной бычьей сыворотки и 1 % стрептомицина и пенициллина), дополненной мышинным IL-3 (10 нг/мл) в течение 2 дней, а стабильные линии клеток отбирали путем удаления IL-3 и добавления пуромицина (0,8 мкг/мл) в течение 7 дней. Моноклоны отбирали путем разведения одиночных клеток в не содержащей IL-3 среде, содержащей пуромицин (0,8 мкг/мл). Трансформацию необходимых генов подтверждали с помощью секвенирования по Сэнгеру и вестерн-блоттинга, используя следующие антитела: ROS1 (CST, № 3287), ALK (CST, № 3633) и пан-TRK (Abcam, № 76291).

Анализ пролиферации клеток

Стабильные клетки высевали при 1000 клеток-лунка (40 мкл) в 384-луночный планшет в течение 1 дня. Затем добавляли исследуемые соединения (40 нл) в 3-кратном серийном разведении, используя жидкостный манипулятор TECAN EVO200, и инкубировали в течение 72 часов. Планшеты уравнивали при комнатной температуре в течение 15 минут с последующим добавлением 40 мкл реагента CellTiter-Glo (Promega). Люминесценцию измеряли на планшет-ридере. Полумаксимальную ингибирующую концентрацию (IC₅₀) рассчитывали по проценту ингибирования я концентрации ингибитора, используя четырехпараметрическую логистическую регрессию. Эффективность соединения можно интерпретировать по сортировке значений IC₅₀: группа А для высокой эффективности, 0,1 нМ ≤ IC₅₀ < 50 нМ; группа В для средней эффективности, 50 нМ ≤ IC₅₀ ≤ 500 нМ; и группа С для низкой эффективности, IC₅₀ > 500 нМ. Соединения более приемлемы, если они демонстрируют меньшие значения IC₅₀ против целевых клеток Ва/F3 (ROS1- или ALK-слияние) и большие значения IC₅₀ против нецелевых клеток Ва/F3 (TRKA-слияние). Типовые данные приведены в таблице 4. (н/д = не определено).

Таблица 4

Обобщенная информация по активности в клеточном анализе:

Пример	CD74-ROS1-G2032R	CD74-ROS1-дт	EML4-ALK-L1196M-G1202R	EML4-ALK-дт	TPM3-NTRK1-дт
1	A	A	B	A	C
2	A	н/о	C	н/о	C
3	A	A	B	A	C
4	A	A	B	A	B
5	A	A	A	A	B
6	A	н/о	A	A	B
7	A	A	B	A	C
8	A	н/о	B	н/о	C
9	A	A	A	A	C
10	A	A	B	A	C
11	A	н/о	B	н/о	C
12	A	A	C	B	C
13	A	A	A	A	C
14	A	A	B	A	B
15	A	A	A	A	B
16	A	A	A	A	B
17	B	A	C	B	C
18	B	A	C	B	C
19	A	A	A	A	C
20	B	A	C	B	C
21	A	A	B	A	B
22	A	A	B	A	B
23	A	A	B	A	B
24	A	A	B	A	C
25	A	A	C	B	C
26	A	A	A	A	B
27	A	н/о	B	A	C

28	A	A	B	A	B
29	A	A	A	A	B
30	A	A	B	A	C
31	A	н/о	B	н/о	B
32	A	A	B	A	B
33	A	A	B	A	B
34	A	A	A	A	B
35	A	A	B	A	C
36	A	н/о	A	н/о	B
37	A	A	B	A	C
38	A	A	B	A	C
39	A	A	B	A	C
40	A	A	B	A	B
41	A	A	A	A	C
42	A	A	B	A	B
43	A	A	B	B	C
44	A	A	B	A	C
45	A	A	B	A	C
46	A	A	B	A	C
47	B	A	C	A	C
48	A	A	A	A	C
49	B	A	C	A	C
50	A	A	B	A	C
51	A	A	A	A	C
52	A	A	B	A	C
53	A	A	B	A	C
54	A	A	B	A	B
55	A	A	B	A	C
56	A	A	B	A	B
57	A	н/о	B	н/о	C
58	B	A	C	B	B

60	A	A	C	B	C
61	A	A	A	A	C
62	A	A	A	A	B
63	A	A	A	A	B
64	A	A	B	A	C
65	A	A	A	A	C
66	A	A	A	A	B
67	A	A	B	A	C
68	A	н/о	B	н/о	C
69	A	A	A	A	C
70	A	A	B	A	C
71	A	A	B	B	C
72	A	A	A	A	B
73	A	A	B	A	B
74	A	A	A	A	B
75	A	A	A	A	B
76	A	A	A	A	C
77	A	н/о	A	A	C
78	A	A	B	A	C
79	C	A	C	A	C
80	A	A	C	B	C
81	A	A	C	B	C
82	A	A	B	A	C
83	A	A	B	A	B
84	A	A	B	B	C
85	A	A	A	A	C
86	A	A	B	A	B
87	A	A	C	A	B
88	A	A	B	A	B
89	A	A	B	A	B
90	A	A	B	A	C

91	A	A	A	A	B
92	A	A	B	A	B
93	A	A	B	B	C
94	A	A	B	A	B
95	A	A	A	A	C
96	н/о	н/о	B	н/о	C
98	A	A	A	A	B
99	A	A	B	A	C
100	A	A	A	A	C
102	B	A	C	B	C

Эффективности предложенных в данном документе ингибиторов сравнивали с коммерчески доступными ингибиторами ROS1 (исследуемыми в тех же самых анализах), чтобы оценить относительную эффективность среди мутаций ROS1. Типовые данные одного соединения формулы (I) и нескольких ингибиторов ROS1 приведены в таблице 5.

Таблица 5

Клеточная эффективность по сравнению с референтными соединениями:

Клетка со Слияние ROS1	Соединение формулы (I)	Кризотиниб	Энгректиниб	Лорлагиниб	Релогректиниб
Дикий тип	A	B	B	A	A
G2032R	A	D	D	C	B
S1986F	A	B	B	A	A
L2026M	A	C	B	A	A
D2033N	A	B	B	A	A

A: ≤ 10 нМ

B: > 10 нМ и ≤ 100 нМ

C: > 100 нМ и ≤ 500 нМ

D: > 500 нМ и < 1000 нМ

Пролиферация Ва/Ф3 обусловлена трансдуцированными онкогенами так же, как пролиферация раковых клеток у людей обусловлена экспрессией эквивалентных онкогенов. Следовательно, также ожидается, что соединения, которые эффективно ингибируют пролиферацию целевых клеток Ва/Ф3 (ROS1- или ALK-слияние), также будут ингибировать человеческие раковые клетки, экспрессирующие эквивалентные онкогены, обеспечивая основу для потенциальной клинической эффективности таких соединений. Аналогично, ожидается, что соединения, которые эффективно ингибируют нецелевые клетки Ва/Ф3 (TRKA-слияние), будут слабо ингибировать киназы семейства TRK у людей и, следовательно, избегать клинической токсичности, возникающей при ингибировании TRKA, TRKB или TRKC.

Селективность TRKA рассчитывали путем деления эффективности соединения в отношении TRKA на его первичную эффективность в отношении мишени (например, IC₅₀ TPM3-NTRK1-дт/IC₅₀ CD74-ROS1-дт). селективность соединения можно интерпретировать по группировке значений соотношения: группа А для очень высокой селективности, соотношение > 30-кратного; группа В для высокой селективности, соотношение > 10-кратного; группа С для умеренной селективности, соотношение ≥ 1; и группа D для низкой селективности, соотношение < 1. Соединения более приемлемы, если они демонстрируют более высокие соотношения селективности. Типовые данные приведены в таблице 6. (н/д = не определено).

Таблица 6

Обобщенная информация по селективности в клеточном анализе:

Пример	TPM3-NTRK1- дт/CD74-ROS1- G2032R	TPM3-NTRK1- дт/CD74-ROS1- дт	TPM3-NTRK1- дт/EML4-ALK- L1196M-G1202R	TPM3-NTRK1- дт/EML4-ALK- дт
1	A	A	B	A

2	A	н/о	C	н/о
3	A	A	C	A
4	A	A	C	B
5	A	A	C	A
6	A	н/о	C	A
7	A	A	B	A
8	A	н/о	C	н/о
9	A	A	B	A
10	A	A	B	A
11	A	н/о	B	н/о
12	A	A	C	A
13	A	A	A	A
14	A	A	C	A
15	A	A	C	A
16	A	A	C	B
17	A	A	C	B
18	A	A	C	A
19	A	A	A	A
20	A	A	C	A
21	B	A	C	A
22	A	A	C	B
23	A	A	C	B
24	A	A	B	A
25	A	A	C	A
26	A	A	C	A
27	A	н/о	C	B
28	A	A	C	B
29	A	A	C	A
30	A	A	C	A
31	A	н/о	C	н/о
32	A	A	C	B

33	A	A	C	A
34	A	A	B	A
35	A	A	C	A
36	A	н/о	B	н/о
37	A	A	B	A
38	A	A	C	A
39	A	A	B	A
40	A	A	C	B
41	A	A	B	A
42	A	A	C	B
43	A	A	C	B
44	A	A	C	A
45	A	A	A	A
46	A	A	A	A
47	B	A	C	A
48	A	A	B	A
49	B	A	C	A
50	B	A	C	A
51	A	A	A	A
52	A	A	C	A
53	A	A	C	B
54	A	A	D	C
55	A	A	C	A
56	A	A	C	B
57	A	н/о	C	н/о
58	C	A	D	C
60	A	A	B	A
61	A	A	A	A
62	A	A	C	A
63	A	A	B	A
64	A	A	A	A

65	A	A	A	A
66	A	A	C	B
67	A	A	C	A
68	A	н/о	C	н/о
69	A	A	A	A
70	A	A	A	A
71	A	A	B	A
72	A	A	A	A
73	A	A	C	A
74	A	A	B	A
75	A	A	B	A
76	A	A	A	A
77	A	н/о	A	A
78	A	A	A	A
79	B	A	C	A
80	A	A	C	B
81	A	A	C	A
82	A	A	A	A
83	A	A	C	A
84	A	A	C	B
85	A	A	A	A
86	A	A	D	C
87	B	A	D	A
88	A	A	C	B
89	A	A	D	B
90	A	A	A	A
91	A	A	B	A
92	A	A	C	B
93	A	A	B	A
94	A	A	C	B
95	A	A	A	A

96	н/о	н/о	А	н/о
98	А	А	С	А
99	А	А	В	А
100	А	А	А	А
102	В	А	С	В

Включение посредством ссылки

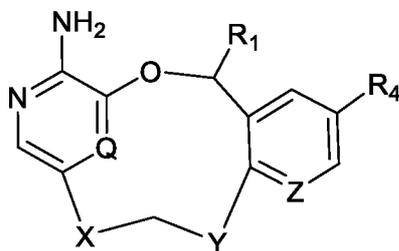
Все публикации и патенты, упоминаемые в данном документе, в полном объеме включены в данный документ посредством ссылки, как если бы каждая отдельная публикация или патент были явно и отдельно указаны как включенные посредством ссылки. В случае противоречия настоящая заявка, включая любые определения в данном документе, будет иметь преимущество.

Эквиваленты

Несмотря на обсуждение конкретных вариантов осуществления предмета изобретения, вышеприведенное описание является иллюстративным и не ограничивающим. После ознакомления с этим описанием и приведенной ниже формулой изобретения специалистам в данной области техники станут очевидны многие варианты данного изобретения. Полный объем изобретения определяется с отсылкой на формулу изобретения вместе с полным объемом ее эквивалентов и описание вместе с такими вариациями.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I) или его энантиомер, смесь энантиомеров или таутомер, или его фармацевтически приемлемая соль:



(I)

где

Q представляет собой CH или N;

Z представляет собой CR₅ или N;

X представляет собой 5-членный гетероарилен, содержащий 1–3 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы; причем 5-членный гетероарилен замещен 0, 1 или 2 R₂;

Y представляет собой 5- или 6-членный гетероарилен, содержащий 1–3 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы; причем 5- или 6-членный гетероарилен замещен 0, 1 или 2 R₃;

в Y точка присоединения к метиленовой группе, связанной с X и Y, и точка присоединения к ароматическому кольцу, содержащему Z, находятся на соседних атомах, а атом альфа 5–6-членного гетероариленового кольца в точке присоединения к метиленовой группе и бета в точке присоединения к ароматическому кольцу, содержащему Z, представляет собой азот;

R₁ выбран из группы, состоящей из H, метила и гидроксиметила;

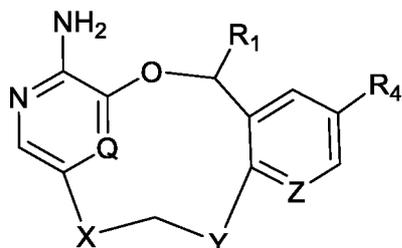
каждый R₂ независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена, CN, C₁₋₄ алкокси, C₁₋₄ алкила, галоген-C₁₋₄ алкила, C₃₋₄ циклоалкилметила, C₃₋₆ циклоалкила и C₃₋₆ гетероциклоалкила;

каждый R₃ независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена, CN, C₁₋₄ алкокси, галоген-C₁₋₄ алкила и C₁₋₄ алкила; и

каждый из R₄ и R₅ независимо представляет собой H или F;

при условии, что X не представляет собой 3*,4-замещенный пиразолилен, где * указывает точку присоединения X или Y к метиленовой группе, связанной с X и Y;

2. Соединение формулы (I) или его энантиомер, смесь энантиомеров или таутомер, или его фармацевтически приемлемая соль:



(I)

где

Q представляет собой CH или N;

Z представляет собой CR₅ или N;

X представляет собой 5-членный гетероарилен, содержащий 1–3 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы; причем 5-членный гетероарилен замещен 0, 1 или 2 R₂;

Y представляет собой гетероарилен, выбранный из группы, состоящей из 1,2*-замещенного имидазолилена, 4*,5-замещенного имидазолилена, 4,5*-замещенного имидазолилена, 4*,5-замещенного 1,2,3-оксадиазолилена, 3*,4-замещенного 1,2,5-оксадиазолилена, 3*,4-замещенного 1,2-оксазолилена, 4*,5-замещенного 1,3-оксазолилена, 2*,3-замещенного пиразинилена, 1*,5-замещенного пиразолилена, 3*,4-замещенного пиразолилена, 3*,4-замещенного пиридазинилена, 2*,3-замещенного пиридинилена, 4*,5-замещенного пиримидинилена, 2*,3-замещенного пирролилена, 5*,6-замещенного 1,2,3,4-тетразинилена, 1*,5-замещенного 1,2,3,4-тетразолилена, 1,5*-замещенного 1,2,3,4-тетразолилена, 4*,5-замещенного 1,2,3-тиадиазолилена, 3*,4-замещенного 1,2,5-тиадиазолилена, 3*,4-замещенного 1,2-тиазолилена, 4*,5-замещенного 1,3-тиазолилена, 4*,5-замещенного 1,2,3-триазинилена, 5*,6-замещенного 1,2,4-триазинилена, 5,6*-замещенного 1,2,4-триазинилена, 1*,5-замещенного 1,2,3-триазолилена, 4*,5-замещенного 1,2,3-триазолилена, 1*,5-замещенного 1,2,4-триазолилена, 1,5*-замещенного 1,2,4-триазолилена и 3*,4-замещенного 1,2,4-триазолилена; причем гетероарилен замещен 0, 1 или 2 R₃;

* указывает точку присоединения X или Y к метиленовой группе, связанной с X и Y;

в Y атом альфа гетероариленового кольца в точке присоединения к метиленовой группе и бета в точке присоединения к ароматическому кольцу, содержащему Z, представляет собой азот;

R₁ выбран из группы, состоящей из H, метила и гидроксиметила;

каждый R₂ независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена, CN, C₁₋₄ алкокси, C₁₋₄ алкила, галоген-C₁₋₄ алкила, C₃₋₄ циклоалкилметила, C₃₋₆ циклоалкила и C₃₋₆ гетероциклоалкила;

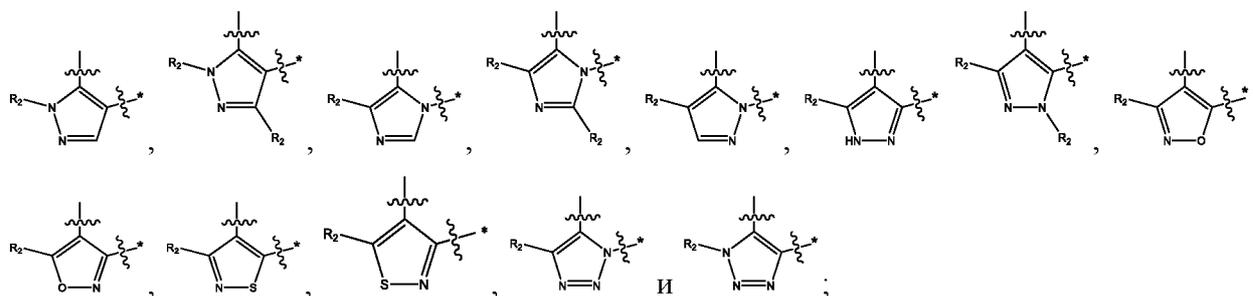
каждый R₃ независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена, CN, C₁₋₄ алкокси, галоген-C₁₋₄ алкила и C₁₋₄ алкила; и

каждый из R₄ и R₅ независимо представляет собой H или F.

3. Соединение по п. 1 или п. 2, где X представляет собой 5-членный гетероарилен, выбранный из группы, состоящей из пиразолилена, изоксалилена, имидазолилена, изотиазолилена, и триазолилена.

4. Соединение по п. 1 или п. 2, где X представляет собой 5-членный гетероарилен, выбранный из группы, состоящей из 4*,5*-замещенного пиразолилена, 4,5*-замещенного пиразолилена, 1*,5*-замещенного пиразолилена, 4*,5*-замещенного изоксалилена, 4,5*-замещенного изоксалилена, 3*,4*-замещенного изоксалилена, 3*,4*-замещенного изотиазолилена, 4*5*-замещенного изотиазолилена, 4,5*-изотиазолилена, 4*5*-замещенного имидазолилена, 1*,5*-замещенного имидазолилена, 1*,5*-замещенного триазолилена и 4*,5*-замещенного триазолилена.

5. Соединение по п. 1 или п. 2, где X представляет собой 5-членный гетероарилен, выбранный из группы, состоящей из:

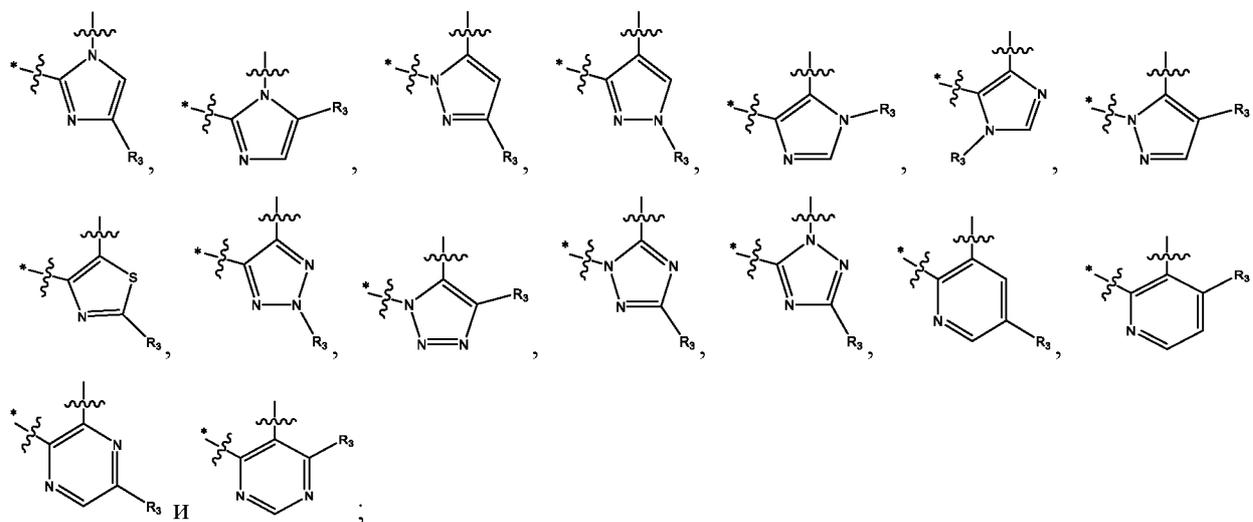


* указывает точку присоединения X к метиленовой группе, связанной с X и Y; и

R₂ независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена, CN, C₁₋₄ алкокси, C₁₋₄ алкила, галоген-C₁₋₄ алкила, C₃₋₄ циклоалкилметила, C₃₋₆ циклоалкила и C₃₋₆ гетероциклоалкила.

6. Соединение по любому из пп. 1–5, где Y представляет собой гетероарилен, выбранный из группы, состоящей из 1*,5-замещенного пиразолилена, 3*,4-замещенного пиразолилена, 1,2*-замещенного имидазолилена, 4*,5-замещенного имидазолилена, 4,5*-замещенного имидазолилена, 1*,5-замещенного 1,2,3-триазолилена, 4*,5-замещенного 1,2,3-триазолилена, 1*,5-замещенного 1,2,4-триазолилена, 1,5*-замещенного 1,2,4-триазолилена, 4*,5-замещенного 1,3-тиазолилена, 2*,3-замещенного пиридилилена, 4*,5-замещенного пиримидинилена и 2*,3-замещенного пиазинилена.

7. Соединение по любому из пп. 1–5, где Y представляет собой гетероарилен, выбранный из группы, состоящей из:



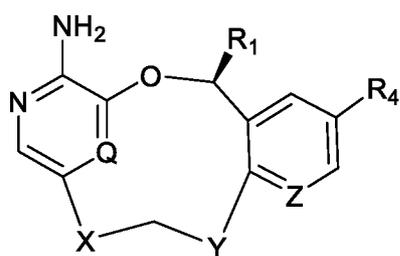
* указывает точку присоединения Y к метиленовой группе, связанной с X и Y; и

R₃ выбран из группы, состоящей из H, галогена, CN, C₁₋₄ алкокси, галоген-C₁₋₄ алкила и C₁₋₄ алкила.

8. Соединение по любому из пп. 1–7, где Q представляет собой CH.

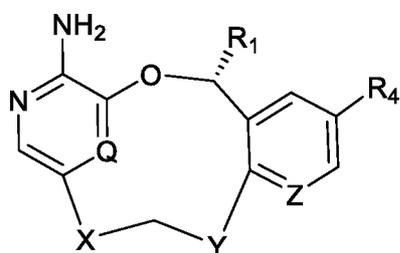
9. Соединение по любому из пп. 1–7, где Q представляет собой N.

10. Соединение по любому из пп. 1–9, где Z представляет собой CR_5 .
11. Соединение по любому из пп. 1–10, где R_5 представляет собой H .
12. Соединение по любому из пп. 1–10, где R_5 представляет собой F .
13. Соединение по любому из пп. 1–12, где Z представляет собой N .
14. Соединение по любому из пп. 1–13, где R_4 представляет собой H .
15. Соединение по любому из пп. 1–13, где R_4 представляет собой F .
16. Соединение по любому из пп. 1–15, где соединение формулы (I) имеет структуру (I-A):



(I-A).

17. Соединение по любому из пп. 1–15, где соединение формулы (I) имеет структуру (I-B):



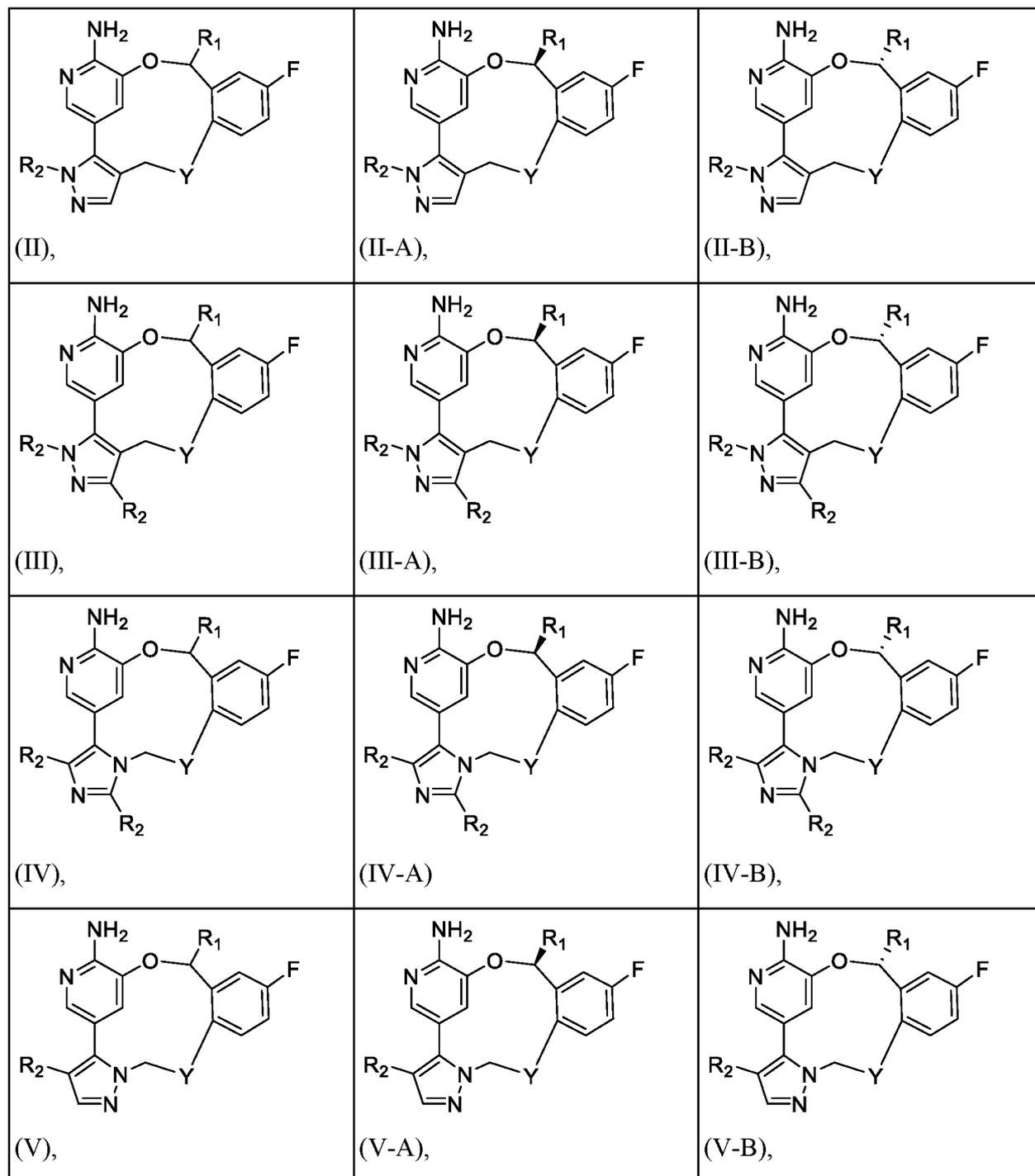
(I-B).

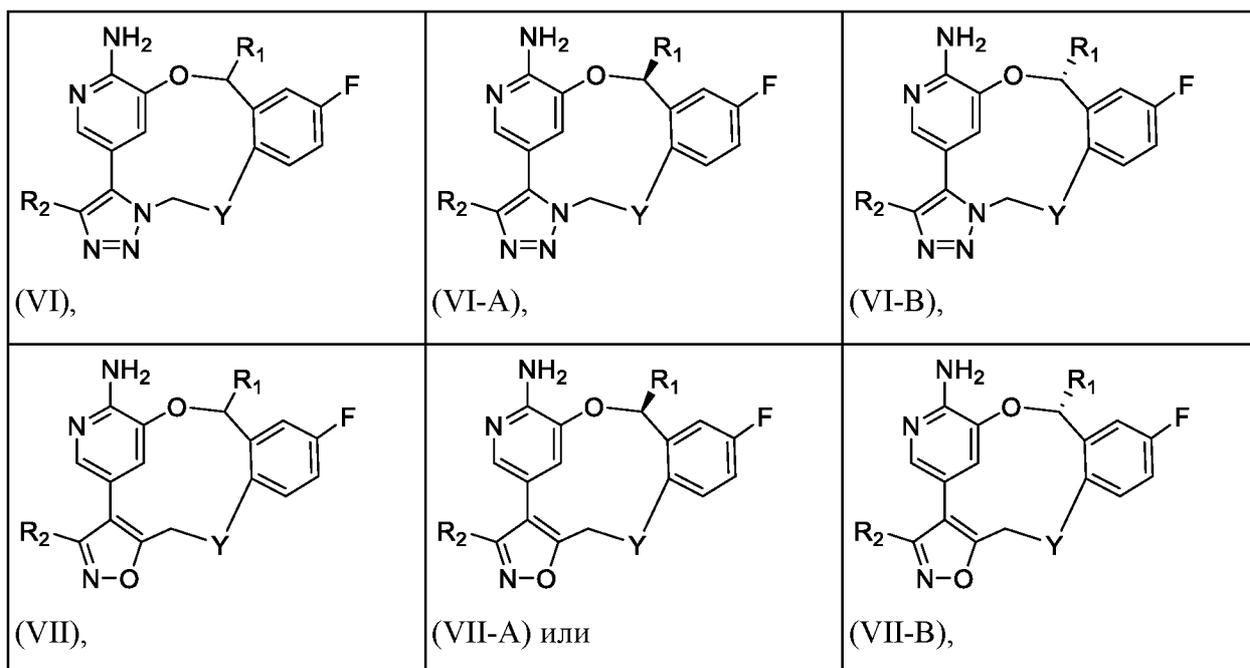
18. Соединение по любому из пп. 1–17, где каждый R_2 независимо выбран из группы, состоящей из H , хлора, CN , метила, этила, изобутила, метокси, трифторметила,

циклопропилметила, 2-фторэтила, диформетила, 2,2-дифторэтила, циклопропила, циклобутила и оксетанила.

19. Соединение по любому из пп. 1–18, где каждый R_3 независимо выбран из группы, состоящей из H, фтора, хлора, CN, метила и этила.

20. Соединение по п. 1 или п. 2, которое представляет собой соединение любой из следующих формул:





или их энантиомер, смесь энантиомеров или таутомер, или их фармацевтически приемлемую соль.

21. Соединение из таблицы 1 или его фармацевтически приемлемая соль.
22. Соединение по любому из пп. 1–21, отличающееся тем, что соединение находится в форме фармацевтически приемлемой соли; а соль выбрана из группы, состоящей из алкиламмониевых солей, диалкиламмониевых солей, триалкиламмониевых солей, тетраалкиламмониевых солей, солей L-аргинина, солей бенетамина, солей бензатина, солей бетаина, солей гидроксида кальция, солей холина, солей деанола, солей диэтанолamina, солей диэтиламина, солей 2-(диэтиламино)этанолa, солей этанолamina, солей этилендиаминa, солей N-метилглюкамина, солей гидрабаминa, солей 1H-имидазолa, солей лития, солей L-лизина, солей магния, солей 4-(2-гидроксиэтил)морфолинa, солей пиперазинa, солей калия, солей 1-(2-гидроксиэтил)пирролидинa, солей натрия, солей триэтанолamina, солей трометаминa, солей Na, солей Ca, солей K, солей Mg и солей Zn.
23. Соединение по п. 22, отличающееся тем, что фармацевтически приемлемая соль представляет собой сольват, содержащий молекулу растворителя, выбранную из группы, состоящей из воды, метанолa, этанолa и диметилформамидa.
24. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение или его фармацевтически приемлемую соль по любому из пп. 1–23 и фармацевтически приемлемый носитель или эксципиент.

25. Фармацевтическая композиция по п. 24, отличающаяся тем, что композиция представляет собой таблетку, капсулу, гранулу, лиофил для восстановления, порошок, раствор, сироп, суппозиторий, инъекцию, трансдермальную систему доставки или раствор, подходящий для местного применения.
26. Способ лечения рака, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения или фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 1–23.
27. Способ по п. 26, отличающийся тем, что субъект представляет собой человека.
28. Способ по п. 26 или п. 27, отличающийся тем, что рак представляет собой солидную опухоль или гемобластоз.
29. Способ по п. 28, отличающийся тем, что рак представляет собой солидную опухоль; и при этом солидная опухоль выбрана из рака легкого, глиобластомы, воспалительной миофибробластической опухоли (ВМО), рака желчного протока, рака яичника, рака желудка, колоректального рака, ангиосаркомы, меланомы, эпителиоидной гемангиоэндотелиомы, рака пищевода, рака почки, рака молочной железы, рака толстой кишки, рака щитовидной железы, шпизоидной опухоли и нейробластомы.
30. Способ по п. 28, отличающийся тем, что рак представляет собой гемобластоз; и при этом гемобластоз представляет собой анапластическую крупноклеточную лимфому (АККЛ), диффузную В-крупноклеточную лимфому (ДВККЛ) или В-крупноклеточную лимфому.
31. Способ по любому из пп. 26–30, отличающийся тем, что рак представляет собой ALK-положительный или ROS1-положительный рак.
32. Способ по п. 26 или п. 27, отличающийся тем, что соединение или его соль является ингибитором ROS1 и ALK.
33. Способ по любому из пп. 26–27 и 32, отличающийся тем, что рак представляет собой немелкоклеточный рак легкого.

34. Способ по любому из пп. 26–27 и 32, отличающийся тем, что рак представляет собой воспалительную миофибробластическую опухоль.
35. Способ по любому из пп. 26–27 и 32, отличающийся тем, что рак представляет собой рак яичника.
36. Способ по любому из пп. 26–27 и 32, отличающийся тем, что рак представляет собой шпицоидную меланому.
37. Способ по п. 26 или п. 27, отличающийся тем, что соединение является ингибитором ROS1.
38. Способ по любому из пп. 26–27 и 37, отличающийся тем, что рак представляет собой глиобластому.
39. Способ по любому из пп. 26–27 и 37, отличающийся тем, что рак представляет собой холангиокарциному.
40. Способ по любому из пп. 26–27 и 37, отличающийся тем, что рак представляет собой рак желудка.
41. Способ по любому из пп. 26–27 и 37, отличающийся тем, что рак представляет собой колоректальный рак.
42. Способ по любому из пп. 26–27 и 37, отличающийся тем, что рак представляет собой ангиосаркому.
43. Способ по п. 26 или п. 27, отличающийся тем, что соединение является ингибитором ALK.
44. Способ по любому из пп. 26–27 и 43, отличающийся тем, что рак представляет собой анапластическую крупноклеточную лимфому.
45. Способ по любому из пп. 26–27 и 43, отличающийся тем, что рак представляет собой

диффузную В-крупноклеточную лимфому.

46. Способ по любому из пп. 26–27 и 43, отличающийся тем, что рак представляет собой плоскоклеточную карциному пищевода.

47. Способ по любому из пп. 26–27 и 43, отличающийся тем, что рак представляет собой почечную медуллярную карциному.

48. Способ по любому из пп. 26–27 и 43, отличающийся тем, что рак представляет собой почечно-клеточную карциному.

49. Способ по любому из пп. 26–27 и 43, отличающийся тем, что рак представляет собой рак молочной железы.

50. Способ по любому из пп. 26–27 и 43, отличающийся тем, что рак представляет собой папиллярный рак щитовидной железы.

51. Способ по любому из пп. 26–27 и 43, отличающийся тем, что рак представляет собой нейробластому.

52. Способ по любому из пп. 26–27 и 32–42, отличающийся тем, что рак характеризуется экспрессией онкогенного гена *ROS1* или онкогенного слияния гена *ROS1*.

53. Способ по п. 52, отличающийся тем, что онкогенный ген *ROS1* или онкогенное слияние гена *ROS1* содержит одну или более мутаций гена *ROS1* человека.

54. Способ по п. 52, отличающийся тем, что мутации в онкогенном гене *ROS1* или онкогенном слиянии гена *ROS1* приводят к экспрессии белка ROS1 с мутацией G2032R.

55. Способ по любому из пп. 26–27, 32–36 и 43–51, отличающийся тем, что рак характеризуется экспрессией онкогенного гена *ALK* или онкогенного слияния гена *ALK*.

56. Способ по п. 55, отличающийся тем, что онкогенный ген *ALK* или онкогенное слияние гена *ALK* содержит одну или более мутаций гена *ALK* человека.

57. Способ по п. 56, отличающийся тем, что мутации в онкогенном гене *ALK* или онкогенном слиянии гена *ALK* приводят к экспрессии белка *ALK* с одной или более мутациями, выбранными из группы, состоящей из G1202R, L1196M, G1269A, D1203N и I1171N.
58. Способ по любому из пп. 26–57, отличающийся тем, что субъект проходил одну предыдущую противораковую терапию.
59. Способ по любому из пп. 26–57, отличающийся тем, что субъект проходил по меньшей мере две предыдущие противораковые терапии.
60. Способ по любому из пп. 26–59, отличающийся тем, что соединение является ингибитором тропомиозиновой рецепторной киназы А, В или С человека.
61. Способ по п. 60, отличающийся тем, что IC_{50} соединения в отношении ингибирования мутантной или немутантной ROS1 или *ALK* составляет не более одной пятой от IC_{50} соединения в отношении ингибирования тропомиозиновой рецепторной киназы А, В или С дикого типа.
62. Способ селективного ингибирования ROS1 по сравнению с TRK, отличающийся тем, что ингибирование происходит у субъекта, имеющего рак, а указанный способ включает введение указанному субъекту эффективного количества соединения по любому из пп. 1–23 или фармацевтической композиции по п. 24 или п. 25.
63. Способ селективного ингибирования *ALK* по сравнению с TRK, отличающийся тем, что ингибирование происходит у субъекта, имеющего рак, а указанный способ включает введение указанному субъекту эффективного количества соединения по любому из пп. 1–23 или фармацевтической композиции по п. 24 или п. 25.
64. Способ по любому из пп. 26–63, дополнительно включающий введение субъекту эффективного количества одного или более дополнительных терапевтических агентов.
65. Способ по п. 64, отличающийся тем, что дополнительный терапевтический агент представляет собой TKI.

66. Способ по п. 65, отличающийся тем, что ТКІ представляет собой кризотиниб, церитиниб, алектиниб, бригаиниб, лорлатиниб, энтректиниб, репотректиниб, кабозантиниб, форетиниб, талетректиниб, мерестиниб, мазитиниб или энсартиниб.

67. Способ снижения уровня ROS1 или ALK в клетке, включающий приведение клетки в контакт с соединением по любому из пп. 1–23 или фармацевтической композицией по п. 24 или п. 25.

68. Способ по п. 67, дополнительно включающий приведение клетки в контакт с одним или более дополнительными терапевтическими агентами.

69. Способ по п. 68, отличающийся тем, что дополнительный терапевтический агент представляет собой ТКІ.

70. Способ по п. 69, отличающийся тем, что ТКІ представляет собой кризотиниб, церитиниб, алектиниб, бригаиниб, лорлатиниб, энтректиниб, репотректиниб, кабозантиниб, форетиниб, талетректиниб, мерестиниб, мазитиниб или энсартиниб.