

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202292524 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.02.13

(51) Int. Cl. A61K 31/4375 (2006.01)
A61K 31/439 (2006.01)
A61K 31/4745 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2021.05.05

(54) ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ АГЕНТЫ НА ОСНОВЕ ГЕТЕРОАРОМАТИЧЕСКОГО
МАКРОЦИКЛИЧЕСКОГО ЭФИРА

(31) PCT/CN2020/088589; 63/060,331;
63/125,747

(32) 2020.05.05; 2020.08.03; 2020.12.15

(33) CN; US; US

(86) PCT/US2021/030940

(87) WO 2021/226269 2021.11.11

(71) Заявитель:
НУВАЛЕНТ, ИНК. (US)

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

(74) Представитель:
Поликарпов А.В., Соколова М.В.,
Путинцев А.И., Черкас Д.А., Игнатьев
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. Также раскрыты способы лечения или предотвращения рака с использованием гетероциклических гетероароматических макроциклических эфирных соединений, фармацевтически приемлемых солей соединений и их фармацевтических композиций.

A1

202292524

202292524

A1

**ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ АГЕНТЫ НА ОСНОВЕ
ГЕТЕРОАРОМАТИЧЕСКОГО МАКРОЦИКЛИЧЕСКОГО ЭФИРА**

РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

Данная заявка заявляет приоритет по патентной заявке РСТ № РСТ/CN2020/088589, поданной 5 мая 2020 г.; и предварительным патентным заявкам США №№ 63/125747, поданной 15 декабря 2020 г.; и 63/060331, поданной 3 августа 2020 г.; которые все 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*, встречающихся в случае НМРЛ, включают *SLC34A2*, *CD74*, *TPM3*, *SDC4*, *EZR*, *LRIG3*, *KDELR2*, *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), *EEF1G*, *KIF21A* (предположительно), *KLC1*, *SART3*, *ST13* (предположительно), *TRIM24* (предположительно), *ERC1*, *FIP1L1*, *HLAA*, *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 шпицеидные 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*, *FN1*, *KLC1*, *VCL*, *STRN*, *HIP1*, *DCTN1*, *SQSTM1*, *TPR*, *CRIM1*, *PTPN3*, *FBXO36*, *AT1C* и *KIF5B*.

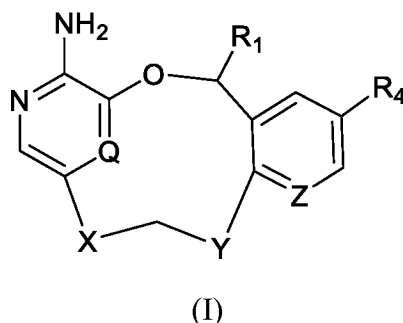
NTRK1, *NTRK2* и *NTRK3* представляют собой протоонкогены RTK, которые кодируют киназы семейства TRK, при этом хромосомные перестройки *NTRK1*, *NTRK2* и *NTRK3* были выявлены с низкой частотой в случаях многих видов рака. Однако в случае лечения *ROS1*-положительных или *ALK*-положительных пациентов 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, I151Tins, 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:



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, серы и кислорода; причем 5-членный гетероарилен замещен 0, 1 или 2 R₂;

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

3,4*-замещенного 1,2-тиазолилена, 4*,5*-замещенного 1,2-тиазолилена, 4,5*-замещенного 1,2,3-тиадиазолилена, 3,4*-замещенного 1,2-тиазолилена, 4*,5*-замещенного 1,2-тиазолилена, 4,5*-замещенного 1,2-тиазолилена, 4,5*-замещенного 1,3-тиазолилена, 2*,3-замещенного тиофенилена, 2,3*-замещенного тиофенилена, 3*,4-замещенного тиофенилена, 4,5*-замещенного 1,2,3-триазилилена, 1,5*-замещенного 1,2,3-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;

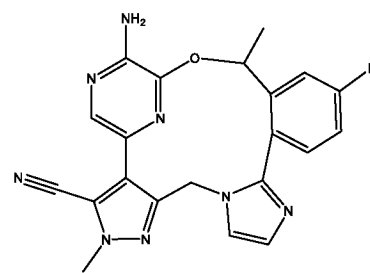
в Y атом альфа гетероариленового кольца в точке присоединения к метиленовой группе и бета в точке присоединения к ароматическому кольцу, содержащему Z, представляет собой углерод, кислород или серу;

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

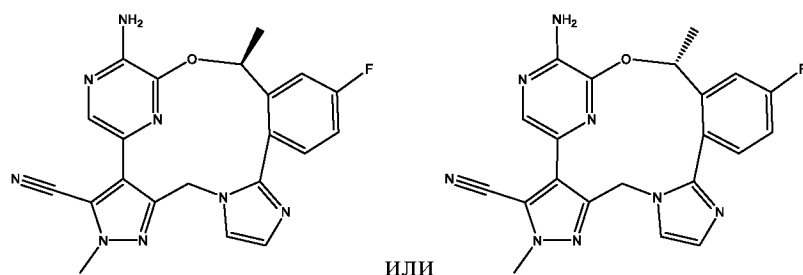
в каждом случае R₂ независимо выбран из группы, состоящей из CN, галогена, C₁₋₄ алкокси, C₁₋₄ алкила, галоген-C₁₋₄ алкила, C₃₋₄ циклоалкилметила, C₃₋₆ циклоалкила и C₃₋₆ гетероциклила;

в каждом случае 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 соединение не представляет собой



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 *ROS1* 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, шпицвидную 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 обеспечивают для специалиста общее определение многих терминов, используемых в этом изобретении: 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); and 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 гидрокарбилC(O)-, предпочтительно алкилC(O)-.

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

Термин «ацилокси» известен в данной области техники и относится к группе, представленной общей формулой гидрокарбилC(O)O-, предпочтительно алкилC(O)O-.

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-O-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, карбоциклическими, арильными, гетероциклическими 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 C_1 - C_6 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, гетероциклический, 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), $-CF_3$, $-CN$ и т. п. Типичные замещенные алкилы описаны ниже. Циклоалкилы могут быть дополнительно замещены алкилами, алкенилами, алкокси, алкилтио, аминоалкилами, карбонилзамещенными алкилами, $-CF_3$, $-CN$ и т. п.

Термин « C_{x-y} », используемый в сочетании с химическим фрагментом, таким как

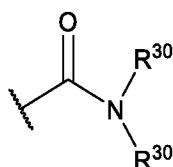
ацил, ацилокси, алкил, алкенил, алкинил или алкокси, включает группы, которые содержат от x до y атомов углерода в цепи. Например, термин « C_{x-y} алкил» относится к замещенным или незамещенным насыщенным углеводородным группам, включая алкильные группы с прямой и разветвленной цепью, которые содержат от x до y атомов углерода в цепи, включая галогеналкильные группы, такие как трифторметил и 2,2,2-трифторэтил и т. д. C_0 -алкил обозначает водород, когда группа находится в концевом положении, связь, если она внутренняя. Термины « C_{2-y} алкенил» и « C_{2-y} алкинил» относятся к замещенным или незамещенным ненасыщенным алифатическим группам, аналогичным по длине и возможному замещению алкилам, описанным 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

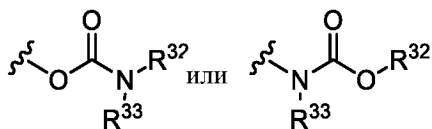


где каждый R^{31} независимо представляет собой водород или гидрокарбильную группу, или два R^{31} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют гетероцикл, содержащий от 4 до 8 атомов в кольцевой структуре. Термин «аминоалкил» в контексте данного документа относится к алкильной группе, замещенной 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 гетероциклилами. 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, цикlopентаном или циклогексеном. Любая комбинация насыщенных, ненасыщенных и ароматических бициклических колец, если позволяет валентность, включена в определение карбоцикла. Типовые «карбоциклы» включают цикlopентан, 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 «C₃₋₄ 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 -OCO₂-R³⁴, где R³⁴ представляет собой гидрокарбильную группу.

Термин «карбокси» в контексте данного документа относится к группе, представленной формулой -CO₂H.

Термин «сложный эфир» в контексте данного документа относится к группе -C(O)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 «галоген» и «галоген» в контексте данного документа означают галоген и включают хлор, фтор, бром и йод.

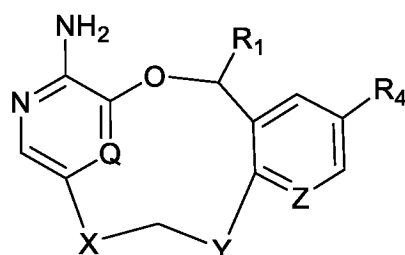
Термины «гетаралкил» и «гетероаралкил» в контексте данного документа относятся к алкильной группе, замещенной гетарильной группой.

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, пиазин, пиридазин и пиримидин и т. п.

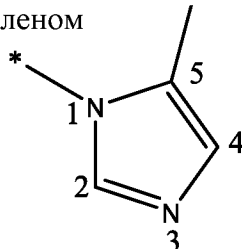
Отметка в виде звездочки (*) на гетероариленовом кольцевом фрагменте, соответствующем X или Y в соединении формулы (I), обозначает кольцевой атом фрагмента, связанный с метиленовой группой между X и Y, как проиллюстрировано ниже:



Формула (I)

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

связанный с фенильной группой, несущей R₄
связанный с метиленом

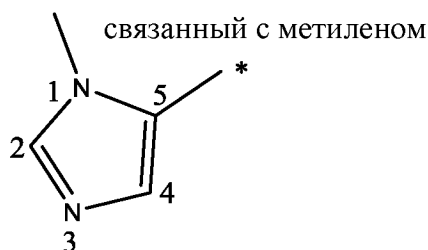


Для обозначения позиций кольцевых атомов в тексте описания используются правила нумерации IUPAC для гетероариленовых колец, как описано выше. В этом примере 1-позиция имидазолилэна связана с метиленовой группой, поэтому она обозначена звездочкой. Обозначение звездочкой используется как в названиях, так и в структурах гетероариленов 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.

связанный с ароматическим кольцом, несущим Q

bonded to aromatic ring bearing 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, гетероариллами 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.

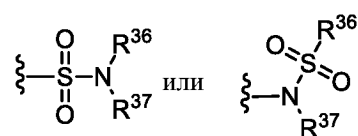
Термин «силил» относится к кремниевому фрагменту с тремя присоединенными к нему гидрокарбильными группами.

Термин «замещенный» относится к фрагментам, имеющим заместители, заменяющие водород на одном или более атомах углерода основной цепи. Следует понимать, что выражения «замещение» или «замещенный» включают неявное условие, что такое замещение соответствует допустимой валентности замещенного атома и заместителя, и что замещение приводит к образованию стабильного соединения, например, которое самопроизвольно не подвергается трансформации, такой как перегруппировка, циклизация,

отщепление и т. д. Предусматривается, что в контексте данного документа термин «замещенный» включает все допустимые заместители 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, тиацетат или тиоформият), алкокси, фосфорил, фосфат, фосфонат, фосфинат, амино, амидо, амидин, имин, циано, нитро, азидо, сульфгидрил, алкилтио, сульфат, сульфонат, сульфоамил, сульфоамидо, 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 R^{37} 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 $-\text{S}(\text{O})-\text{R}^{38}$, где R^{38} представляет собой гидрокарбил.

Термин «сульфонат» известен в данной области техники и относится к группе SO_3H или ее фармацевтически приемлемой соли.

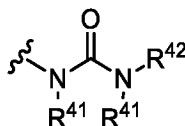
Термин «сульфон» является известен в данной области техники и относится к группе $-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^{39}$, где R^{39} представляет собой гидрокарбил.

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

Термин «сложный тиоэфир» в контексте данного документа относится к группе $-\text{C}(\text{O})\text{SR}^{40}$ или $-\text{SC}(\text{O})\text{R}^{40}$, где R^{40} 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 R^{41} и R^{42} независимо представляют собой водород или гидрокарбил, такой как алкил, или R^{41} в каждом случае вместе с R^{42} 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

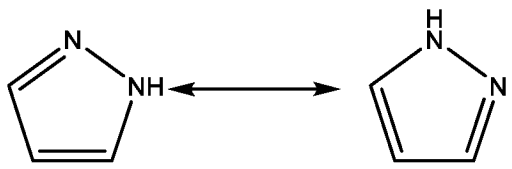
эфиры, триалкилсилиловые эфиры (например, группы TMS или TIPS), эфиры гликолей, такие как производные этиленгликоля и пропиленгликоля, и аллиловые эфиры.

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 не выявляемые. «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.

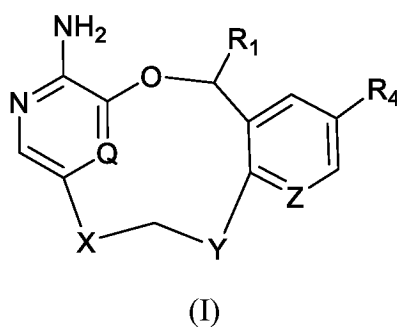
«Ответ» на способ лечения может включать, помимо прочего, уменьшение количества или ослабление негативных симптомов, уменьшение прогрессирования заболевания или его симптомов, повышение количества благоприятных симптомов или клинических результатов, уменьшение количества побочных эффектов, стабилизацию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



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- или 6-членного гетероариленового кольца в точке присоединения к метиленовой группе и бета в точке присоединения к ароматическому кольцу, содержащему Z, представляет собой углерод, кислород или серу;

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

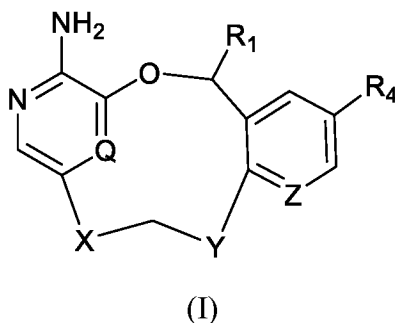
в каждом случае R₂ независимо выбран из группы, состоящей из H, CN, галогена, C₁₋₄ алкокси, C₁₋₄ алкила, галоген-C₁₋₄ алкила, C₃₋₄ циклоалкилметила, C₃₋₆ циклоалкила и C₃₋₆ гетероциклила;

в каждом случае 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:



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, серы и кислорода; причем 5-членный гетероарилен замещен 0, 1 или 2 R_2 ;

Y представляет собой гетероарилен, выбранный из группы, состоящей из 2*,3-замещенного фуранилена, 2,3*-замещенного фуранилена, 3*,4-замещенного фуранилена, 1*,2-замещенного имидазолилена, 1*,5-замещенного имидазолилена, 1,5*-замещенного имидазолилена, 4,5*-замещенного 1,2,3-оксадиазолилена, 3,4*-замещенного 1,2-оксазолилена, 4*,5-замещенного 1,2-оксазолилена, 4,5*-замещенного 1,2-оксазолилена, 4,5*-замещенного 1,3-оксазолилена, 1*,2-замещенного фенилена, 1,5*-замещенного пиразолилена, 4*,5-замещенного пиразолилена, 3,4*-замещенного пиридазинилена, 4*,5-замещенного пиридазинилена, 2,3*-замещенного пиридинилена, 3*,4-замещенного пиридинилена, 3,4*-замещенного пиридинилена, 4,5*-замещенного пиримидинилена, 1*,2-замещенного пирролилена, 1,2*-замещенного пирролилена, 2,3*-замещенного пирролилена, 3*,4-замещенного пирролилена, 4,5*-замещенного 1,2,3-тиадиазолилена, 3,4*-замещенного 1,2-тиазолилена, 4*,5-замещенного 1,2-тиазолилена, 4,5*-замещенного 1,2-тиазолилена, 4,5*-замещенного 1,3-тиазолилена, 2*,3-замещенного тиофенилена, 2,3*-замещенного тиофенилена, 3*,4-замещенного тиофенилена, 4,5*-замещенного 1,2,3-триазинилена, 1,5*-замещенного 1,2,3-триазолилена и 3,4*-замещенного 1,2,4-триазолилена; причем гетероарилен замещен 0, 1 или 2 R_3 ;

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

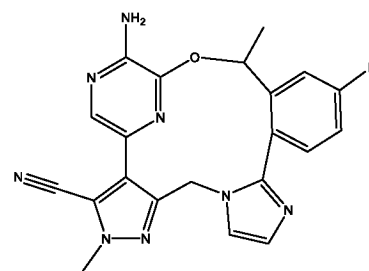
в Y атом альфа гетероариленового кольца в точке присоединения к метиленовой группе и бета в точке присоединения к ароматическому кольцу, содержащему Z, представляет собой углерод, кислород или серу;

R_1 выбран из группы, состоящей из H, метила и гидроксиметила;

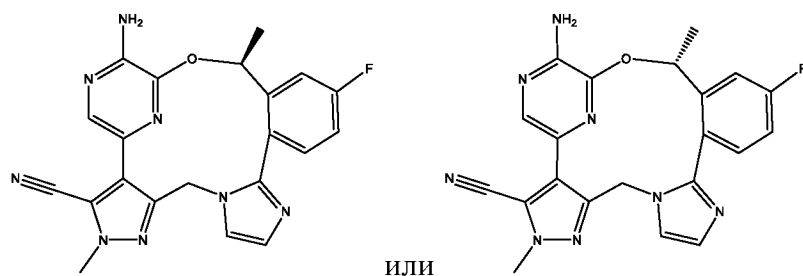
в каждом случае R_2 независимо выбран из группы, состоящей из H, CN, галогена, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} алкила, галоген- C_{1-4} алкила, C_{3-4} циклоалкилметила, C_{3-6} циклоалкила и C_{3-6} гетероциклила;

в каждом случае R_3 независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена, CN, C_{1-4} алкокси, галоген- C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкила; и

каждый из R_4 и R_5 независимо представляет собой H или F;



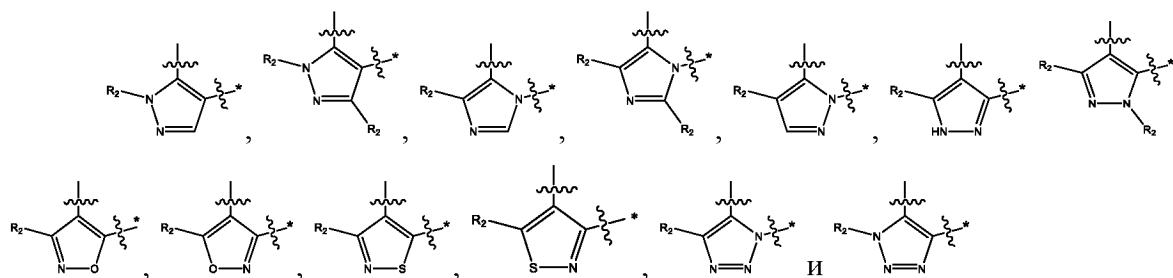
при условии, что соединение не представляет собой



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

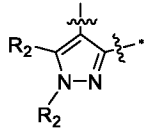
В определенных вариантах осуществления X выбран из группы, состоящей из

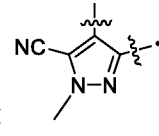


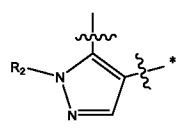
* указывает точку присоединения X к метиленовой группе, связанной с X и Y; и

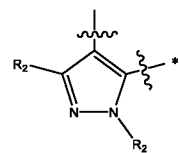
R₂ независимо выбран из группы, состоящей из H, CN, галогена, C₁₋₄ алкокси, C₁₋₄ алкила, галоген-C₁₋₄ алкила, C₃₋₄ циклоалкилметила, C₃₋₆ циклоалкила и C₃₋₆ гетероциклила.

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

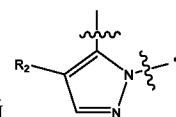
варианте осуществления X не представляет собой . В одном варианте

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

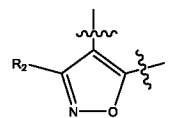


. В одном варианте осуществления X представляет собой



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

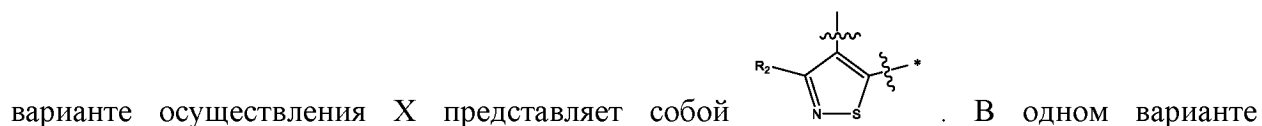
варианте осуществления X представляет собой



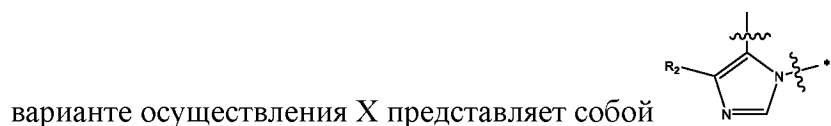
. В одном варианте



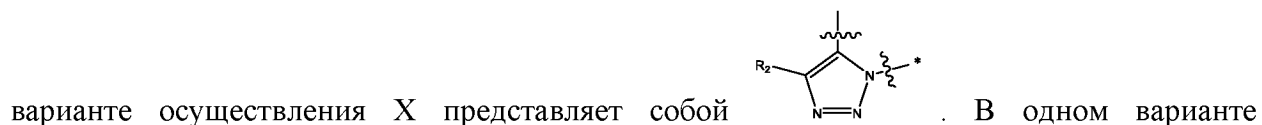
В одном варианте осуществления X представляет собой изотиазолилен. В одном варианте осуществления X представляет собой 3*,4-замещенный изотиазолилен. В одном варианте осуществления X представляет собой 4*,5-замещенный изотиазолилен. В одном варианте осуществления X представляет собой 4,5*-замещенный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



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



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

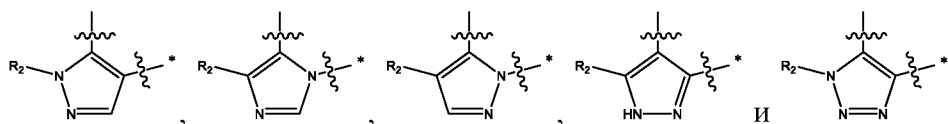


В одном варианте осуществления X замещен 0 R₂ (т. е. все открытые позиции на X представляют собой H). В одном варианте осуществления X замещен 1 R₂, который не представляет собой H. В одном варианте осуществления X замещен 2 R₂, которые не представляют собой H.

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

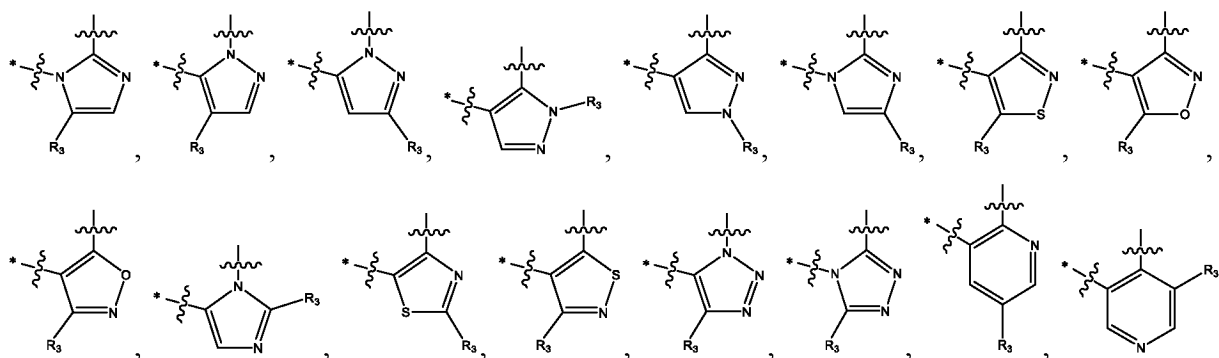
осуществления R_2 представляет собой метил. В одном варианте осуществления R_2 представляет собой этил. В одном варианте осуществления R_2 представляет собой изопропил. В одном варианте осуществления R_2 представляет собой циклопропил. В одном варианте осуществления R_2 представляет собой циклобутил. В одном варианте осуществления R_2 представляет собой циклопропилметил. В одном варианте осуществления R_2 представляет собой $-\text{CHF}_2$. В одном варианте осуществления R_2 представляет собой $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$. В одном варианте осуществления R_2 представляет собой галоген. В одном варианте осуществления R_2 представляет собой фтор. В одном варианте осуществления R_2 представляет собой хлор. В одном варианте осуществления R_2 представляет собой CN. В одном варианте осуществления R_2 представляет собой метокси.

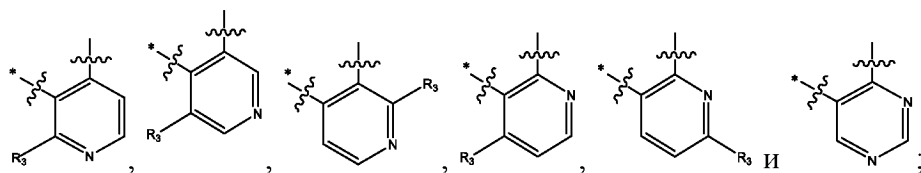
В определенных вариантах осуществления X выбран из группы, состоящей из:



В некоторых вариантах осуществления Y выбран из группы, состоящей из 4*,5-замещенного пиразолилена, 1,5*-замещенного пиразолилена, 3,4*-замещенного пиразолилена, 1*,2-замещенного имидазолилена, 5*,1-замещенного имидазолилена, 4,5*-замещенного 1,3-тиазолилена, 3,4*-замещенного 1,2-оксазолилена, 4*,5-замещенного 1,2-оксазолилена, 3,4*-замещенного 1,2-тиазолилена, 4*,5-замещенного 1,2-тиазолилена, 2,3*-замещенного пиридилилена, 3*,4-замещенного пиридилилена, 4*,3-замещенного пиридилилена, 4,5*-замещенного пиримидинилена, 1,5*-замещенного 1,2,3-триазолилена и 3,4*-замещенного 1,2,4-триазолилена.

В определенных вариантах осуществления Y выбран из группы, состоящей из

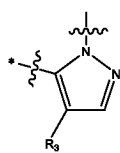




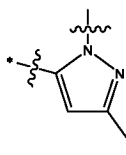
* указывает точку присоединения Y к метиленовой группе, связанной с X и Y; и

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

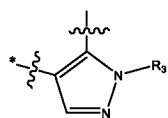
В одном варианте осуществления Y представляет собой 5-членный гетероарилен. В одном варианте осуществления Y представляет собой пиразолилен. В одном варианте осуществления Y представляет собой 1,5*-замещенный пиразолилен. В одном варианте осуществления Y представляет собой 4*,5-замещенный пиразолилен.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



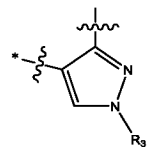
осуществления Y представляет собой . В одном варианте осуществления Y



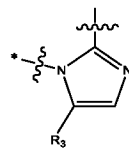
представляет собой . В одном варианте осуществления Y представляет собой



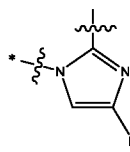
. В одном варианте осуществления Y представляет собой



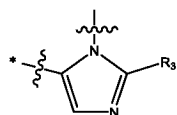
В одном варианте осуществления Y представляет собой имидазолилен. В одном варианте осуществления Y представляет собой 1*,2-замещенный имидазолилен. В одном варианте осуществления Y представляет собой 5*,1-замещенный имидазолилен. В одном



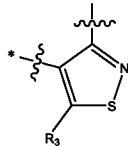
варианте осуществления Y представляет собой . В одном варианте осуществления

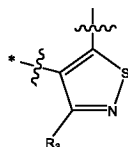


Y представляет собой . В одном варианте осуществления Y представляет собой

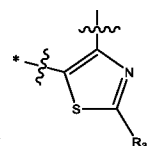


В одном варианте осуществления Y представляет собой 1,2-тиазолилен. В одном варианте осуществления Y представляет собой 3,4*-замещенный 1,2-тиазолилен. В одном варианте осуществления Y представляет собой 4*,5-замещенный 1,2-тиазолилен. В одном

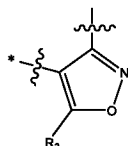
варианте осуществления Y представляет собой . В одном варианте осуществления

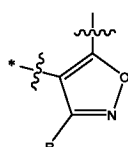
Y представляет собой .

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

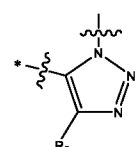
варианте осуществления Y представляет собой .

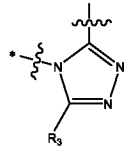
В одном варианте осуществления Y представляет собой 1,2-оксазолилен. В одном варианте осуществления Y представляет собой 3,4*-замещенный 1,2-оксазолилен. В одном варианте осуществления Y представляет собой 4*,5-замещенный 1,2-оксазолилен. В одном

варианте осуществления Y представляет собой . В одном варианте осуществления

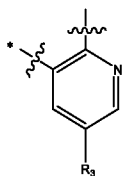
Y представляет собой .

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

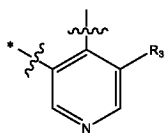
В одном варианте осуществления Y представляет собой . В одном варианте

осуществления Y представляет собой .

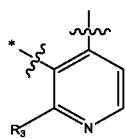
В одном варианте осуществления Y представляет собой 6-членный гетероарилен. В одном варианте осуществления Y представляет собой пиридинилен. В одном варианте осуществления Y представляет собой 2,3*-замещенный пиридинилен. В одном варианте осуществления Y представляет собой 3*,4-замещенный пиридинилен. В одном варианте осуществления Y представляет собой 4*,3-замещенный пиридинилен. В одном варианте



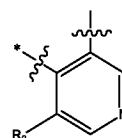
осуществления Y представляет собой . В одном варианте осуществления Y



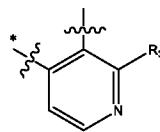
представляет собой . В одном варианте осуществления Y представляет собой



. В одном варианте осуществления Y представляет собой

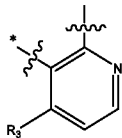


варианте осуществления Y представляет собой



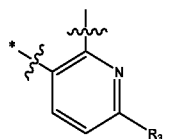
. В одном варианте

осуществления Y представляет собой

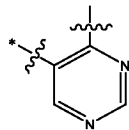


. В одном варианте осуществления Y

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 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 R_3 выбран из группы, состоящей из H, галогена, CN, C_{1-4} алкокси, галоген- C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкила. В одном варианте осуществления R_3 не представляет собой H. В одном варианте осуществления R_3 представляет собой C_{1-4} алкил. В одном варианте осуществления R_3 представляет собой метил. В одном варианте осуществления R_3 представляет собой этил. В одном варианте осуществления R_3 представляет собой галоген. В одном варианте осуществления R_3 представляет собой фтор. В одном варианте осуществления R_3 представляет собой хлор. В одном варианте осуществления R_3 представляет собой CN.

В одном варианте осуществления X представляет собой пиразолил, предложенный в данном документе (например, 4*,5-замещенный пиразолил, предложенный в данном документе), а Y представляет собой пиразолил, предложенный в данном документе. В другом варианте осуществления Y представляет собой имидазолил, предложенный в данном документе. В другом варианте осуществления Y представляет собой 1,2-тиазолил, предложенный в данном документе. В другом варианте осуществления Y представляет собой 1,3-тиазолил, предложенный в данном документе. В другом варианте осуществления Y представляет собой 1,2-оксазолил, предложенный в данном документе. В другом варианте осуществления Y представляет собой триазолил, предложенный в данном документе. В другом варианте осуществления Y представляет собой пиридилил, предложенный в данном документе. В другом варианте осуществления Y представляет собой пиримидинил, предложенный в данном документе.

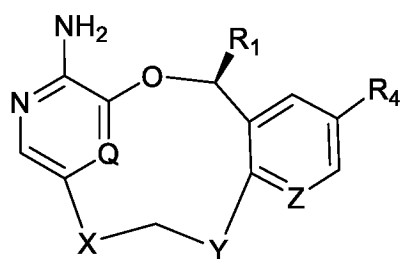
В одном варианте осуществления X представляет собой изоксазолилен, предложенный в данном документе, а Y представляет собой пиразолилен, предложенный в данном документе. В другом варианте осуществления Y представляет собой имидазолилен, предложенный в данном документе. В другом варианте осуществления Y представляет собой 1,2-тиазолилен, предложенный в данном документе. В другом варианте осуществления Y представляет собой 1,3-тиазолилен, предложенный в данном документе. В другом варианте осуществления Y представляет собой 1,2-оксазолилен, предложенный в данном документе. В другом варианте осуществления Y представляет собой триазолилен, предложенный в данном документе. В другом варианте осуществления Y представляет собой пиридилин, предложенный в данном документе. В другом варианте осуществления Y представляет собой пиримидинил, предложенный в данном документе.

В одном варианте осуществления X представляет собой изотиазолилен, предложенный в данном документе, а Y представляет собой пиразолилен, предложенный в

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.

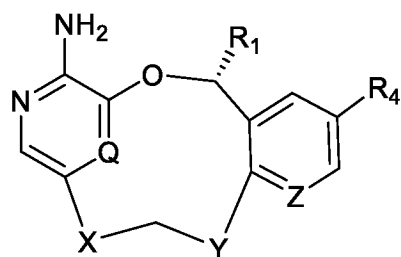
В некоторых вариантах осуществления R₄ представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления R₄ представляет собой F.

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



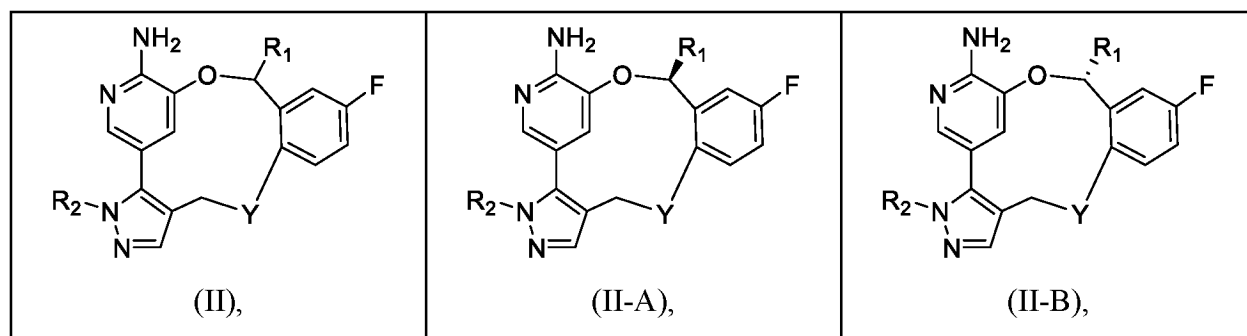
(I-A).

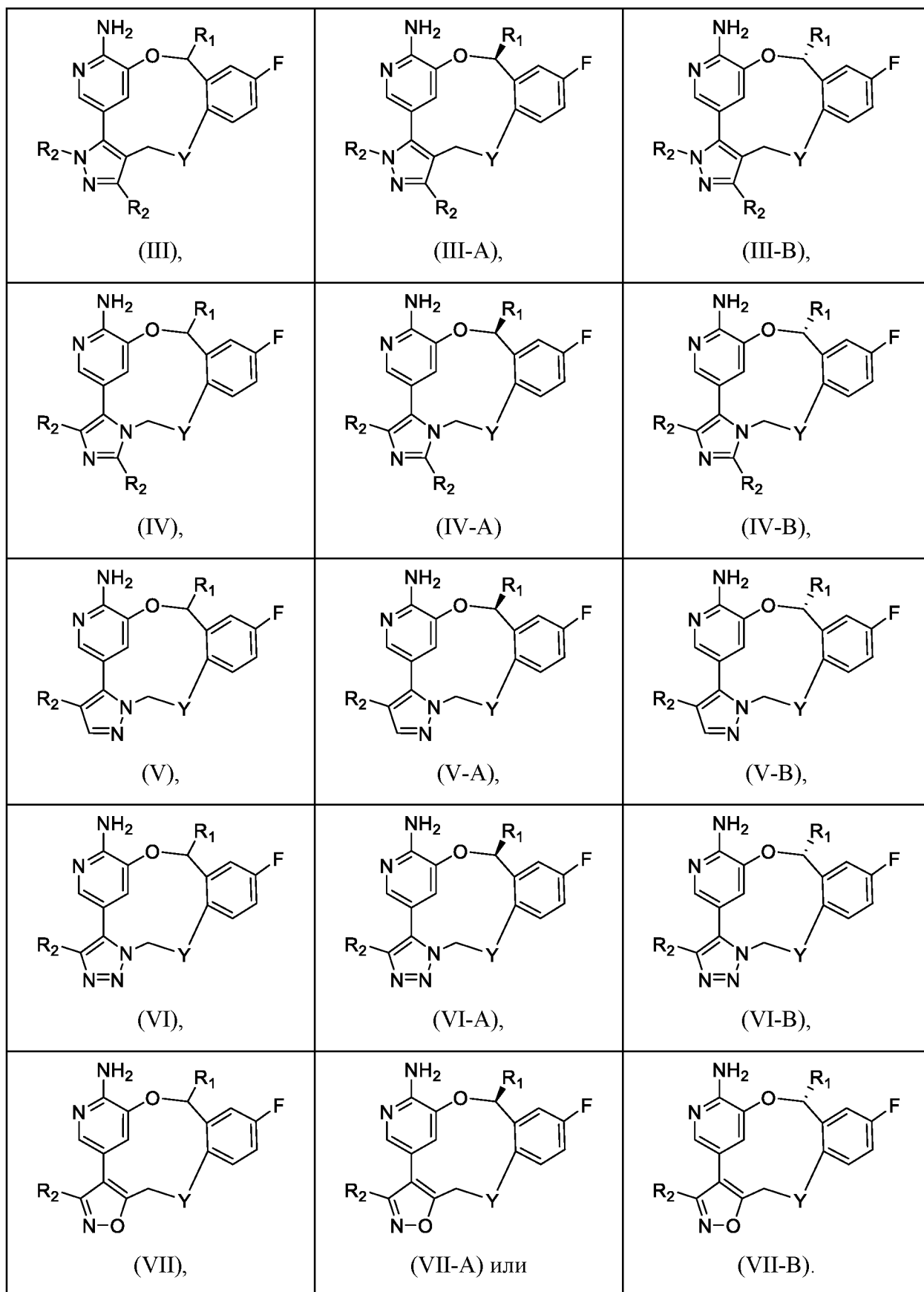
В других вариантах осуществления соединение формулы (I) имеет структуру (I-B):



(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:

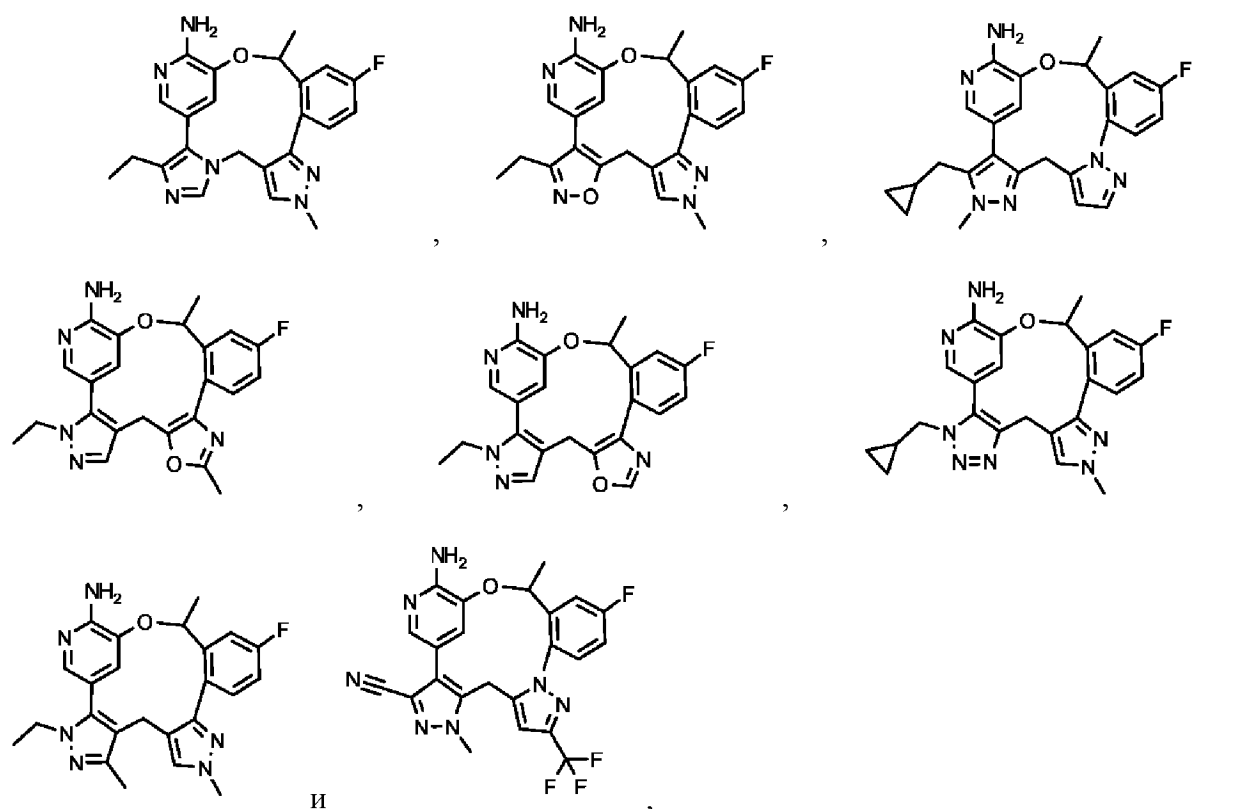




В определенных вариантах осуществления каждый R_2 независимо выбран из группы, состоящей из H, CN, метила, этила, изопропила, хлора, метокси, трифторметила, 2-фторэтила, дифторметила, 2,2-дифторэтила, 2,2,2-трифторэтила, циклопропилметила, циклобутила и оксетанила.

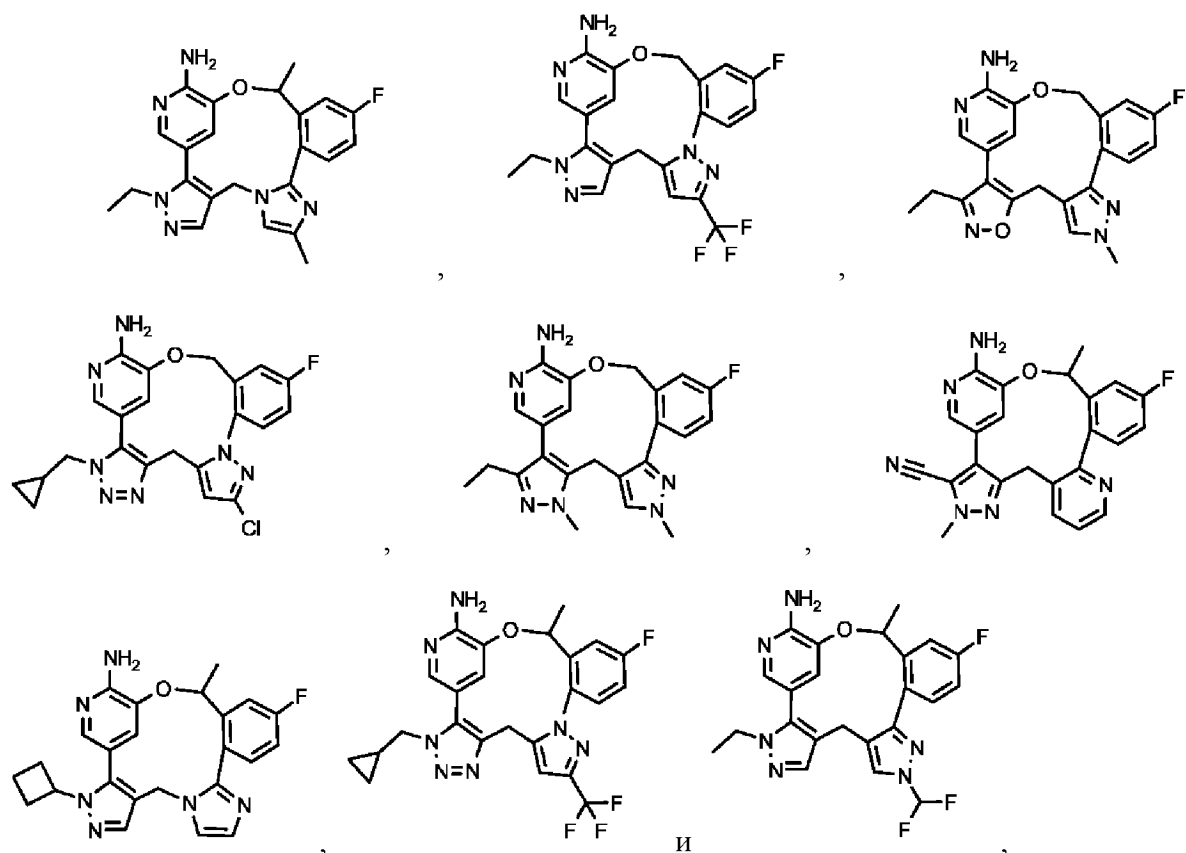
В определенных вариантах осуществления R_3 выбран из группы, состоящей из H, фтора, хлора, брома, CN, метокси, дифторметила, трифторметила, метила и этила.

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



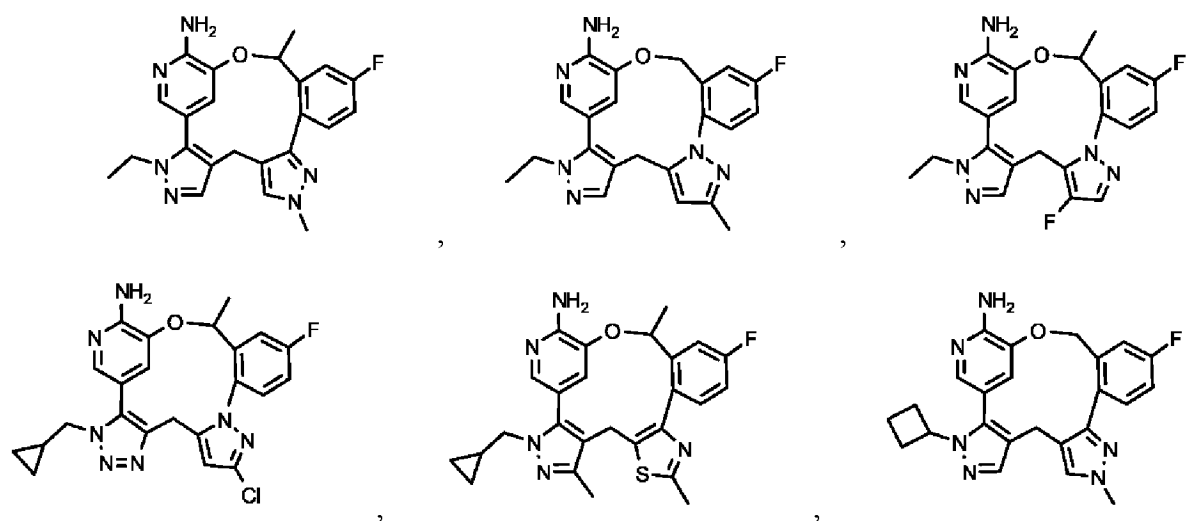
или их энантиомера, смеси энантиомеров или таутомера, или их фармацевтически приемлемой соли.

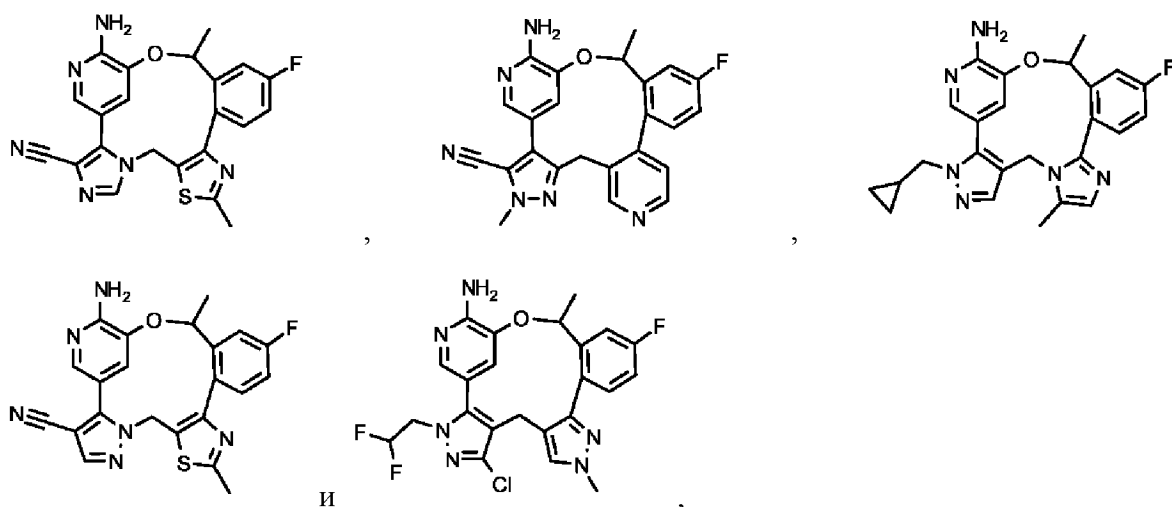
В определенных вариантах осуществления соединение выбрано из группы, состоящей из:



или их энантиомера, смеси энантиомеров или таутомера, или их фармацевтически приемлемой соли.

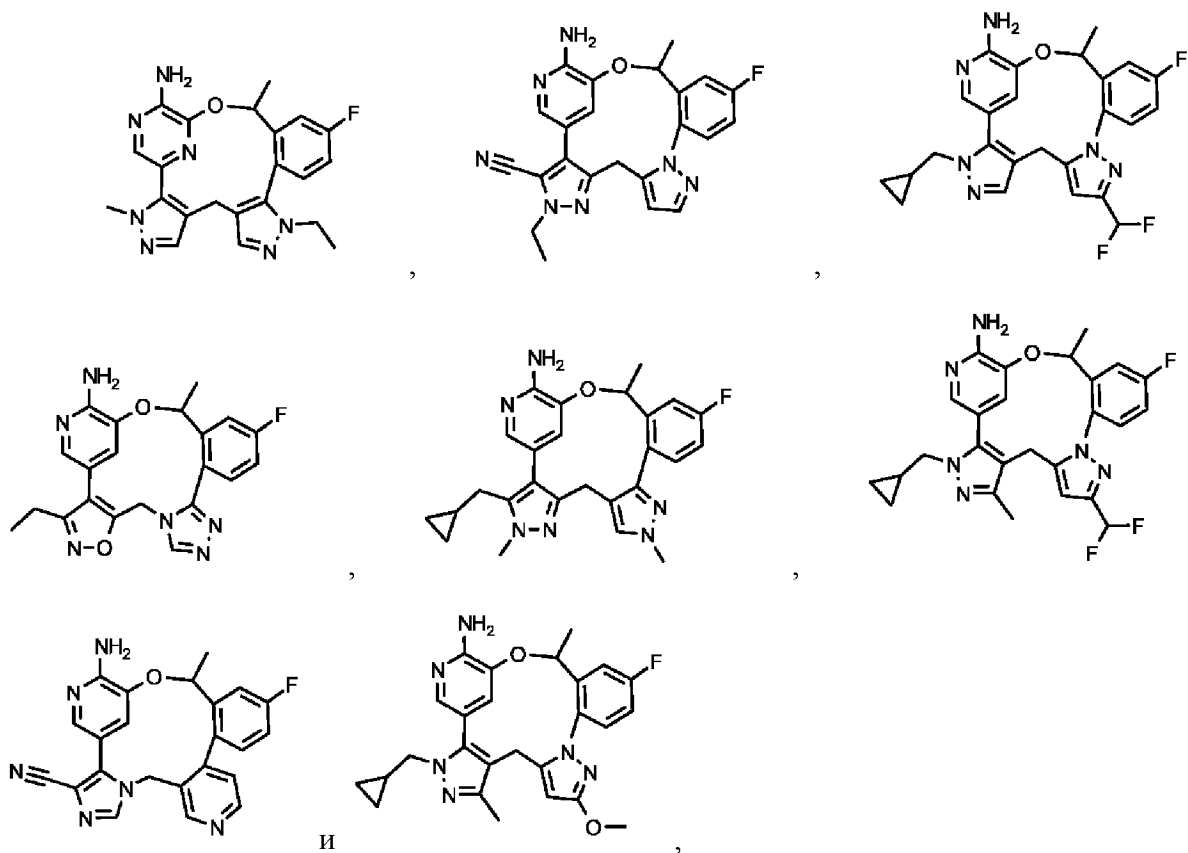
В определенных вариантах осуществления соединение выбрано из группы, состоящей из:





или их энантиомера, смеси энантиомеров или таутомера, или их фармацевтически приемлемой соли.

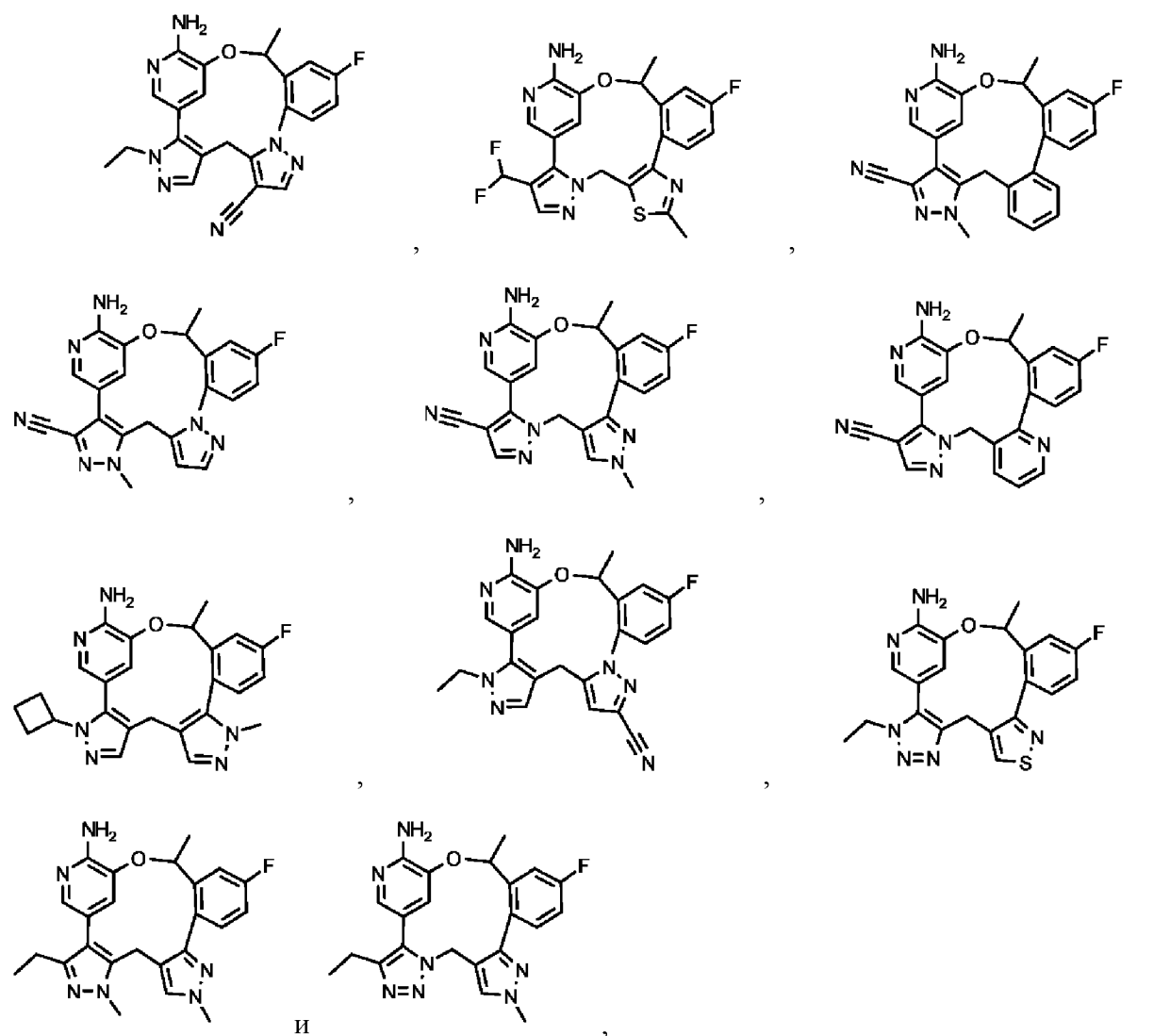
В определенных вариантах осуществления соединение выбрано из группы, состоящей из:



или их энантиомера, смеси энантиомеров или таутомера, или их фармацевтически приемлемой соли.

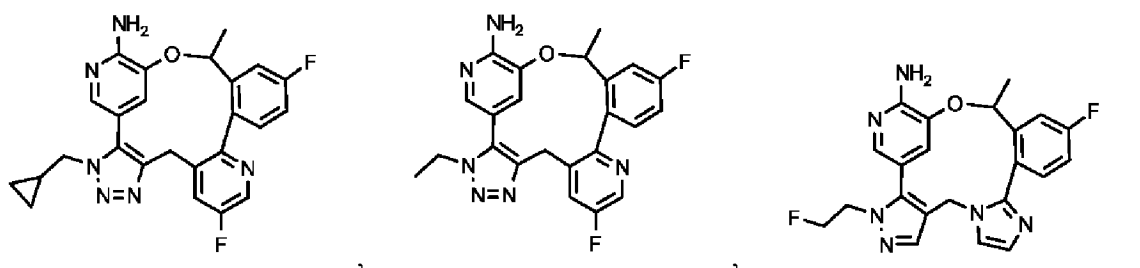
В определенных вариантах осуществления соединение выбрано из группы,

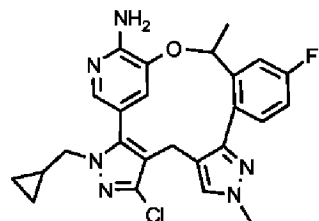
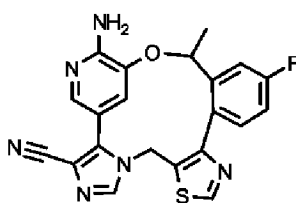
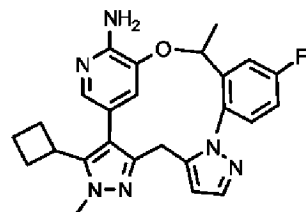
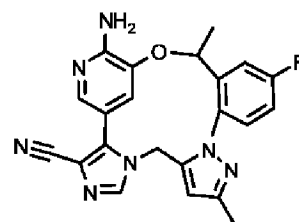
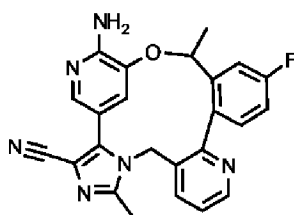
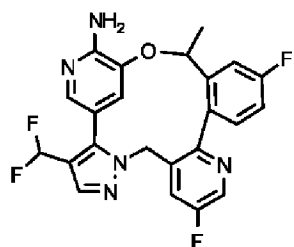
состоящей из:



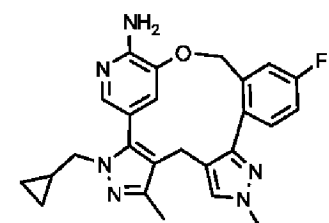
или их энантиомера, смеси энантиомеров или таутомера, или их фармацевтически приемлемой соли.

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



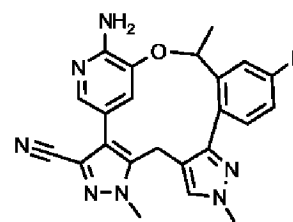
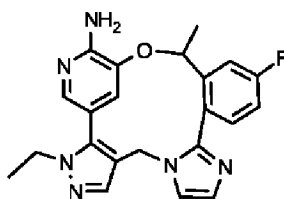
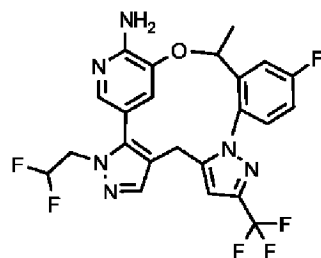
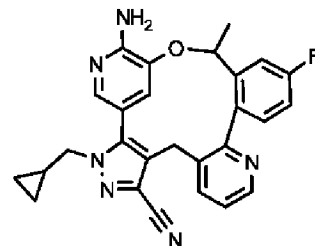
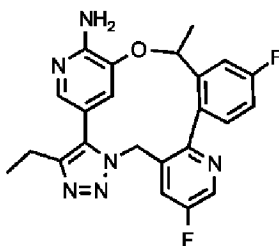
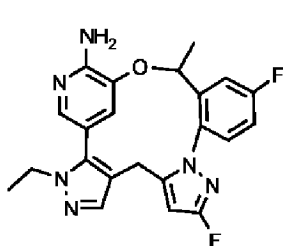


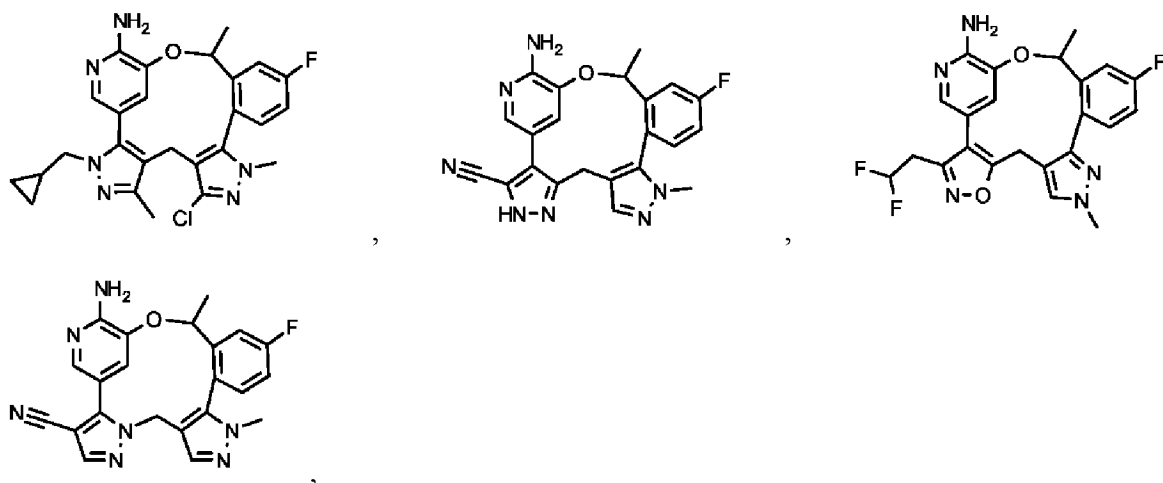
И



или их энантиомера, смеси энантиомеров или таутомера, или их фармацевтически приемлемой соли.

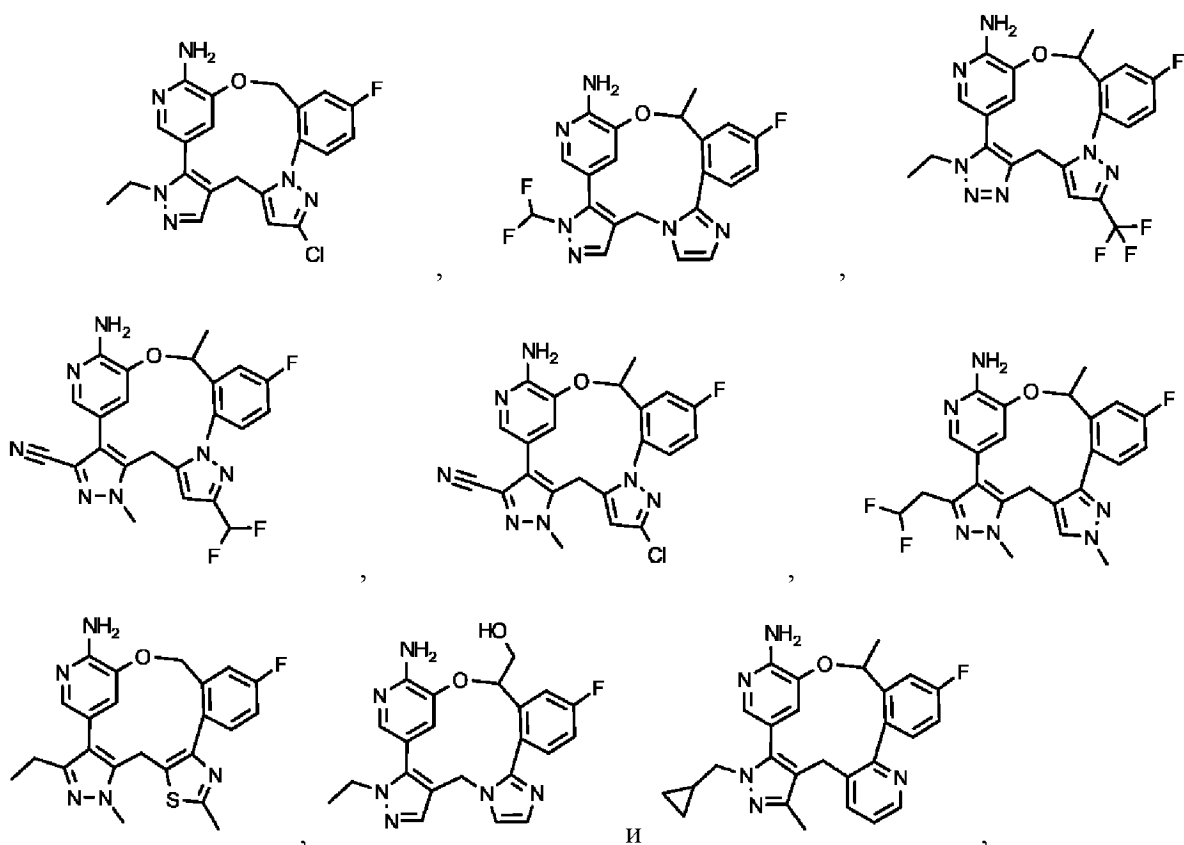
В определенных вариантах осуществления соединение выбрано из группы, состоящей из:





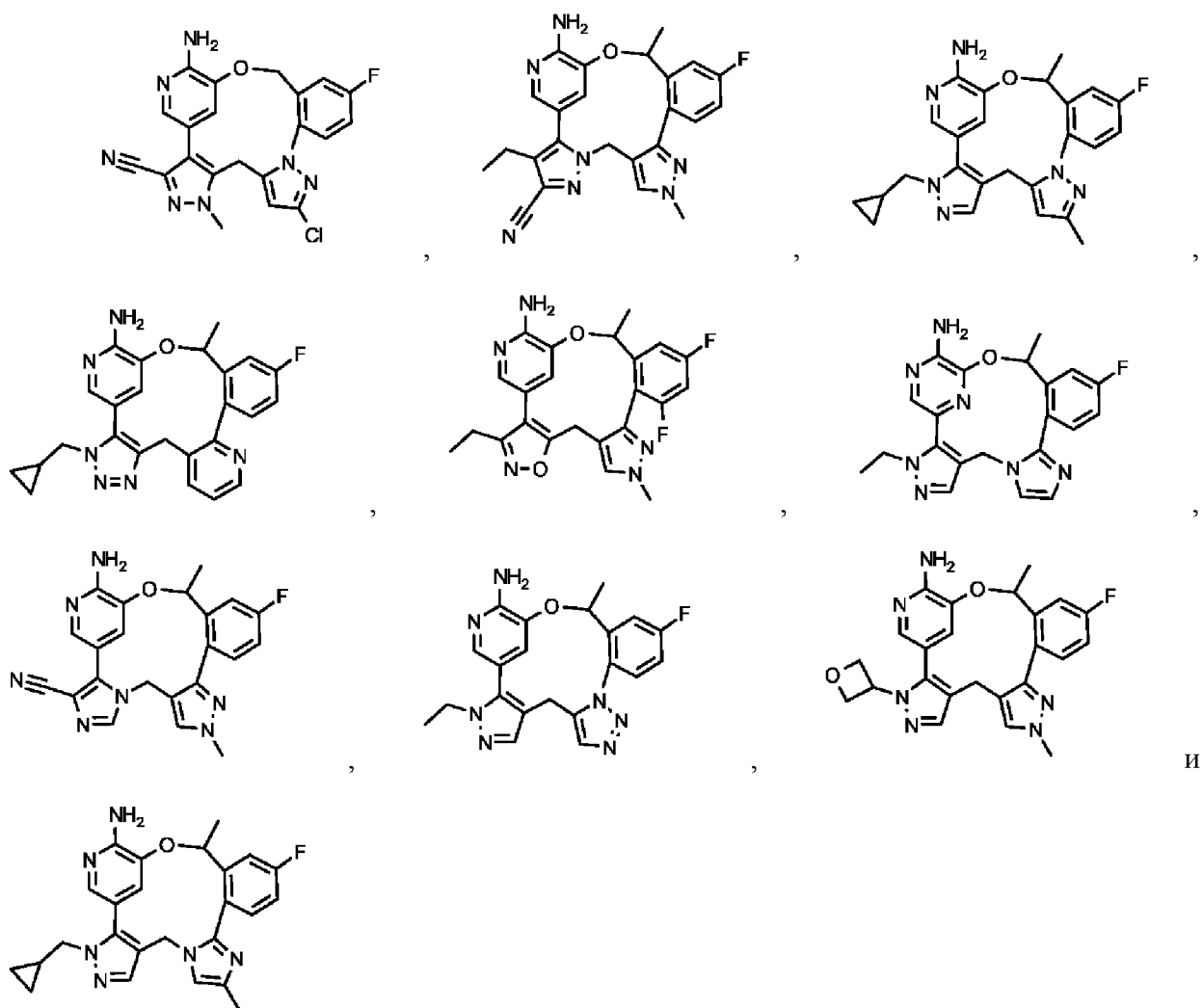
или их энантиомера, смеси энантиомеров или таутомера, или их фармацевтически приемлемой соли.

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



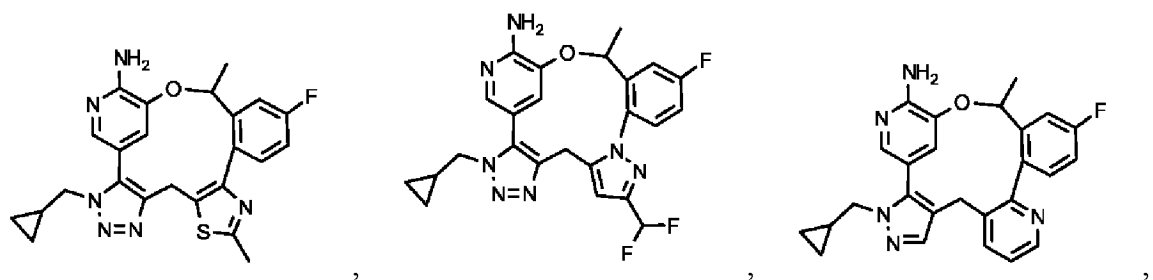
или их энантиомера, смеси энантиомеров или таутомера, или их фармацевтически приемлемой соли.

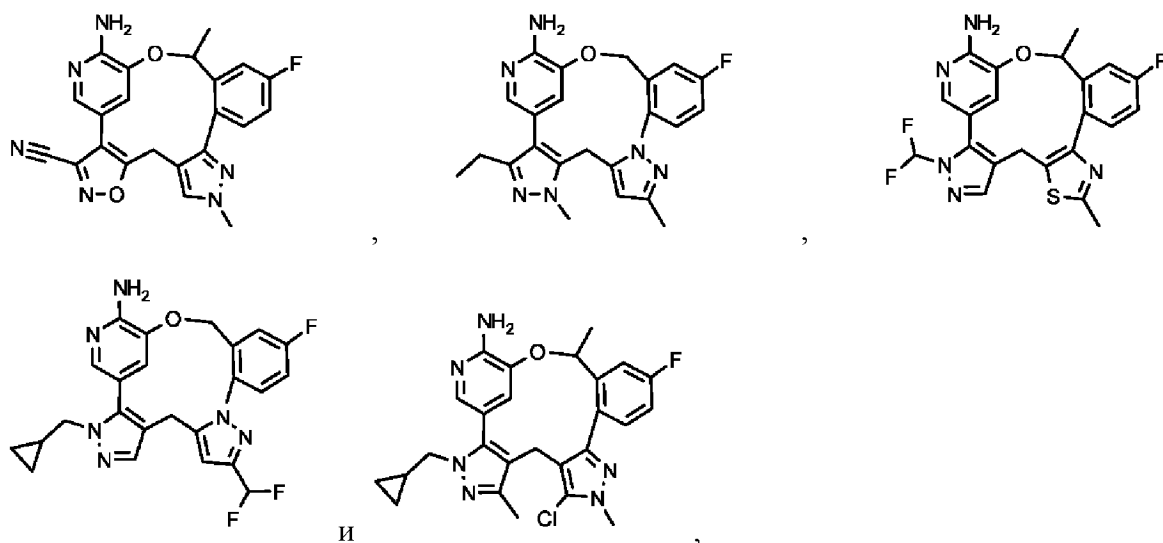
В определенных вариантах осуществления соединение выбрано из группы, состоящей из:



или их энантиомера, смеси энантиомеров или таутомера, или их фармацевтически приемлемой соли.

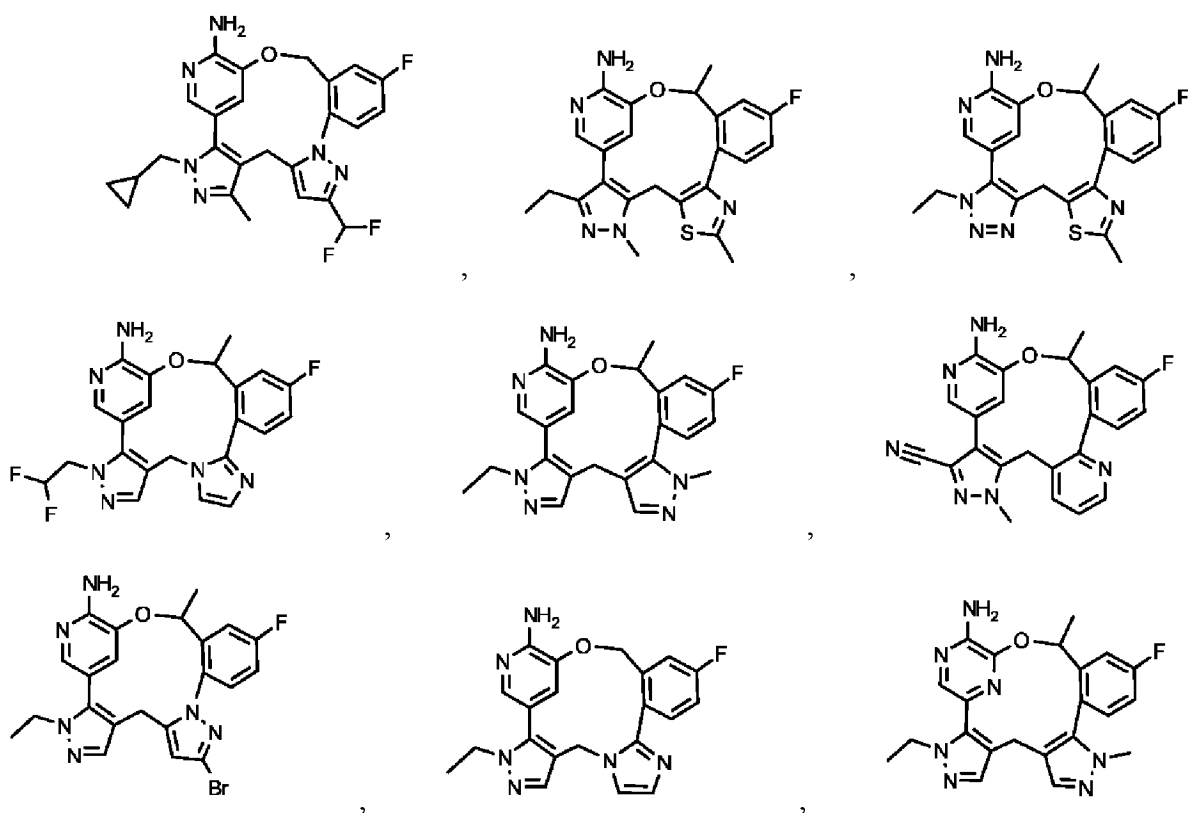
В определенных вариантах осуществления соединение выбрано из группы, состоящей из:

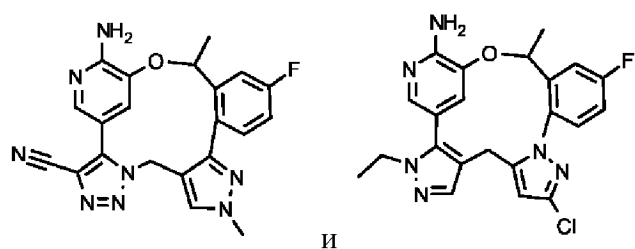




или их энантиомера, смеси энантиомеров или таутомера, или их фармацевтически приемлемой соли.

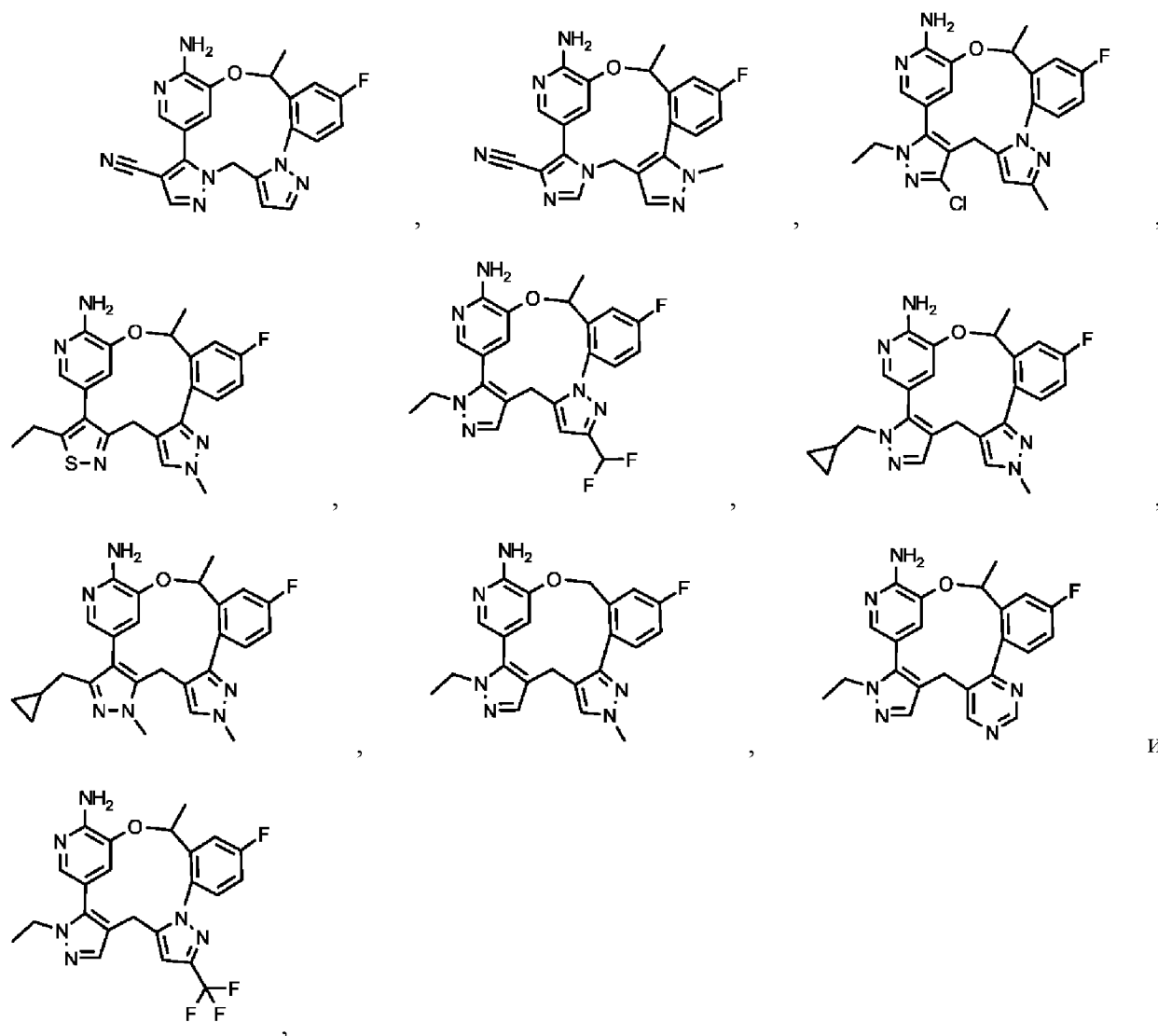
В определенных вариантах осуществления соединение выбрано из группы, состоящей из:





или их энантиомера, смеси энантиомеров или таутомера, или их фармацевтически приемлемой соли.

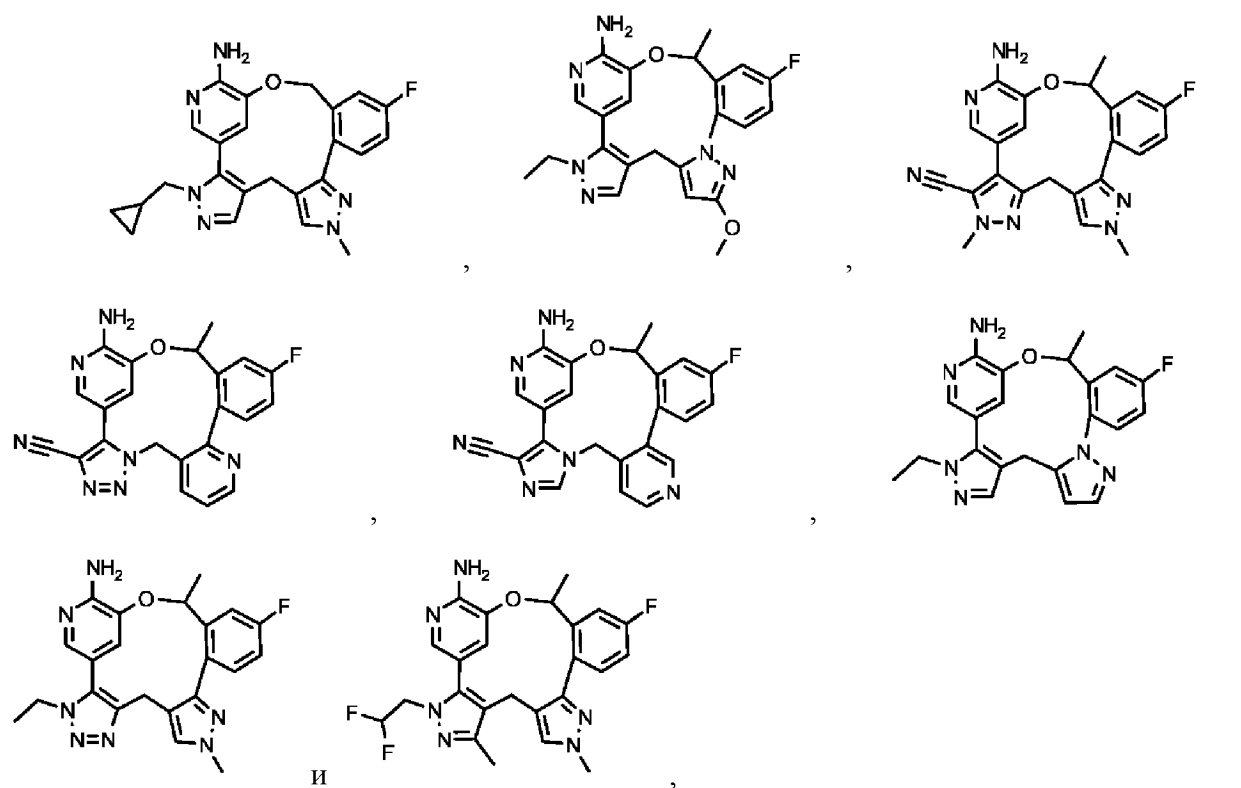
В определенных вариантах осуществления соединение выбрано из группы, состоящей из:



или их энантиомера, смеси энантиомеров или таутомера, или их фармацевтически приемлемой соли.

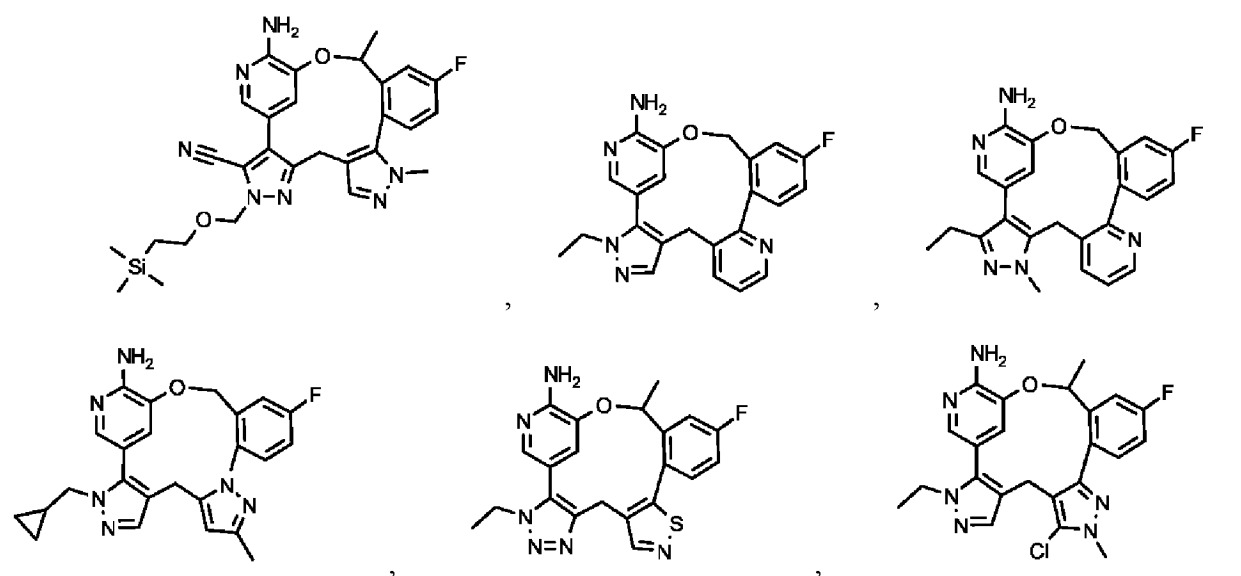
В определенных вариантах осуществления соединение выбрано из группы,

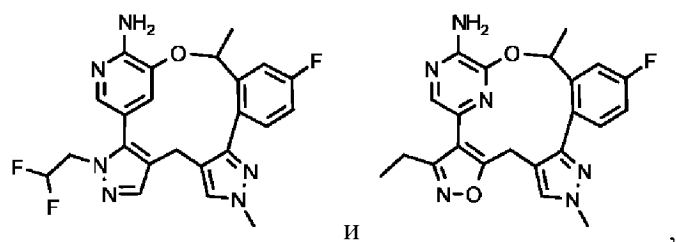
состоящей из:



или их энантиомера, смеси энантиомеров или таутомера, или их фармацевтически приемлемой соли.

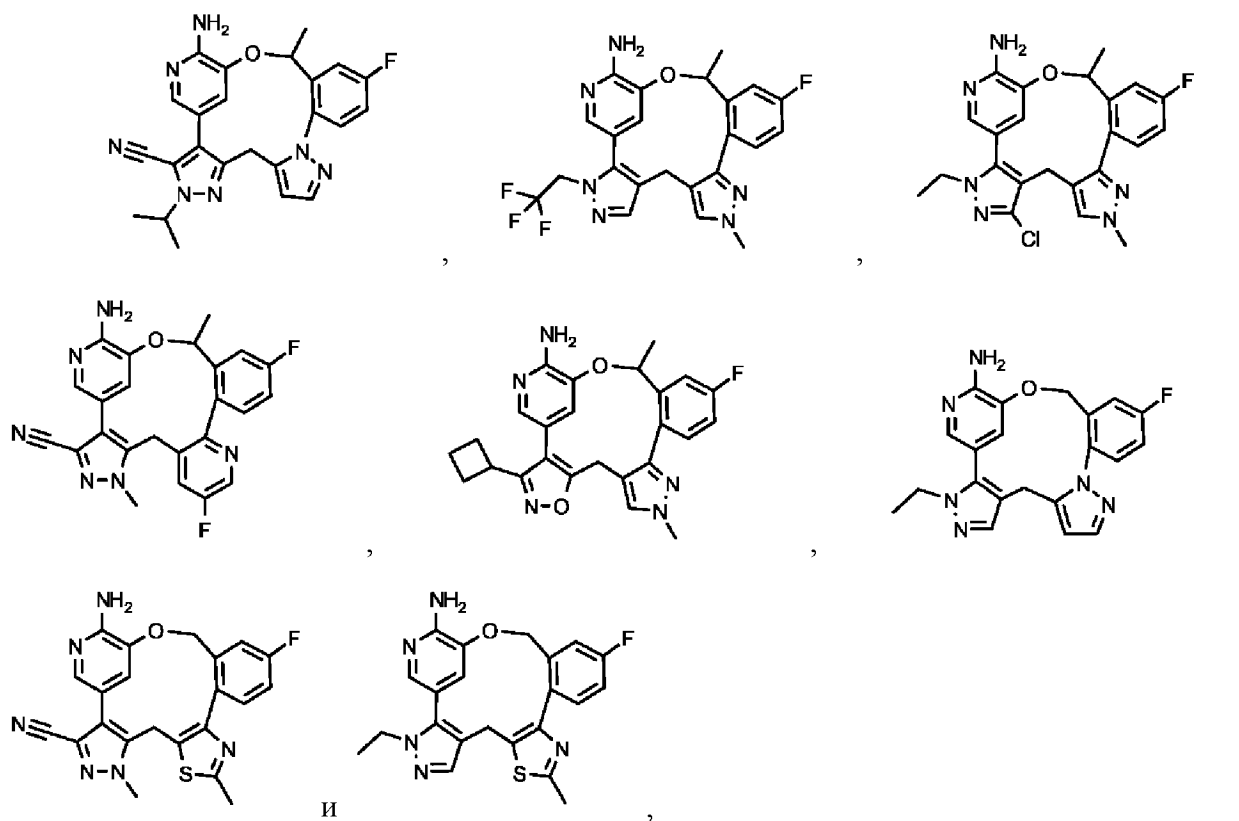
В определенных вариантах осуществления соединение выбрано из группы, состоящей из:





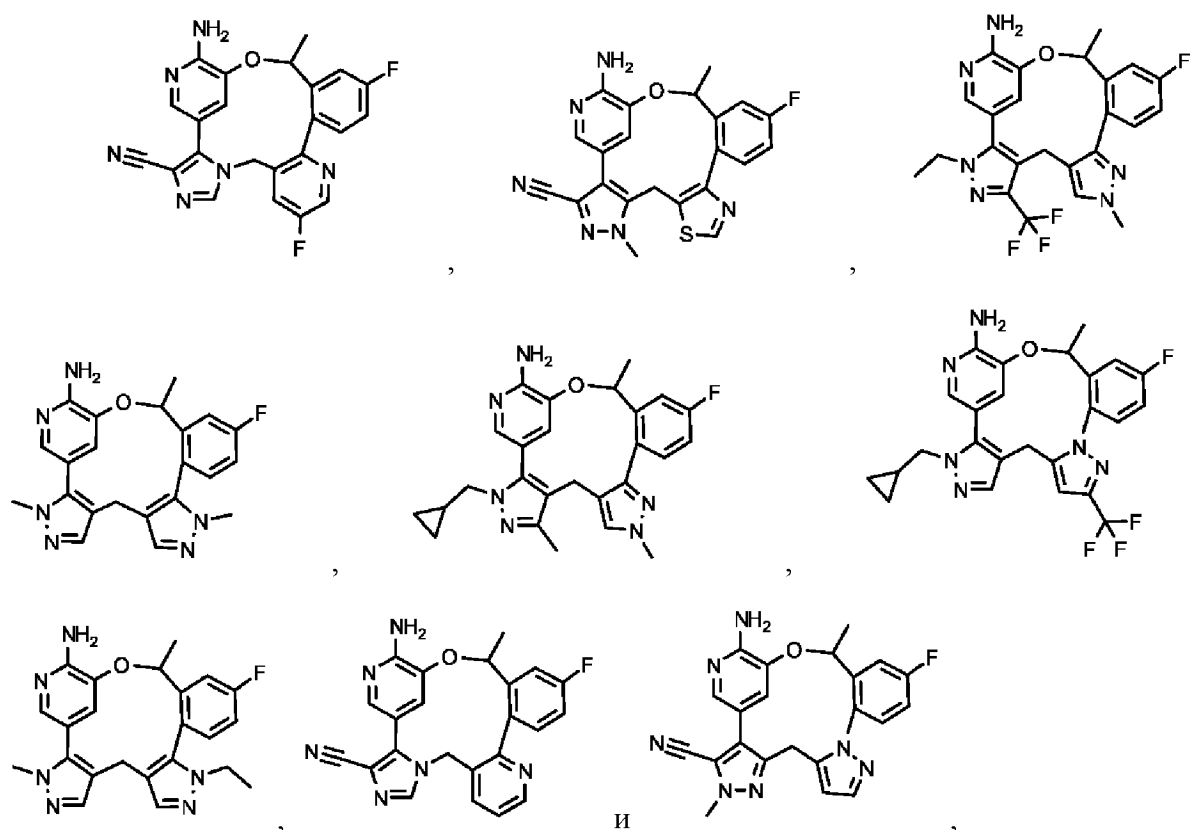
или их энантиомера, смеси энантиомеров или таутомера, или их фармацевтически приемлемой соли.

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



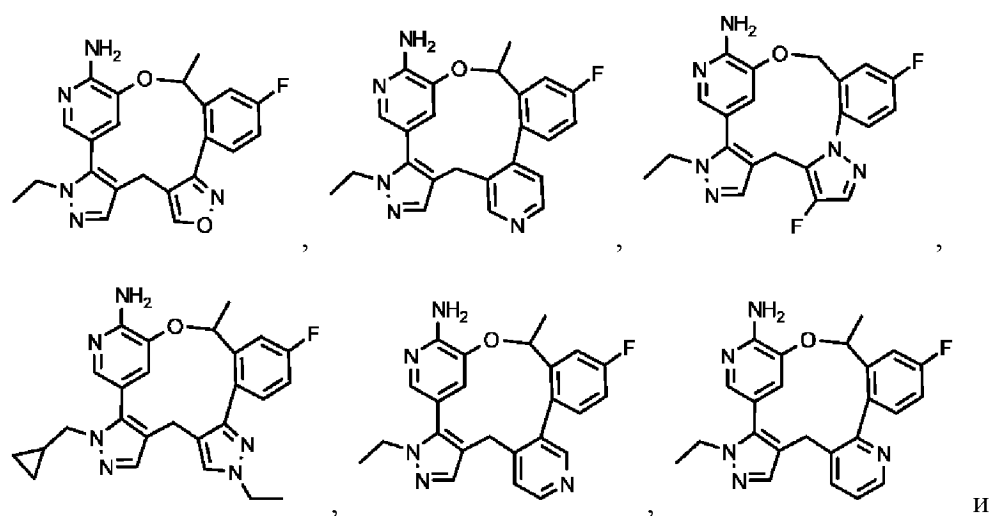
или их энантиомера, смеси энантиомеров или таутомера, или их фармацевтически приемлемой соли.

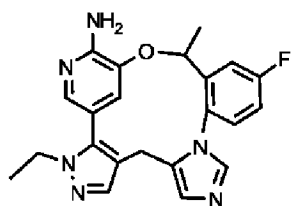
В определенных вариантах осуществления соединение выбрано из группы, состоящей из:



или их энантиомера, смеси энантиомеров или таутомера, или их фармацевтически приемлемой соли.

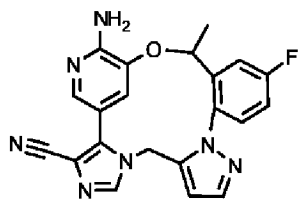
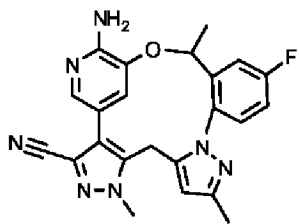
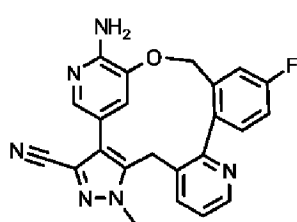
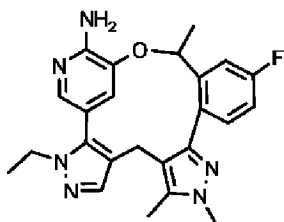
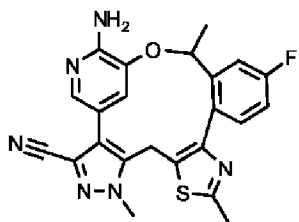
В определенных вариантах осуществления соединение выбрано из группы, состоящей из:





или их энантиомера, смеси энантиомеров или таутомера, или их фармацевтически приемлемой соли.

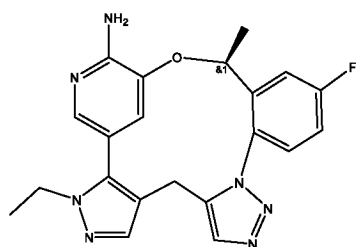
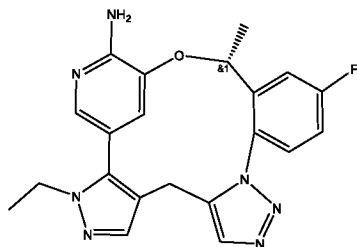
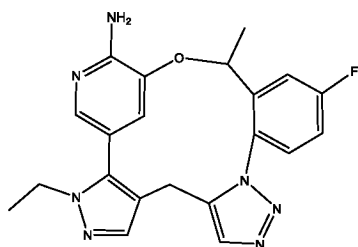
В определенных вариантах осуществления соединение выбрано из группы, состоящей из:

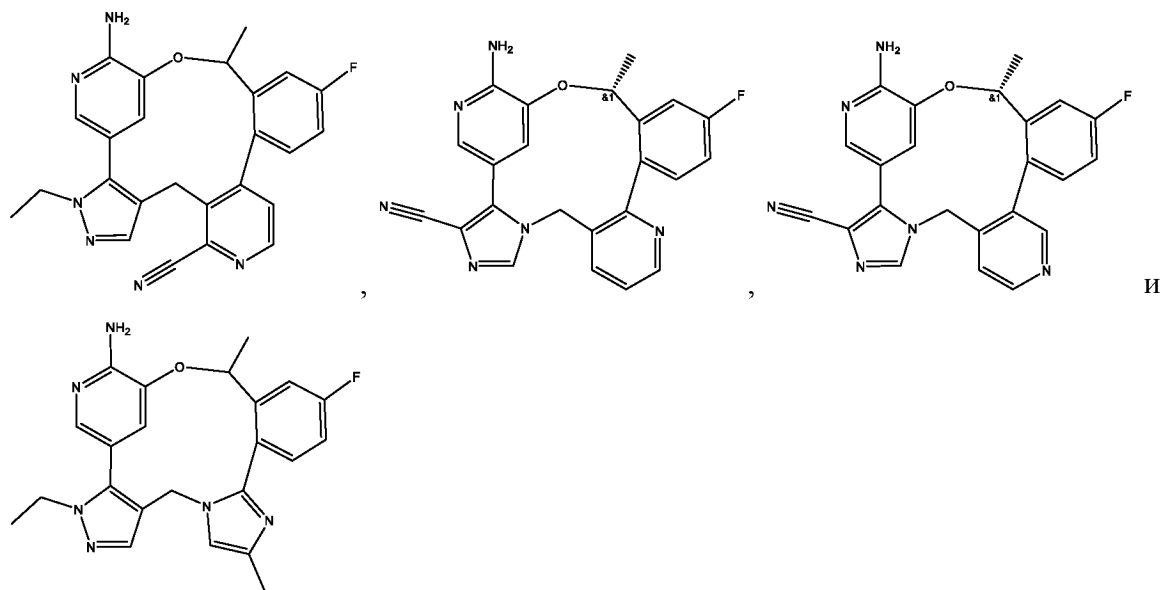


И

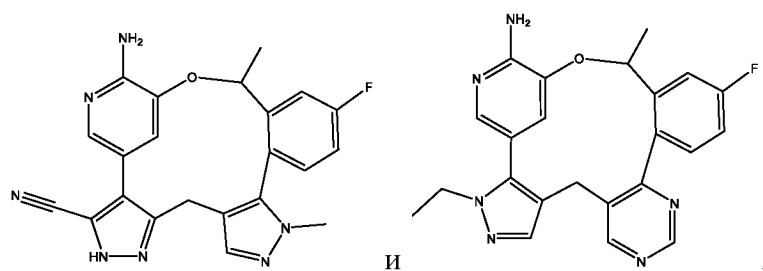
или их энантиомера, смеси энантиомеров или таутомера, или их фармацевтически приемлемой соли.

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



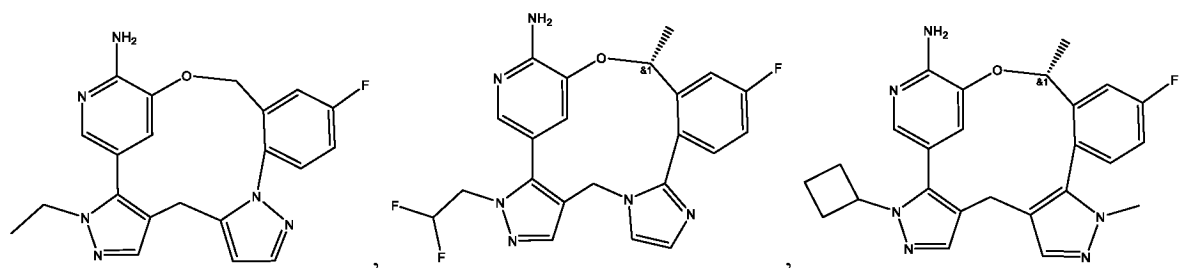


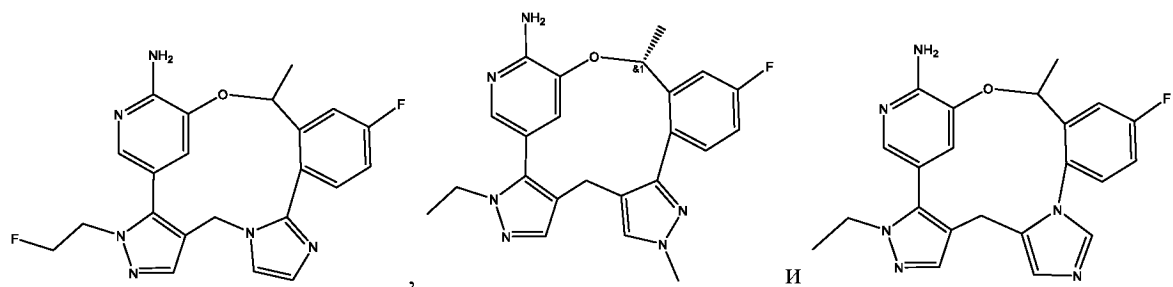
В определенных вариантах осуществления соединение выбрано из группы, состоящей из:



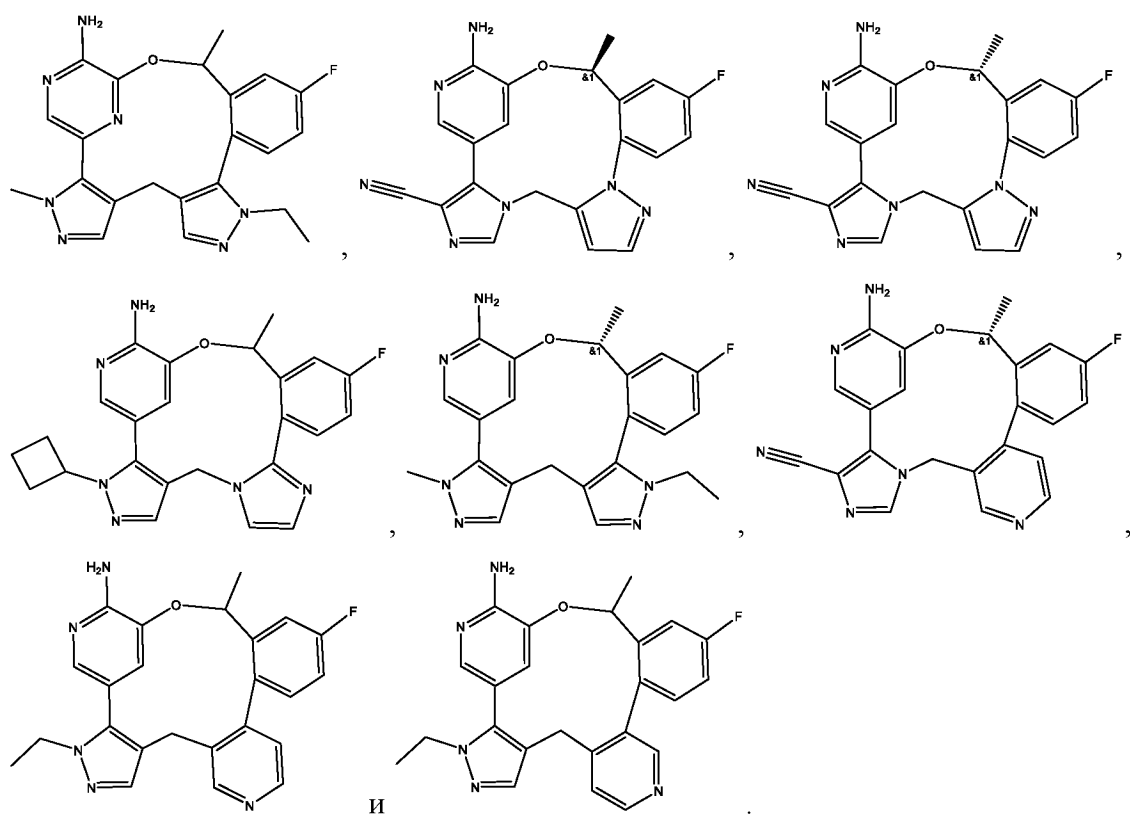
или их энантиомера, смеси энантиомеров или таутомера, или их фармацевтически приемлемой соли.

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

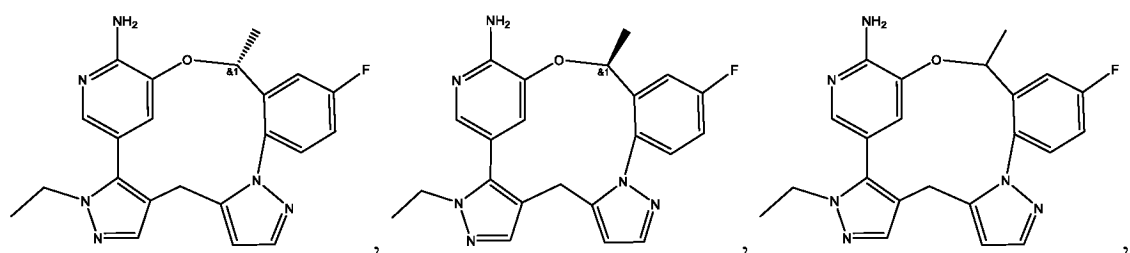


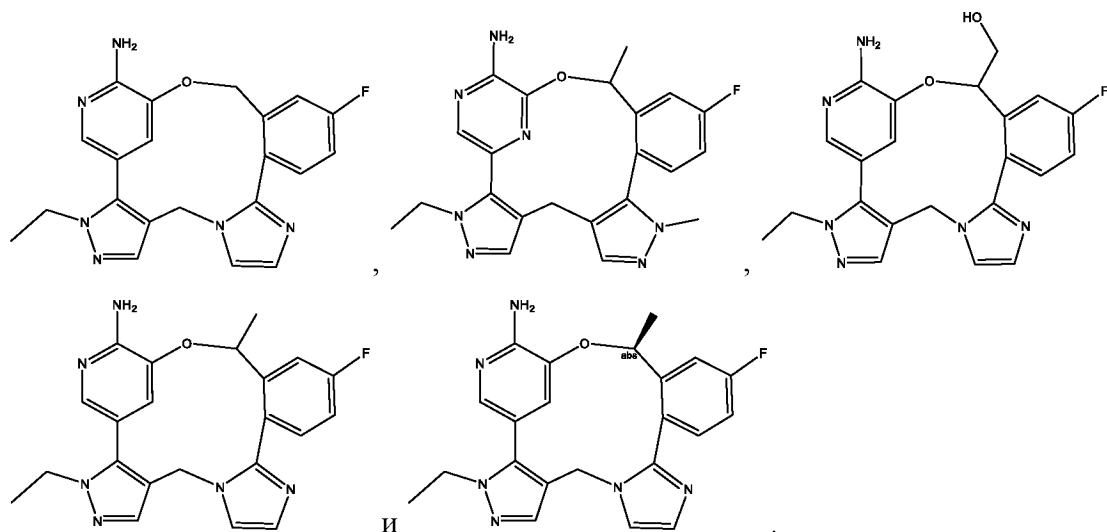


В определенных вариантах осуществления соединение выбрано из группы, состоящей из:

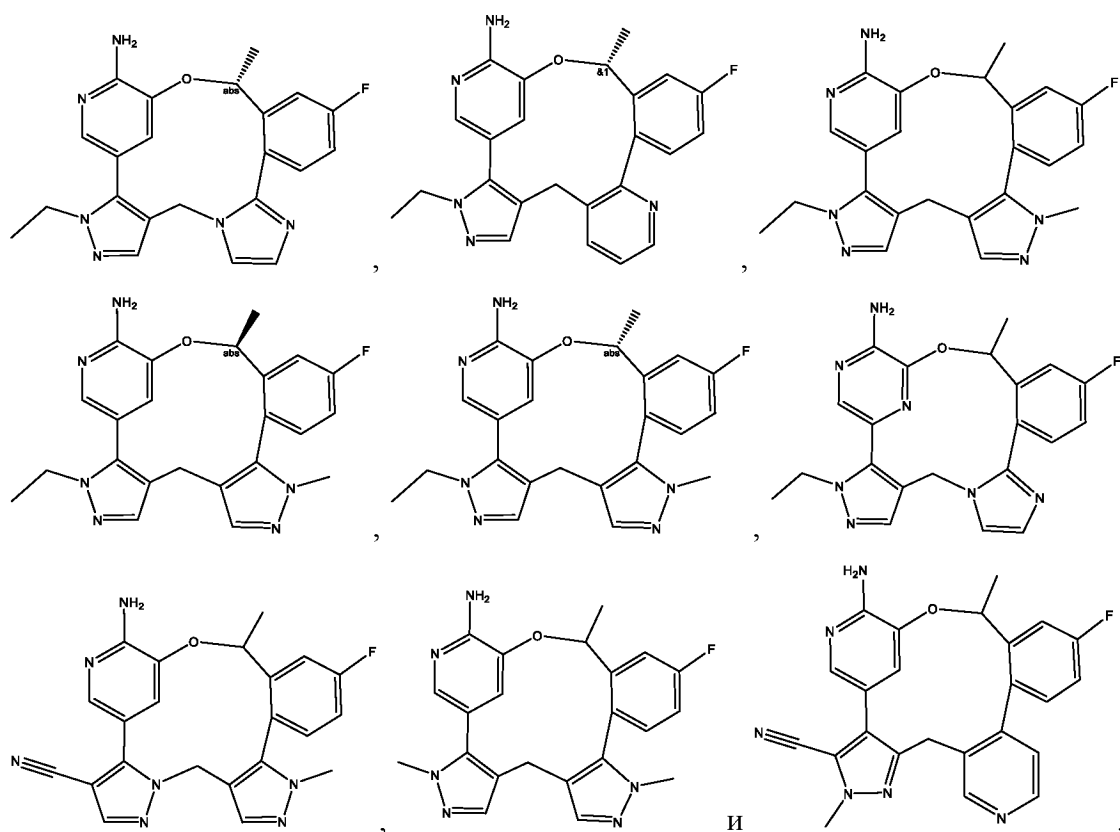


В определенных вариантах осуществления соединение выбрано из группы, состоящей из:

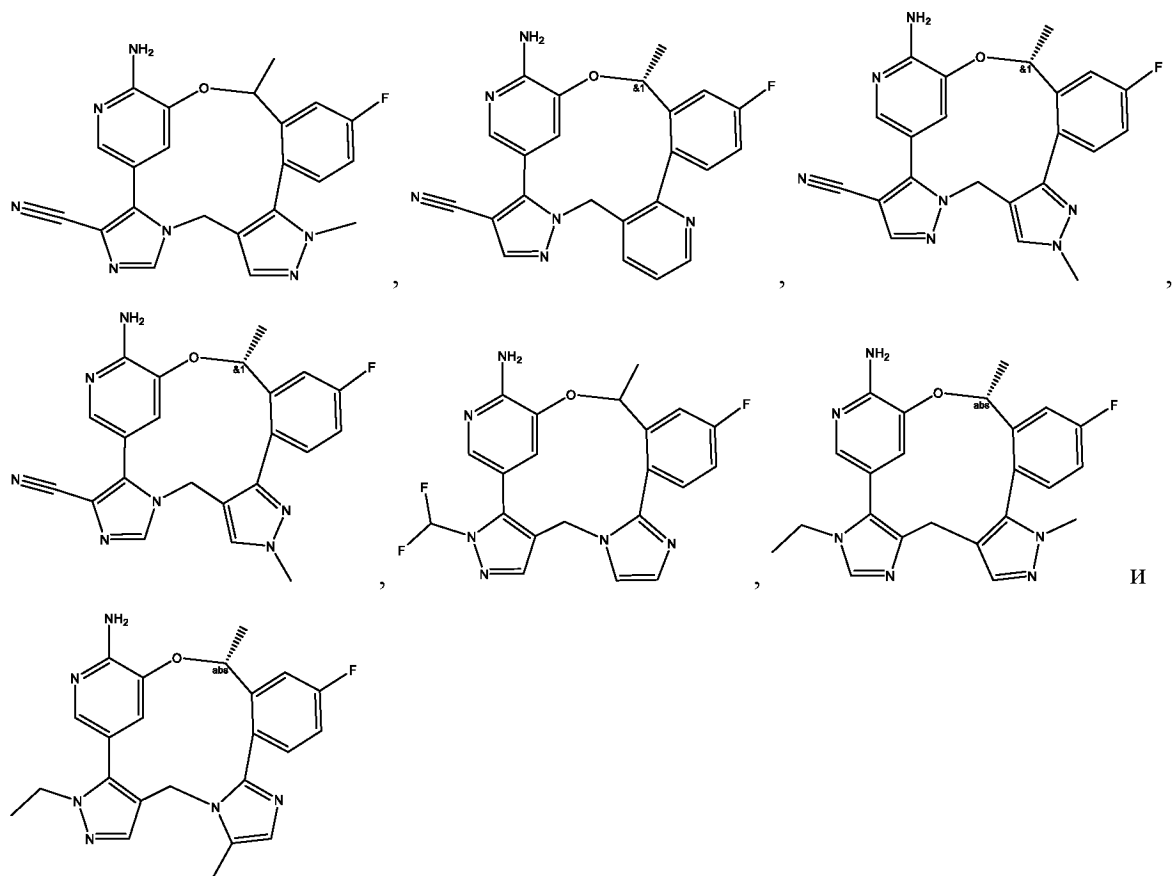




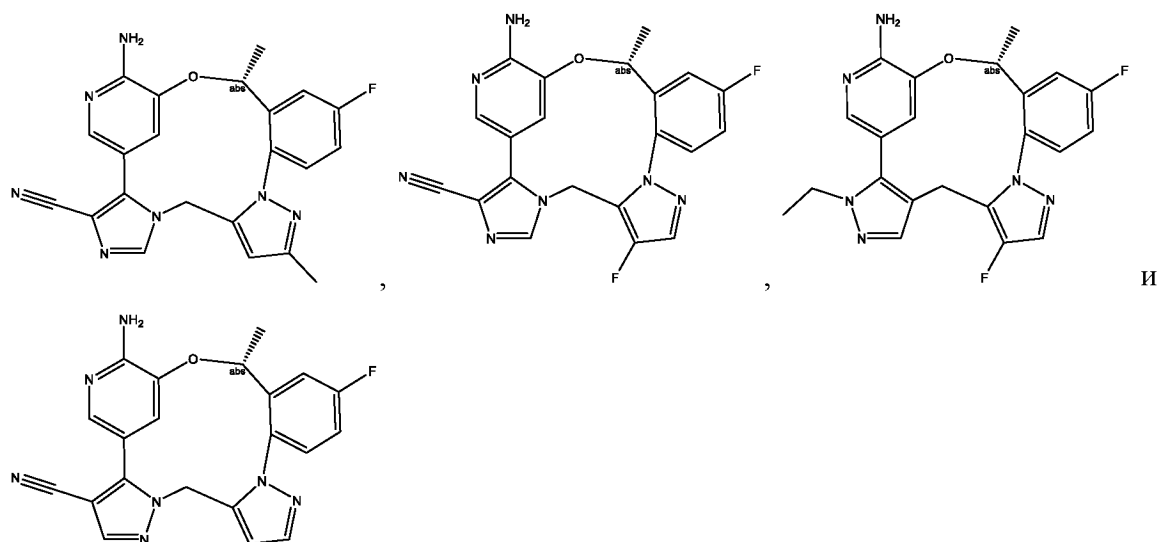
В определенных вариантах осуществления соединение выбрано из группы, состоящей из:



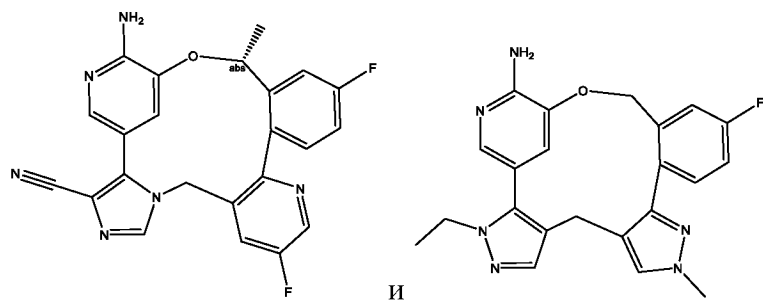
В определенных вариантах осуществления соединение выбрано из группы, состоящей из:



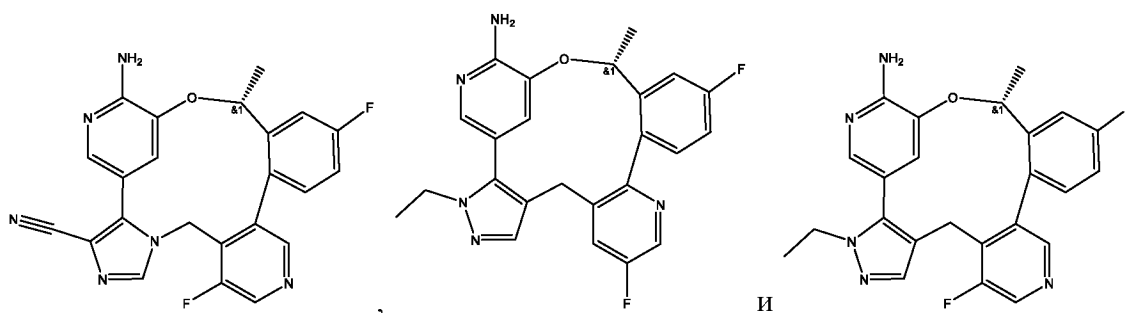
В определенных вариантах осуществления соединение выбрано из группы, состоящей из:



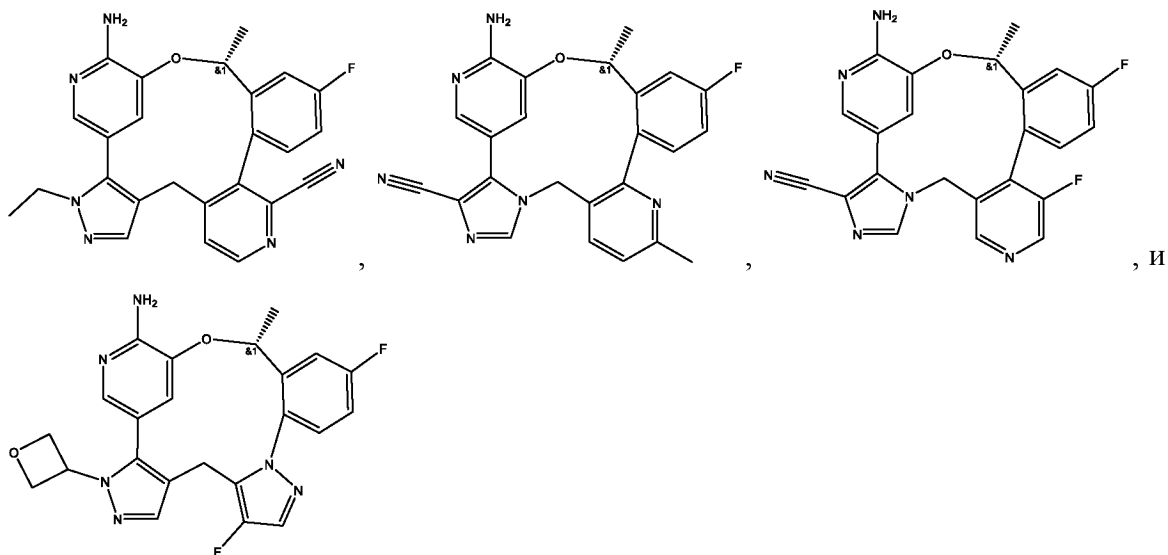
В определенных вариантах осуществления соединение выбрано из группы, состоящей из:



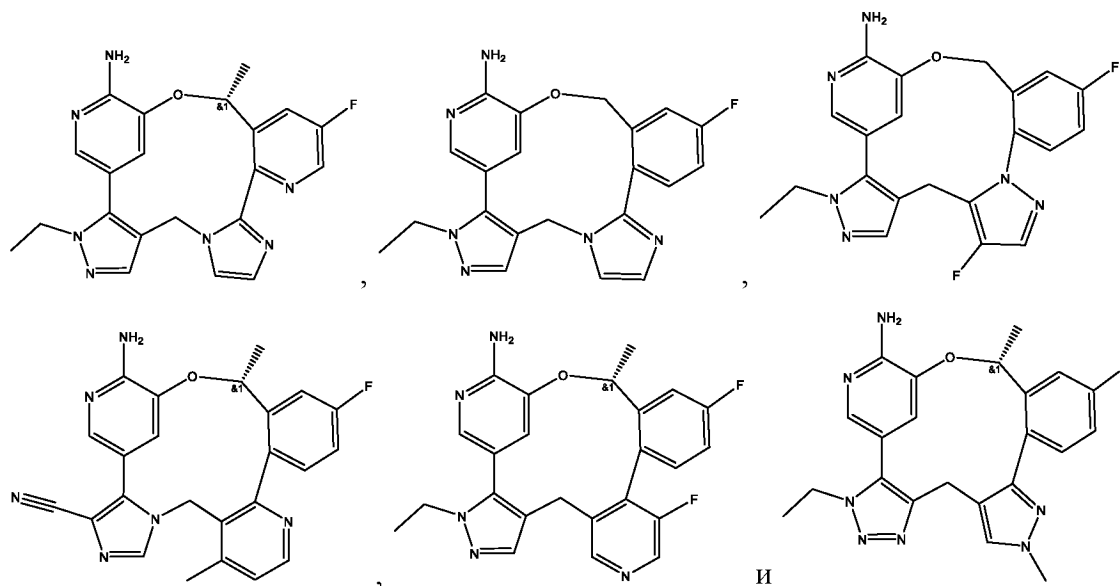
В определенных вариантах осуществления соединение выбрано из группы, состоящей из:



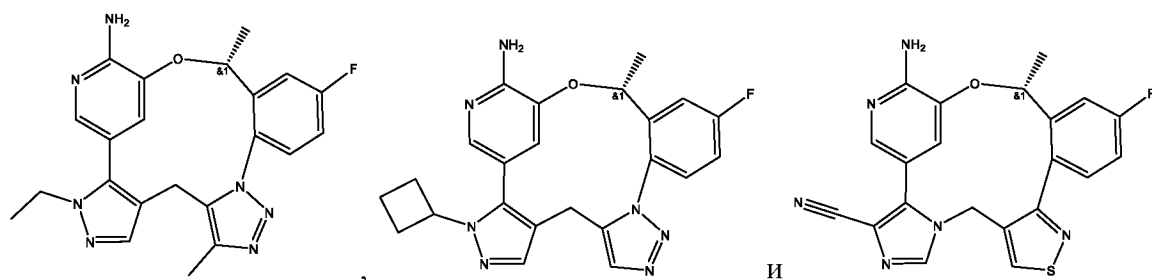
В определенных вариантах осуществления соединение выбрано из группы, состоящей из:



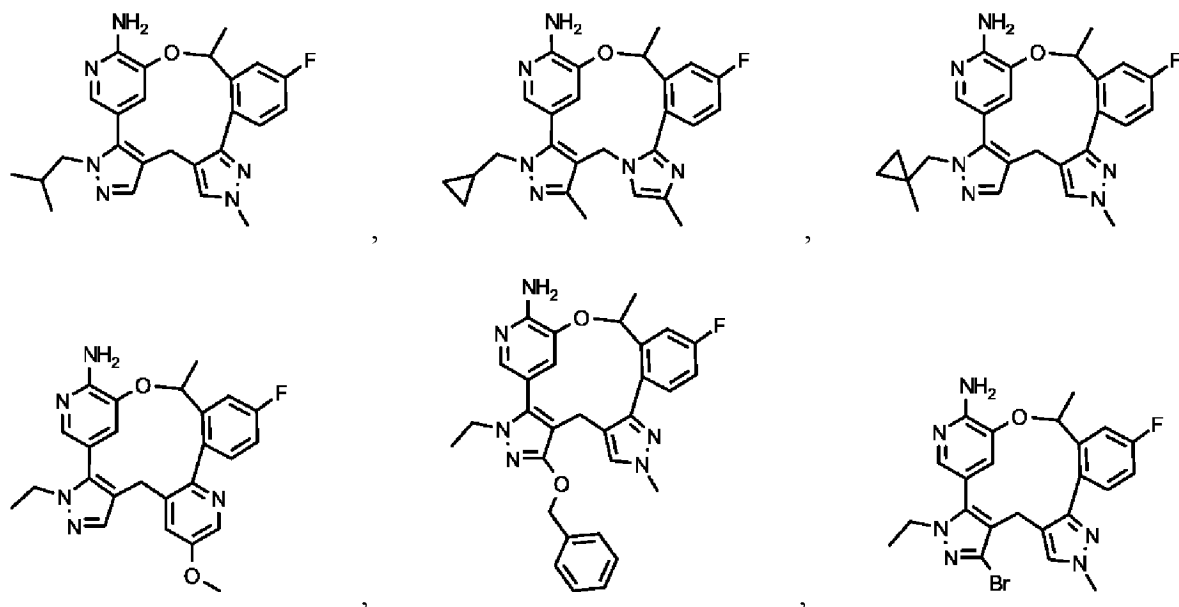
В определенных вариантах осуществления соединение выбрано из группы, состоящей из:

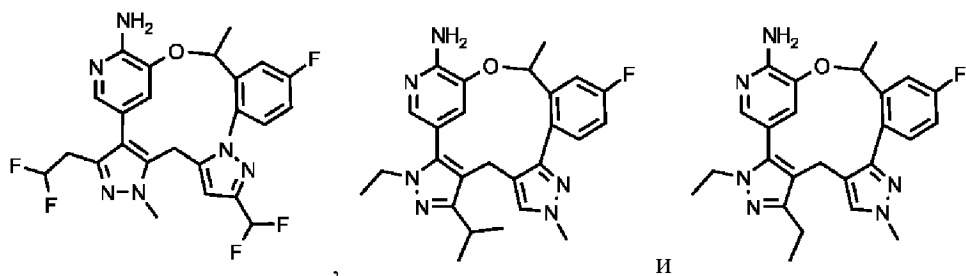


В определенных вариантах осуществления соединение выбрано из группы, состоящей из:



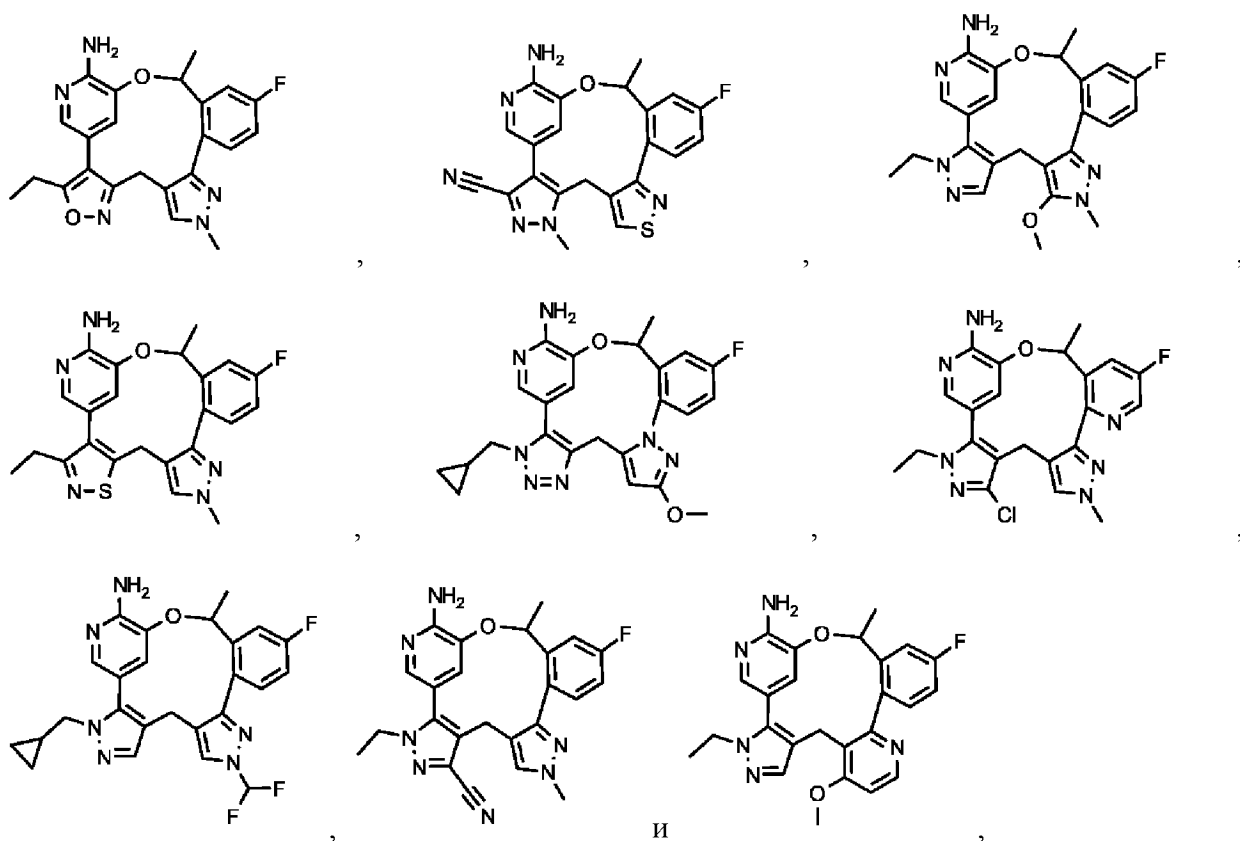
В определенных вариантах осуществления соединение выбрано из группы, состоящей из:





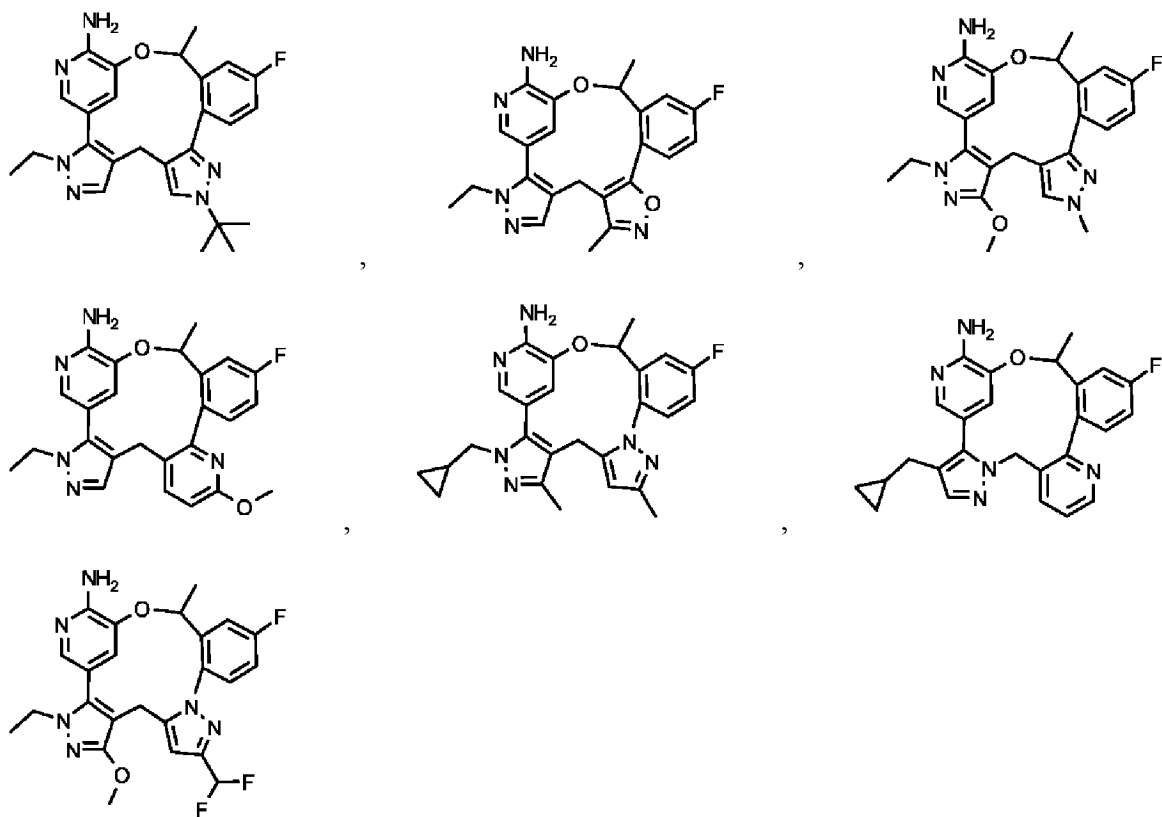
или их энантиомера, смеси энантиомеров или таутомера, или их фармацевтически приемлемой соли.

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



или их энантиомера, смеси энантиомеров или таутомера, или их фармацевтически приемлемой соли.

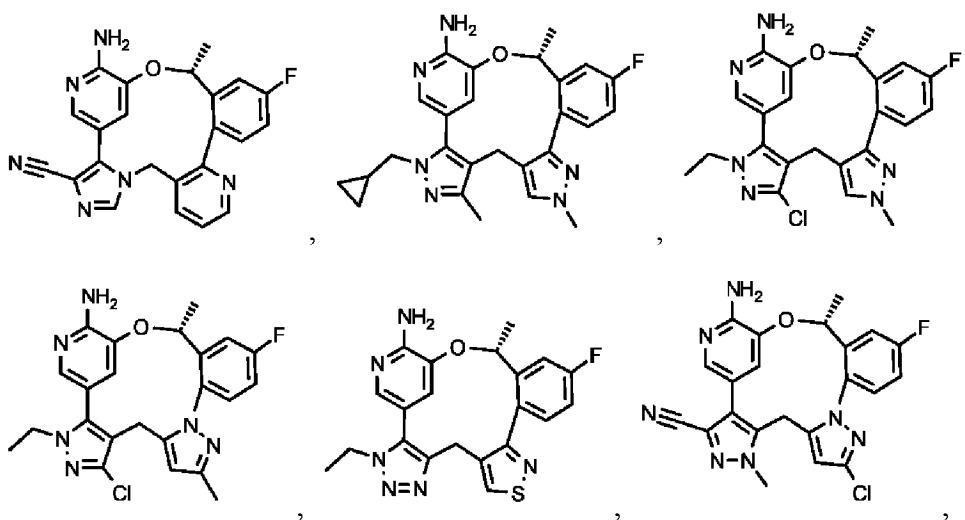
В определенных вариантах осуществления соединение выбрано из группы, состоящей из:

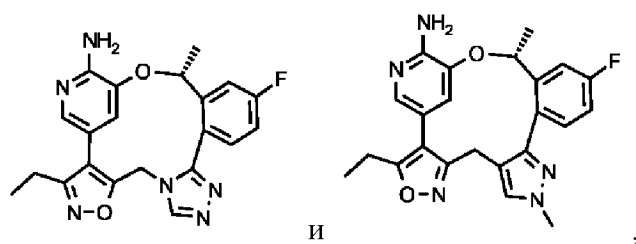


И

или их энантиомера, смеси энантиомеров или таутомера, или их фармацевтически приемлемой соли.

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

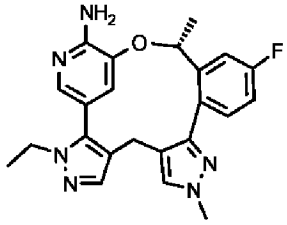
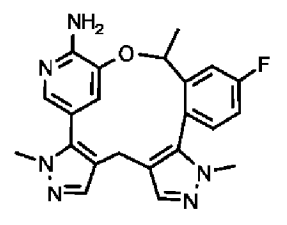
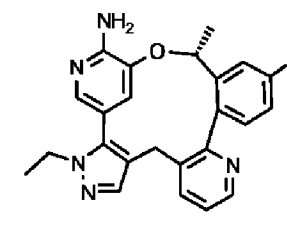
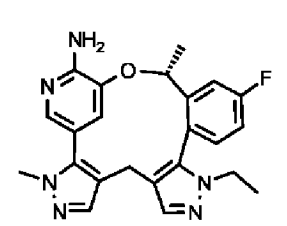
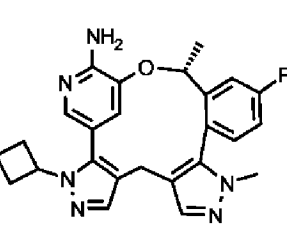
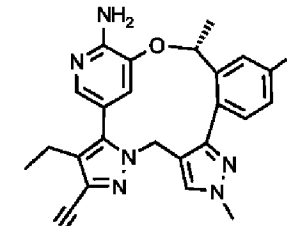
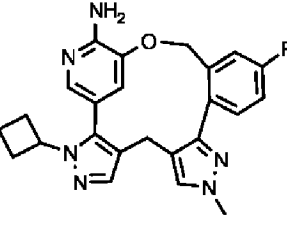
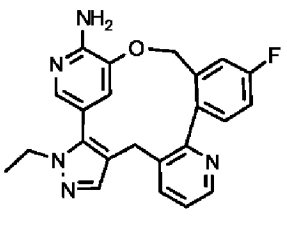
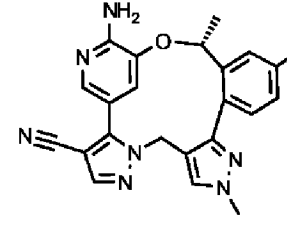


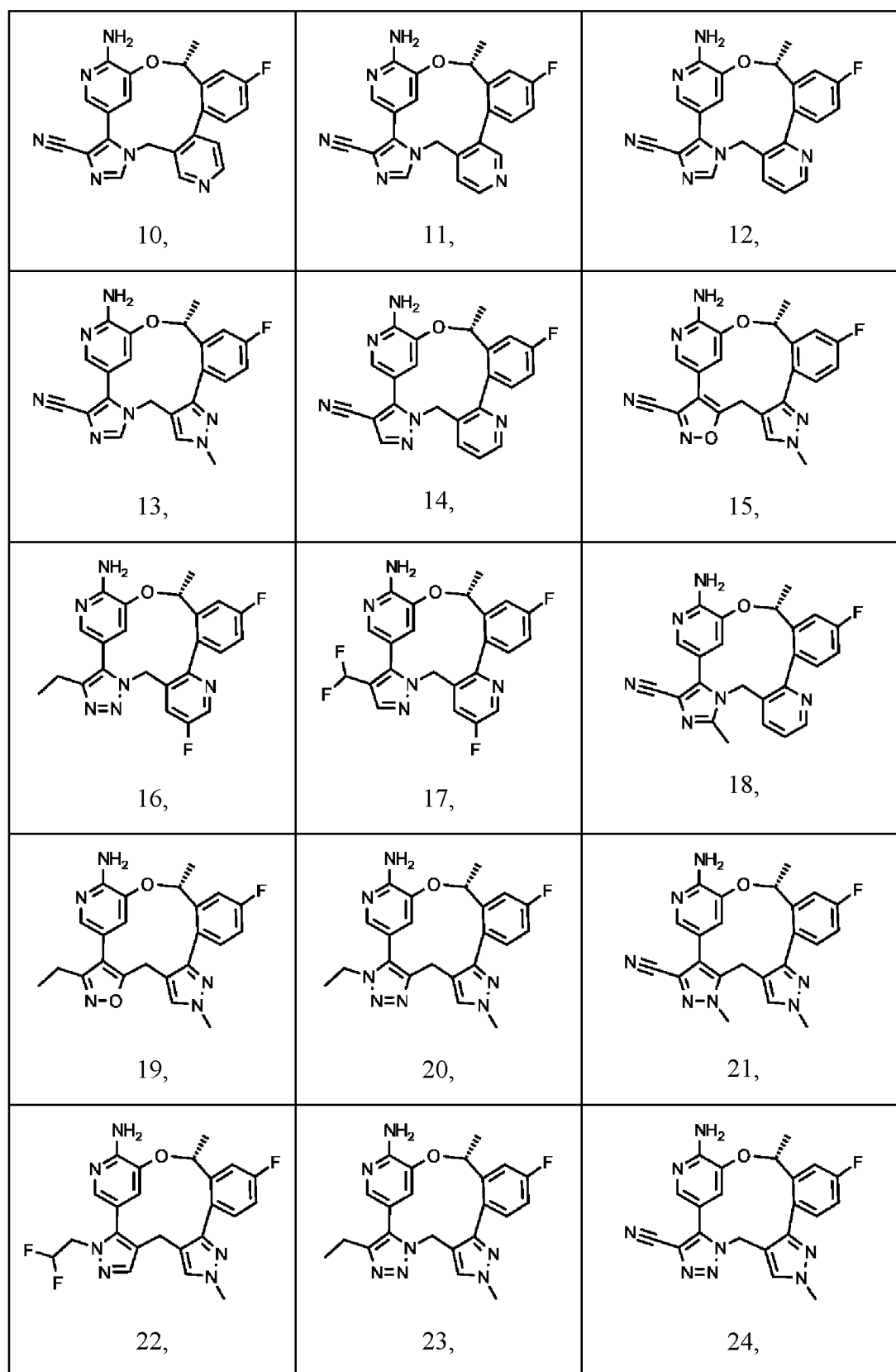


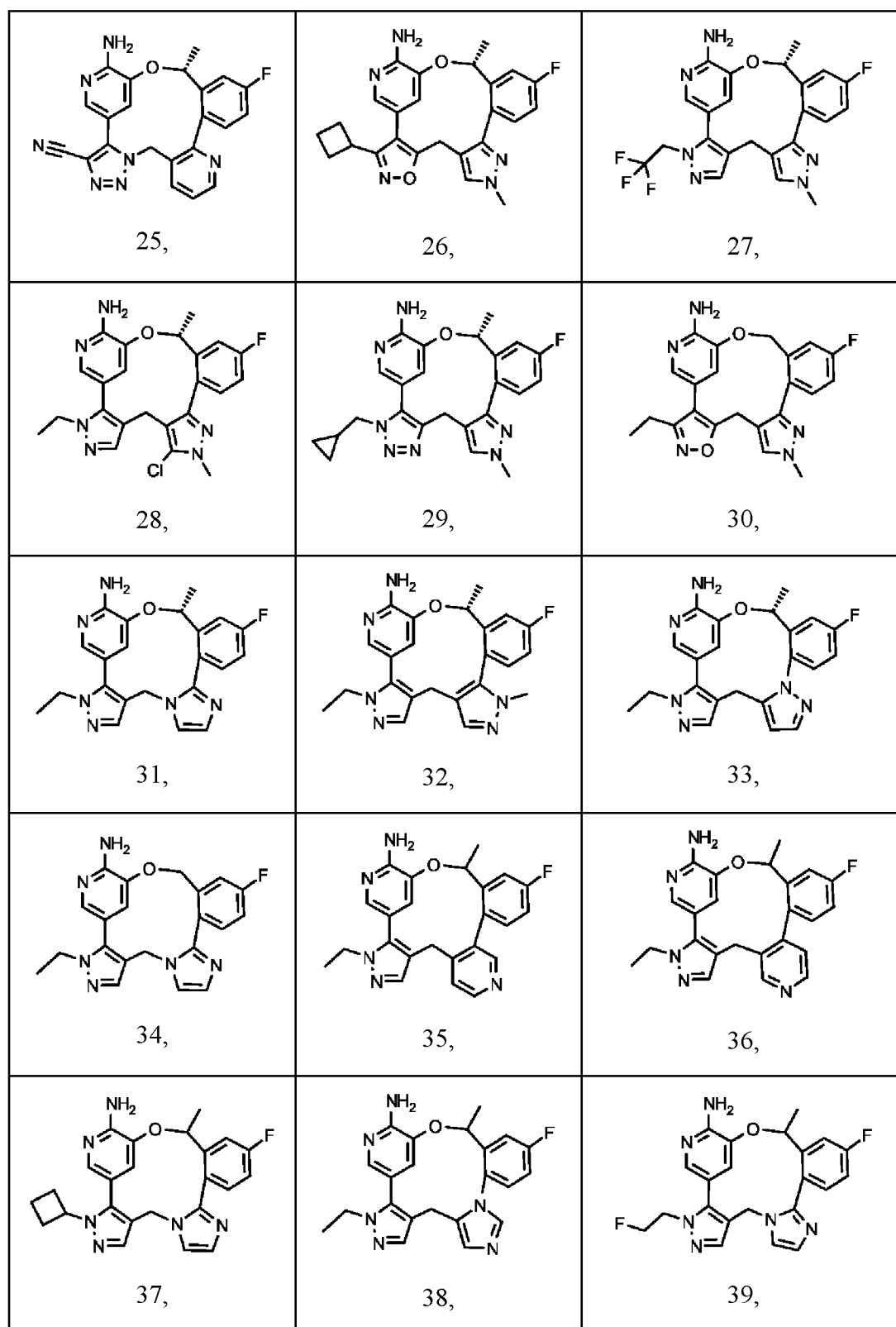
или их фармацевтически приемлемой соли.

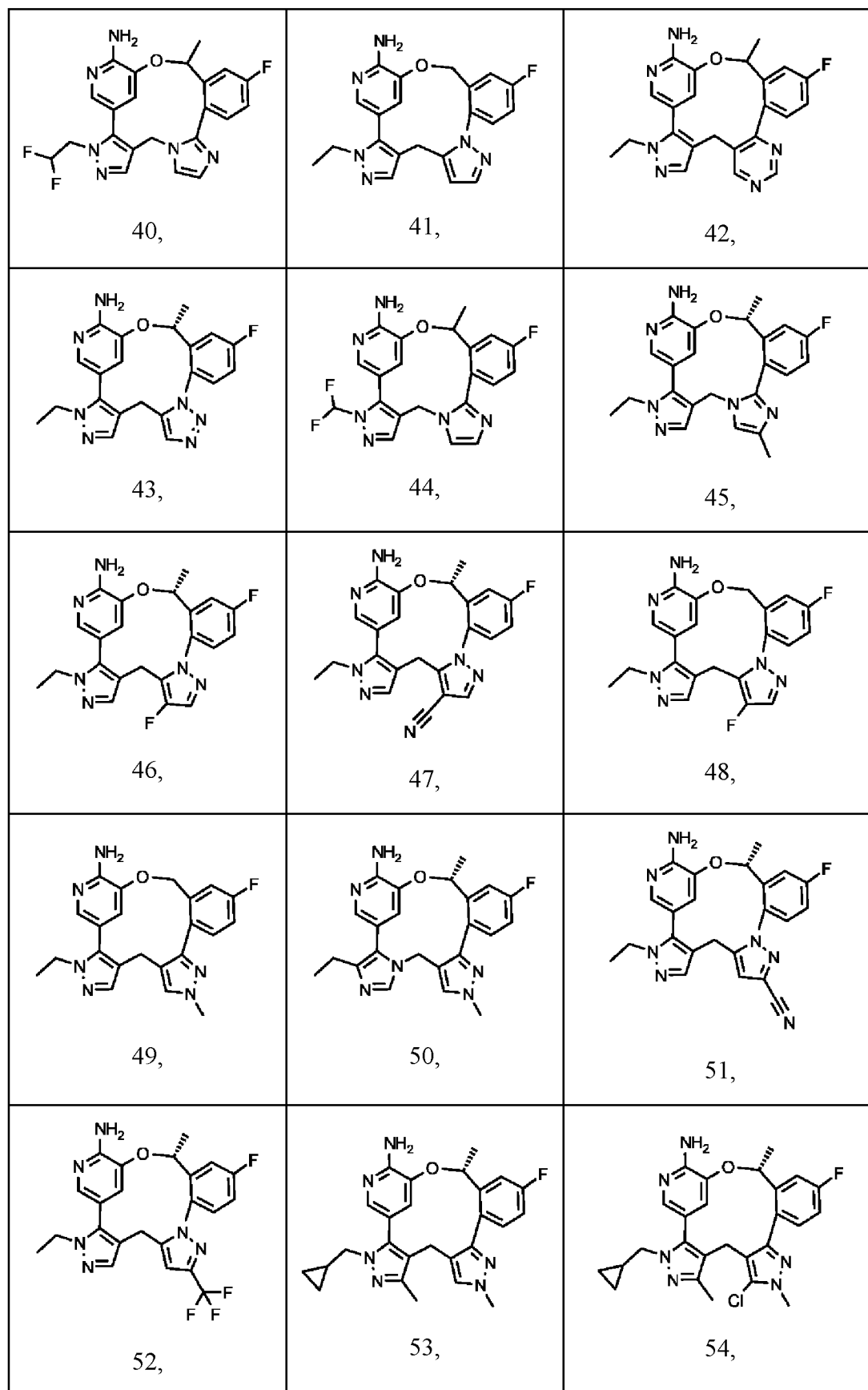
В одном варианте осуществления в данном документе предложено соединение из таблицы 1:

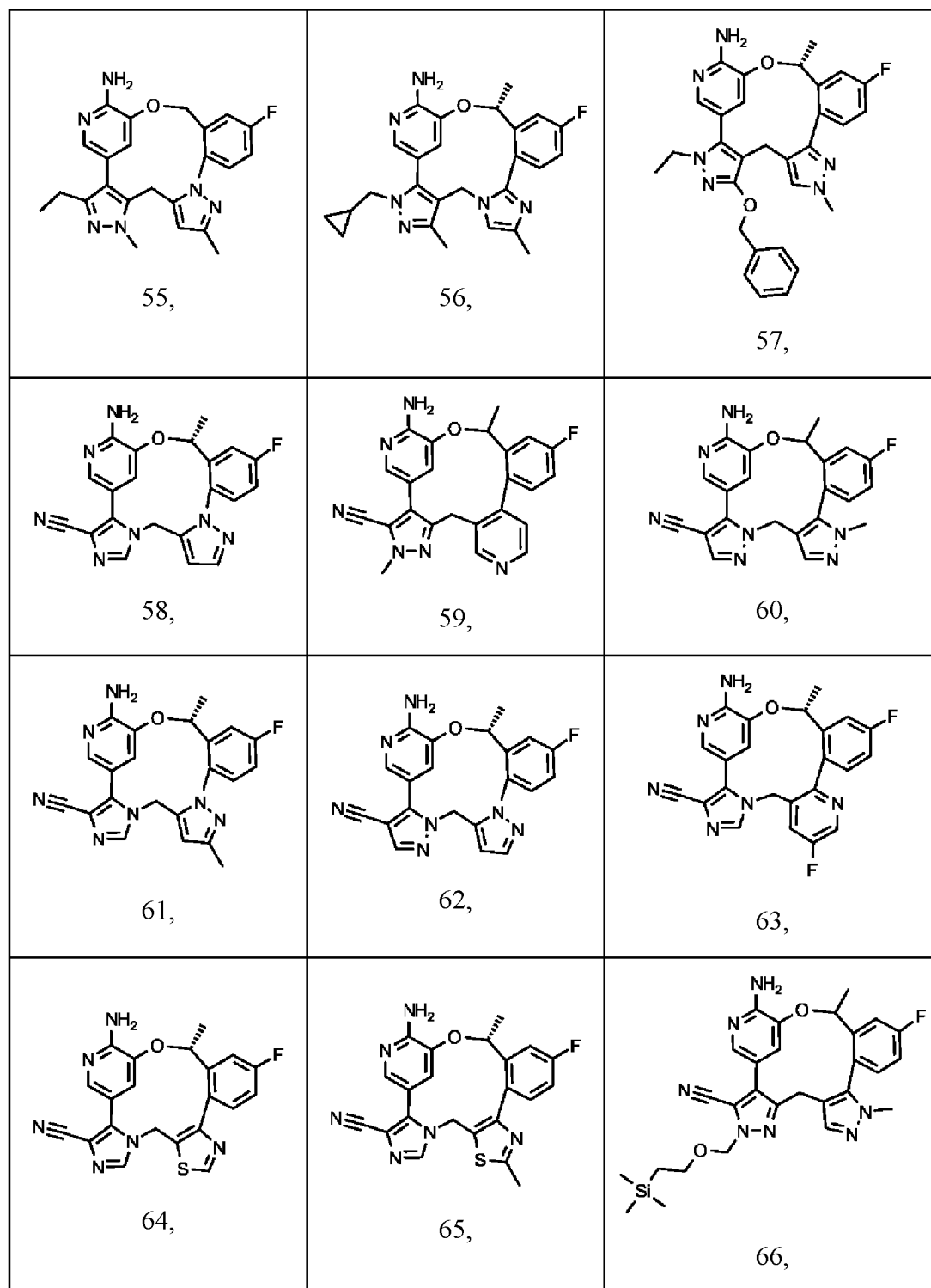
Таблица 1.

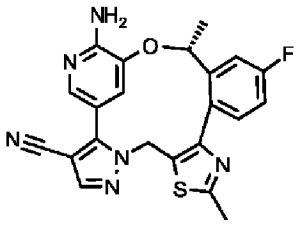
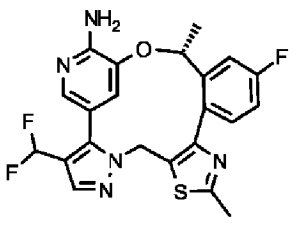
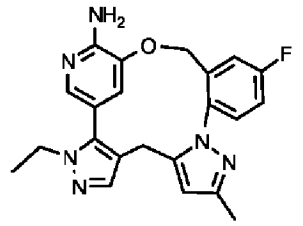
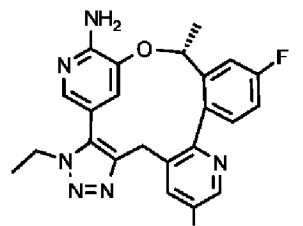
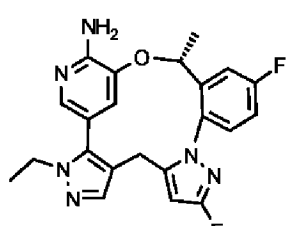
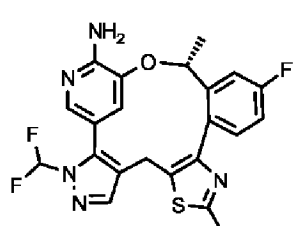
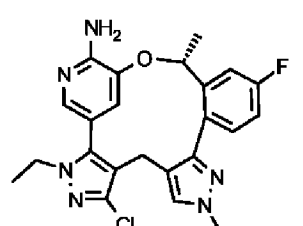
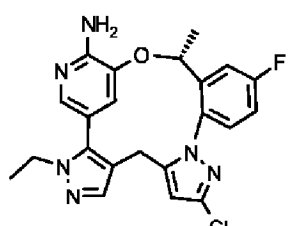
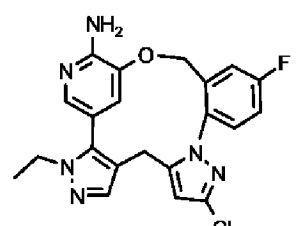
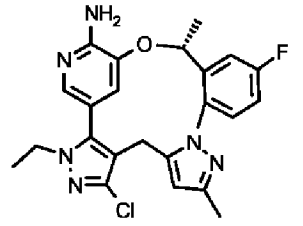
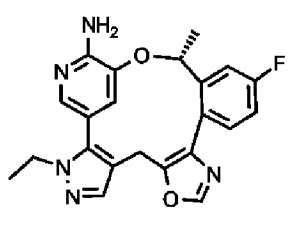
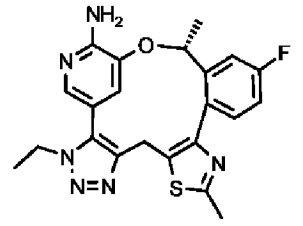
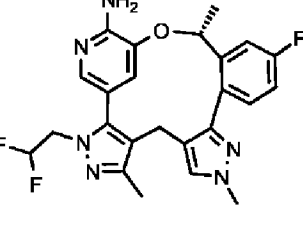
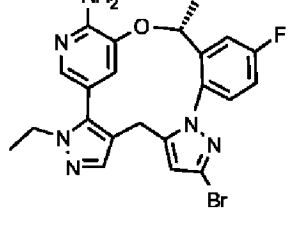
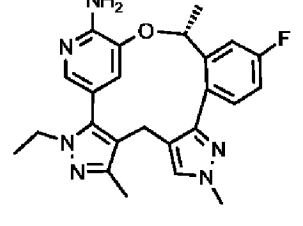
 1,	 2,	 3,
 4,	 5,	 6,
 7,	 8,	 9,

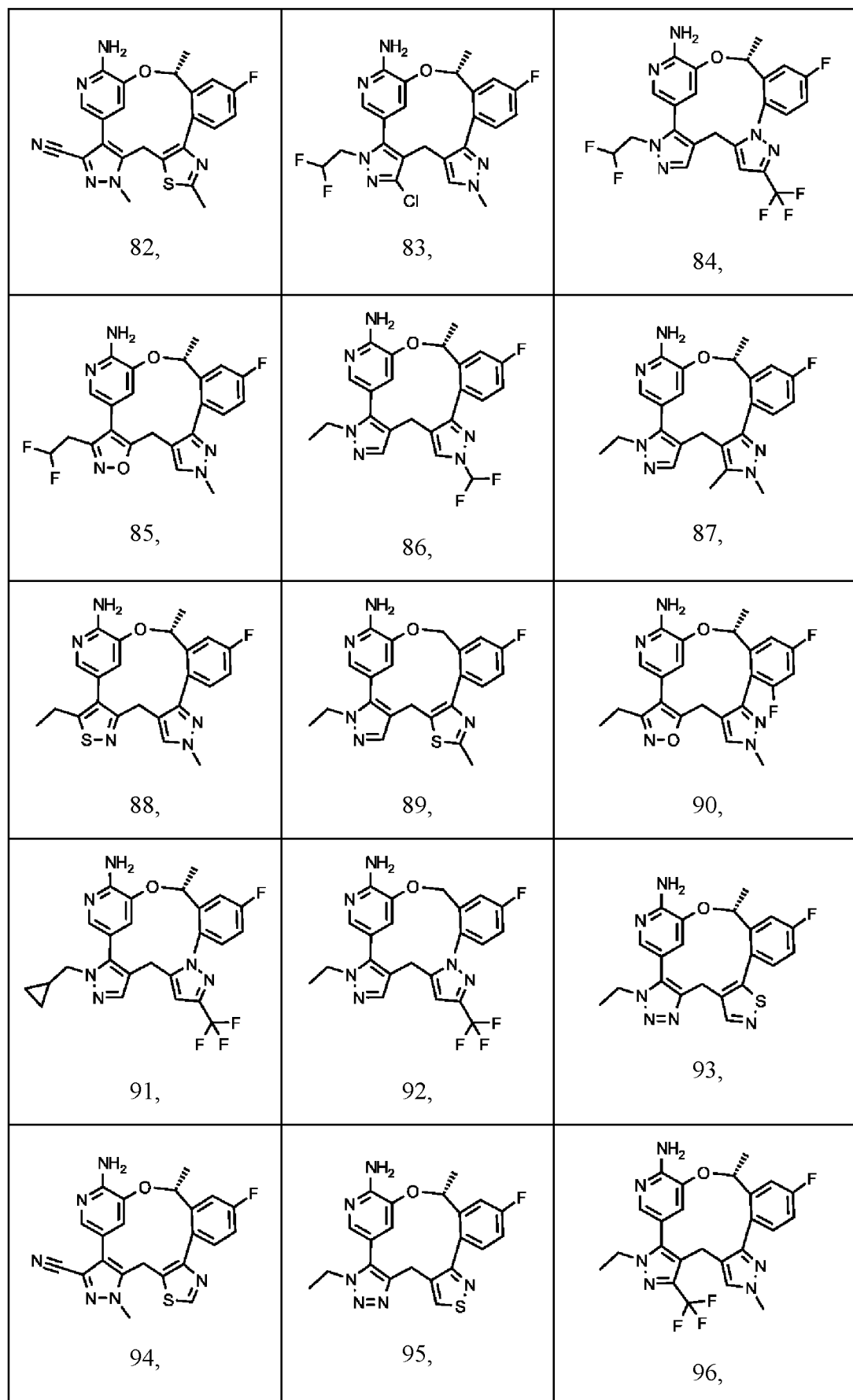


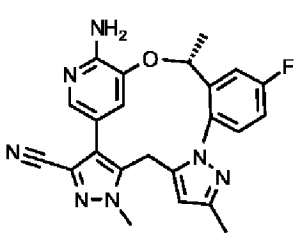
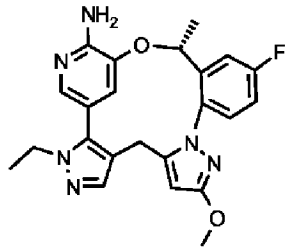
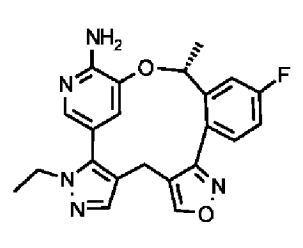
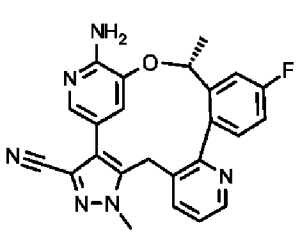
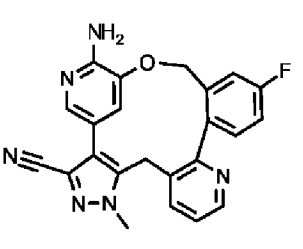
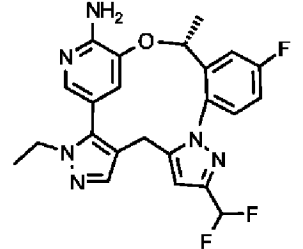
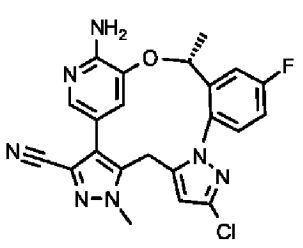
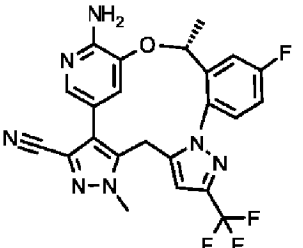
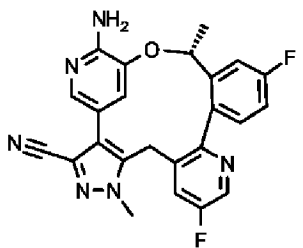
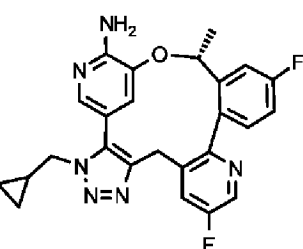
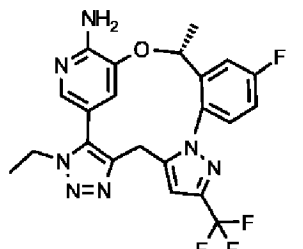
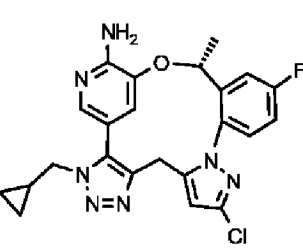
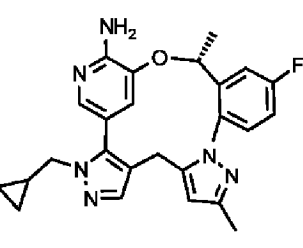
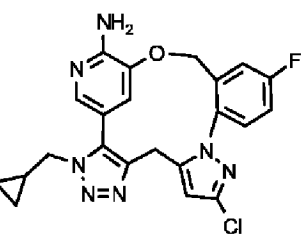
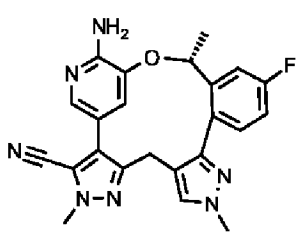


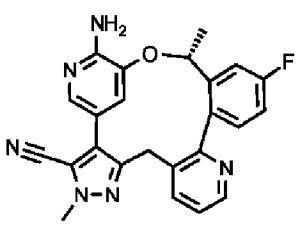
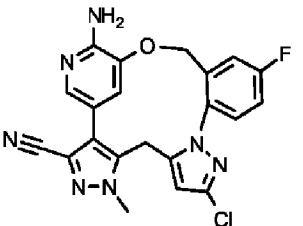
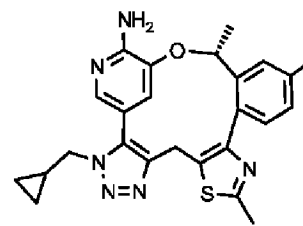
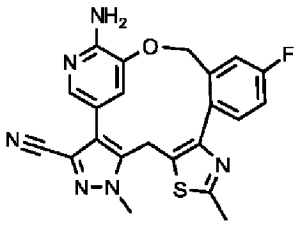
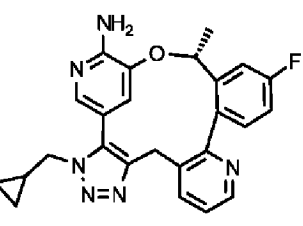
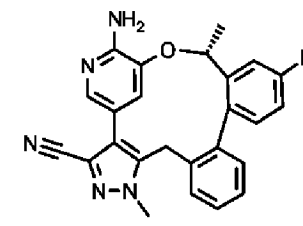
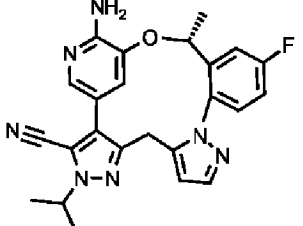
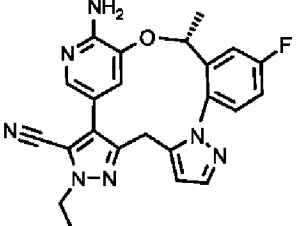
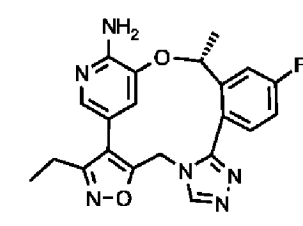
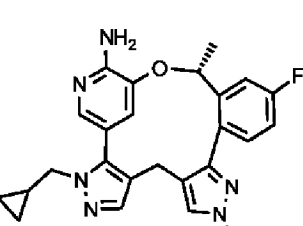
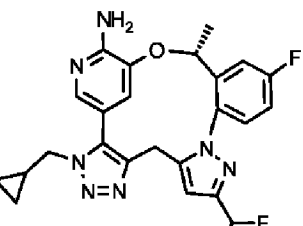
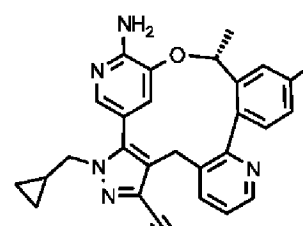
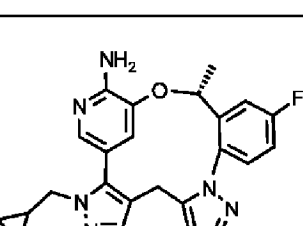
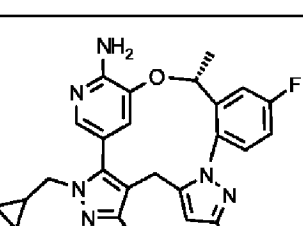
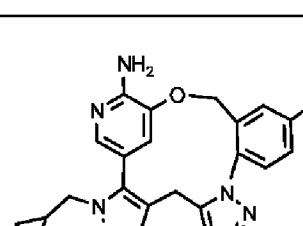


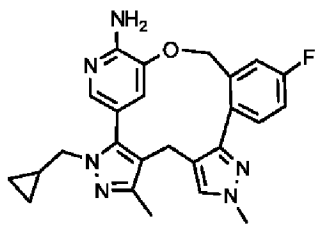
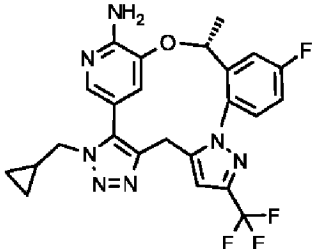
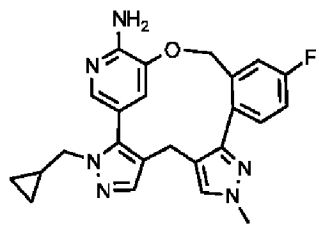
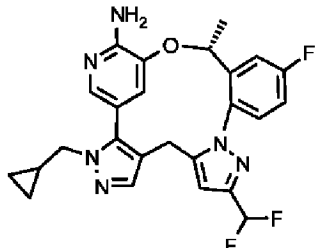
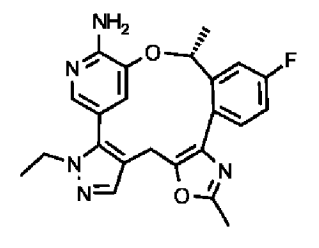
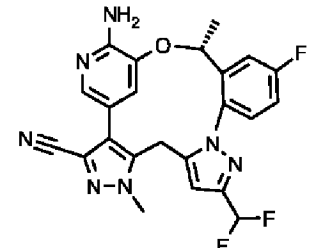
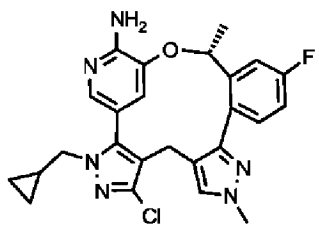
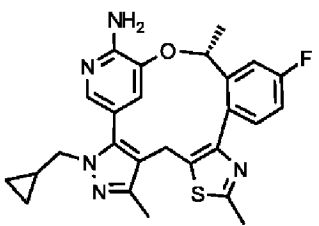
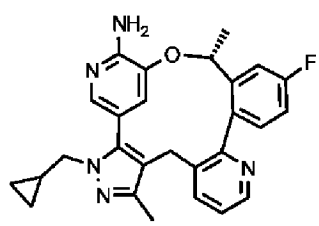
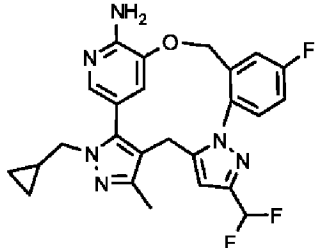
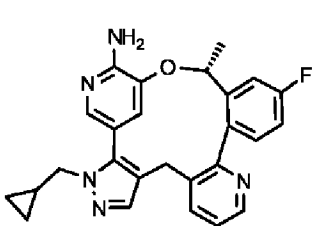
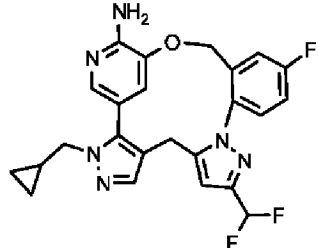
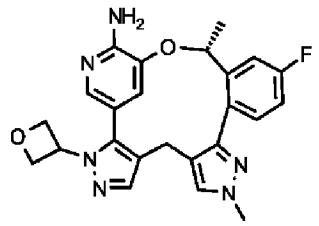
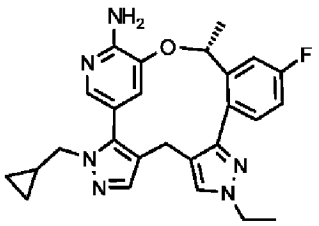
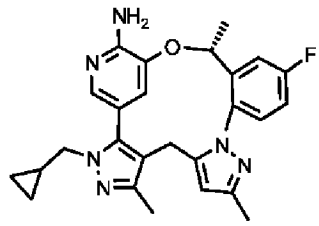


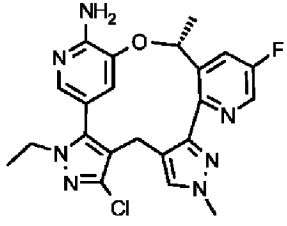
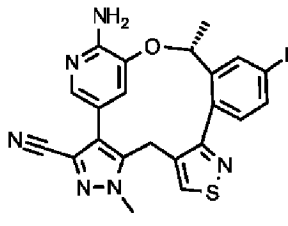
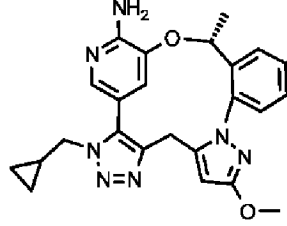
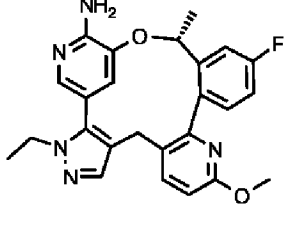
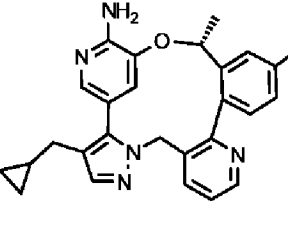
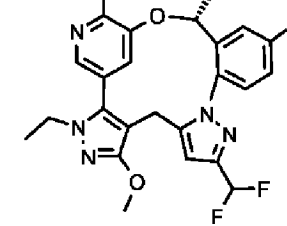
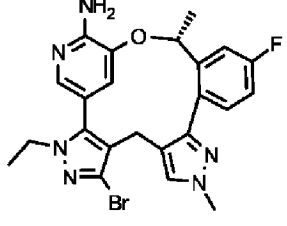
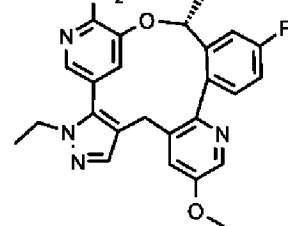
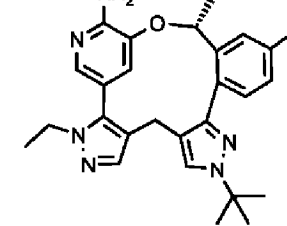
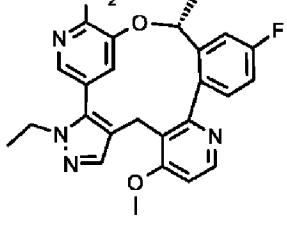
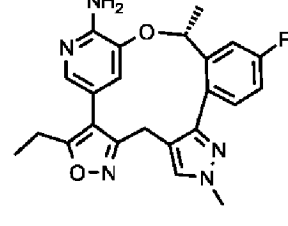
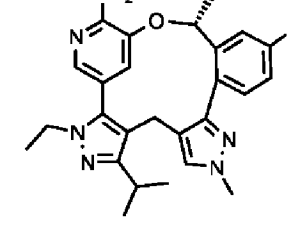
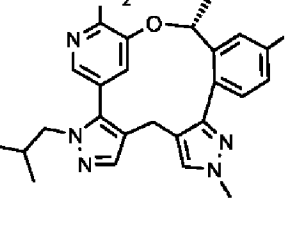
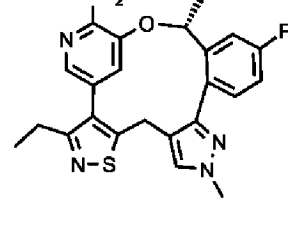
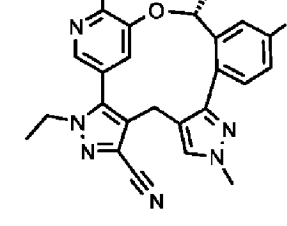
 67,	 68,	 69,
 70,	 71,	 72,
 73,	 74,	 75,
 76,	 77,	 78,
 79,	 80,	 81,

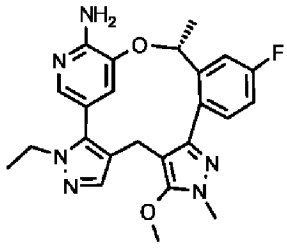
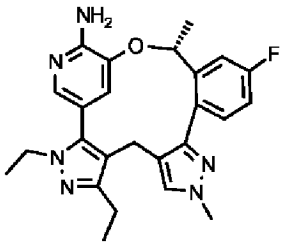
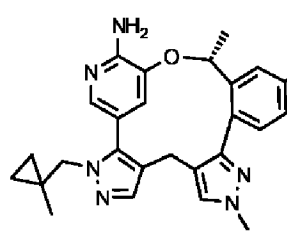
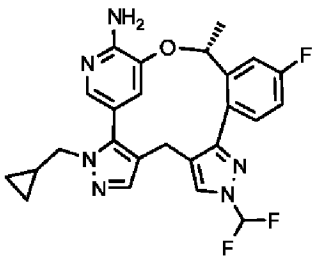
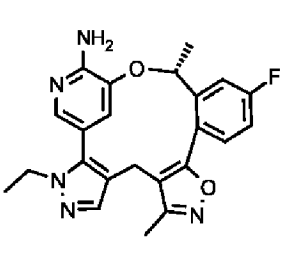
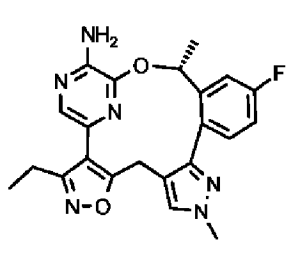
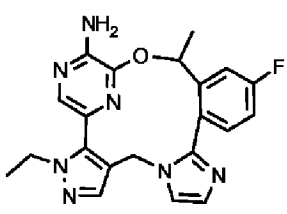
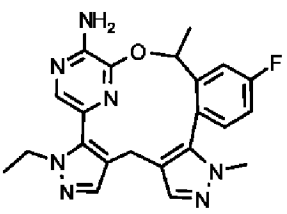
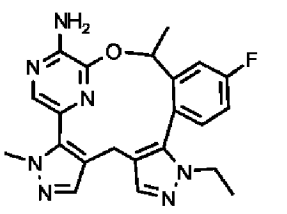
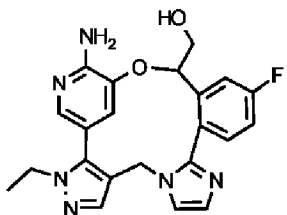
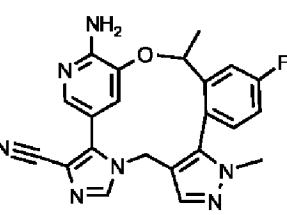
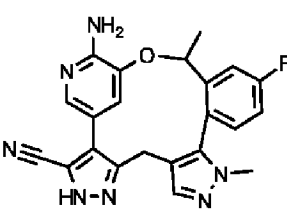
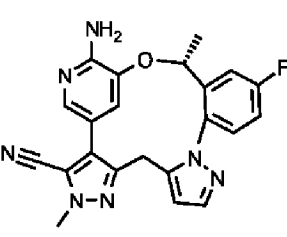
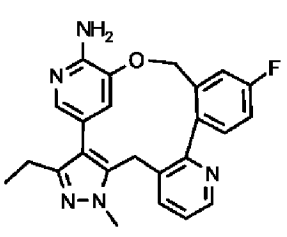
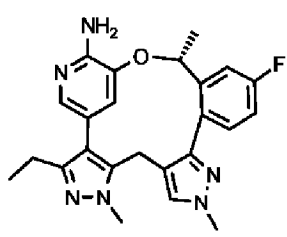


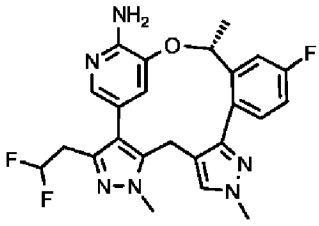
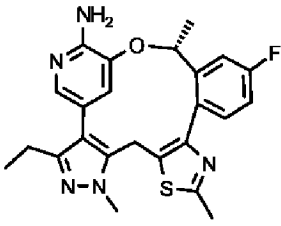
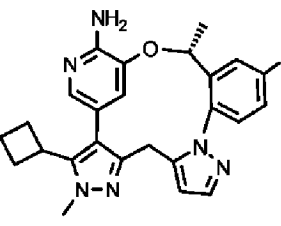
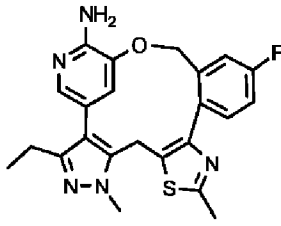
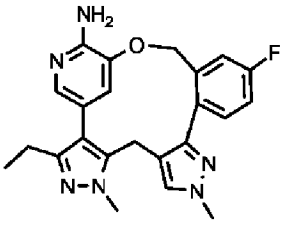
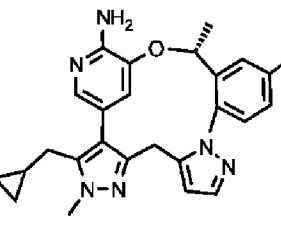
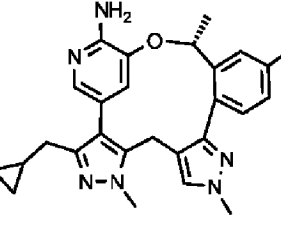
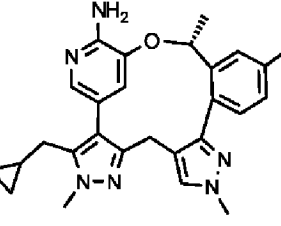
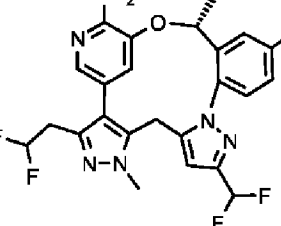
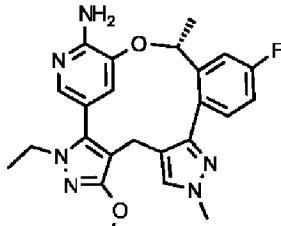
 97,	 98,	 99,
 100,	 101,	 102,
 103,	 104,	 105,
 106,	 107,	 108,
 109,	 110,	 111,

 112,	 113,	 114,
 115,	 116,	 117,
 118,	 119,	 120,
 121,	 122,	 123,
 124,	 125,	 126,

 127,	 128,	 129,
 130,	 131,	 132,
 133,	 134,	 135,
 136,	 137,	 138,
 139,	 140,	 141,

 142,	 143,	 144,
 145,	 146,	 147,
 148,	 149,	 150,
 151,	 152,	 153,
 154,	 155,	 156,

 157,	 158,	 159,
 160,	 161,	 162,
 163,	 164,	 165,
 166,	 167,	 168,
 169,	 170,	 171,

 172,	 173,	 174,
 175,	 176,	 177,
 178,	 179,	 180,
 181,		

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 этанолamina, 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 диметилформамида.

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 С-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 С-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 энтрактиниб. 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 соединение 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 мышинных 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, бригаиниб 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

IC₅₀ 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 IC₅₀. В одном варианте осуществления селективность ALK по сравнению с ROS1 измеряют по отношению значения IC₅₀ против ROS1 и значения IC₅₀ 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 IC₅₀. В одном варианте осуществления селективность ALK по сравнению с TRK измеряют по отношению значения IC₅₀ против TRK и значения IC₅₀ 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 IC₅₀. В одном варианте осуществления селективность ROS1 и ALK по сравнению с TRK измеряют по отношению значения IC₅₀ против TRK и значения IC₅₀ 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, шпиццидную 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 шпиццидную 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*, *TMPI*, *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 (МЧН) 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 сложно 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, HLAA, KIAA1598, MYO5A, PPFIBP1, PWWP2A, FN1, YWHAЕ, 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

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 OncomineTM 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 IC_{50} соединения в отношении ингибирования мутантной или немутантной формы ROS1 или ALK составляет не более одной пятой от IC_{50} 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 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, шпиццидную 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, шпиццидную 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

варианте осуществления рак представляет собой рецидивный или рефрактерный ROS1+ папиллярный рак щитовидной железы. В одном варианте осуществления рак представляет собой рецидивный или рефрактерный ALK+ папиллярный рак щитовидной железы. В 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

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

В одном варианте осуществления субъект ранее не проходил лечение. В одном варианте осуществления субъект ранее не проходил терапию ингибитором тирозинкиназы (TKI). 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 (TKI). В одном варианте осуществления предыдущая терапия включает одно или более из кризотиниба, церитиниба, алектиниба, бригаиниба, лорлатиниба, энтректиниба, репотрентиниба, кабозантиниба, форотиниба, талетрентиниба, 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 TKI.

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

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

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 TKI.

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 TKI представляет собой кризотиниб. В одном варианте осуществления TKI 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-карбоксифениламино]-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, аминоксифенил, амсакрин, анастрозол, АРСР, аспарагиназа, AZD5363, вакцина против бациллы Кальметта — Герена (БЦЖ), бикалутамид, блеомицин, бортезомиб, -метилен-ADP (АОРСР), бусерелин, бусульфид, кабазитаксел, кабозантиниб, кампотецин, капецитабин, карбоплатин, карфилзомиб, кармустин, церитиниб, хлорамбуцил, хлорохин, цисплатин, кладибин, клодронат, кобиметиниб, колхицин, кризотиниб, циклофосфамид, ципротерон, цитарабин, дакарбазин, дактиномицин, даунорубицин, деметоксивиридин, дексаметазон, дихлорацетат, диенестрол, диэтилстилбестрол, доцетаксел, доксорубицин, эпирубицин, эрибулин, эрлотиниб, эстрадиол, эстрамустин, этопозид, эверолимус, экземестан, филграстин, 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-2206, мутамицин, N-(4-

сульфамоилфенилкарбамотиоил)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, ролофилин, 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 вориноостат (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 вориноостат (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-карбоксифениламино]-9,10-диоксо-9,10-дигидроантрацен-2-сульфонат, 1-амино-4-[2-антрацениламино]-9,10-диоксо-9,10-дигидроантрацен-2-сульфонат, АРСР, -метилен-ADP (АОРСР), капецитабин, кладрибин, цитарабин, флударабин, доксорубицин, гемцитабин, N-(4-сульфамоилфенилкарбамотиоил)пиваламид, NF279, NF449, PPADS, кверцетин, реактив синий 2, ролофилин 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
АС (молочная железа)	доксорубицин, циклофосфамид
АС (саркома)	доксорубицин, цисплатин
АС (нейробластома)	циклофосфамид, доксорубицин
ACE	циклофосфамид, доксорубицин, этопозид
АСе	циклофосфамид, доксорубицин
БА	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
CABO	цисплатин, метотрексат, блеомицин, винкристин
CAF	циклофосфамид, доксорубицин, фторурацил
CAL-G	циклофосфамид, даунорубицин, винкристин, преднизон, аспарагиназа
CAMP	циклофосфамид, доксорубицин, метотрексат, прокарбазин
CAP	циклофосфамид, доксорубицин, цисплатин
CAV	циклофосфамид, доксорубицин, винкристин
CAVE ADD	CAV и этопозид
CA-VP16	циклофосфамид, доксорубицин, этопозид
CC	циклофосфамид, карбоплатин
CDDP/VP-16	цисплатин, этопозид

Название	Терапевтические агенты
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
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

Название	Терапевтические агенты
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
FAC	фторурацил, доксорубицин, циклофосфамид
FAM	фторурацил, доксорубицин, митомицин
FAMTX	метотрексат, лейковорин, доксорубицин
FAP	фторурацил, доксорубицин, цисплатин
F-CL	фторурацил, лейковорин
FEC	фторурацил, циклофосфамид, эпирубицин

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

Название	Терапевтические агенты
	доксорубицин, блеомицин, винбластин
МР (множественная миелома)	мелфалан, преднизон
МР (рак предстательной железы)	митоксантрон, преднизон
MTX/6-МО	метотрексат, меркаптопурин
MTX/6-МР/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
PA-CI	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,

Название	Терапевтические агенты
	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
VACdr	винкристин, циклофосфамид, доксорубицин, дактиномицин, винкристин
VAD	винкристин, доксорубицин, дексаметазон
VATH	винбластин, доксорубицин, тиотепа, флуоксиместерон
VBAP	винкристин, кармустин, доксорубицин, преднизон
VBCMP	винкристин, кармустин, мелфалан, циклофосфамид, 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

Название	Терапевтические агенты
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, адекватумумаб, афутузумаб, алемтузумаб, анатумомаб мафенатокс, аполизумаб, блинатумомаб, BMS-936559, катумаксомаб, дурвалумаб, эпакадостат, эпрутузумаб, индоксимод, инотузумаб озогамидин, 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 TKI. 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 TKI представляет собой кризотиниб. В одном варианте осуществления TKI представляет собой энтректиниб. В одном варианте осуществления TKI представляет собой алектиниб. В одном варианте осуществления TKI 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 соединения по изобретению можно вводить совместно с лучевой терапией. В определенных вариантах осуществления соединения 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 соединения 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 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 апиногенным, или по существу апиногенным. 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, на кожном 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 самомикроэмульгирующуюся 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 приемлемый материал, композицию или носитель, такие как жидкий или твердый наполнитель, разбавитель, эксципиент, растворитель или инкапсулирующий материал. Каждый носитель должен быть «приемлемым» в том смысле, что он совместим с другими ингредиентами препарата и не вреден для субъекта. 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 натрийкарбоксиметилцеллюлоза, этилцеллюлоза и ацетат целлюлозы; (4) порошкообразный трагакант; (5) солод; (6) желатин; (7) тальк; (8) эксципиенты, такие как масло какао и воск для суппозиторий; (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 раствор; (18) раствор Рингера; (19) этиловый спирт; (20) фосфатно-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 pessaria, крема или пены); парентерально (включая внутримышечно, внутривенно, подкожно или интратекально, как,

например, стерильный раствор или суспензию); интраназально; внутривенно; 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 боллуса, электуария или пасты.

Для приготовления твердых лекарственных форм для перорального введения (капсул (в том числе вскрываемых капсул и желатиновых капсул), 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 любое из следующего: (1) наполнители или модификаторы, такие как крахмалы, лактоза, сахароза, глюкоза, маннит и/или кремниевая кислота; (2) связующие вещества, такие как, например, карбоксиметилцеллюлоза, альгинаты, желатин, поливинилпирролидон, сахароза и/или аравийская камедь; (3) увлажнители, такие как глицерин; (4) разрыхлители, такие как агар-агар, карбонат кальция, картофельный или маниоковый крахмал, альгиновая кислота, некоторые силикаты и карбонат натрия; (5) замедлители растворения, такие как парафин; (6) ускорители всасывания, такие как соединения четвертичного аммония; (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, необязательно могут иметь насечки или быть приготовлены с покрытиями и оболочками, такими как кишечнорастворимые покрытия и другие покрытия, известными в области техники создания фармацевтических препаратов. Они также могут быть составлены таким образом, чтобы обеспечивать медленное или контролируемое высвобождение содержащегося в них активного ингредиента, с использованием, например, гидроксипропилметилцеллюлозы в различных пропорциях для обеспечения необходимого профиля 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 высвобождать 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, метгидроксид 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 pessaries, 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 сочетании 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 адъюванты, 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(ортоэфиры) 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. Способы определения эффективности и дозировок 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 определенных 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, диэтанолamina, диэтиламина, 2-(диэтиламино)этанола, этаноламина, этилендиамина, N-метилглюкамина, гидрабамина, 1H-имидазола, лития, L-лизина, магния, 4-(2-гидроксиэтил)морфолина, пиперазина, калия, 1-(2-гидроксиэтил)пирролидина, натрия, триэтанолamina, 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 кислотно-аддитивные соли также могут существовать в виде различных сольватов, например, с водой, метанолом, этанолом, диметилформамидом 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, фумарат, 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 °C до около 150 °C.

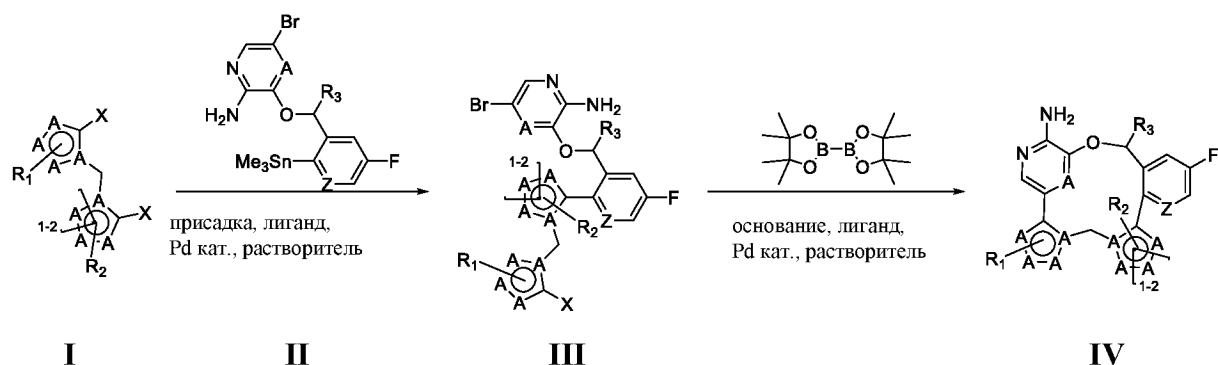
Сокращения	Определение
Растворители	
ЭА, EtOAc	этилацетат
ПЭ, петр. эфир	петролейный эфир
ТГФ	тетрагидрофуран
ДХМ	дихлорметан
ДМФ	N,N-диметилформамид
ДМА	N,N-диметилацетамид
NMP	N-метил-2-пирролидон
ДМСО	диметилсульфоксид
ИПС	изопропиловый спирт
ДМЭ	диметоксиэтан
MeCN, АЦН	ацетонитрил
ДХЭ	дихлорэтан
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	диизопропиламид лития
NBS	N-бромсукцинимид

Сокращения	Определение
NIS	N-йодсукцинимид
NCS	N-хлорсукцинимид
ПДМ	перйодинан Десса — Мартина
ДЭА	диэтиламин
ДМФ-ДМА	1,1-диметокси-N,N-диметилметанамина
ТМП	2,2,6,6-тетраметилпиперидин
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)метиле́н]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пириди́ний 3-оксид гексафторфосфат
XPhos	2-дицилогексилфосфино-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-тетраазаадамантиат
PMBCl	п-метоксибензилхлорид
ГЭПЭС	4-(2-гидроксиэтил)-1-пиперазинэтансульфоновая кислота
ЭГТА	этиленгликоль-бис(2-аминоэтилэфир)-N,N,N',N'-тетрауксусная кислота

Сокращения	Определение
Другое	
ВЭЖХ	жидкостная хроматография высокого давления
Преп.	препаративный
дт	дикий тип
кт, к. т., КТ	комнатная температура
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

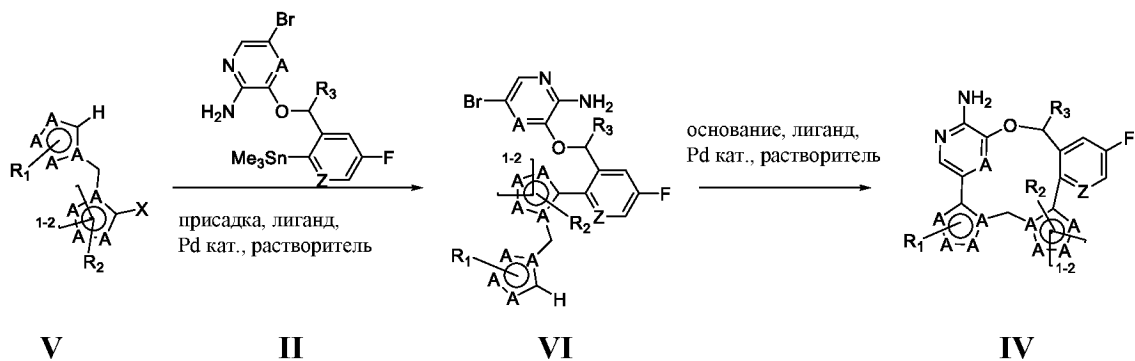
Соединения по изобретению можно получать рядом способов синтеза, как дополнительно описано и проиллюстрировано в данном документе. Специалисту в данной области техники будет понятно, что нижеприведенные общие способы синтеза являются репрезентативными и не подразумевают ограничения. Рацемические соединения 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



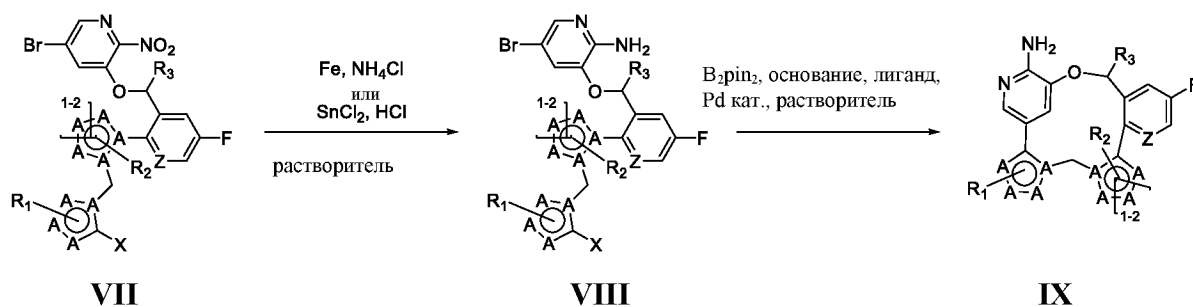
Можно проводить сочетание полигалогенида **I** со станнаном **II**, используя условия сочетания Стилле, для получения соединений типа **III**. Для облегчения этой реакции можно необязательно применять различные присадки, включая (но не ограничиваясь этим) LiCl или CuI. Внутримолекулярное закрытие кольца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

Способ В



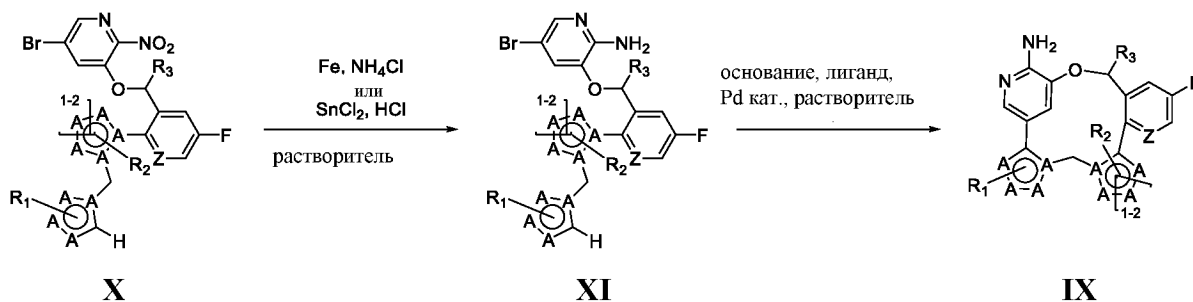
Можно проводить сочетание галогенида **V** со станнаном **II**, используя условия сочетания Стилле, для получения соединений типа **III**. Для облегчения этой реакции можно необязательно применять различные присадки, включая (но не ограничиваясь этим) LiCl или CuI. Внутримолекулярное закрытие кольца 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



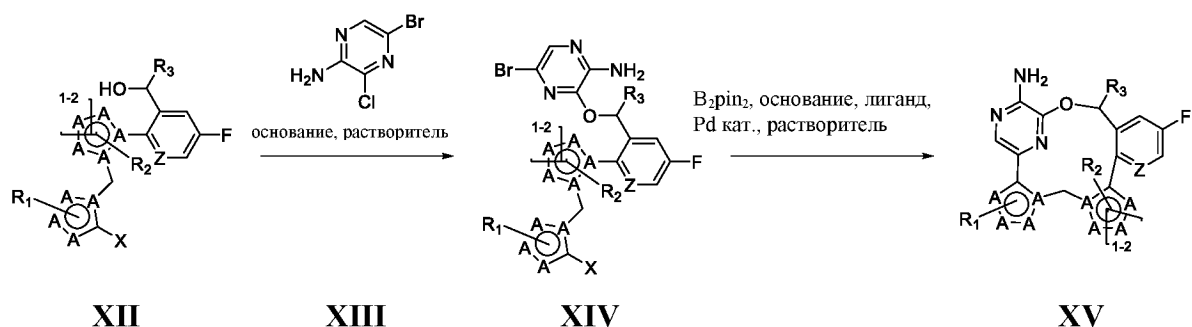
Нитропиридин **VII** можно восстанавливать, используя Fe-металлические условия, для получения аминопиридинов типа **VIII**. В случаях, когда субстрат содержит фрагмент изоксазола, выход можно повышать, используя вместо этого условия SnCl_2 . Внутримолекулярное закрытие кольца **VIII** можно осуществлять, используя условия двухэтапного одnoreакторного борилирования/перекрестного сочетания Сузуки, для получения соединений типа **IX**.

Способ D



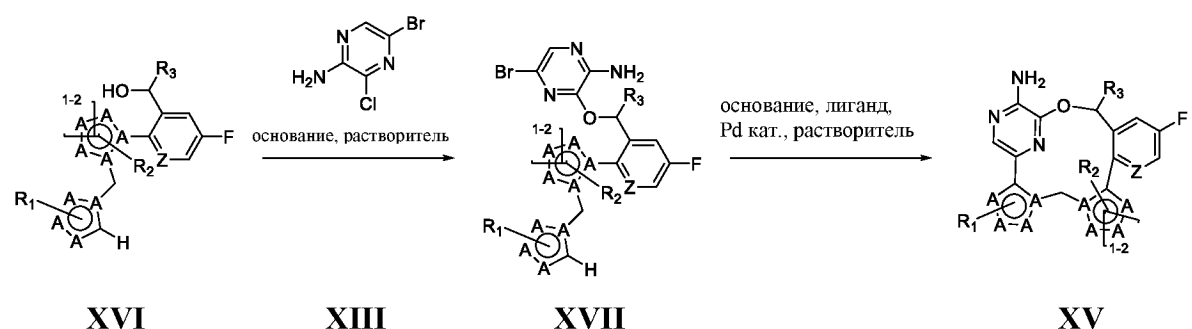
Нитропиридин **X** можно восстанавливать, используя Fe-металлические условия, для получения аминопиридинов типа **XI**. В случаях, когда субстрат содержит фрагмент изоксазола, выход можно повышать, используя вместо этого условия SnCl_2 . Внутримолекулярное закрытие кольца **XI** можно осуществлять, используя условия перекрестного сочетания со вставкой C-H, для получения соединений типа **IX**. Ацетат калия или пивалат калия являются эффективными основаниями для этапа макроциклизации.

Способ E



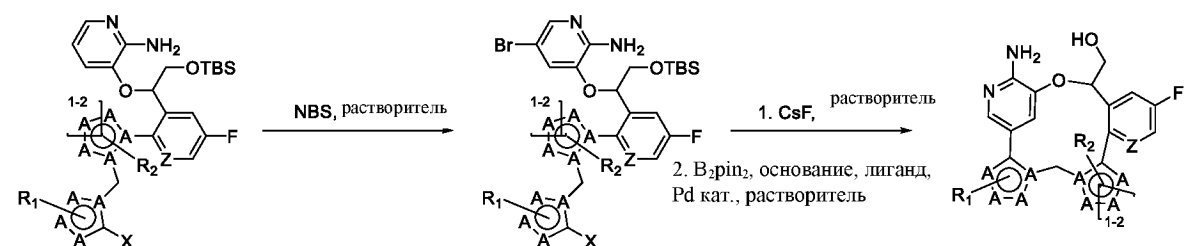
Можно проводить реакцию спирта **XII** с хлорпиразином **XIII**, используя условия сочетания S_NAr , для образования эфира **XIV**. Внутримолекулярное закрытие кольца **XIV** можно осуществлять, используя условия двухэтапного однореакторного борилирования/перекрестного сочетания Сузуки, для получения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

Способ F



Можно проводить реакцию спирта **XVI** с хлорпиразином **XIII**, используя условия сочетания S_NAr , 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



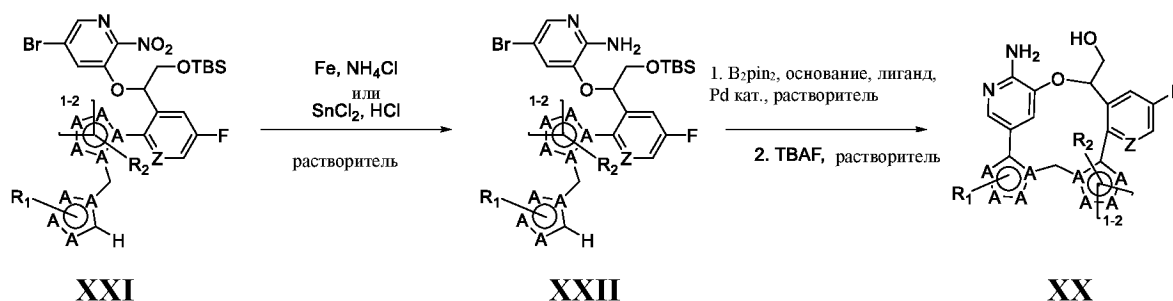
XVIII

XIX

XX

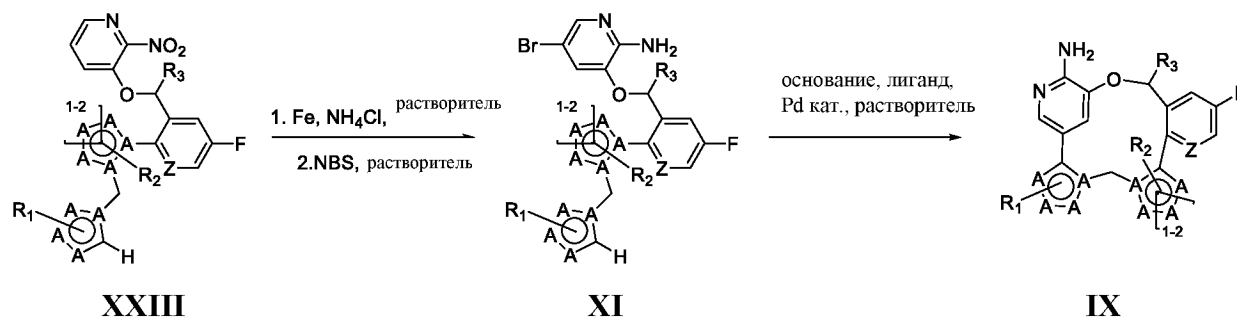
Аминопиридин **XVIII** можно бромировать подходящим бромлирующим реагентом для получения бромида **XIX**. Десилилирование **XIX** с использованием подходящего источника ионов фтора с последующим внутримолекулярным закрытием кольца с использованием условия двухэтапного одnoreакторного боририрования/перекрестного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

Способ Н



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 SnCl_2 . Внутримолекулярное закрытие кольца **XXII** с использованием условий перекрестного сочетания со вставкой C-H с последующим десилилированием ТБАФ дает соединения типа **XV**. Ацетат калия или пивалат калия являются эффективными основаниями для этапа макроциклизации.

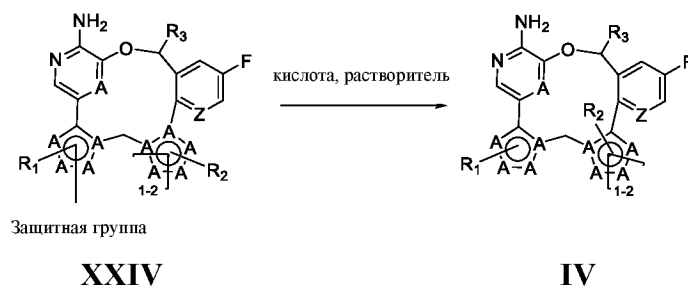
Способ I



Нитропиридин **XXIII** можно преобразовывать в соединение **XI** путем восстановления с

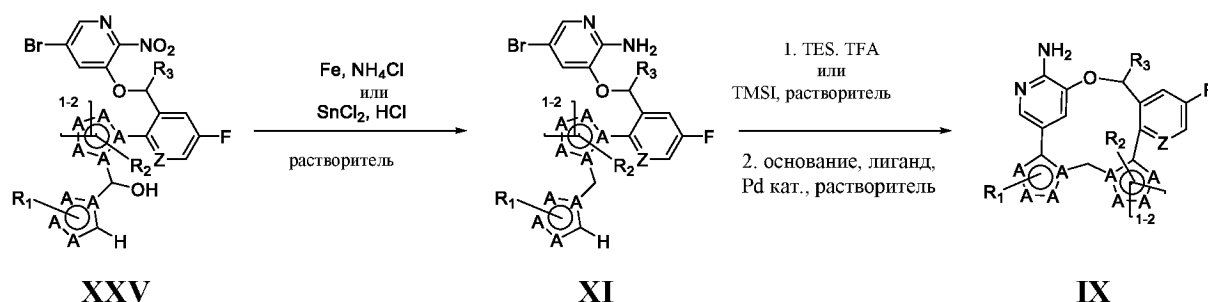
использованием Fe-металлических условий с последующим бромированием подходящим бромирующим реагентом. Внутримолекулярное закрытие кольца **XI** можно осуществлять, используя условия перекрестного сочетания со вставкой C-H, для получения соединений типа **IX**. Ацетат калия или пивалат калия являются 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.

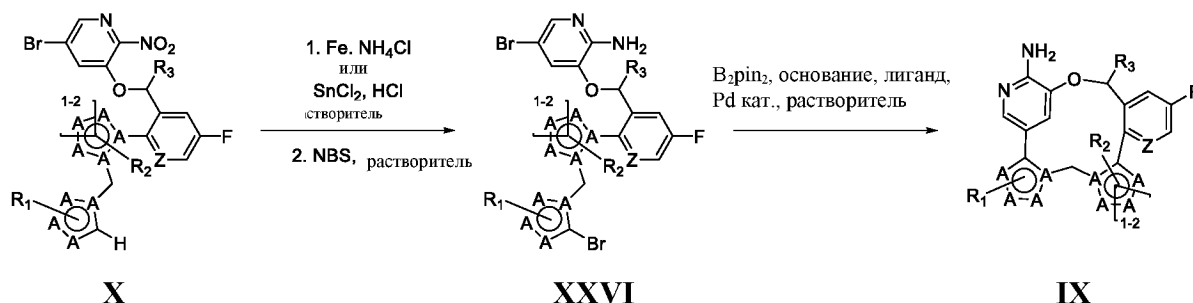
Способ K



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-H, для получения соединений типа **IX**. Ацетат калия или пивалат калия являются эффективными основаниями для этапа

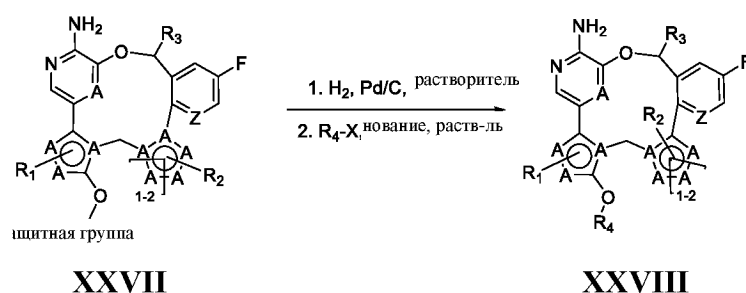
макроциклизации.

Способ L



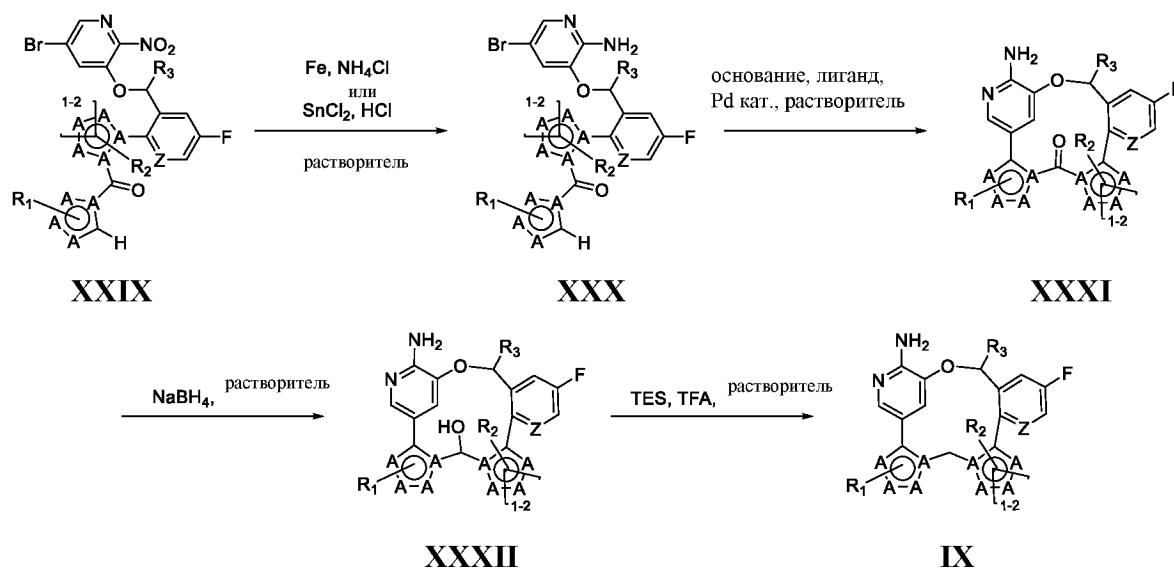
Нитропиридин **X** можно восстанавливать, используя металл железа, а затем bromировать NBS для получения аминопиридинов типа **XXVI**. В случаях, когда субстрат содержит фрагмент изоксазола, выход можно повышать, используя вместо железа восстановительные условия SnCl₂. Внутримолекулярное закрытие кольца **XXVI** можно осуществлять, используя условия двухэтапного одnoreакторного боририрования/перекрестного сочетания Сузуки, для получения соединений типа **IX**.

Способ M



С соединений типа **XXVII** сначала можно снимать защиту путем гидрогенолиза с использованием палладия на углеводе в атмосфере водорода с последующим алкилированием полученной гидроксильной группы алкилгалогенидом (например, метилиодидом) 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 SnCl_2 . 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	Прибор: Agilent1260-6125В Колонка: YMC Triart C18, 50×4,6 мм, 5 мкм Подвижная фаза: А представляет собой H₂O (+ 0,05 % МК) и В представляет собой CH₃CN (+ 0,05 % МК) Время прогона: 20 % В (0,1 мин); 20–95 % В (1,4 мин); 95 % В (0,7 мин); 20 % В (0,5 мин) Скорость потока: 2,5 мл/мин Температура колонки: 35 °С Длина волны: 220 нм/254 нм
В	Прибор: SHIMADZU 2020 Колонка: Inertsustain C18, 50×4,6 мм, 5 мкм Подвижная фаза: А представляет собой H₂O (+ 0,1 % МК) и В представляет собой CH₃CN Время прогона: 15 % В (0,6 мин); 15–95 % В (3,2 мин); 95 % В (0,5 мин); 15 % В (0,7 мин) Скорость потока: 2,5 мл/мин Температура колонки: 35 °С Длина волны: 220 нм/254 нм
С	Прибор: SHIMADZU 2020 Колонка: YMC-Triart C18, 50×4,6 мм, 5 мкм Подвижная фаза: А представляет собой H₂O (+ 0,1 % МК) и В представляет собой CH₃CN Время прогона: 20 % В (0,1 мин); 20–95 % В (1,7 мин); 95 % В (0,7 мин); 20 % В (0,4 мин) Скорость потока: 2,5 мл/мин Температура колонки: 35 °С Длина волны: 220 нм/254 нм

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

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

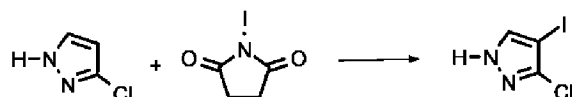
Ж	Прибор: SHIMADZU 2020 Колонка: Inertsil ODS-3 C18, 50×4,6 мм, 5 мкм Подвижная фаза: А представляет собой H₂O (+ 0,04 % водн. NH₃) и В представляет собой CH₃CN Время прогона: 15 % В (0,6 мин); 15–95 % В (3,2 мин); 95 % В (0,5 мин); 15 % В (0,4 мин) Скорость потока: 2,5 мл/мин Температура колонки: 35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

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

Промежуточные соединения

Синтез 3-хлор-4-йод-1Н-пиразола

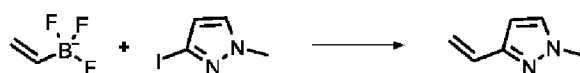


В перемешиваемый раствор 3-хлор-1Н-пиразола (25,00 г, 243,8 ммоль) в ДМФ (250 мл) частями добавляли NIS (71,3 г, 317 ммоль) при 0 °С в течение 30 мин. После добавления смесь перемешивали при 25 °С в течение 1 ч, а затем концентрировали с помощью масляного насоса для удаления ДМФ. Остаток разводили EtOAc, промывали насыщ. NaHCO₃ (250 мл x 2) и соевым раствором (250 мл x 2), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали до сухости с получением неочищенного 3-хлор-4-йод-1Н-пиразола (55,7 г, 96 %) в виде коричневого масла. ЖХ/МС (ИЭР) m/z: 229 [M+H]⁺.

Следующие промежуточные соединения синтезировали, используя аналогичный экспериментальный протокол:

3-(бензилокси)-5-бром-1-этил-4-йод-1Н-пиразол	
	m/z (ИЭР): 407 [M+H]

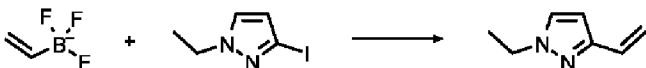
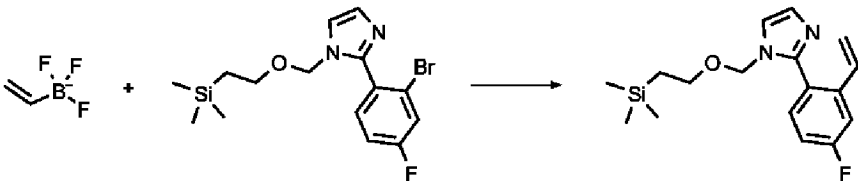
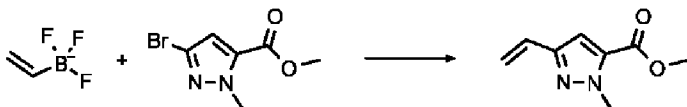
Синтез 1-метил-3-винил-1Н-пиразола



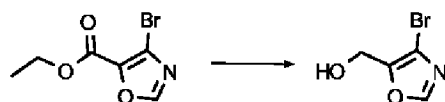
В смесь 3-йод-1-метил-1Н-пиразола (14,00 г, 67,31 ммоль) и винилтрифторбората калия

(27,06 г, 201,9 ммоль) в 1,4-диоксане (200 мл) и воде (50 мл) добавляли K_2CO_3 (27,9 г, 202 ммоль) и $Pd(dppf)Cl_2$ (0,98 г, 1,4 ммоль) при к. т. Смесь дегазировали три раза в атмосфере N_2 и перемешивали эту смесь при 100 °С в течение 12 ч. Смесь фильтровали, а фильтрат разводили EtOAc (100 мл), промывали водой (100 мл) и соевым раствором (100 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали до сухости. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ:EtOAc = 20:1) с получением 1-метил-3-винил-1H-пиразола (4,25 г, 58 % выход) в виде желтого масла. ЖХ/МС (ИЭР) (m/z): 109 $[M+H]^+$.

Следующие промежуточные соединения синтезировали, используя аналогичный экспериментальный протокол:

1-этил-3-винил-1H-пиразол	
	m/z (ИЭР): 123 $[M+H]$
2-(2-этинил-4-фторфенил)-1-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-1H-имидазол	
	m/z (ИЭР): 319 $[M+H]$
метил 1-метил-3-винил-1H-пиразол-5-карбоксилат	
	m/z (ИЭР): 167 $[M+H]$

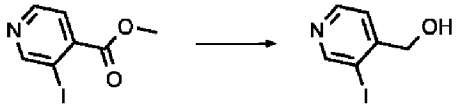
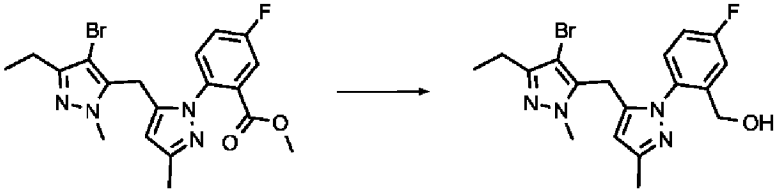
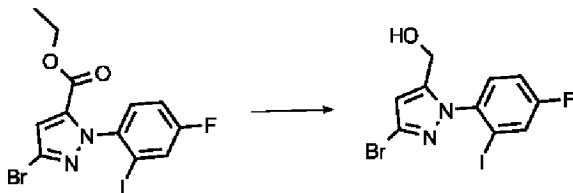
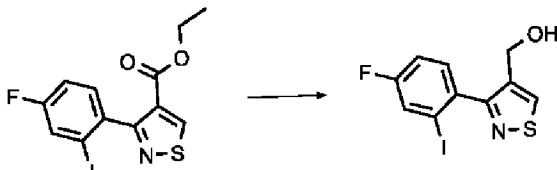
Синтез (4-бромоксазол-5-ил)метанола

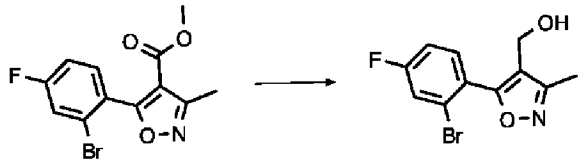


В раствор этил 4-бромоксазол-5-карбоксилат (5,0 г, 22,7 ммоль) в ТГФ (100 мл) каплями добавляли диизобутилалюминийгидрид (1,5 М в ТГФ, 45,5 мл, 68,2 ммоль) при 0 °С. Смесь перемешивали при 0 °С в течение 2 ч, а затем разводили ЭА (50 мл). В эту смесь сначала добавляли воду (3 мл), затем водн. раствор NaOH (15 %, 3 мл), потом снова воду (27 мл), все при 0 °С. После нагревания до к. т. смесь перемешивали в течение 15 мин, добавляли безводный $MgSO_4$ и продолжали перемешивание еще в течение 15 мин, затем смесь

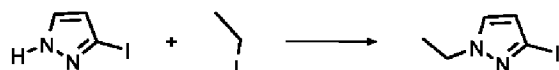
фильтровали для удаления твердых веществ. Фильтрат концентрировали *в вакууме* с получением неочищенного (4-бромоксазол-5-ил)метанола (2,9 г, 72 %) в виде желтого твердого вещества. ЖХ/МС ИЭР (m/z): 178 [M+H]⁺.

Следующие промежуточные соединения синтезировали, используя аналогичный экспериментальный протокол:

(3-йодпиридин-4-ил)метанол		
		m/z (ИЭР): 236 [M+H]
(2-(5-((4-бром-3-этил-1-метил-1H-пиразол-5-ил)метил)-3-метил-1H-пиразол-1-ил)-5-фторфенил)метанол		
		m/z (ИЭР): 407 [M+H]
(2-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)метанол		
		m/z (ИЭР): 174 [M+H]
(3-бром-1-(4-фтор-2-йодфенил)-1H-пиразол-5-ил)метанол		
		m/z (ИЭР): 397 [M+H]
[3-(4-фтор-2-йодфенил)-1,2-тиазол-4-ил]метанол		
		m/z (ИЭР): 336 [M+H]

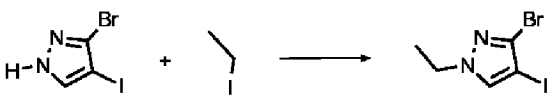
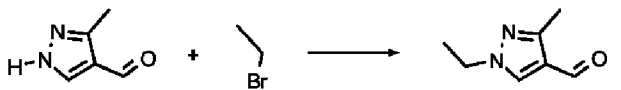
[5-(2-бром-4-фторфенил)-3-метил-1,2-оксазол-4-ил]метанол	
	m/z (ИЭР): 286 [M+H]
(5-(циклопропилметил)-1-метил-1Н-пиразол-3-ил)метанол	
	m/z (ИЭР): 167 [M+H]

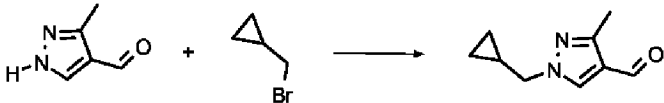
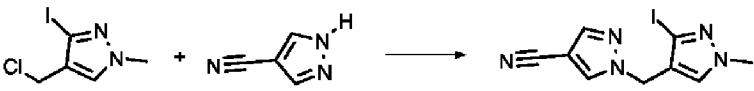
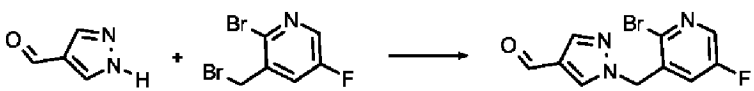
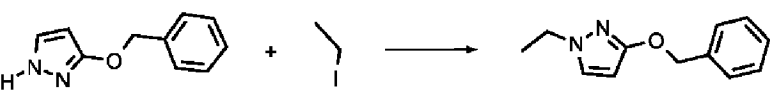
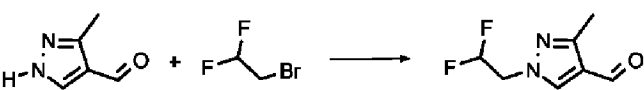
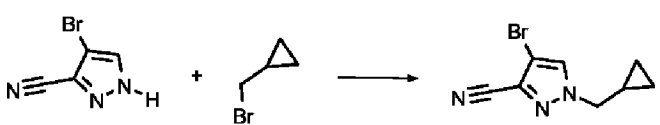
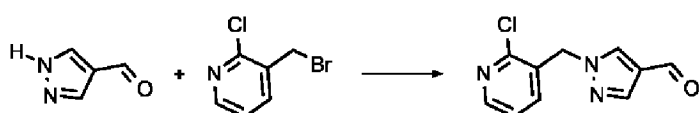
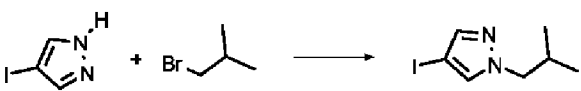
Синтез 1-этил-3-йод-1Н-пиразола

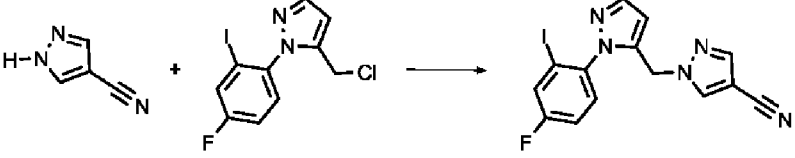
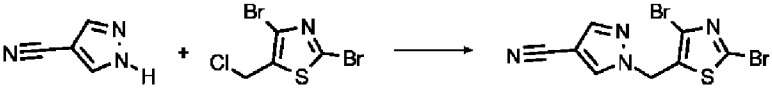
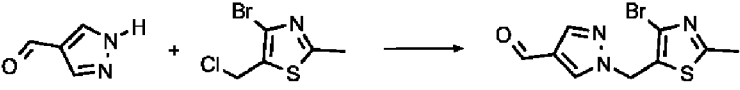
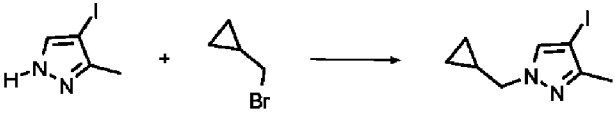
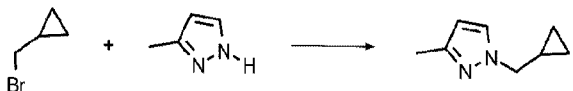


В раствор 3-йод-1Н-пиразола (10 г, 51,5 ммоль) в ДМФ (50 мл) добавляли йодэтан (12,4 мл, 155 ммоль) и K_2CO_3 (21,4 г, 155 ммоль) при 25 °С. После перемешивания при 25 °С в течение 16 ч реакционную смесь фильтровали, а фильтрат разводили EtOAc (100 мл). Этот раствор промывали солевым раствором (3 x 30 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (0→20 % ЭА в ПЭ) с получением 1-этил-3-йод-1Н-пиразола (8,4 г, выход: 73 % выход) в виде бесцветного масла. ЖХ/МС (ИЭР) (m/z): 223 [M+H]⁺.

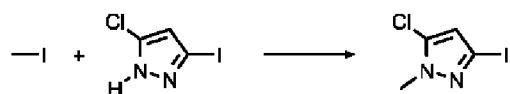
Следующие промежуточные соединения синтезировали, используя аналогичный экспериментальный протокол:

3-бром-1-этил-4-йод-1Н-пиразол	
	m/z (ИЭР): 301 [M+H]
1-этил-3-метил-1Н-пиразол-4-карбальдегид	
	m/z (ИЭР): 139 [M+H]
1-(циклопропилметил)-3-метил-1Н-пиразол-4-карбальдегид	

	m/z (ИЭР): 165 [M+H]
1-((3-йод-1-метил-1H-пиразол-4-ил)метил)-1H-пиразол-4-карбонитрил	
	m/z (ИЭР): 314 [M+H]
1-((2-бром-5-фторпиридин-3-ил)метил)-1H-пиразол-4-карбальдегид	
	m/z (ИЭР): 284 [M+H]
3-(бензилокси)-1-этил-1H-пиразол	
	m/z (ИЭР): 203 [M+H]
1-(2,2-дифторэтил)-3-метил-1H-пиразол-4-карбальдегид	
	m/z (ИЭР): 175 [M+H]
4-бром-1-(циклопропилметил)-1H-пиразол-3-карбонитрил	
	m/z (ИЭР): 226 [M+H]
1-((2-хлорпиридин-3-ил)метил)-1H-пиразол-4-карбальдегид	
	m/z (ИЭР): 222 [M+H]
4-йод-1-изобутил-1H-пиразол	
	m/z (ИЭР): 251 [M+H]
1-((1-(4-фтор-2-йодфенил)-1H-пиразол-5-ил)метил)-1H-пиразол-4-карбонитрил	

	m/z (ИЭР): 394 [M+H]
	m/z (ИЭР): 347 [M+H]
	m/z (ИЭР): 286 [M+H]
	m/z (ИЭР): 263 [M+H]
	m/z (ИЭР): 137 [M+H]

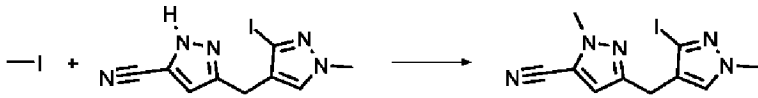
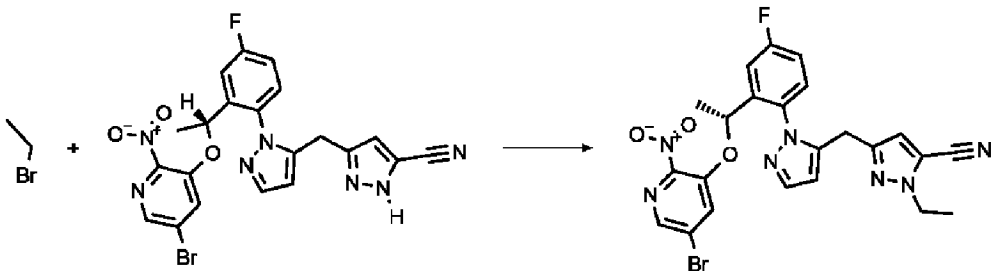
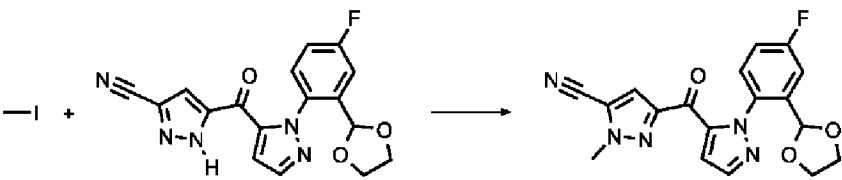
Синтез 5-хлор-3-йод-1-метил-1Н-пиразола



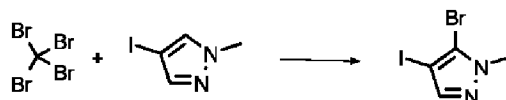
В смесь 5-хлор-3-йод-1Н-пиразола (100 мг, 0,440 ммоль) и K_2CO_3 (121 мг, 0,880 ммоль) в ДМФ (8 мл) добавляли метилиодид (0,03 мл, 0,5 ммоль) при 25 °С. Смесь затем перемешивали при к. т. в течение 30 мин. Реакционную смесь гасили ледяной водой, дважды экстрагировали в ЭА, промывали солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением неочищенного 5-хлор-3-йод-1-метил-1Н-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:

этил 5-бром-1-(2,2-дифторэтил)-1Н-пиразол-4-карбоксилат	
	m/z (ИЭР): 283 [M+H]
3-((3-йод-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)метил)-1-метил-1Н-пиразол-5-карбонитрил	
	m/z (ИЭР): 328 [M+H]
(R)-3-((1-(2-(1-((5-бром-2-нитропиридин-3-ил)окси)этил)-4-фторфенил)-1Н-пиразол-5-ил)метил)-1-этил-1Н-пиразол-5-карбонитрил	
	m/z (ИЭР): 540 [M+H]
3-(1-(2-(1,3-диоксолан-2-ил)-4-фторфенил)-1Н-пиразол-5-карбонил)-1-метил-1Н-пиразол-5-карбонитрил	
	m/z (ИЭР): 368 [M+H]

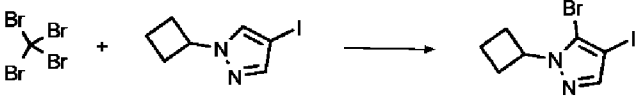
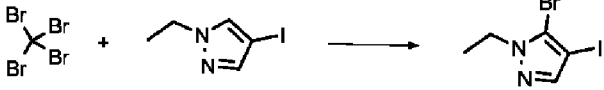
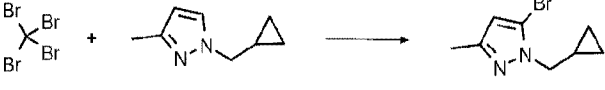
Синтез 5-бром-4-йод-1-метил-1Н-пиразола



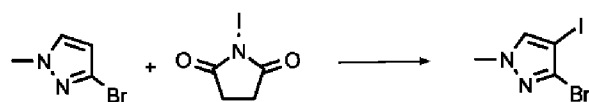
В раствор 4-йод-1-метил-1Н-пиразола (10,00 г, 48,08 ммоль) в сухом ТГФ (100 мл) при -70 °С каплями добавляли ДАЛ (2,0 М в ТГФ, 28,8 мл, 57,7 ммоль) в атмосфере N₂ в течение 20

мин. После добавления смесь перемешивали при $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 30 мин, затем каплями добавляли раствор CBr_4 (19,0 г, 57,7 ммоль) в ТГФ (40 мл). Полученную смесь перемешивали при $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 1 ч. Смесь гасили насыщ. раствором NH_4Cl , а затем разводили ЭА (200 мл). Органический слой отделяли, промывали солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (2 % ЭА в ПЭ) с получением целевого продукта в виде коричневого масла (11 г, выход: 80 %). ЖХ/МС ИЭР (m/z): 287 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Следующие промежуточные соединения синтезировали, используя аналогичный экспериментальный протокол:

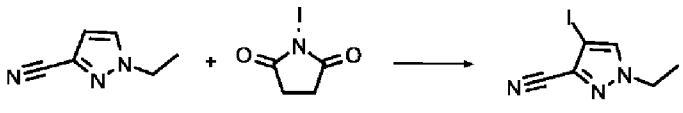
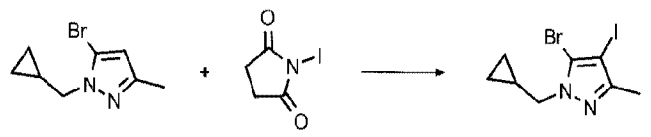
5-бром-1-циклобутил-4-йод-1H-пиразол	
	m/z (ИЭР): 327 $[\text{M}+\text{H}]$
5-бром-1-этил-4-йод-1H-пиразол	
	m/z (ИЭР): 301 $[\text{M}+\text{H}]$
5-бром-1-(циклопропилметил)-3-метил-1H-пиразол	
	m/z (ИЭР): 215 $[\text{M}+\text{H}]$

Синтез 3-бром-4-йод-1-метил-1H-пиразола

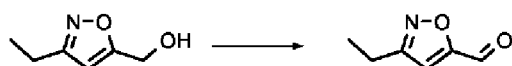


В раствор 3-бром-1-метил-1H-пиразола (10,0 г, 62,1 ммоль) в ДМФ (32 мл) добавляли NIS (16,8 г, 74,5 ммоль). После добавления полученный раствор перемешивали при $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 5 ч. Смесь разводили водой и экстрагировали в ЭА. Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (30 мл $\times$ 4), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (0 $\rightarrow$ 10 % ЭА в ПЭ) с получением 3-бром-4-йод-1-метил-1H-пиразола (15,0 г, 76 % выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХ/МС (ИЭР) m/z : 287 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Следующие промежуточные соединения синтезировали, используя аналогичный экспериментальный протокол:

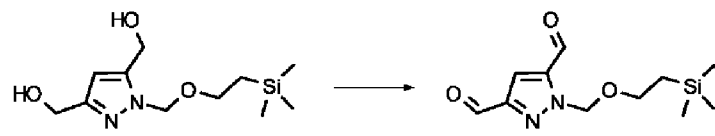
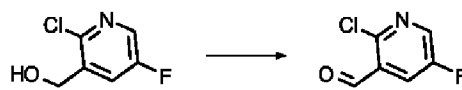
1-этил-4-йод-1Н-пиразол-3-карбонитрил	
	m/z (ИЭР): 248 [M+H]
5-бром-1-(циклопропилметил)-4-йод-3-метил-1Н-пиразол	
	m/z (ИЭР): 341 [M+H]

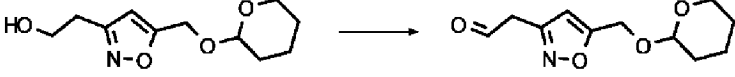
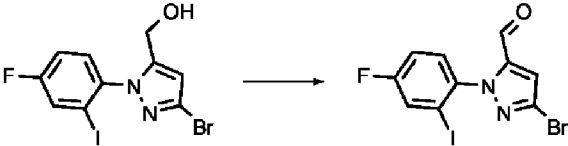
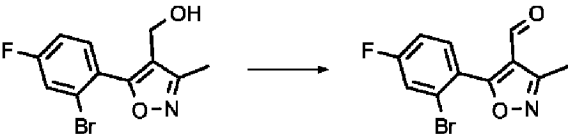
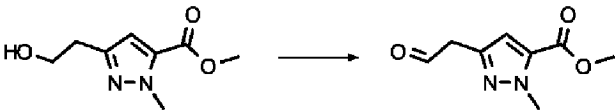
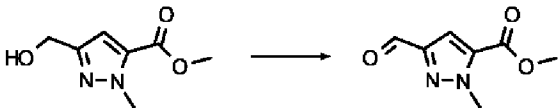
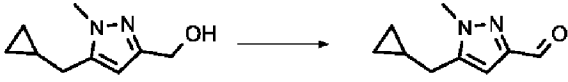
Синтез 3-этилизоксазол-5-карбальдегида



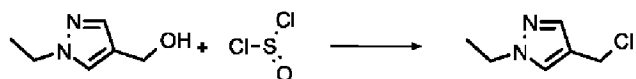
В раствор (3-этилизоксазол-5-ил)метанола (4,00 г, 31,5 ммоль) в ДХМ (100 мл) добавляли ДМП (16,01 г, 37,75 ммоль) при 0 °С и перемешивали смесь при к. т. в течение 1 ч (можно добавлять дополнительные эквиваленты окисляющего агента, чтобы гарантировать полное окисление субстратов, содержащих множественные спиртовые группы). Смесь промывали насыщ. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (100 мл) и насыщ. NaHCO_3 (100 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 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]⁺.

Следующие промежуточные соединения синтезировали, используя аналогичный экспериментальный протокол:

1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-пиразол-3,5-дикарбальдегид	
	m/z (ИЭР): 255 [M+H]
2-хлор-5-фторпиридин-3-карбальдегид	
	m/z (ИЭР): 160 [M+H]

2-(5-((тетрагидро-2Н-пиран-2-илокси)метил)изоксазол-3-ил)ацетальдегид		
	m/z (ИЭР): 226 [M+H]	
3-бром-1-(4-фтор-2-йодфенил)-1Н-пиразол-5-карбальдегид		
	m/z (ИЭР): 395 [M+H]	
5-(2-бром-4-фторфенил)-3-метилизоксазол-4-карбальдегид		
	m/z (ИЭР): 284 [M+H]	
метил 1-метил-3-(2-оксоэтил)-1Н-пиразол-5-карбоксилат		
	m/z (ИЭР): 183 [M+H]	
метил 3-формил-1-метил-1Н-пиразол-5-карбоксилат		
	m/z (ИЭР): 169 [M+H]	
3-(циклопропилметил)-1-метил-1Н-пиразол-5-карбальдегид		
	m/z (ИЭР): 165 [M+H]	
5-(циклопропилметил)-1-метил-1Н-пиразол-3-карбальдегид		
	m/z (ИЭР): 165 [M+H]	

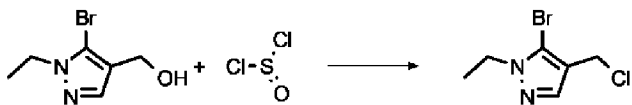
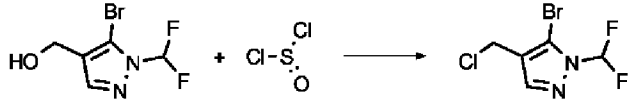
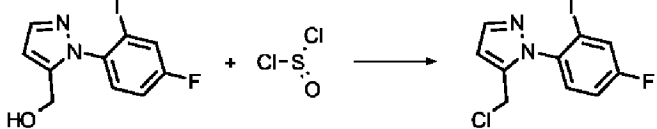
Синтез 4-(хлорметил)-1-этил-1Н-пиразола



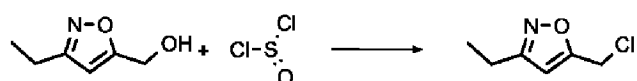
В раствор (1-этил-1Н-пиразол-4-ил)метанола (1,40 г, 11,1 ммоль) в ДХМ (15 мл) при 0 °С

каплями добавляли SOCl_2 (3,96 г, 33,3 ммоль) в атмосфере N_2 . После добавления смесь перемешивали при 0 °С в течение 2 ч. Смесь концентрировали до сухости с получением неочищенного 4-(хлорметил)-1-этил-1Н-пиразола (1,60 г, 100 % выход) в виде желтого масла. ЖХ/МС (ИЭР) m/z : 145 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Следующие промежуточные соединения синтезировали, используя аналогичный экспериментальный протокол:

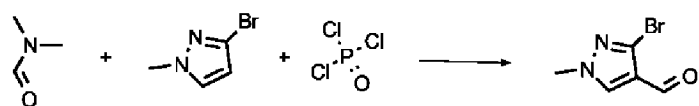
5-бром-4-(хлорметил)-1-этил-1Н-пиразол	
	m/z (ИЭР): 223 $[\text{M}+\text{H}]$
5-бром-4-(хлорметил)-1-(дифторметил)-1Н-пиразол	
	m/z (ИЭР): 245 $[\text{M}+\text{H}]$
5-(хлорметил)-1-(4-фтор-2-йодфенил)-1Н-пиразол	
	m/z (ИЭР): 337 $[\text{M}+\text{H}]$

Синтез 5-(хлорметил)-3-этилизоксазола



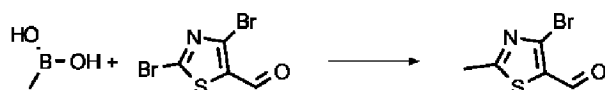
В перемешиваемый раствор (3-этил-1,2-оксазол-5-ил)метанола (4,10 г, 32,3 ммоль) в сухом ДХМ (10 мл) добавляли триэтиламин (5,8 мл, 42 ммоль) с последующим добавлением тионилхлорида (2,8 мл, 39 ммоль) при 0 °С в течение 10 мин. После добавления реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 5,0 ч в атмосфере N_2 . Реакционную смесь охлаждали до 0 °С и гасили 10 % водн. NaCl . Затем смесь дважды экстрагировали ДХМ, а объединенные экстракты промывали насыщ. водн. NaHCO_3 , сушили над безводным Na_2SO_4 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 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Синтез 3-бром-1-метилпиразол-4-карбальдегида



В колбу с ДМФ (12,00 мл) каплями добавляли POCl_3 (12,00 мл) при 0°C . Полученную смесь перемешивали в течение 30 мин при к. т. В вышеуказанную смесь каплями добавляли 3-бром-1-метилпиразол (4,00 г, 24,8 ммоль) при к. т. Полученную смесь затем перемешивали в течение 3 ч при 95°C . Реакционную смесь гасили H_2O при к. т. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством обращенно-фазовой флэш-хроматографии (C18, $0 \rightarrow 30\%$ MeCN в воде + $0,1\%$ МК) с получением 3-бром-1-метилпиразол-4-карбальдегида (3,94 г, 84 %) в виде светло-коричневого твердого вещества. ЖХ/МС ИЭР (m/z): 189 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

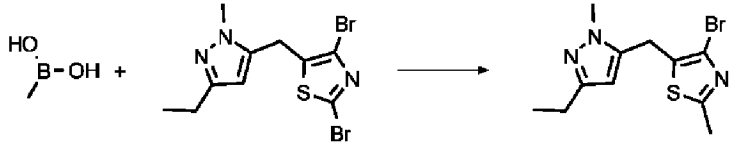
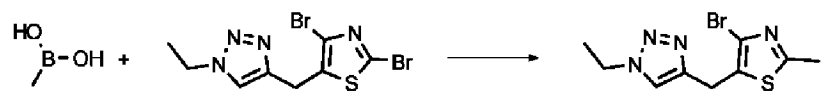
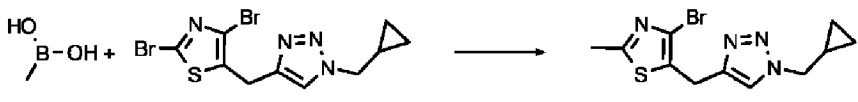
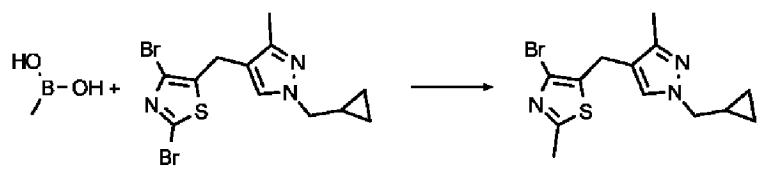
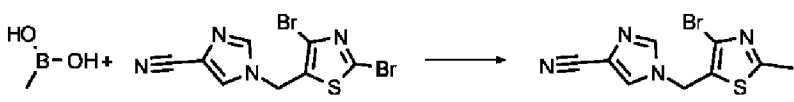
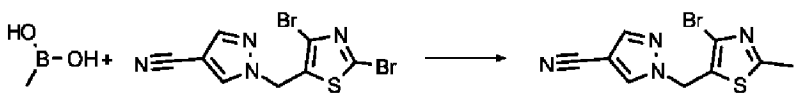
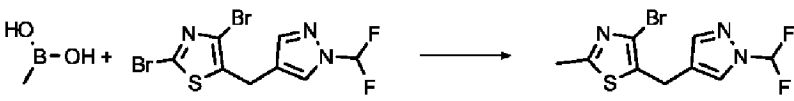
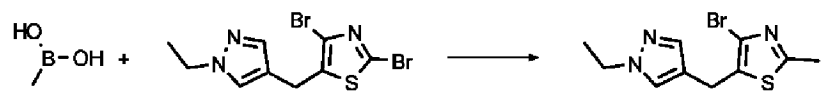
Синтез 4-бром-2-метилпиразол-5-карбальдегида



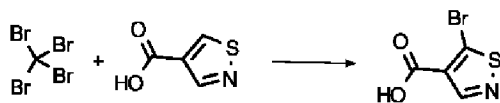
В смесь 2,4-дибром-1,3-тиазол-5-карбальдегида (2,00 г, 7,38 ммоль) и метилбороновой кислоты (486 мг, 8,12 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) добавляли K_2CO_3 (2,00 г, 14,8 ммоль) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (853 мг, 0,740 ммоль) при к. т. Смесь трижды дегазировали в атмосфере N_2 , а затем перемешивали при 110°C в атмосфере N_2 в течение 12 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т., фильтровали и концентрировали до сухости. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (силикагель, 25% EtOAc в ПЭ) с получением 4-бром-2-метил-1,3-тиазол-5-карбальдегида (728 мг, 31 % выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХ/МС (ИЭР) (m/z): 206 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Следующие промежуточные соединения синтезировали, используя аналогичный экспериментальный протокол:

5-[(4-бром-2-метил-1,3-тиазол-5-ил)метил]-1-метил-1H-пиразол-3-карбонитрил	
	m/z (ИЭР): 297 $[\text{M}+\text{H}]$
4-бром-5-((3-этил-1-метил-1H-пиразол-5-ил)метил)-2-метилтиазол	

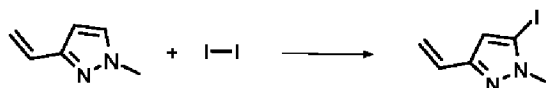
	m/z (ИЭР): 300 [M+H]
4-[(4-бром-2-метил-1,3-тиазол-5-ил)метил]-1-этил-1H-1,2,3-триазол	
	m/z (ИЭР): 287 [M+H]
4-[(4-бром-2-метил-1,3-тиазол-5-ил)метил]-1-(циклопропилметил)-1H-1,2,3-триазол	
	m/z (ИЭР): 313 [M+H]
4-бром-5-((1-(циклопропилметил)-3-метил-1H-пиразол-4-ил)метил)-2-метилтиазол	
	m/z (ИЭР): 326 [M+H]
1-[(4-бром-2-метил-1,3-тиазол-5-ил)метил]-1H-имидазол-4-карбонитрил	
	m/z (ИЭР): 283 [M+H]
1-((4-бром-2-метилтиазол-5-ил)метил)-1H-пиразол-4-карбонитрил	
	m/z (ИЭР): 283 [M+H]
4-бром-5-{[1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил]метил}-2-метил-1,3-тиазол	
	m/z (ИЭР): 308 [M+H]
4-бром-5-[(1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил]-2-метил-1,3-тиазол	
	m/z (ИЭР): 286 [M+H]

Синтез 5-бромизотиазол-4-карбоновой кислоты



В раствор изотиазол-4-карбоновой кислоты (800 мг, 6,20 ммоль) в ТГФ (15 мл) добавляли *t*-BuLi (1,3 М в гептане, 10,9 мл, 14,3 ммоль) при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Затем каплями добавляли раствор CBr_4 (4,10 г, 12,4 ммоль) в ТГФ (10 мл). Смесь перемешивали при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 2 ч. Этот реакционный раствор гасили добавлением насыщ. водн. NH_4Cl и экстрагировали EtOAc. Водн. слой доводили до pH 1 добавлением водн. HCl (1 М), а затем экстрагировали EtOAc. Этот второй органический слой сушили над безводным MgSO_4 , фильтровали, и концентрировали в вакууме с получением неочищенной 5-бромизотиазол-4-карбоновой кислоты (750 мг) в виде бледно-желтого масла. ЖХ/МС ИЭР (m/z): 208 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Синтез 5-йод-1-метил-3-винил-1Н-пиразола



В перемешиваемый раствор 1-метил-3-винил-1Н-пиразола (4,25 г, 39,30 ммоль) в ТГФ (40 мл) каплями через шприц добавляли *n*-BuLi (24 мл, 58,95 ммоль, 2,5 М в ТГФ) при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ в атмосфере N_2 . После перемешивания при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 1 ч добавляли раствор йода (14,97 г, 58,95 ммоль) в ТГФ (25 мл) и перемешивали реакционную смесь при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ в атмосфере N_2 еще в течение 2 ч. Реакционную смесь оставляли нагреваться до $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, гасили насыщ. водн. NH_4Cl (25 мл) и экстрагировали EtOAc (25 мл $\times$ 2). Объединенные органические фазы промывали $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (20 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали до сухости. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (5 % EtOAc в ПЭ) с получением 5-йод-1-метил-3-винил-1Н-пиразола (2,70 г, 29 % выход) в виде желтого масла. ЖХ/МС (ИЭР) (m/z): 235,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

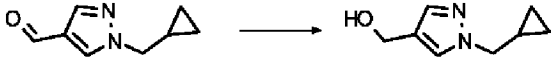
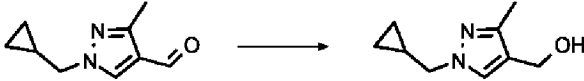
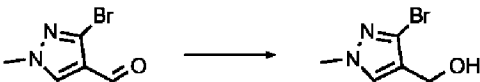
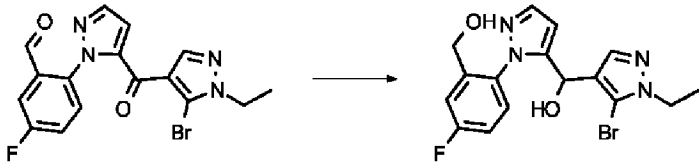
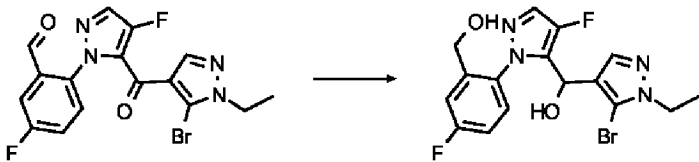
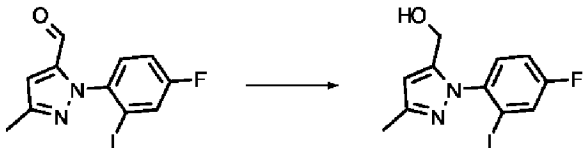
Синтез (5-йод-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)метанола

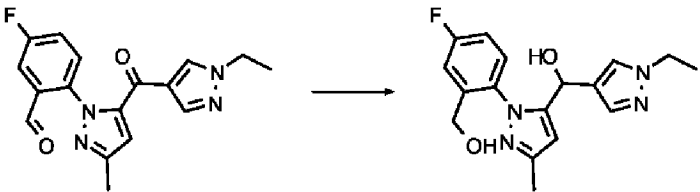
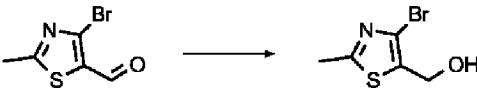


В смесь 5-йод-1-метил-1Н-пиразол-4-карбальдегида (2,00 г, 8,47 ммоль) в MeOH (30 мл) добавляли NaBH_4 (84 мг, 2,5 ммоль) при $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$. Смесь перемешивали при $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 1 ч. Смесь гасили насыщ. NH_4Cl (10 мл) и экстрагировали ЭА (60 мл $\times$ 3). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (5 % MeOH в

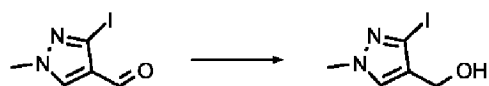
ДХМ) с получением (5-йод-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)метанола в виде светло-желтого твердого вещества (840 мг, выход: 41 %). ЖХ/МС ИЭР (m/z): 239 $[M+H]^+$.

Следующие промежуточные соединения синтезировали, используя аналогичный экспериментальный протокол:

(1-(циклопропилметил)-1Н-пиразол-4-ил)метанол		
		m/z (ИЭР): 153 $[M+H]$
[1-(циклопропилметил)-3-метил-1Н-пиразол-4-ил]метанол		
		m/z (ИЭР): 167 $[M+H]$
(3-бром-1-метилпиразол-4-ил)метанол		
		m/z (ИЭР): 191 $[M+H]$
(5-бром-1-этил-1Н-пиразол-4-ил)(1-(4-фтор-2-(гидроксиметил)фенил)-1Н-пиразол-5-ил)метанол		
		m/z (ИЭР): 395 $[M+H]$
(5-бром-1-этил-1Н-пиразол-4-ил)(4-фтор-1-(4-фтор-2-(гидроксиметил)фенил)-1Н-пиразол-5-ил)метанол		
		m/z (ИЭР): 413 $[M+H]$
[1-(4-фтор-2-йодфенил)-3-метил-1Н-пиразол-5-ил]метанол		
		m/z (ИЭР): 333 $[M+H]$

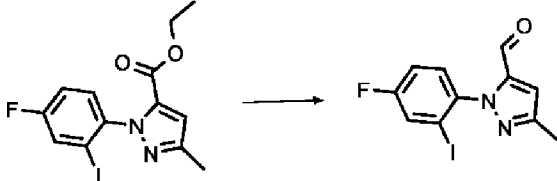
(1-этил-1H-пиразол-4-ил)(1-(4-фтор-2-(гидроксиметил)фенил)-3-метил-1H-пиразол-5-ил)метанол	
	m/z (ИЭР): 331 [M+H]
(4-бром-2-метилтиазол-5-ил)метанол	
	m/z (ИЭР): 208 [M+H]

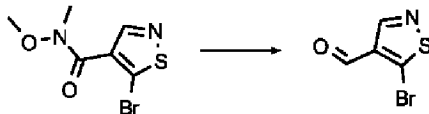
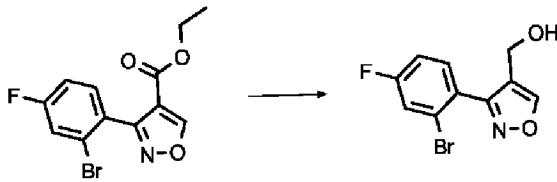
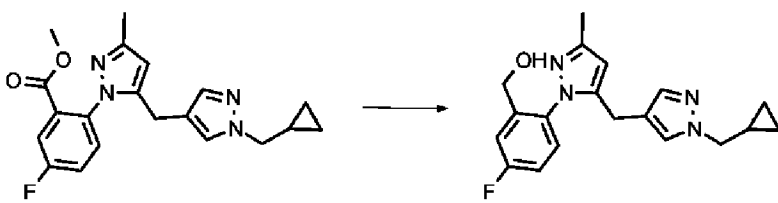
Синтез (3-йод-1-метил-1H-пиразол-4-ил)метанола



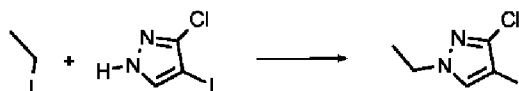
В раствор 3-йод-1-метил-1H-пиразол-4-карбальдегида (2,00 г, 8,47 ммоль) в сухом ТГФ (20 мл) каплями добавляли DIBAL-H (1,0 М в толуоле, 12 мл, 12 ммоль) при -70 °С (можно использовать дополнительные эквиваленты восстанавливающего агента в случаях, когда необходим перенос более чем одного гидрида). Смесь 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 солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (0→20 % ЭА в ПЭ) с получением (3-йод-1-метил-1H-пиразол-4-ил)метанола (1,6 г, 79 % выход) в виде желтого масла. ЖХ/МС ИЭР (m/z): 239 [M+H]⁺.

Следующие промежуточные соединения синтезировали, используя аналогичный экспериментальный протокол:

1-(4-фтор-2-йодфенил)-3-метил-1H-пиразол-5-карбальдегид	
	m/z (ИЭР): 331 [M+H]

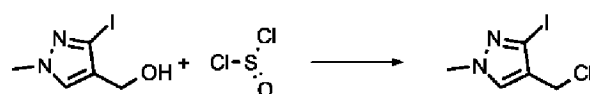
5-бромизотиазол-4-карбальдегид	
	m/z (ИЭР): 192 [M+H]
[3-(2-бром-4-фторфенил)-1,2-оксазол-4-ил]метанол	
	m/z (ИЭР): 272 [M+H]
(2-(5-((1-(циклопропилметил)-1H-пиразол-4-ил)метил)-3-метил-1H-пиразол-1-ил)-5-фторфенил)метанол	
	m/z (ИЭР): 341 [M+H]

Синтез 3-хлор-1-этил-4-йод-1H-пиразола



В перемешиваемую смесь 3-хлор-4-йод-1H-пиразола (55,34 г, 242,2 ммоль) и Cs_2CO_3 (118,7 г, 364,1 ммоль) в ДМФ (150 мл) каплями добавляли EtI (29,3 мл, 370 ммоль) при -10°C . После перемешивания при -10°C в течение 3 ч реакционную смесь концентрировали. Остаток разводили EtOAc , промывали солевым раствором (150 мл x 2), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали до сухости. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (0→20 % ЭА в ПЭ) с получением 3-хлор-1-этил-4-йод-1H-пиразола (37,5 г, 60 %) в виде желтого масла. ЖХ/МС (ИЭР) m/z: 257 [M+H]⁺.

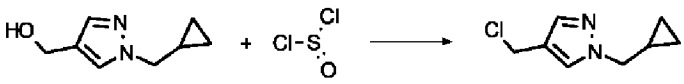
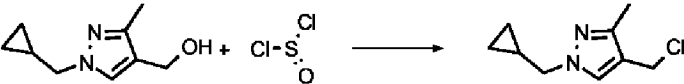
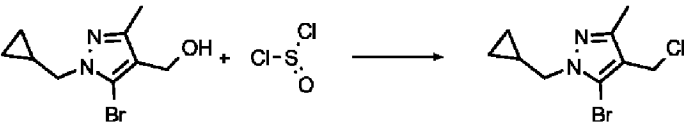
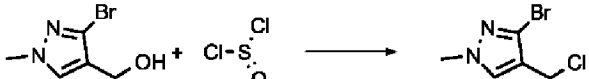
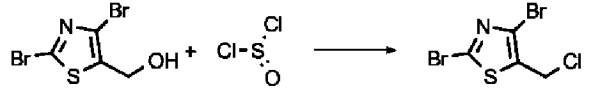
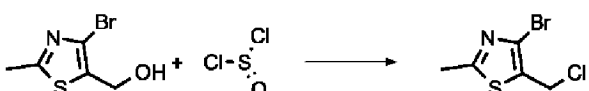
Синтез 4-(хлорметил)-3-йод-1-метил-1H-пиразола



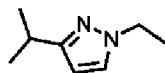
В раствор (3-йод-1-метил-1H-пиразол-4-ил)метанола (1,00 г, 4,20 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляли тионилхлорид (0,90 мл, 13 ммоль) при 0°C . После добавления смесь

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 $[M+H]$
5-бром-4-(хлорметил)-1-(циклопропилметил)-3-метил-1Н-пиразол	
	m/z (ИЭР): 263 $[M+H]$
3-бром-4-(хлорметил)-1-метилпиразол	
	m/z (ИЭР): 209 $[M+H]$
2,4-дибром-5-(хлорметил)тиазол	
	m/z (ИЭР): 290 $[M+H]$
4-бром-5-(хлорметил)-2-метилтиазол	
	m/z (ИЭР): 226 $[M+H]$

Синтез 1-этил-3-(пропан-2-ил)-1Н-пиразола

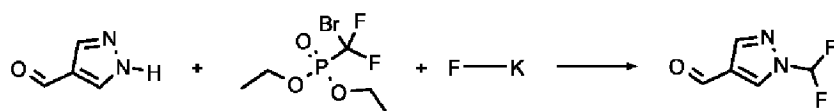


В раствор 1-этил-3-йод-1Н-пиразола (3,20 г, 14,4 ммоль) в H_2O (0,5 мл) и 1,4-диоксане (2,5

мл) в герметично закрытой пробирке добавляли K_2CO_3 (7,97 г, 57,6 ммоль), $Pd(dppf)Cl_2$ (1,05 г, 1,44 ммоль). Смесь перемешивали при 100 °С в течение 16 ч, затем вливали в воду (80 мл) и экстрагировали ЭА (80 мл). Органический слой промывали солевым раствором (60 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ/ЭА = от 10/1 до 1/1) с получением 1-этил-3-(проп-1-ен-2-ил)-1Н-пиразола (1,2 г, выход: 61 % выход) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС (ИЭР): $m/z = 137,1 [M+H]^+$.

В раствор 1-этил-3-(проп-1-ен-2-ил)-1Н-пиразола (1,0 г, 7,3 ммоль) в EtOAc (15 мл) добавляли PtO_2 (0,17 г, 0,73 ммоль), а затем эту смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч в атмосфере H_2 (15 фунт/кв. дюйм). Реакционную смесь фильтровали, а фильтрат концентрировали с получением неочищенного 1-этил-3-(пропан-2-ил)-1Н-пиразола (800 мг, выход: 79 %) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС (ИЭР): $m/z = 139,1 [M+H]^+$.

Синтез 1-(дифторметил)-1Н-пиразол-4-карбальдегида

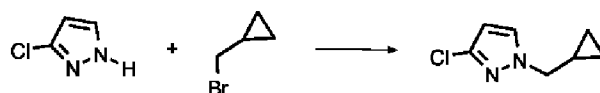


Смесь 1Н-пиразол-4-карбальдегида (2,00 г, 20,8 ммоль), диэтил (бромдифторметил)фосфоната (9,45 г, 35,3 ммоль) и KF (3,63 г, 62,4 ммоль) в MeCN (20 мл) перемешивали при к. т. в течение ночи. Смесь фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка, который очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (10 % EtOAc в ПЭ) с получением 1-(дифторметил)-1Н-пиразол-4-карбальдегида (2,1 г, 69 %) в виде бледно-желтого масла. ЖХ/МС (ИЭР) m/z : 147 $[M+H]^+$.

Следующие промежуточные соединения синтезировали, используя аналогичный экспериментальный протокол:

этил 5-бром-1-(дифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксилат	
	m/z (ИЭР): 269 $[M+H]$

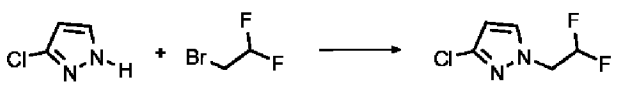
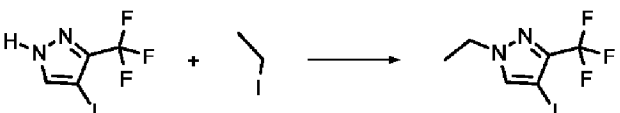
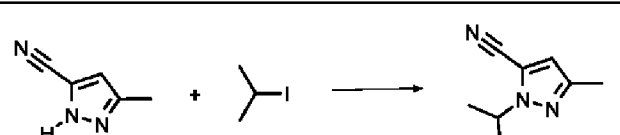
Синтез 3-хлор-1-(циклопропилметил)-1Н-пиразола



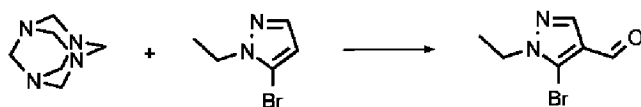
В раствор 3-хлор-1Н-пиразола (2,00 г, 19,5 ммоль) в MeCN (50 мл) добавляли K_2CO_3 (5,40

г, 39,0 ммоль) и (бромометил)циклопропан (2,90 г, 21,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80 °С в течение 12 ч. Реакционную смесь охлаждали и фильтровали, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (0→30 % EtOAc в ПЭ) с получением 3-хлор-1-(циклопропилметил)-1*H*-пиразола (2,3 г, 75 %) в виде бесцветного масла. ЖХ/МС (ИЭР) (*m/z*): 157 [M+H]⁺.

Следующие промежуточные соединения синтезировали, используя аналогичный экспериментальный протокол:

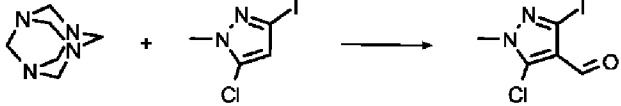
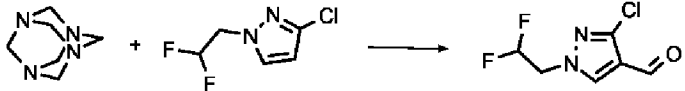
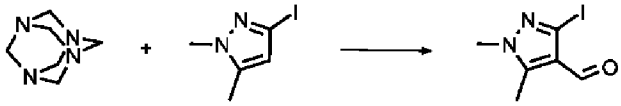
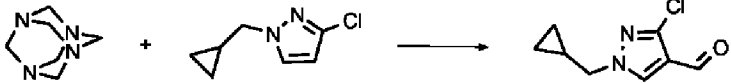
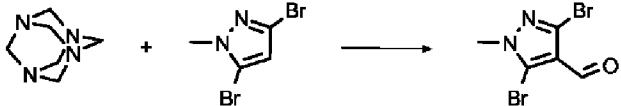
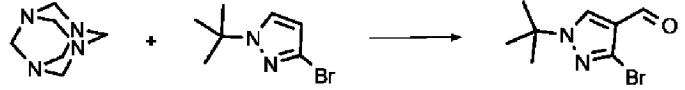
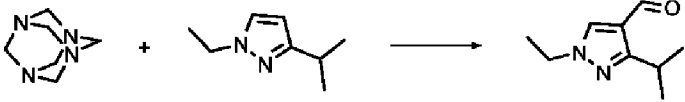
3-хлор-1-(2,2-дифторэтил)-1 <i>H</i> -пиразол	
	<i>m/z</i> (ИЭР): 167 [M+H]
1-этил-4-йод-3-(трифторметил)-1 <i>H</i> -пиразол	
	<i>m/z</i> (ИЭР): 291 [M+H]
3-метил-1-(пропан-2-ил)-1 <i>H</i> -пиразол-5-карбонитрил	
	<i>m/z</i> (ИЭР): 150 [M+H]

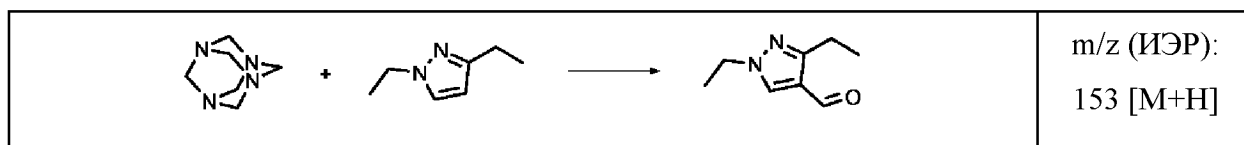
Синтез 5-бром-1-этил-1*H*-пиразол-4-карбальдегида



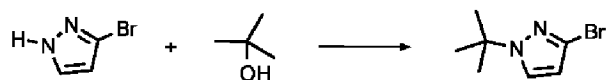
В раствор 5-бром-1-этил-1*H*-пиразола (100 г, 571 ммоль) в ТФУ (700 мл) при 0 °С добавляли 1,3,5,7-тетраазаадамантан (120 г, 857 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 90 °С в течение 16 ч. После охлаждения до к. т., смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления большей части ТФУ. Остаток 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-1*H*-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]
3-хлор-1-(2,2-дифторэтил)-1H-пиразол-4-карбальдегид	
	m/z (ИЭР): 195 [M+H]
3-йод-1,5-диметил-1H-пиразол-4-карбальдегид	
	m/z (ИЭР): 251 [M+H]
3-хлор-1-(циклопропилметил)-1H-пиразол-4-карбальдегид	
	m/z (ИЭР): 185 [M+H]
3,5-дибром-1-метил-1H-пиразол-4-карбальдегид	
	m/z (ИЭР): 267 [M+H]
3-бром-1-(трет-бутил)-1H-пиразол-4-карбальдегид	
	m/z (ИЭР): 231 [M+H]
1-этил-3-(пропан-2-ил)-1H-пиразол-4-карбальдегид	
	m/z (ИЭР): 167 [M+H]
1,3-диэтил-1H-пиразол-4-карбальдегид	

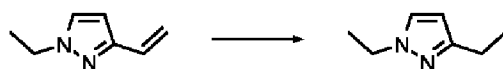


Синтез 3-бром-1-(трет-бутил)-1H-пиразола



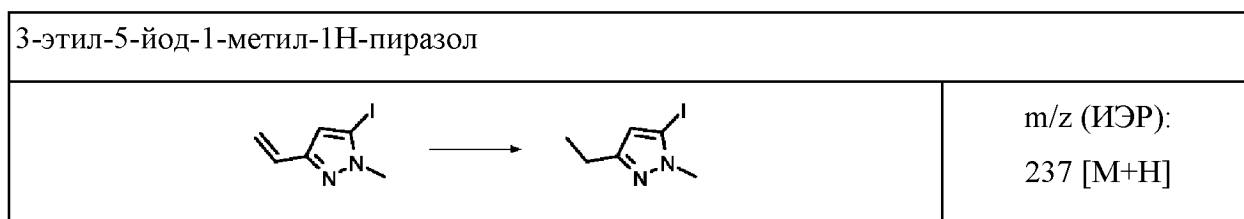
В смесь 3-бром-1H-пиразола (3,00 г, 20,4 ммоль) и 2-метилпропан-2-ола (5 мл) медленно добавляли H_2SO_4 (1,98 мл, 20,4 ммоль) при к. т. Смесь нагревали при 100 °C в течение 16 ч. Реакционную смесь разводили H_2O (20 мл), а затем экстрагировали этилацетатом (20 мл). Органический слой промывали соевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали, концентрировали, а затем очищали посредством хроматографии на силикагеле (0→100 % EtOAc в ПЭ) с получением 3-бром-1-трет-бутил-1H-пиразола (1,4 г, 34 % выход) в виде желтого масла. ЖХ/МС (ИЭР) m/z : 203,0 [M+H]⁺.

Синтез 1,3-диэтил-1H-пиразола

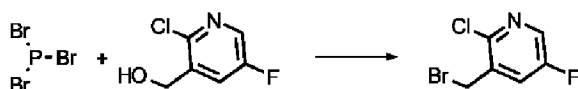


Смесь 3-этил-1-этил-1H-пиразола (1,00 г, 8,18 ммоль) и диоксида платины (0,190 г, 0,82 ммоль) в EtOAc (10 мл) перемешивали при к. т. в атмосфере H_2 (15 фунт/кв. дюйм) в течение ночи. Эту смесь фильтровали и концентрировали фильтрат. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (0→100 % EtOAc в ПЭ) с получением 1,3-диэтил-1H-пиразола (1,00 г, 98 % выход) в виде бесцветного масла. ЖХ/МС (ИЭР) (m/z): 125 [M+H]⁺

Следующие промежуточные соединения синтезировали, используя аналогичный экспериментальный протокол:



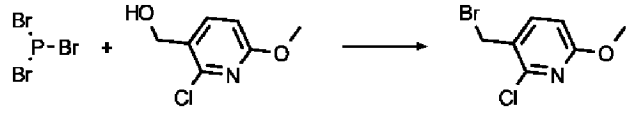
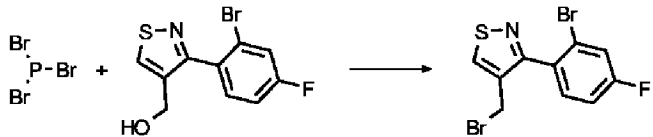
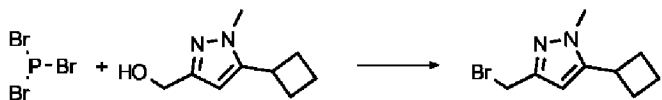
Синтез 3-(бромометил)-2-хлор-5-фторпиридина



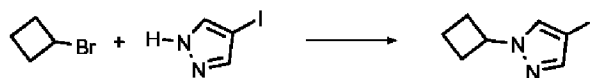
В раствор (2-хлор-5-фторпиридин-3-ил)метанола (4,0 г, 25 ммоль) в ДМФ (20 мл) каплями добавляли трибромфосфан (2,4 мл, 26 ммоль) при 0 °C. После перемешивания при 25 °C в

течение 1 ч, смесь подщелачивали до pH 7 с помощью насыщ. NaHCO_3 и экстрагировали ЭА (30 мл x 3). Объединенную органическую фазу сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством препаративной ТСХ (8 % ЭА в ПЭ) с получением 3-(бромометил)-2-хлор-5-фторпиридина (2,7 г, 46 % выход) в виде бесцветного масла. ЖХ/МС ИЭР (m/z): 224 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Следующие промежуточные соединения синтезировали, используя аналогичный экспериментальный протокол:

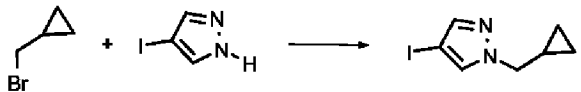
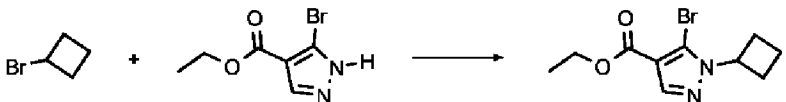
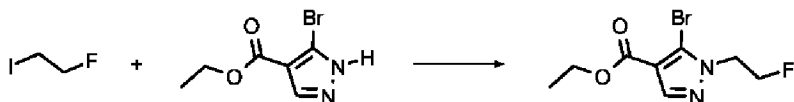
3-(бромометил)-2-хлор-6-метоксипиридин	
	m/z (ИЭР): 236 $[\text{M}+\text{H}]$
3-(2-бром-4-фторфенил)-4-(бромометил)изотиазол	
	m/z (ИЭР): 352 $[\text{M}+\text{H}]$
3-(бромометил)-5-циклобутил-1-метил-1Н-пиразол	
	m/z (ИЭР): 229 $[\text{M}+\text{H}]$

Синтез 1-циклобутил-4-йод-1Н-пиразола

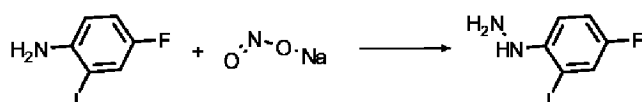


Смесь 4-йод-1Н-пиразола (10,0 г, 51,6 ммоль), бромциклобутана (20,9 г, 155 ммоль) и K_2CO_3 (28,5 г, 206 ммоль) в ДМФ (200 мл) нагревали при 70 °С в течение 12 ч. Реакционную смесь фильтровали, а фильтрат экстрагировали ЭА (300 мл x 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (0→5 % EtOAc в ПЭ) с получением целевого продукта (9,73 г, 76 % выход) в виде желтого масла. ЖХ/МС ИЭР (m/z): 249 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Следующие промежуточные соединения синтезировали, используя аналогичный экспериментальный протокол:

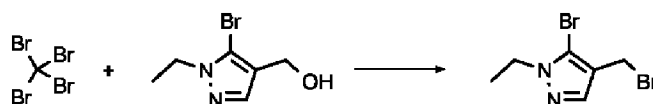
1-(циклопропилметил)-4-йод-1Н-пиразол	
	m/z (ИЭР): 249 [M+H]
этил 5-бром-1-циклобутил-1Н-пиразол-4-карбоксилат	
	m/z (ИЭР): 273 [M+H]
этил 5-бром-1-(2-фторэтил)-1Н-пиразол-4-карбоксилат	
	m/z (ИЭР): 265 [M+H]

Синтез (4-фтор-2-йодфенил)гидразина



В механически перемешиваемый раствор 4-фтор-2-йоданилина (5,0 г, 21 ммоль) в АсОН (10 мл) медленно добавляли конц. НСl (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 SnCl₂ (8,46 г, 44,5 ммоль) в конц. НСl (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-йодфенил)гидразина гидрохлорида (4,1 г, выход: 77 %) в виде серого твердого вещества. ЖХ/МС (ИЭР) m/z: 253 [M+H]⁺.

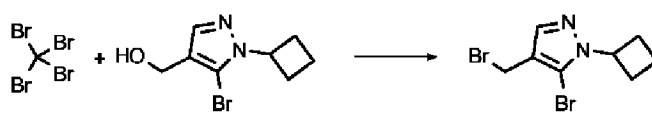
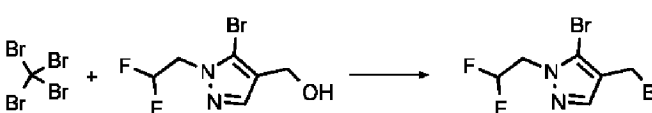
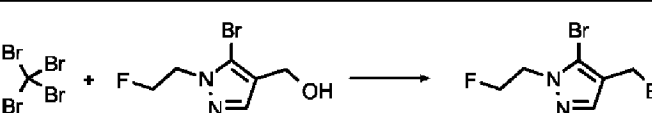
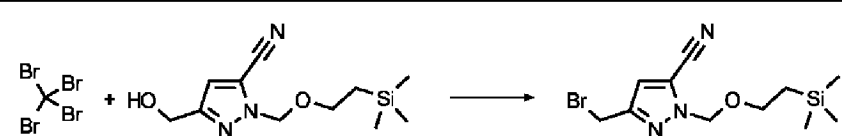
Синтез 5-бром-4-(бромометил)-1-этил-1Н-пиразола



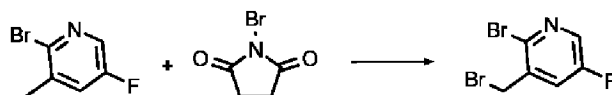
В перемешиваемый раствор (5-бром-1-этил-1Н-пиразол-4-ил)метанола (4,00 г, 19,5 ммоль) и трифенилфосфина (6,14 г, 23,4 ммоль) в сухом ДХМ (50 мл) каплями добавляли раствор тетрабромометана (7,76 г, 23,4 ммоль) в ДХМ при 0 °С. После добавления реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 24 ч. Реакционную 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 $[M+H]^+$.

Следующие промежуточные соединения синтезировали, используя аналогичный экспериментальный протокол:

5-бром-4-(бромометил)-1-циклобутил-1H-пиразол	
	m/z (ИЭР): 293 $[M+H]$
5-бром-4-(бромометил)-1-(2,2-дифторэтил)-1H-пиразол	
	m/z (ИЭР): 303 $[M+H]$
5-бром-4-(бромометил)-1-(2-фторэтил)-1H-пиразол	
	m/z (ИЭР): 285 $[M+H]$
3-(бромометил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-5-карбонитрил	
	m/z (ИЭР): 316 $[M+H]$

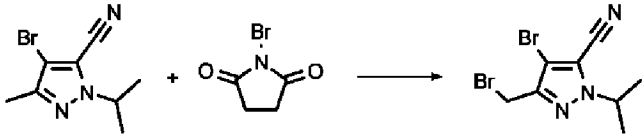
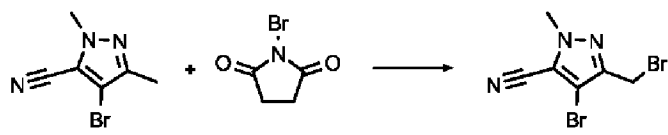
Синтез 2-бром-3-(бромометил)-5-фторпиридина



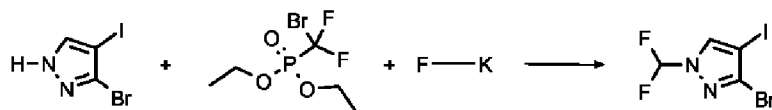
Смесь, состоящую из 2-бром-5-фтор-3-метилпиридина (2,00 г, 10,5 ммоль), AIBN (52 мг, 0,32 ммоль) и NBS (2,44 г, 13,7 ммоль) в ДХЭ (20 мл) трижды дегазировали N_2 и нагревали до 85 °С с перемешиванием в течение 1 ч. После охлаждения до к. т. смесь гасили водой, разводили EtOAc и промывали солевым раствором. Конечный органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали, а фильтрат концентрировали в вакууме с получением остатка, который очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле

(ПЭ:ЭА=50:1) с получением 2-бром-3-(бромометил)-5-фторпиридина (1,20 г, 42 %) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС ИЭР (m/z): 268 $[M+H]^+$.

Следующие промежуточные соединения синтезировали, используя аналогичный экспериментальный протокол:

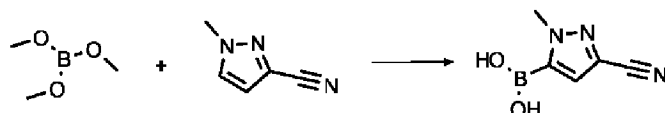
4-бром-3-(бромометил)-1-изопропил-1Н-пиразол-5-карбонитрил	
	m/z (ИЭР): 306 $[M+H]$
4-бром-3-(бромометил)-1-метил-1Н-пиразол-5-карбонитрил	
	m/z (ИЭР): 278 $[M+H]$

Синтез 3-бром-1-(диформетил)-4-йод-1Н-пиразола



В раствор 3-бром-4-йод-1Н-пиразола (5,42 г, 19,9 ммоль) и диэтил (бромдиформетил)фосфоната (7,95 г, 29,8 ммоль) в ацетонитриле (50 мл) добавляли фторид калия (2,3 г, 40 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 40 °С в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т., разводили ДХМ (50 мл), промывали водой (50 мл) и соевым раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали до сухости. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (15 % EtOAc в ПЭ) с получением 3-бром-1-(диформетил)-4-йод-1Н-пиразола (5,12 г, 80 % выход) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС (ИЭР) m/z : 323 $[M+H]^+$.

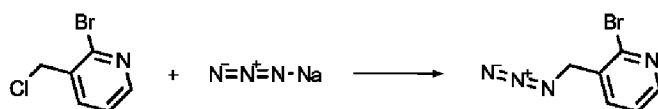
Синтез (3-циано-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)бороновой кислоты



В раствор 1-метил-1Н-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 °С. После перемешивания в течение 0,5 ч при -78 °С каплями добавляли триметилборат (1,9 г, 19 ммоль) в ТГФ (2 мл). После перемешивания при -78 °С в течение 1 ч реакцию гасили насыщ.

водн. хлоридом аммония. Реакционную смесь разводили EtOAc и сначала промывали H₂O, а затем соевым раствором. Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄, 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-(азидометил)-2-бромпиридина

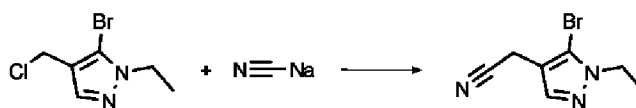


В раствор 2-бром-3-(хлорметил)пиридина (1,15 г, 5,58 ммоль) в MeCN (20 мл) добавляли NaN₃ (1,09 г, 16,8 ммоль) при к. т. Смесь перемешивали при 40 °С в течение ночи, затем разделяли между EtOAc (20 мл) и водой (20 мл). Органическую фазу промывали соевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (силикагель, 0→33 % ЭА в ПЭ) с получением 3-(азидометил)-2-бромпиридина (955 мг, 80 % выход за 2 этапа) в виде желтого масла. ЖХ/МС (ИЭР) m/z: 213 [M+H]⁺.

Следующие промежуточные соединения синтезировали, используя аналогичный экспериментальный протокол:

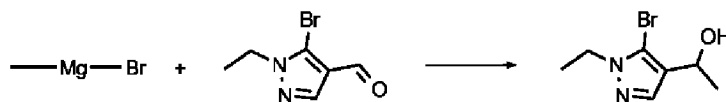
4-(азидометил)-3-йод-1-метил-1H-пиразол	
<chem>CN1C=CC(I)=N1CCl.[Na+].[N-]=[N+]=[N-]>>CN1C=CC(I)=N1C[N+]=[N-]=[N-]</chem>	m/z (ИЭР): 264 [M+H]
3-(азидометил)-2-бром-5-фторпиридин	
<chem>Fc1cc(Br)cc(CCl)n1.[Na+].[N-]=[N+]=[N-]>>Fc1cc(Br)cc(C[N+]=[N-]=[N-])n1</chem>	m/z (ИЭР): 231 [M+H]
5-(азидометил)-3-этил-1,2-оксазол	
<chem>CCc1cc(CCl)on1.[Na+].[N-]=[N+]=[N-]>>CCc1cc(C[N+]=[N-]=[N-])on1</chem>	m/z (ИЭР): 153 [M+H]

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



В раствор 5-бром-4-(хлорметил)-1-этил-1H-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 H₂O. Органический слой отделяли, промывали солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (20 % EtOAc в ПЭ) с получением 2-(5-бром-1-этил-1H-пиразол-4-ил)ацетонитрила (4,5 г, выход: 94 %) в виде бледно-желтого масла. ЖХ/МС ИЭР (m/z): 214 [M+H]⁺.

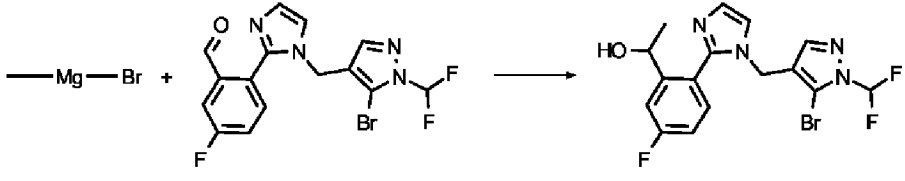
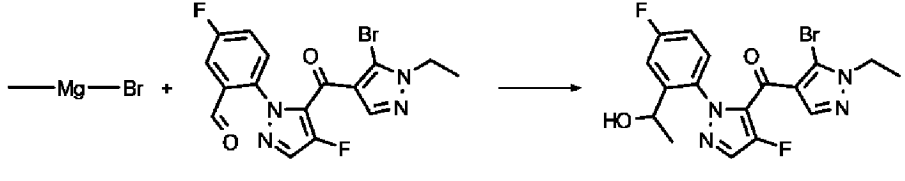
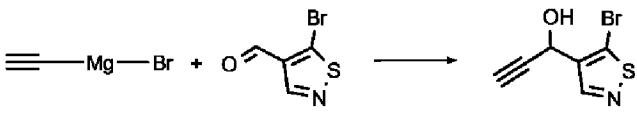
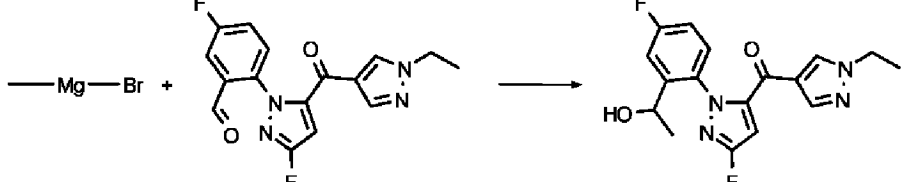
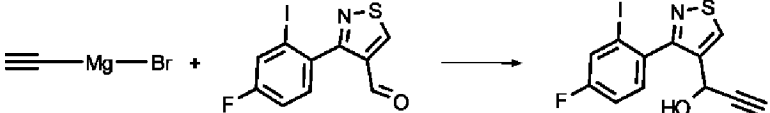
Синтез 1-(5-бром-1-этил-1H-пиразол-4-ил)этанола

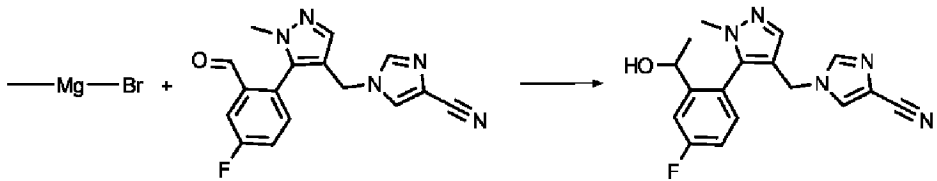
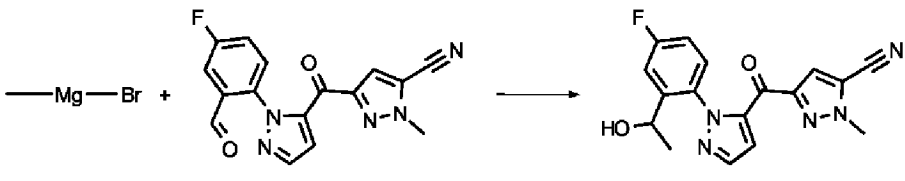


В раствор 5-бром-1-этил-1H-пиразол-4-карбальдегида (10,00 г, 49,25 ммоль) в ТГФ (120 мл) каплями добавляли метилмагния бромид (18,8 мл, 56,4 ммоль, 3,0 М в ТГФ) при 0 °С в течение 10 мин. Полученную смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 ч. Смесь гасили насыщ. NH₄Cl (30 мл) при 0 °С, а затем экстрагировали ЭА (100 мл × 3), объединенные экстракты сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (20 % EtOAc в ПЭ) с получением 1-(5-бром-1-этил-1H-пиразол-4-ил)этанола в виде светло-желтого твердого вещества (9,28 г, 86 % выход). ЖХ/МС ИЭР (m/z): 219 [M+H]⁺.

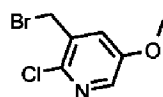
Следующие промежуточные соединения синтезировали, используя аналогичный экспериментальный протокол:

циклопропил(3-йод-1-метил-1H-пиразол-5-ил)метанол	
	m/z (ИЭР): 279 [M+H]
1-(2-(1-((5-бром-1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил)метил)-1H-имидазол-2-ил)-5-фторфенил)этан-1-ол	

	m/z (ИЭР): 415 [M+H]
(5-бром-1-этил-1Н-пиразол-4-ил)(4-фтор-1-(4-фтор-2-(1-гидроксиэтил)фенил)-1Н-пиразол-5-ил)метанон	
	m/z (ИЭР): 425 [M+H]
1-(5-бромизотиазол-4-ил)проп-2-ин-1-ол	
	m/z (ИЭР): 218 [M+H]
(1-этил-1Н-пиразол-4-ил)(3-фтор-1-(4-фтор-2-(1-гидроксиэтил)фенил)-1Н-пиразол-5-ил)метанон	
	m/z (ИЭР): 347 [M+H]
1-[3-(4-фтор-2-йодфенил)-1,2-тиазол-4-ил]проп-2-ин-1-ол	
	m/z (ИЭР): 360 [M+H]
1-((5-(4-фтор-2-(1-гидроксиэтил)фенил)-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)метил)-1Н-имидазол-4-карбонитрил	

	m/z (ИЭР): 326 [M+H]
3-(1-(4-фтор-2-(1-гидроксиэтил)фенил)-1Н-пиразол-5-карбонил)-1-метил-1Н-пиразол-5-карбонитрил	
	m/z (ИЭР): 340 [M+H]

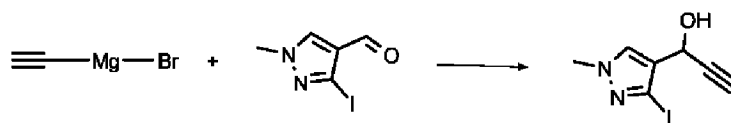
Синтез 3-(бромометил)-2-хлор-5-метокси пиридина



В раствор 2-хлор-5-метокси-3-метилпиридина (500 мг, 3,17 ммоль) в CCl_4 (12 мл) добавляли NBS (565 мг, 3,17 ммоль) и бензоилпероксид (76,8 мг, 0,317 ммоль). Смесь перемешивали при 80 °С в течение 3 ч, затем вливали в воду (80 мл) и экстрагировали ЭА (80 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (60 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (1→10 % EtOAc в ПЭ) с получением 2-хлор-3-(дибромометил)-5-метоксипиридина (200 мг, выход: 20 %) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС (ИЭР): $m/z = 315,8$ [M+H]⁺.

В раствор 2-хлор-3-(дибромометил)-5-метоксипиридина (200 мг, 0,634 ммоль) в ТГФ (4 мл) добавляли диэтоксифосфинистую кислоту (0,161 мл, 1,27 ммоль), ДИПЭА (164 мг, 1,27 ммоль), а затем эту смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Смесь вливали в воду (80 мл) и экстрагировали ЭА (80 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (60 мл), сушили Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Этот остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (1→10 % EtOAc в ПЭ) с получением 3-(бромометил)-2-хлор-5-метоксипиридина (100 мг, выход: 67 %) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС (ИЭР): $m/z = 236$ [M+H]⁺.

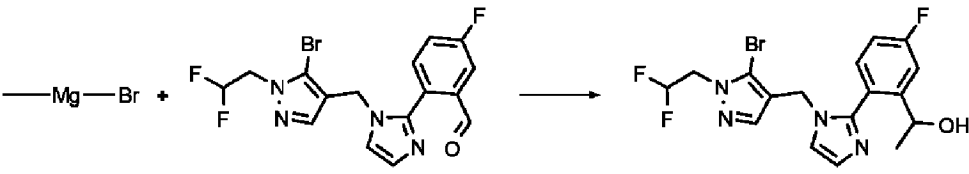
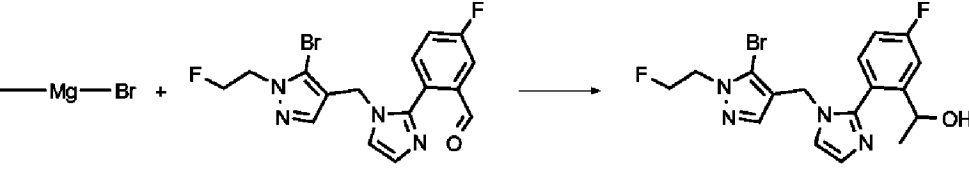
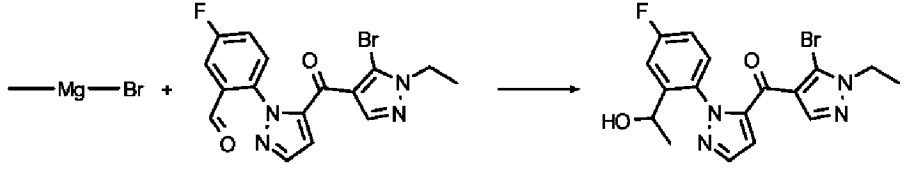
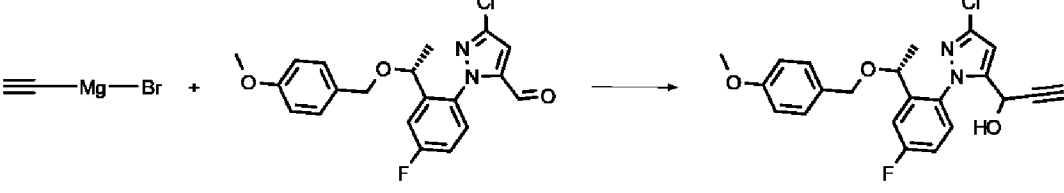
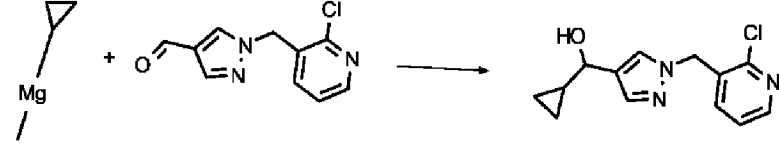
Синтез 1-(3-йод-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-проп-2-ин-1-ола

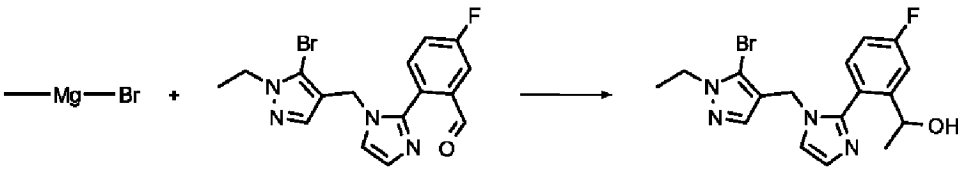
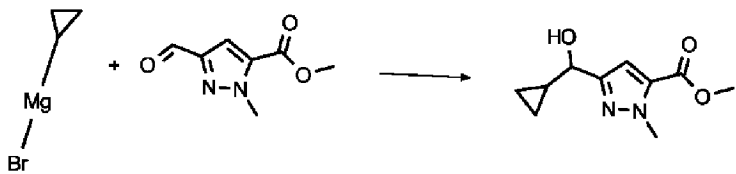


В раствор 3-йод-1-метил-1Н-пиразол-4-карбальдегида (1,00 г, 4,24 ммоль) в ТГФ (7 мл) при 0 °С каплями добавляли этинилмагния бромид (12,7 мл, 6,36 ммоль). Смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили насыщ. водн. NH_4Cl (13 мл) и экстрагировали ЭА (15 мл×3). Органический слой отделяли, промывали соевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (20→90 % ЭА в ПЭ) с получением 1-(3-йод-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)проп-2-ин-1-ола (780 мг, 70 %) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС (ИЭР) m/z : 262,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

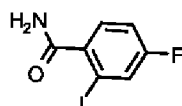
Следующие промежуточные соединения синтезировали, используя аналогичный экспериментальный протокол:

1-(2-хлор-5-фторпиридин-3-ил)проп-2-ин-1-ол	
	m/z (ИЭР): 186 $[\text{M}+\text{H}]$
1-(2-бром-4-фторфенил)проп-2-ин-1-ол	
	m/z (ИЭР): 229 $[\text{M}+\text{H}]$
1-(2-(1-((5-бром-1-циклобутил-1Н-пиразол-4-ил)метил)-1Н-имидазол-2-ил)-5-фторфенил)этан-1-ол	
	m/z (ИЭР): 419 $[\text{M}+\text{H}]$
1-(2-(1-((5-бром-1-(2,2-дифторэтил)-1Н-пиразол-4-ил)метил)-1Н-имидазол-2-ил)-5-фторфенил)этан-1-ол	

	m/z (ИЭР): 429 [M+H]
1-[2-(1-{[5-бром-1-(2-фторэтил)-1H-пиразол-4-ил]метил}-1H-имидазол-2-ил)-5-фторфенил]этан-1-ол	
	m/z (ИЭР): 411 [M+H]
(5-бром-1-этил-1H-пиразол-4-ил)(1-(4-фтор-2-(1-гидроксиэтил)фенил)-1H-пиразол-5-ил)метанол	
	m/z (ИЭР): 407 [M+H]
1-(3-хлор-1-(4-фтор-2-((R)-1-((4-метоксибензил)окси)этил)фенил)-1H-пиразол-5-ил)проп-2-ин-1-ол	
	m/z (ИЭР): 415 [M+H]
1-((2-хлорпиридин-3-ил)метил)-1H-пиразол-4-ил(циклопропил)метанол	
	m/z (ИЭР): 264 [M+H]
1-(2-(1-((5-бром-1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил)-1H-имидазол-2-ил)-5-фторфенил)этанол	

	m/z (ИЭР): 393 [M+H]
метил 3-(циклопропил(гидрокси)метил)-1-метил-1H-пиразол-5-карбоксилат	
	m/z (ИЭР): 211 [M+H]

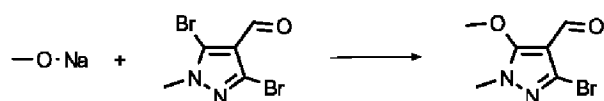
Синтез 4-фтор-2-йодбензамида



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 до сухости 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]⁺.

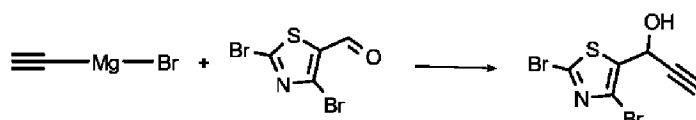
Синтез 3-бром-5-метокси-1-метил-1H-пиразол-4-карбальдегида



В перемешиваемый раствор 3,5-дибром-1-метил-1H-пиразол-4-карбальдегида (5,00 г, 20,8 ммоль) в MeOH (40 мл), добавляли метанолат натрия (12,5 мл, 62,5 ммоль, 5,0 М в метаноле), а полученную смесь перемешивали при 60 °С в течение 1 ч. Через 1 ч

реакционную смесь концентрировали в вакууме для удаления растворителя. Остаток разводили насыщ. водн. NH_4Cl (30 мл) и EtOAc (30 мл), а затем экстрагировали EtOAc (3×30 мл). Органические фазы объединяли, промывали солевым раствором (30 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением неочищенного 3-бром-5-метокси-1-метил-1*H*-пиразол-4-карбальдегида (3,31 г, выход: 59 %) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ/МС (ИЭР) (m/z): 219 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Синтез 1-(2,4-дибромтиазол-5-ил)проп-2-ин-1-ола

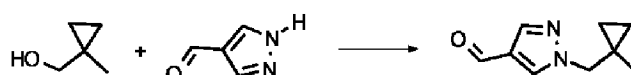


В раствор 2,4-дибром-1,3-тиазол-5-карбальдегида (2,0 г, 7,3 ммоль) в ТГФ (20 мл) при -78°C добавляли этинилмагния бромид (7,3 мл, 7,3 ммоль, 1 М в ТГФ) в атмосфере N_2 . После добавления смесь перемешивали при -78°C в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили насыщ. водн. раствором хлорида аммония (30 мл). Реакционную смесь концентрировали в вакууме и разводили ДХМ (30 мл). Затем смесь промывали солевым раствором (30 мл) и сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка, который очищали посредством флэш-хроматографии (30 % EtOAc в ПЭ) с получением 1-(2,4-дибромтиазол-5-ил)проп-2-ин-1-ола (1,5 г, 68 %) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС ИЭР (m/z): 296 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Следующие промежуточные соединения синтезировали, используя аналогичный экспериментальный протокол:

1-(3,5-дифтор-2-йодфенил)этан-1-ол	
	m/z (ИЭР): 285 $[\text{M}+\text{H}]$

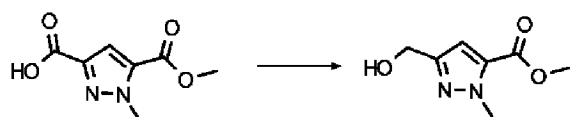
Синтез 1-[(1-метилциклопропил)метил]-1*H*-пиразол-4-карбальдегида



В раствор (1-метилциклопропил)метанола (0,56 мл, 5,8 ммоль) и ТЭА (0,89 мл, 6,4 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляли метансульфонилхлорид (0,49 мл, 6,4 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Этот раствор добавляли в смесь 1*H*-пиразол-4-карбальдегида (836 мг, 8,70 ммоль) и K_2CO_3 (1,60 г, 11,6 ммоль) в ДМФ (10 мл) и

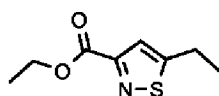
перемешивали реакционную смесь при 0 °С в течение 2 ч. Смесь фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка, который очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (25 % EtOAc в ПЭ) с получением 1-[(1-метилциклопропил)метил]-1*H*-пиразол-4-карбальдегида (350 мг, выход: 37 %) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ/МС ИЭР (*m/z*): 165 [M+H]⁺.

Синтез метил 3-(гидроксиметил)-1-метил-1*H*-пиразол-5-карбоксилата



В раствор 5-(метоксикарбонил)-1-метил-1*H*-пиразол-3-карбоновой кислоты (5,70 г, 30,9 ммоль) в ТГФ (80 мл) при 0 °С в атмосфере N₂, медленно добавляли BH₃·ТГФ (61,9 мл, 61,9 ммоль, 1 н.). Реакционную смесь оставляли нагреваться до к. т. в течение 30 мин, а затем нагревали до 65 °С в течение 4 ч. После охлаждения до к. т. медленно добавляли MeOH (12 мл), а затем удаляли растворитель при пониженном давлении. Остаток перерастворяли в MeOH (12 мл), перемешивали в течение 20 мин при к. т., а затем выпаривали до сухости. Остаток разводили водой и экстрагировали ДХМ (50,0 мл × 3). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, и концентрировали. Неочищенную смесь затем очищали посредством хроматографии на силикагеле (33→100 % ЭА в ПЭ) с получением метил 3-(гидроксиметил)-1-метил-1*H*-пиразол-5-карбоксилата (3,2 г, выход: 61 %) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС ИЭР (*m/z*): 171 [M+H]⁺.

Синтез этил 5-этил-1,2-тиазол-3-карбоксилата



В раствор этил 2,4-диоксигексаноата (3,00 г, 17,4 ммоль) в толуоле (30 мл) добавляли ацетат аммония (3,36 г, 43,6 ммоль), AcOH (3,0 мл, 52 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80 °С в течение 18 ч, оставляли охлаждаться, а затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток разводили водой, а pH доводили до 8 с помощью 10 % водн. Na₂CO₃. Полученную смесь экстрагировали EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические экстракты сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (0→20 % EtOAc в ПЭ) с получением этил 4-амино-2-оксигекс-3-еноата (1,2 г, 40 %) в виде бледно-желтого

масла. ЖХ/МС (ИЭР): $m/z = 172 [M+H]^+$.

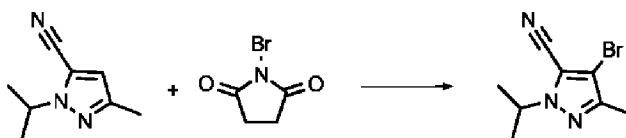
В раствор этил 4-амино-2-оксогекс-3-еноата (1,30 г, 7,59 ммоль) в ТГФ (15 мл) добавляли пентасульфид фосфора (0,84 г, 3,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. Смесь концентрировали, а остаток растворяли в ЭА (50 мл). Этот раствор охлаждали до 0 °С и добавляли H₂O₂ (30 %, 5 мл). Смесь перемешивали при к. т. в течение 10 мин, а затем экстрагировали EtOAc (50 мл x 2). Объединенные органические экстракты сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (0→30 % EtOAc в ПЭ) с получением этил 5-этил-1,2-тиазол-3-карбоксилата (0,75 г, 53 %) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС (ИЭР): $m/z = 186 [M+H]^+$.

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



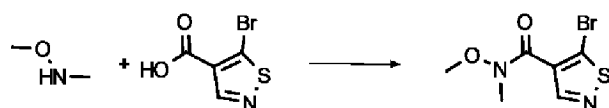
В раствор 1-(5-бром-1-этил-1H-пиразол-4-ил)этанола (9,28 г, 42,4 ммоль) в ДХМ (50 мл) частями добавляли ДМП (21,5 г, 50,8 ммоль) при 0 °С в течение 10 мин. После добавления смесь перемешивали при 0 °С еще в течение 10 мин. Смесь доводили до pH 8 с помощью насыщ. NaHCO₃, а затем экстрагировали ЭА (100 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *в вакууме*. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (20 % EtOAc в ПЭ) с получением 1-(5-бром-1-этил-1H-пиразол-4-ил)этанона в виде светло-желтого масла (8,6 г, выход: 93 %). ЖХ/МС ИЭР (m/z): 217 $[M+H]^+$.

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



Смесь 3-метил-1-(пропан-2-ил)-1H-пиразол-5-карбонитрила (470 мг, 3,15 ммоль), ТФУ (0,25 мл, 3,4 ммоль) и NBS (673 мг, 3,78 ммоль) в MeCN (20 мл) перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Реакционную смесь разводили EtOAc (30 мл), промывали насыщ. Na₂S₂O₃ (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали до сухости. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (25 % EtOAc в ПЭ) с получением 4-бром-3-метил-1-(пропан-2-ил)-1H-пиразол-5-карбонитрила (460 мг, 64 % выход) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ/МС (ИЭР) m/z : 228 $[M+H]^+$.

Синтез 5-бром-N-метокси-N-метилизотиазол-4-карбоксиамида

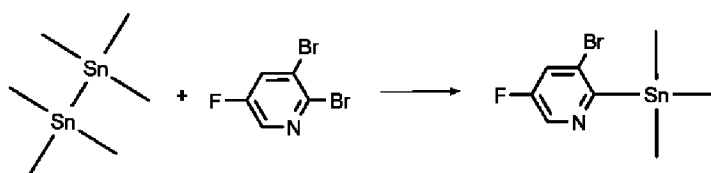


В раствор 5-бромизотиазол-4-карбоновой кислоты (700 мг, неочищенная) в ДХМ (15 мл), добавляли НАТУ (1,6 г, 4,4 ммоль), ТЭА (1,0 г, 10 ммоль) и N,O-диметилгидроксиламина гидрохлорид (427 мг, 4,40 ммоль). После перемешивания при 25 °С в течение 16 ч реакционную смесь разводили ДХМ. Полученную смесь промывали H₂O, а затем солевым раствором. Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (0→17 % EtOAc в ПЭ) с получением 5-бром-N-метокси-N-метилизотиазол-4-карбоксиамида (220 мг, 14 % выход за 2 этапа) в виде желтого масла. ЖХ/МС ИЭР (m/z): 251 [M+H]⁺.

Следующие промежуточные соединения синтезировали, используя аналогичный экспериментальный протокол:

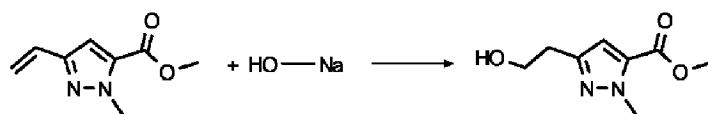
5-этил-N-метокси-N-метилизоксазол-3-карбоксиамид	
	m/z (ИЭР): 185 [M+H]

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



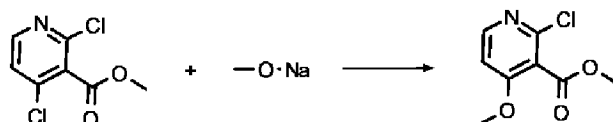
Смесь 2,3-дибром-5-фторпиридина (1,0 г, 3,9 ммоль), гексаметилдистаннана (1,35 г, 4,12 ммоль) и Pd(PPh₃)₄ (0,23 г, 0,20 ммоль) в толуоле (50 мл) нагревали до 110 °С в атмосфере N₂ в течение 16 ч. Смесь концентрировали, разводили EtOAc (50 мл), промывали солевым раствором (30 мл), сушили над безводным 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 метил 3-(2-гидроксиэтил)-1-метил-1H-пиразол-5-карбоксилата



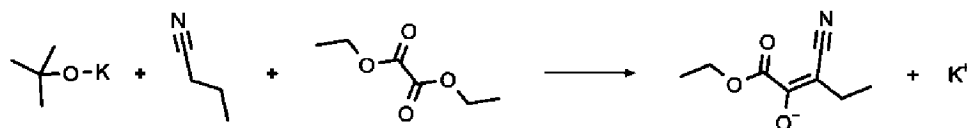
В атмосфере азота 9-борабицикло[3.3.1]нонан (31,34 мл, 15,67 ммоль) добавляли в раствор метил 3-этенил-1-метил-1H-пиразол-5-карбоксилата (1,50 г, 9,04 ммоль) в диоксане (50 мл) при 0 °С и перемешивали смесь при 100 °С в течение 1 ч. В реакционную смесь последовательно каплями добавляли воду (10 мл), водн. гидроксид натрия (3,50 мл, 31,0 ммоль, 10 % в воде) и пероксид водорода (3,2 мл, 10 % в воде) при 0 °С. Смесь перемешивали при к. т. в течение 0,5 ч, затем добавляли воду (20 мл) и этилацетат (30 мл). Слои разделяли, а водн. слой экстрагировали этилацетатом (20 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (1,6 % MeOH в ДХМ) с получением метил 3-(2-гидроксиэтил)-1-метил-1H-пиразол-5-карбоксилата (1,10 г, 66 %) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС ИЭР (m/z): 185 [M+H]⁺.

Синтез метил 2-хлор-4-метоксиникотината



Смесь метил 2,4-дихлорпиридин-3-карбоксилата (2,40 г, 11,6 ммоль) и метоксида натрия (2,06 г, 11,6 ммоль) в MeOH (20 мл) дефлегмировали в атмосфере N₂ в течение 16 ч. Смесь фильтровали через целит, а фильтрат разводили ЭА (30 мл). Этот раствор промывали соевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (0→30 % ЭА в ПЭ) с получением метил 2-хлор-4-метоксиникотината (1,70 г, выход: 72 %) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС (ИЭР) (m/z): 202 [M+H]⁺.

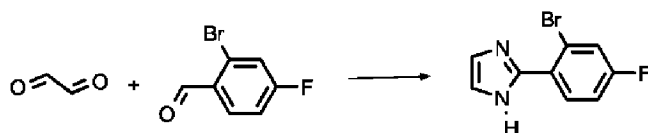
Синтез (Е)-3-циано-1-этокси-1-оксопент-2-ен-2-олата калия



В перемешиваемый раствор t-BuOK (8,10 г, 72,4 ммоль) и 18-краун-6 (1,91 г, 7,24 ммоль) в ТГФ (60 мл) через шприц добавляли раствор диэтилоксалата (10,57 г, 72,35 ммоль) в ТГФ (10 мл) при 0 °С в атмосфере N₂. Реакционную смесь нагревали до 60 °С, а затем добавляли

раствор бутиронитрила (5,00 г, 72,3 ммоль) в ТГФ (10 мл) и продолжали перемешивание при 60 °С в течение 30 мин. Реакционную смесь выпаривали до сухости с получением неочищенного (Е)-3-циано-1-этоксипент-2-ен-2-оата калия (14,20 г, выход: 93 %) в виде желтого твердого вещества. ЖХ/МС ИЭР (m/z): 170 [M+H]⁺.

Синтез 2-(2-бром-4-фторфенил)-1H-имидазола

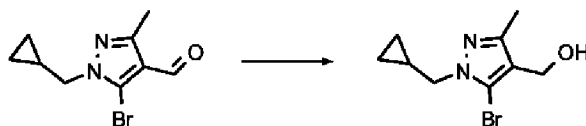


В смесь 2-бром-4-фторбензальдегида (50,00 г, 246,3 ммоль) и оксальдегида (52,56 мл, 492,6 ммоль, 40 % в H₂O) в EtOH (200 мл) каплями добавляли NH₃·H₂O (113,8 мл, 738,9 ммоль, 25 % в H₂O) в атмосфере N₂ при к. т. После добавления полученную смесь дегазировали, нагревали до 50 °С и перемешивали в течение 72 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, а остаток разводили ЭА, промывали солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (ПЭ/ЭА = от 3:1 до 2:1) с получением 2-(2-бром-4-фторфенил)-1H-имидазола (35,0 г, 59 % выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХ/МС ИЭР (m/z): 241 [M+H]⁺.

Следующие промежуточные соединения синтезировали, используя аналогичный экспериментальный протокол:

2-(4-фтор-2-йодфенил)-4-метил-1H-имидазол	
<chem>CC1=CN=C(C=O)N1 + O=Cc1cc(F)cc(I)c1 >> CC1=CN=C(C2=CC(=CC=C2C(=C1)C(=C)C(F)=C2)C(=O)N1</chem>	m/z (ИЭР): 303 [M+H]

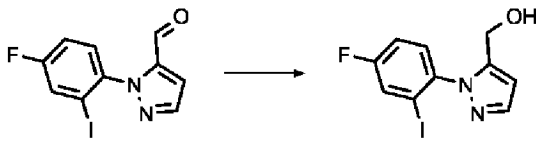
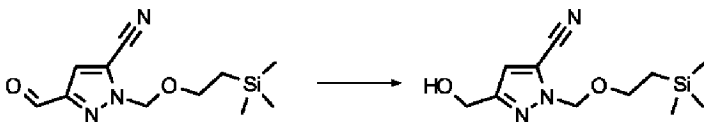
Синтез [5-бром-1-(циклопропилметил)-3-метил-1H-пиразол-4-ил]метанола



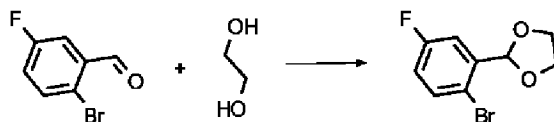
В раствор 5-бром-1-(циклопропилметил)-3-метил-1H-пиразол-4-карбальдегида (1,80 г, 7,41 ммоль) в EtOH (15 мл) добавляли NaBH₄ (0,33 г, 9,6 ммоль) при 0 °С. Эту смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали, разводили H₂O (10 мл) и экстрагировали EtOAc (15 мл x 3). Объединенные органические растворы промывали солевым раствором (15 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, а затем

концентрировали с получением неочищенного (5-бром-1-(циклопропилметил)-3-метил-1H-пиразол-4-ил)метанола (1,4 г, выход: 77 %) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ/МС (ИЭР) m/z : 245 $[M+H]^+$.

Следующие промежуточные соединения синтезировали, используя аналогичный экспериментальный протокол:

[1-(4-фтор-2-йодфенил)-1H-пиразол-5-ил]метанол	
	m/z (ИЭР): 319 $[M+H]$
3-(гидроксиметил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-5-карбонитрил	
	m/z (ИЭР): 254 $[M+H]$

Синтез 2-(2-бром-5-фторфенил)-1,3-диоксолана



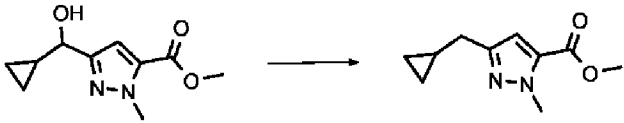
В смесь 2-бром-5-фторбензальдегида (10,0 г, 49,3 ммоль) и этан-1,2-диола (9,16 г, 148 ммоль) в толуоле (100 мл) при 25 °С одной частью добавляли 4-метилбензолсульфоновую кислоту (1,69 г, 9,87 ммоль) в атмосфере N_2 . После добавления смесь перемешивали при 120 °С в течение 16 ч. Полученную смесь охлаждали до 2–5 °С, а затем разводили водой и EtOAc. Органический слой отделяли, промывали солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (20→30 % EtOAc в ПЭ) с получением целевого продукта в виде желтого масла (10,0 г, выход: 82 %). ЖХ/МС ИЭР (m/z): 247 $[M+H]^+$.

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

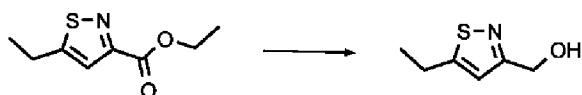


В перемешиваемый раствор циклопропил(3-йод-1-метил-1H-пиразол-5-ил)метанола (1,0 г, 3,6 ммоль) в ДХМ (18 мл) добавляли ТЭС (4,20 г, 36,0 ммоль) и ТФУ (2,7 мл, 36 ммоль) при

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-1Н-пиразола (0,60 г, 51 % выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХ/МС (ИЭР) (m/z): 263 $[M+H]^+$.
Следующие промежуточные соединения синтезировали, используя аналогичный экспериментальный протокол:

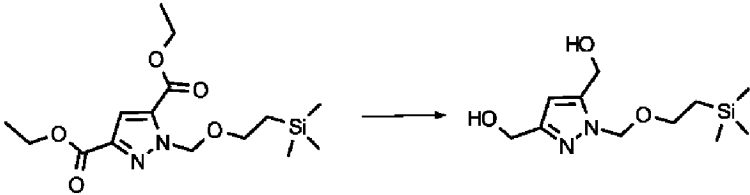
метил 3-(циклопропилметил)-1-метил-1Н-пиразол-5-карбоксилат	
	m/z (ИЭР): 195 $[M+H]$

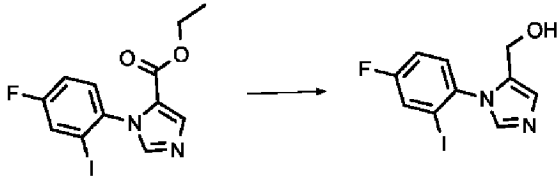
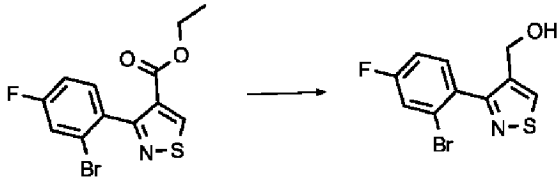
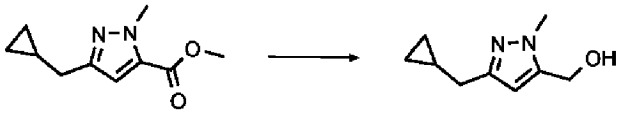
Синтез (5-этил-1,2-тиазол-3-ил)метанола



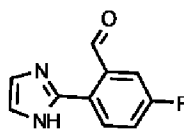
В раствор этил 5-этил-1,2-тиазол-3-карбоксилата (750 мг, 4,05 ммоль) в ТГФ (15 мл) добавляли DIBAL-H (13,5 мл, 20,2 ммоль) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч, а затем гасили последовательным добавлением MeOH (0,5 мл), а затем воды (15 мл). Полученную смесь экстрагировали EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические экстракты сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (0→50 % EtOAc в ПЭ) с получением (5-этил-1,2-тиазол-3-ил)метанола (510 мг, 88 %) в виде бесцветного масла. ЖХ/МС (ИЭР): m/z = 144 $[M+H]^+$.

Следующие промежуточные соединения синтезировали, используя аналогичный экспериментальный протокол:

(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-пиразол-3,5-диил)диметанол	
	m/z (ИЭР): 259 $[M+H]$
(1-(4-фтор-2-йодфенил)-1Н-имидазол-5-ил)метанол	

	m/z (ИЭР): 319 [M+H]
(3-(2-бром-4-фторфенил)изотиазол-4-ил)метанол	
	m/z (ИЭР): 288 [M+H]
(3-(циклопропилметил)-1-метил-1H-пиразол-5-ил)метанол	
	m/z (ИЭР): 167 [M+H]

Синтез 5-фтор-2-(1H-имидазол-2-ил)бензальдегида

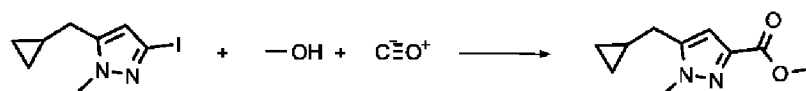


n-BuLi (21,54 мл, 53,86 ммоль, 2,5 N) и N,N-диметилформамид (6,25 мл, 80,79 ммоль) одновременно каплями добавляли через два разных шприца в течение 30 мин в раствор 2-(2-бром-4-фторфенил)-1-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-1H-имидазола (10,00 г, 26,93 ммоль) в безводном ТГФ (20 мл), поддерживая внутреннюю температуру при -78°C . После добавления смесь перемешивали при -78°C в течение 10 мин перед гашением насыщ. водн. NH_4Cl . Полученную смесь медленно нагревали до к. т. и подкисляли до pH 6 с помощью 2 н. HCl . Затем смесь экстрагировали эфиром (150 мл). Органический слой промывали водой и соевым раствором, сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (30 % EtOAc в ПЭ) с получением 5-фтор-2-(1-{[2(триметилсилил)этокси]метил}-1H-имидазол-2-ил)бензальдегида (6,0 г, 70 % выход) в виде оранжевого масла. ЖХ/МС ИЭР (m/z): 321 [M+H]⁺.

В колбу с ТФУ (209 мл) частями добавляли 5-фтор-2-(1-{[2(триметилсилил)этокси]метил}-1H-имидазол-2-ил)бензальдегид (45,0 г, 141 ммоль) при 20°C . Полученный раствор перемешивали при к. т. в течение 6 ч, а реакционную смесь концентрировали в вакууме для

удаления большей части ТФУ. Остаток медленно вливали в насыщ. водн. NaHCO_3 при $0\text{ }^\circ\text{C}$. Полученную смесь затем экстрагировали ЭА (3 x 200 мл), а объединенные экстракты сушили над безводным Na_2SO_4 , и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (0→3 % MeOH в ДХМ) с получением 5-фтор-2-(1H-имидазол-2-ил)бензальдегида (23,0 г, 86 % выход) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС ИЭР (m/z): 191 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Синтез метил 5-(циклопропилметил)-1-метил-1H-пиразол-3-карбоксилата

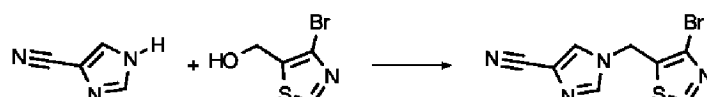


Смесь 5-(циклопропилметил)-3-йод-1-метил-1H-пиразола (2,50 г, 9,54 ммоль), триэтиламина (2,90 г, 28,6 ммоль), MeOH (50 мл) и Pd(dppf)Cl_2 (698 мг, 0,950 ммоль) трижды дегазировали в атмосфере CO , а затем перемешивали в условиях баллонного CO при $60\text{ }^\circ\text{C}$ в течение 12 ч. Смесь охлаждали до к. т., фильтровали и концентрировали до сухости. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ:ЭА = 5:1) с получением метил 5-(циклопропилметил)-1-метил-1H-пиразол-3-карбоксилата (1,50 г, 81 % выход) в виде коричневого масла. ЖХ/МС (ИЭР) (m/z): 195,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Следующие промежуточные соединения синтезировали, используя аналогичный экспериментальный протокол:

метил 2-(5-((4-бром-3-этил-1-метил-1H-пиразол-5-ил)метил)-3-метил-1H-пиразол-1-ил)-5-фторбензоат	
	m/z (ИЭР): 435 $[\text{M}+\text{H}]$

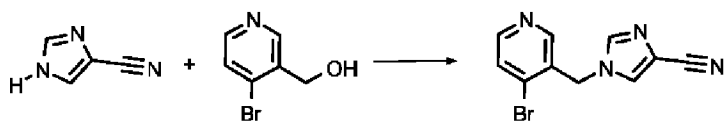
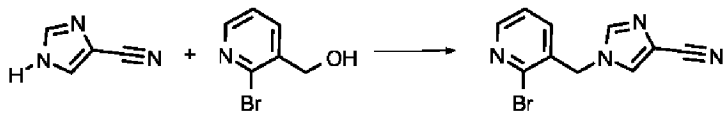
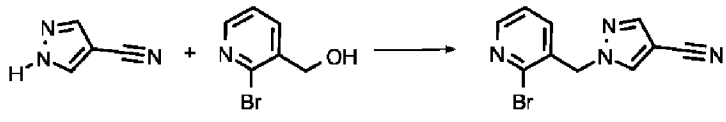
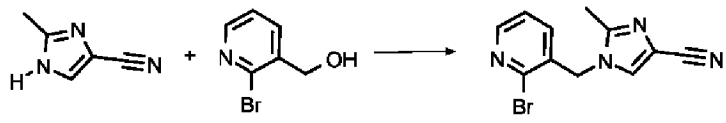
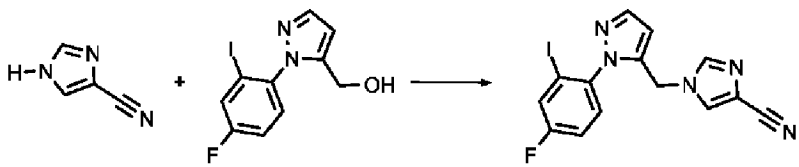
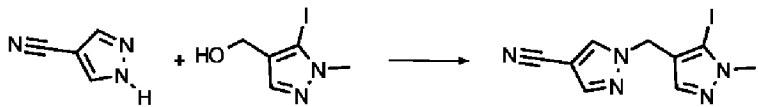
Синтез 1-((4-бромтиазол-5-ил)метил)-1H-имидазол-4-карбонитрила



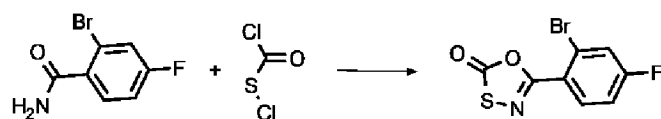
В смесь (4-бром-1,3-тиазол-5-ил)метанола (480 мг, 2,40 ммоль), 1H-имидазол-4-карбонитрила (276 мг, 2,90 ммоль) и трифенилфосфина (1,3 г, 4,9 ммоль) в сухом ТГФ (30 мл) каплями добавляли ДИАД (0,98 мл, 4,9 ммоль) при $0\text{ }^\circ\text{C}$ в течение 10 мин. После добавления реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Смесь

концентрировали в вакууме, а остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (30 % EtOAc в ПЭ) с получением 1-((4-бромтиазол-5-ил)метил)-1H-имидазол-4-карбонитрила (220 мг, выход: 33 %) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ/МС ИЭР (m/z): 269 [M+H]⁺.

Следующие промежуточные соединения синтезировали, используя аналогичный экспериментальный протокол:

1-((4-бромпиридин-3-ил)метил)-1H-имидазол-4-карбонитрил		
		m/z (ИЭР): 263 [M+H]
1-((2-бромпиридин-3-ил)метил)-1H-имидазол-4-карбонитрил		
		m/z (ИЭР): 263 [M+H]
1-((2-бромпиридин-3-ил)метил)-1H-пиразол-4-карбонитрил		
		m/z (ИЭР): 263 [M+H]
1-((2-бромпиридин-3-ил)метил)-2-метил-1H-имидазол-4-карбонитрил		
		m/z (ИЭР): 277 [M+H]
1-[[1-(4-фтор-2-йодфенил)-1H-пиразол-5-ил]метил]-1H-имидазол-4-карбонитрил		
		m/z (ИЭР): 394 [M+H]
1-[(5-йод-1-метил-1H-пиразол-4-ил)метил]-1H-пиразол-4-карбонитрил		
		m/z (ИЭР): 314 [M+H]

Синтез 5-(2-бром-4-фторфенил)-1,3,4-оксатиазол-2-она

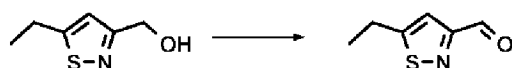


В раствор 2-бром-4-фторбензамида (4,43 г, 20,3 ммоль) в толуоле (50 мл) добавляли хлор(хлорсульфанил)метанон (2,53 мл, 30,5 ммоль). Смесь перемешивали при 100 °С в течение 2 ч, концентрировали в вакууме, а остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (0→50 % EtOAc в ПЭ) с получением 5-(2-бром-4-фторфенил)-1,3,4-оксатиазол-2-она (3,90 г, 69 % выход) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС (ИЭР) m/z : 276 $[M+H]^+$.

Следующие промежуточные соединения синтезировали, используя аналогичный экспериментальный протокол:

5-(4-фтор-2-йодфенил)-1,3,4-оксатиазол-2-он	
	m/z (ИЭР): 324 $[M+H]$

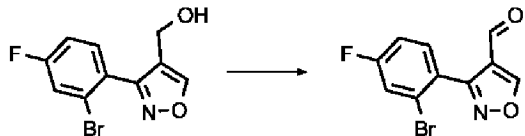
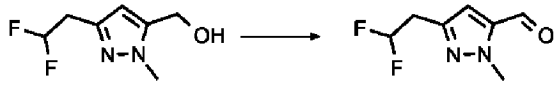
Синтез 5-этил-1,2-тиазол-3-карбальдегида



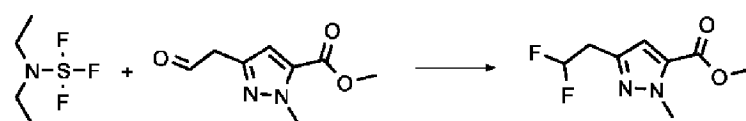
В раствор (5-этил-1,2-тиазол-3-ил)метанола (510 мг, 3,56 ммоль) в ДХМ (15 мл) добавляли MnO_2 (3,10 г, 35,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 20 ч. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 5-этил-1,2-тиазол-3-карбальдегида (120 мг, 24 %) в виде бледно-желтого масла. ЖХ/МС (ИЭР): m/z = 142 $[M+H]^+$.

Следующие промежуточные соединения синтезировали, используя аналогичный экспериментальный протокол:

1-(4-фтор-2-йодфенил)-1H-имидазол-5-карбальдегид	
	m/z (ИЭР): 317 $[M+H]$
3-(2-бром-4-фторфенил)-1,2-оксазол-4-карбальдегид	

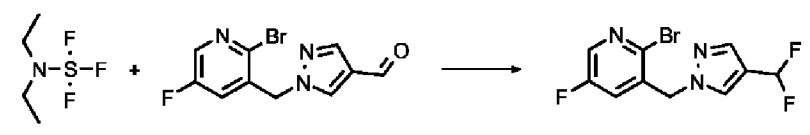
	m/z (ИЭР): 270 [M+H]
3-(2,2-дифторэтил)-1-метил-1Н-пиразол-5-карбальдегид	
	m/z (ИЭР): 175 [M+H]

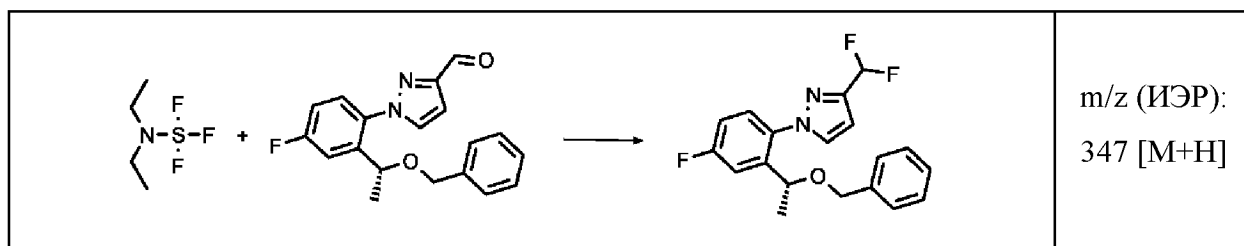
Синтез метил 3-(2,2-дифторэтил)-1-метил-1Н-пиразол-5-карбоксилата



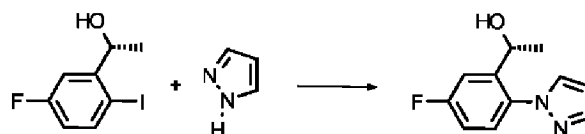
В атмосфере азота диэтиламиносеры трифторид (0,40 мл, 3,0 ммоль) медленно добавляли в неочищенный раствор метил 1-метил-3-(2-оксоэтил)-1Н-пиразол-5-карбоксилата (1,5 г, 2,9 ммоль) в ДХМ (20 мл) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при этой температуре в течение 0,5 ч, затем гасили насыщ. водн. NaHCO_3 (50 мл). Полученную смесь экстрагировали ДХМ (3 × 10 мл). Объединенные экстракты последовательно промывали водой (1 × 30 мл) и солевым раствором (30 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной ТСХ (0 → 50 % EtOAc в ПЭ) с получением метил 3-(2,2-дифторэтил)-1-метил-1Н-пиразол-5-карбоксилата (500 мг, 85 %) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС ИЭР (m/z): 205 [M+H]⁺.

Следующие промежуточные соединения синтезировали, используя аналогичный экспериментальный протокол:

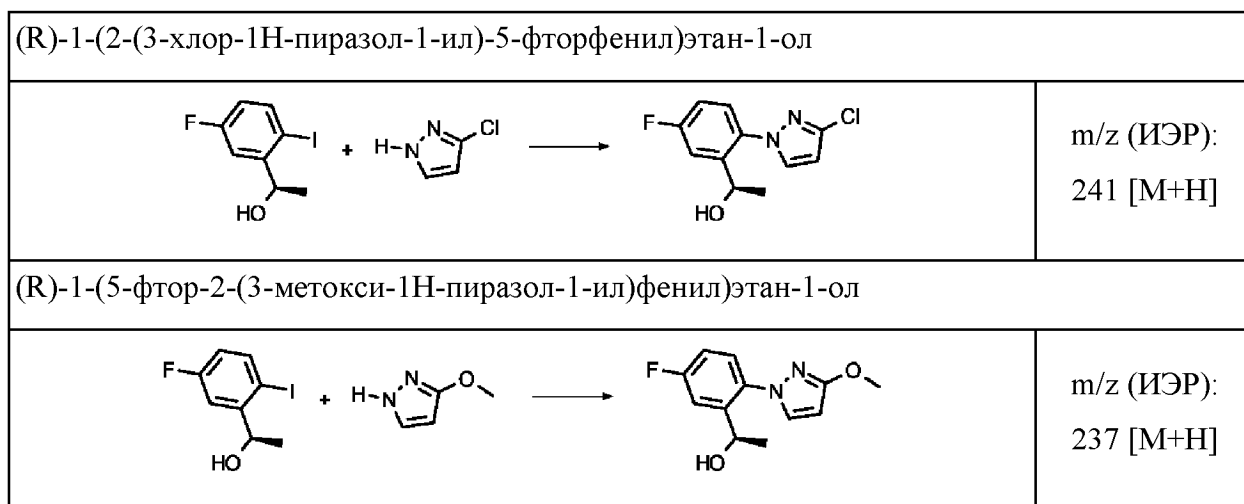
2-бром-3-((4-(диформетил)-1Н-пиразол-1-ил)метил)-5-фторпирдин	
	m/z (ИЭР): 306 [M+H]
(R)-1-(2-(1-(бензилокси)этил)-4-фторфенил)-3-(диформетил)-1Н-пиразол	



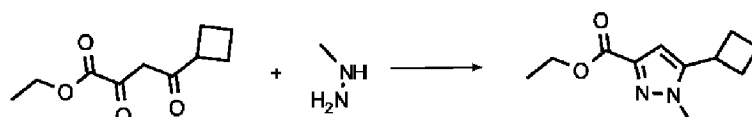
Синтез (R)-1-(5-фтор-2-(1H-пиразол-1-ил)фенил)этан-1-ола



Смесь метил[2-(метиламино)этил]амин (0,41 мл, 3,8 ммоль), (1R)-1-(5-фтор-2-йодфенил)этан-1-ола (5,0 г, 19 ммоль), 1H-пиразола (1,09 мл, 22,6 ммоль), K_2CO_3 (5,19 г, 37,6 ммоль) и CuI (60 мг, 1,9 ммоль) в NMP (150 мл) в герметично закрытой пробирке перемешивали при 120 °C в атмосфере N_2 в течение 18 ч. Реакционную смесь вливали в воду (100 мл), а затем экстрагировали EtOAc (100 мл×2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, 1→10 % этилацетат в петролейном эфире) с получением (1R)-1-[5-фтор-2-(1H-пиразол-1-ил)фенил]этан-1-ола (3,6 г, 93 %) в виде желтого масла. ЖХ/МС (ИЭР) m/z : 207,1 [M+H]⁺. Следующие промежуточные соединения синтезировали, используя аналогичный экспериментальный протокол:

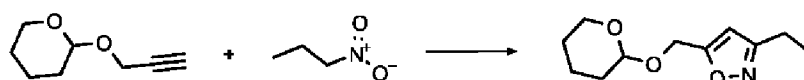


Синтез этил 5-циклобутил-1-метил-1H-пиразол-3-карбоксилата



В раствор этил 4-циклобутил-2,4-диоксобутаноата (6,2 г, 31 ммоль) в уксусной кислоте (15 мл) добавляли метилгидразин (3,6 г, 31 ммоль) и перемешивали полученную смесь при 100 °С в течение 3 ч. Через 3 ч реакционную смесь охлаждали до к. т. и концентрировали в вакууме для удаления растворителя с получением остатка, который разводили толуолом (20 мл) и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (0→50 % ЭА в ПЭ) с получением этил 5-циклобутил-1-метил-1*H*-пиразол-3-карбоксилата (4,2 г, 20 %) в виде желтого масла. ЖХ/МС ИЭР (*m/z*): 209 [M+H]⁺.

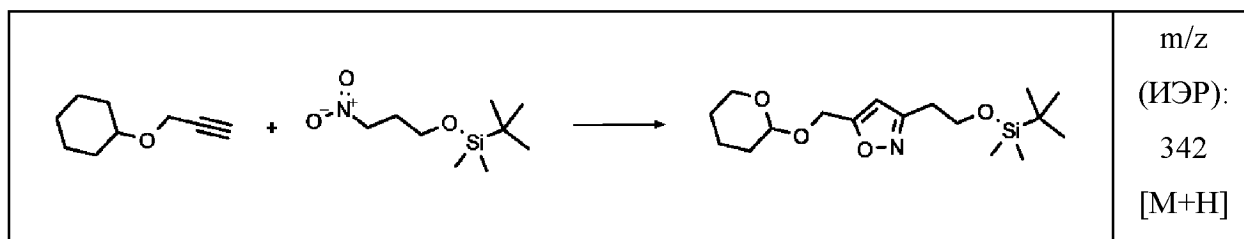
Синтез 3-этил-5-(((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)метил)изоксазола



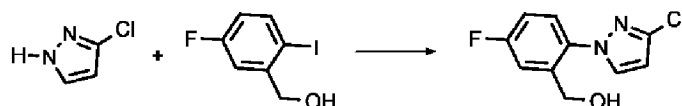
В перемешиваемый раствор 2-(проп-2-ин-1-илокси)тетрагидро-2Н-пирана (5,00 г, 36,7 ммоль) и 1-нитропропана (7,00 г, 78,6 ммоль) в толуоле (40 мл) добавляли фенил изоцианат (17,0 мл, 119 ммоль) с последующим добавлением триэтиламина (2,94 мл, 21,2 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 120 °С и перемешивали в течение 24 ч. После охлаждения до к. т. реакционную смесь 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-2Н-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-2Н-пиран-2-ил)окси)метил)изоксазол	
	<i>m/z</i> (ИЭР): 238 [M+H]
3-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-5-(((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)метил)изоксазол	

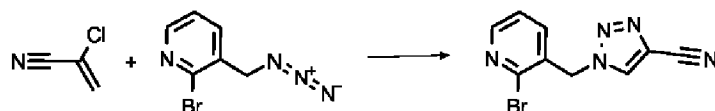


Синтез (2-(3-хлор-1Н-пиразол-1-ил)-5-фторфенил)метанола



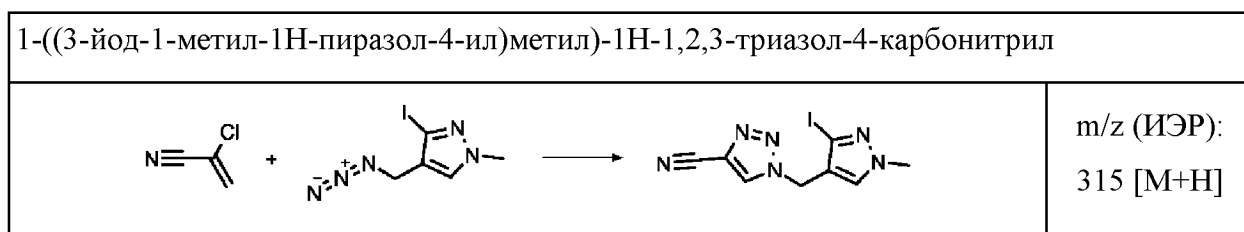
В раствор (5-фтор-2-йодфенил)метанола (25,0 г, 99,2 ммоль) в толуоле (250 мл) добавляли 3-хлор-1Н-пиразол (11,2 г, 109 ммоль), K₂CO₃ (27,4 г, 198,4 ммоль) и CuI (1,9 г, 9,9 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 120 °С в атмосфере N₂ в течение 12 ч. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали. 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 1-[(2-бромпиридин-3-ил)метил]-1Н-1,2,3-триазол-4-карбонитрила

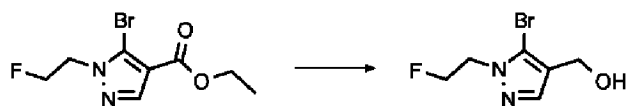


Смесь 3-(азидометил)-2-бромпиридина (955 мг, 4,48 ммоль) и 2-хлорпроп-2-еннитрила (0,90 мл, 11 ммоль) в воде (30 мл) перемешивали при 80 °С в течение 12 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т., экстрагировали ДХМ (20 мл), промывали насыщ. соевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (силикагель, 0→100 % ЭА в ПЭ) с получением 1-[(2-бромпиридин-3-ил)метил]-1Н-1,2,3-триазол-4-карбонитрила (639 мг, 54 % выход) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС (ИЭР) m/z : 264 [M+H]⁺.

Следующие промежуточные соединения синтезировали, используя аналогичный экспериментальный протокол:



Синтез [5-бром-1-(2-фторэтил)-1Н-пиразол-4-ил]метанола

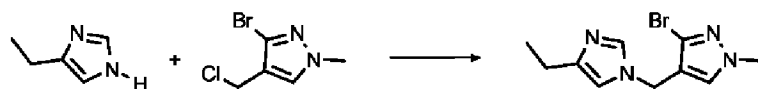


В раствор этил 5-бром-1-(2-фторэтил)-1H-пиразол-4-карбоксилата (3,10 г, 11,3 ммоль) в ТГФ (50 мл) каплями добавляли DIBAL-H (22,6 мл, 22,6 ммоль, 1 М в толуоле) при 0 °С в течение 10 мин. После добавления полученный раствор перемешивали при к. т. еще в течение 3 ч. После охлаждения до 0 °С, реакционную смесь обрабатывали EtOAc (100 мл) и 1 н. HCl (100 мл), а органический слой отделяли с экстрагировали водн. слой EtOAc (150 мл). Объединенные органические вещества концентрировали в вакууме, а остаток очищали посредством флэш-хроматографии (силикагель, 0→50 % of EtOAc в ПЭ) с получением [5-бром-1-(2-фторэтил)-1H-пиразол-4-ил]метанола (2,1 г, 83 % выход) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС (ИЭР) полученное: 223 [M+H]⁺.

Следующие промежуточные соединения синтезировали, используя аналогичный экспериментальный протокол:

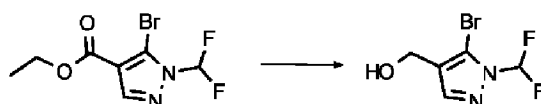
(3-(2,2-дифторэтил)-1-метил-1H-пиразол-5-ил)метанол	
	m/z (ИЭР): 177 [M+H]

Синтез 3-бром-4-[(4-этилимидазол-1-ил)метил]-1-метилпиразола



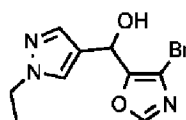
В перемешиваемую смесь 4-этил-1H-имидазола (0,73 г, 7,6 ммоль) в ДМФ (5,00 мл) частями добавляли NaN (0,22 г, 9,1 ммоль) при 0 °С. Полученную смесь перемешивали в течение 30 мин при 0 °С. В вышеуказанную смесь каплями добавляли 3-бром-4-(хлорметил)-1-метилпиразол (1,91 г, 9,11 ммоль) в ДМФ (5 мл) при 0 °С. Полученную смесь перемешивали еще в течение 1 ч при к. т., затем гасили H₂O. Полученную смесь напрямую очищали посредством обращенно-фазовой флэш-хроматографии (C18, 0→40 % MeCN в воде + 1 % водн. NH₃) с получением 3-бром-4-[(4-этилимидазол-1-ил)метил]-1-метилпиразола (1,9 г, 93 %) в виде светло-коричневого масла. ЖХ/МС (ИЭР) m/z: 269 [M+H]⁺.

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



В раствор этил 5-бром-1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилата (2,00 г, 7,43 ммоль) в ТГФ (30 мл) добавляли DIBAL-H (18,6 мл, 18,6 ммоль, 1 М в толуоле) при -78 °С в течение 30 мин. Во время добавления следили за тем, чтобы внутренняя температура оставалась ниже -60 °С. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при -78 °С, затем гасили медленным добавлением в водн. HCl (1М) при 0 °С. Смесь дважды экстрагировали EtOAc. Объединенные экстракты промывали солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (30 % of EtOAc в ПЭ) с получением (5-бром-1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил)метанола (1,5 г, 89 % выход) в виде бесцветного масла. ЖХ/МС ИЭР (m/z): 227 [M+H]⁺.

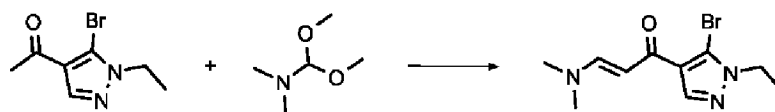
Синтез (4-бромоксазол-5-ил)(1-этил-1H-пиразол-4-ил)метанола



В раствор (4-бромоксазол-5-ил)метанола (2,90 г, 16,3 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли перйодинан Десса — Мартина (10,4 г, 24,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч, фильтровали, а фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (0→30 % EtOAc в ПЭ) с получением 4-бромоксазол-5-карбальдегида (2,49 г, 87 % выход) в виде светло-желтого твердого вещества.

В раствор 1-этил-4-йод-1H-пиразола (3,14 г, 14,2 ммоль) в ТГФ (30 мл) каплями добавляли комплекс изопропилмагния хлорид – лития хлорид (13,1 мл, 17,0 ммоль, 1,3 М в ТГФ) при -10 °С. Смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч, затем охлаждали до -10 °С. Каплями добавляли раствор 4-бромоксазол-5-карбальдегида (2,49 г, 14,2 ммоль) в 10 мл ТГФ. Ледяную баню удаляли и продолжали перемешивание при к. т. в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили насыщ. водн. NH₄Cl (20 мл), а затем экстрагировали ЭА (3 × 20 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (20 мл) и солевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (0→10 % MeOH в ДХМ) с получением (4-бромоксазол-5-ил)(1-этил-1H-пиразол-4-ил)метанола (1,21 г, 31 % выход) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ/МС ИЭР (m/z): 272 [M+H]⁺.

Синтез (E)-1-(5-бром-1-этил-1H-пиразол-4-ил)-3-(диметиламино)проп-2-ен-1-она

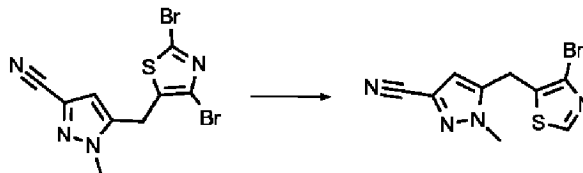


Смесь 1-(5-бром-1-этил-1*H*-пиразол-4-ил)этан-1-она (4,00 г, 18,4 ммоль) и ДМФ-ДМА (80 мл) перемешивали при 110 °С в течение 12 ч. После охлаждения до к. т., смесь концентрировали в вакууме с помощью масляного насоса с получением неочищенного (Е)-1-(5-бром-1-этил-1*H*-пиразол-4-ил)-3-(диметиламино)проп-2-ен-1-она в виде светло-желтого твердого вещества (2,6 г, выход: 51 %). ЖХ/МС ИЭР (*m/z*): 272 [M+H]⁺.

Следующие промежуточные соединения синтезировали, используя аналогичный экспериментальный протокол:

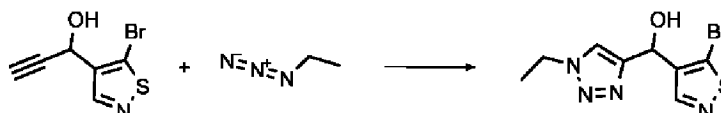
(Е)-N'-(4-фтор-2-йодбензоил)-N,N-диметилформогидразонамид	
	<i>m/z</i> (ИЭР): 336 [M+H]

Синтез 5-((4-бромтиазол-5-ил)метил)-1-метил-1*H*-пиразол-3-карбонитрила



Смесь 5-[(дибром-1,3-тиазол-5-ил)метил]-1-метил-1*H*-пиразол-3-карбонитрила (0,700 г, 1,93 ммоль), Pd/C (0,07 г, 10 % масс.) в MeOH (20 мл) перемешивали при 50 °С в течение 2 ч при 1 атм. H₂. Реакционную смесь фильтровали, а фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (0→25 % ЭА в ПЭ) с получением 5-((4-бромтиазол-5-ил)метил)-1-метил-1*H*-пиразол-3-карбонитрила (0,45 г, 78 % выход) в виде бесцветного масла. ЖХ/МС (ИЭР) (*m/z*): 283 [M+H]⁺

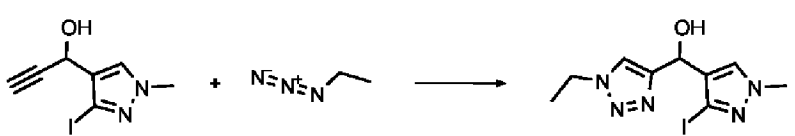
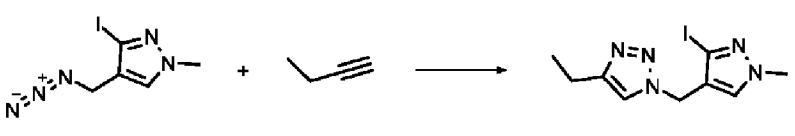
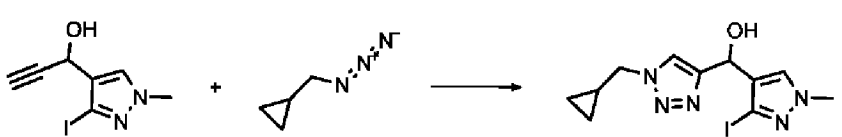
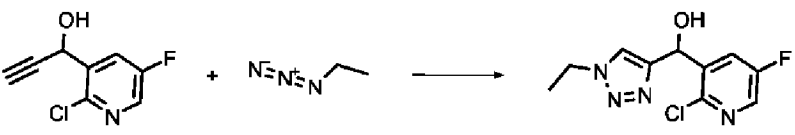
Синтез (5-бромизотиазол-4-ил)(1-этил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метанола

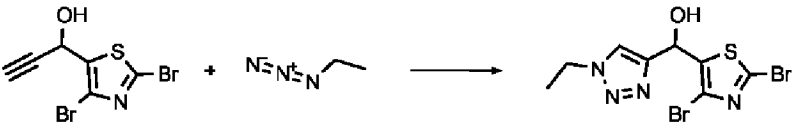
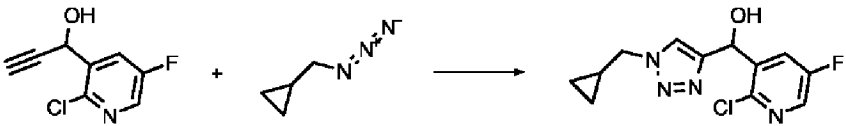
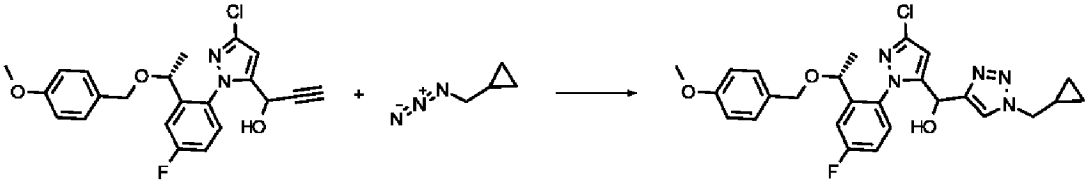
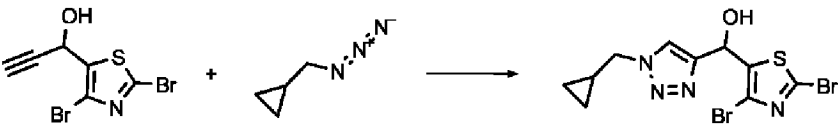
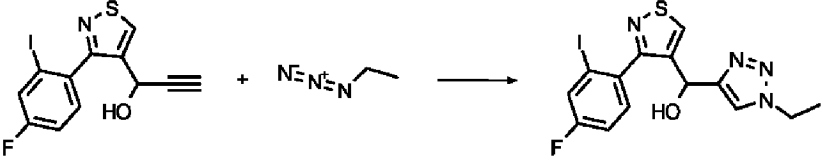


В раствор 1-(5-бромизотиазол-4-ил)проп-2-ин-1-ола (100 мг, 0,46 ммоль) в *t*-BuOH (1 мл) и H₂O (1 мл) добавляли (R)-2-((S)-1,2-дигидроксиэтил)-4-гидрокси-5-оксо-2,5-дигидрофуран-3-олат натрия (4,5 мг, 0,02 ммоль), азидэтан (1,2 М в ТГФ, 2,0 мл, 2,3 ммоль) и CuSO₄ (3,6 мг, 0,02 ммоль) в атмосфере N₂ при 25 °С. После перемешивания при 50 °С в течение 16 ч

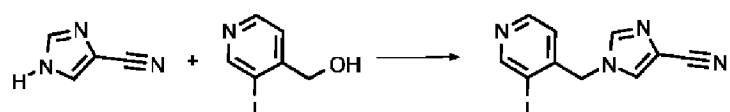
реакционную смесь разводили EtOAc. Полученную смесь промывали H₂O, соевым раствором и сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрации фильтрат концентрировали. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (силикагель, 0→100 % ЭА в ПЭ) с получением (5-бромизотиазол-4-ил)(1-этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метанола (60 мг, 45 % выход) в виде желтого масла. ЖХ/МС (ИЭР) m/z: 289 [M+H]⁺

Следующие промежуточные соединения синтезировали, используя аналогичный экспериментальный протокол:

(1-этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)(3-йод-1-метил-1H-пиразол-4-ил)метанол	
	m/z (ИЭР): 334 [M+H]
4-этил-1-((3-йод-1-метил-1H-пиразол-4-ил)метил)-1H-1,2,3-триазол	
	m/z (ИЭР): 318 [M+H]
(1-(циклопропилметил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)(3-йод-1-метил-1H-пиразол-4-ил)метанол	
	m/z (ИЭР): 360 [M+H]
(2-хлор-5-фторпиридин-3-ил)(1-этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метанол	
	m/z (ИЭР): 257 [M+H]
(2,4-дибромтиазол-5-ил)(1-этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-метанол	

	m/z (ИЭР): 369 [M+H]
(2-хлор-5-фторпиридин-3-ил)[1-(циклопропилметил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил]метанол	
	m/z (ИЭР): 283 [M+H]
(3-хлор-1-(4-фтор-2-((R)-1-((4-метоксибензил)окси)этил)фенил)-1H-пиразол-5-ил)(1-(циклопропилметил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метанол	
	m/z (ИЭР): 512 [M+H]
[1-(циклопропилметил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил](дибром-1,3-тиазол-5-ил)метанол	
	m/z (ИЭР): 393 [M+H]
(1-этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)[3-(4-фтор-2-йодфенил)-1,2-тиазол-4-ил]метанол	
	m/z (ИЭР): 431 [M+H]

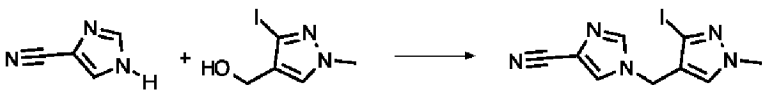
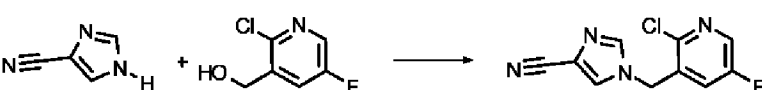
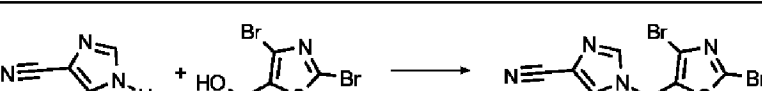
Синтез 1-((3-йодпиридин-4-ил)метил)-1H-имидазол-4-карбонитрила



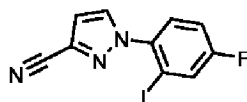
В раствор PPh_3 (1,43 г, 5,45 ммоль) в ТГФ (16 мл) при 0 °С добавляли а раствор ДИАД (1,1 г, 5,45 ммоль) в ТГФ (16 мл) в атмосфере N_2 . После добавления смесь перемешивали при 0

°С до осаждения белого твердого вещества. В эту смесь добавляли 1Н-имидазол-4-карбонитрил (304 мг, 3,27 ммоль) в ТГФ (8 мл), а потом — (3-йодпиридин-4-ил)метанол (640 мг, 2,72 ммоль) в ТГФ (8 мл). Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 3 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток разводили ДХМ (60 мл), затем 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 1-((3-йодпиридин-4-ил)метил)-1Н-имидазол-4-карбонитрила (890 мг, выход: 53 %) в виде бледно-желтого масла. ЖХ/МС (ИЭР): m/z 311 [M+H]⁺.

Следующие промежуточные соединения синтезировали, используя аналогичный экспериментальный протокол:

1-((3-йод-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)метил)-1Н-имидазол-4-карбонитрил	
	m/z (ИЭР): 314 [M+H]
1-((2-хлор-5-фторпиридин-3-ил)метил)-1Н-имидазол-4-карбонитрил	
	m/z (ИЭР): 237 [M+H]
1-[(дибром-1,3-тиазол-5-ил)метил]-1Н-имидазол-4-карбонитрил	
	m/z (ИЭР): 347 [M+H]

Синтез 1-(4-фтор-2-йодфенил)-1Н-пиразол-3-карбонитрила

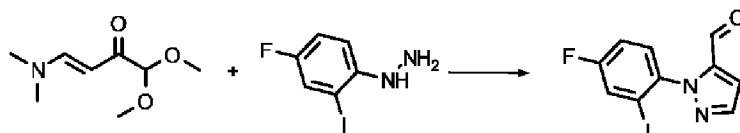


В перемешиваемую колбу с конц. H₂SO₄ (25 мл) несколькими частями добавляли NaNO₂ (2,93 г, 42,5 ммоль) при 0 °С. Смесь нагревали до 50 °С и перемешивали при этой температуре в течение 1 ч. Эту смесь нитрита охлаждали до 0 °С и оставляли. Отдельно добавляли конц. H₂SO₄ (3,97 г, 40,5 ммоль) в раствор 4-фтор-2-йоданилина (9,60 г, 40,5 ммоль) в AcOH (40 мл) при к. т. Этот раствор каплями добавляли в исходную смесь нитрита при 0 °С. После завершения добавления смесь нагревали до 50 °С в течение 1 ч. Затем реакционную смесь добавляли в суспензию этил 2,3-дицианопропаноата (9,24 г, 60,8

ммоль) и безводного NaOAc (49,82 г, 607,6 ммоль) в H₂O (100 мл) при 5 °С. После перемешивания в течение 15 ч при 15 °С реакционную смесь разводили водой и экстрагировали ДХМ (250 мл). Органический слой интенсивно перемешивали с 30 % водн. NH₄ OH (150 мл) в течение 2 ч. Органическую фазу отделяли, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (0→70 % EtOAc в ПЭ) с получением 5-амино-1-(4-фтор-2-йодфенил)-1H-пиразол-3-карбонитрила (11 г, 83 %) в виде коричневого твердого вещества. ЖХ/МС ИЭР (m/z): 329 [M+H]⁺

Раствор 5-амино-1-(4-фтор-2-йодфенил)-1H-пиразол-3-карбонитрила (12,0 г, 36,6 ммоль) и изопентилнитрита (12,8 г, 110 ммоль) в ТГФ (150 мл) при 25 °С нагревали до 70 °С и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь разводили EtOAc. Полученную смесь промывали H₂O, а затем соевым раствором. Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрации фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали ПЭ/ЭА (0→20 %) с получением 1-(4-фтор-2-йодфенил)-1H-пиразол-3-карбонитрила (6,0 г, 52 % выход) в виде прозрачного масла. ЖХ/МС ИЭР (m/z): 314 [M+H]⁺.

Синтез 1-(4-фтор-2-йодфенил)-1H-пиразол-5-карбальдегида



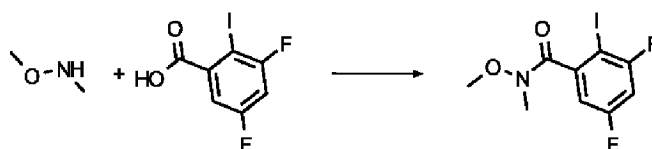
В суспензию (4-фтор-2-йодфенил)гидразина (4,10 г, 16,3 ммоль) в EtOH (100 мл) добавляли [(1E)-4,4-диметокси-3-оксобут-1-ен-1-ил]диметиламин (2,82 г, 16,3 ммоль). Полученную смесь нагревали при рефлюксе в течение 48 ч, а затем концентрировали. В раствор неочищенного остатка в ацетоне (50 мл) добавляли 6 н. HCl (10 мл). Полученный раствор перемешивали при к. т. в течение 30 мин, а затем разделяли между этилацетатом и водой. Органический экстракт промывали водой, насыщ. бикарбонатом натрия и соевым раствором, а затем сушили над безводным сульфатом натрия. Остаток концентрировали до сухости с получением неочищенного 1-(4-фтор-2-йодфенил)-1H-пиразол-5-карбальдегида (4,50 г, выход: 88 %) в виде черного масла. ЖХ/МС (ИЭР) m/z: 317 [M+H]⁺.

Следующие промежуточные соединения синтезировали, используя аналогичный экспериментальный протокол:

этил 1-(4-фтор-2-йодфенил)-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксилат

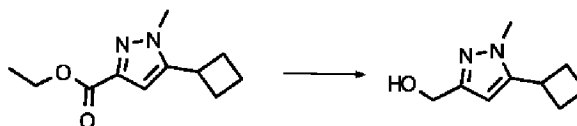
	m/z (ИЭР): 375 [M+H]
5-((5-бром-1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил)-1-(4-фтор-2-йодфенил)-1H-пиразол-4-карбонитрил	
	m/z (ИЭР): 500 [M+H]

Синтез 3,5-дифтор-2-йод-N-метокси-N-метилбензамида



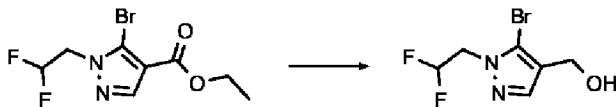
Смесь 3,5-дифтор-2-йодбензойной кислоты (11,3 г, 39,8 ммоль), ЭДКИ (9,92 г, 51,7 ммоль), НОВт (6,99 г, 51,7 ммоль), метокси(метил)амин (2,92 г, 47,9 ммоль) и ДИПЭА (15,40 г, 119,4 ммоль) в ДМФ (40 мл) перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Смесь концентрировали, разводили ЭА (80 мл) и промывали насыщ. NaHCO_3 (40 мл x 3). Объединенные органические слои разделяли, промывали солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле с получением 3,5-дифтор-2-йод-N-метокси-N-метилбензамида (12 г, 92 %) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ/МС (ИЭР): m/z 328 [M+H]⁺.

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

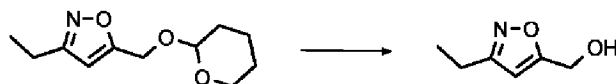


В раствор этил 5-циклобутил-1-метил-1H-пиразол-3-карбоксилата (4,20 г, 20,2 ммоль) в ТГФ (40 мл) каплями добавляли диизобутиллалюминийгидрид (33,6 мл, 50,4 ммоль, 1,5 М в ТГФ) при -78 °С. Смесь перемешивали при -78 °С в течение 1 ч. Через 1 ч реакционную смесь разводили ЭА (20 мл), затем последовательно добавляли воду (2 мл), водн. раствор NaOH (15 %, 2 мл) и воду (5 мл) при 0 °С. После нагревания до к. т. добавляли безводный

MgSO₄ и продолжали перемешивание в течение 15 мин. Смесь фильтровали, а фильтрат концентрировали в вакууме с получением неочищенного (5-циклобутил-1-метил-1*H*-пиразол-3-ил)метанола (2,86 г, 85 %) в виде желтого масла. ЖХ/МС ИЭР (*m/z*): 167 [M+H]⁺. Следующие промежуточные соединения синтезировали, используя аналогичный экспериментальный протокол:

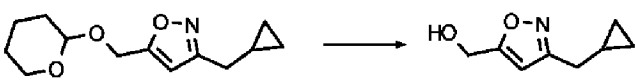
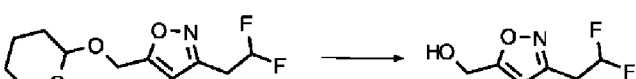
(5-бром-1-(2,2-дифторэтил)-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)метанол	
	<i>m/z</i> (ИЭР): 241 [M+H]

Синтез (3-этилизоксазол-5-ил)метанола

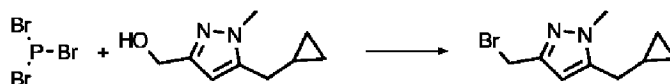


В раствор 3-этил-5-[(оксан-2-илокси)метил]-1,2-оксазола (17,4 г, 82,4 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли Amberlyst 15 (26 мг, 83 ммоль). Смесь интенсивно перемешивали при 45 °С в течение 6 ч. Фильтрация и удаление растворителя в вакууме дали красный остаток, который очищали посредством колоночной хроматографии 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	
	<i>m/z</i> (ИЭР): 154 [M+H]
(3-(2,2-дифторэтил)изоксазол-5-ил)метанол	
	<i>m/z</i> (ИЭР): 164 [M+H]

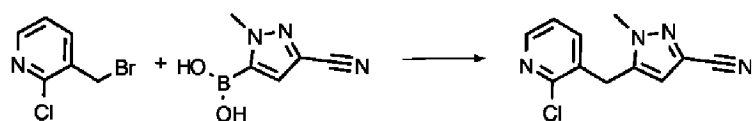
Синтез 3-(бромометил)-5-(циклопропилметил)-1-метил-1*H*-пиразола



В перемешиваемый раствор (5-(циклопропилметил)-1-метил-1*H*-пиразол-3-ил)метанола (410 мг, 2,47 ммоль) в ДХМ (10 мл) каплями добавляли раствор трибромида фосфора (2,00

г, 7,40 ммоль) в ДХМ (5 мл) при 0 °С в атмосфере N₂. Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 2 ч, промывали насыщ. NaHCO₃ (30 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и выпаривали до сухости. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с элюированием ПЭ/EtOAc (9:1→4:1) с получением 3-(бромометил)-5-(циклопропилметил)-1-метил-1H-пиразола (285 мг, 50 % выход) в виде желтого масла. ЖХ/МС (ИЭР) (m/z): 229 [M+H]⁺.

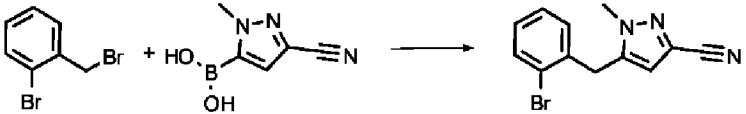
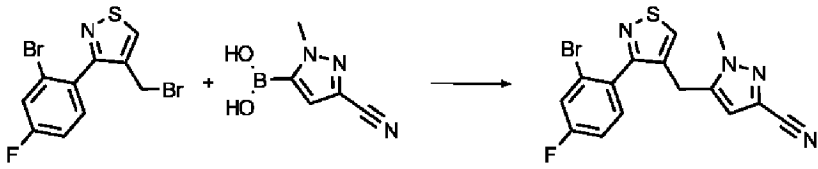
Синтез 5-((2-хлорпирдин-3-ил)метил)-1-метил-1H-пиразол-3-карбонитрила



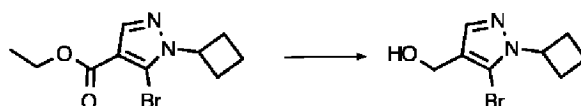
В раствор 3-(бромометил)-2-хлорпиридина (2,07 г, 10,1 ммоль), (3-циано-1-метил-1H-пиразол-5-ил)бороновой кислоты (1,52 г, 10,0 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (0,81 г, 0,70 ммоль) в толуоле (20 мл) и EtOH (4 мл), добавляли Na₂CO₃ (2,13 г, 20,1 ммоль). Реакционную смесь трижды дегазировали N₂, а затем перемешивали при 100 °С в течение ночи. Смесь охлаждали до к. т., фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (0→50 % EtOAc в ПЭ) с получением 5-((2-хлорпирдин-3-ил)метил)-1-метил-1H-пиразол-3-карбонитрила (675 мг, 29 %) в виде желтого твердого вещества. ЖХ/МС ИЭР (m/z): 233 [M+H]⁺.

Следующие промежуточные соединения синтезировали, используя аналогичный экспериментальный протокол:

5-((2-хлор-5-фторпирдин-3-ил)метил)-1-метил-1H-пиразол-3-карбонитрил	
	m/z (ИЭР): 251 [M+H]
4-бром-3-((2-хлорпирдин-3-ил)метил)-1-метил-1H-пиразол-5-карбонитрил	
	m/z (ИЭР): 311 [M+H]
5-(2-бромбензил)-1-метил-1H-пиразол-3-карбонитрил	

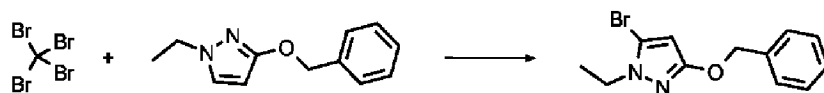
	m/z (ИЭР): 276 [M+H]
5-((3-(2-бром-4-фторфенил)изотиазол-4-ил)метил)-1-метил-1Н-пиразол-3-карбонитрил	
	m/z (ИЭР): 377 [M+H]

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



При $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ в раствор этил 5-бром-1-циклобутил-1Н-пиразол-4-карбоксилата (1,9 г, 7,0 ммоль) в ТГФ (20 мл) каплями добавляли DIBAL-H (1М в толуоле, 20,9 мл, 20,9 ммоль) при $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$. Затем смесь перемешивали при $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 3 ч. Реакционную смесь развели ЭА (20 мл), и последовательно добавляли воду (1 мл), а затем 15 % раствор гидроксида натрия (1 мл) и воду (2,5 мл). После нагревания до к. т. добавляли безводный сульфат натрия и продолжали перемешивание в течение 15 мин. Полученную смесь фильтровали, фильтрат промывали насыщ. водн. NH_4Cl и соевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (0→10 % EtOAc в ПЭ) с получением (5-бром-1-циклобутил-1Н-пиразол-4-ил)метанола (1,6 г, 15 %) в виде бледно-желтого масла. ЖХ/МС ИЭР (m/z): 231 [M+H]⁺.

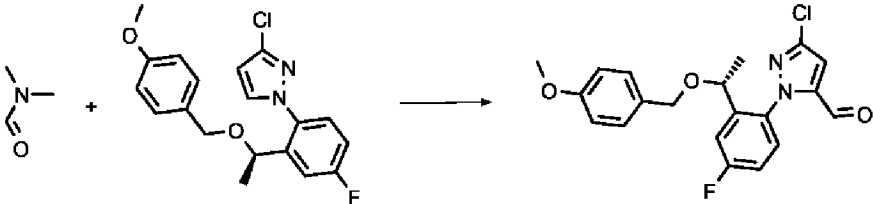
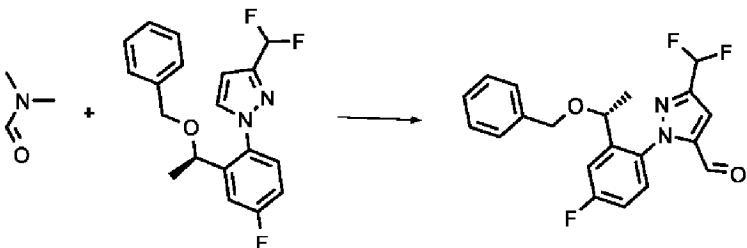
Синтез 3-(бензилокси)-5-бром-1-этил-1Н-пиразола



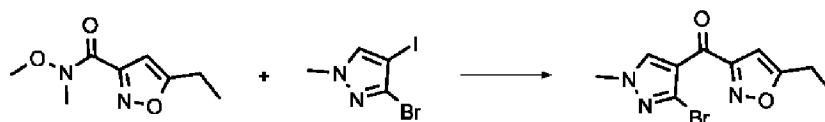
В перемешиваемый раствор 3-(бензилокси)-1-этил-1Н-пиразола (11,5 г, 56,9 ммоль) в ТГФ (200 мл) добавляли $n\text{-BuLi}$ (27,3 мл, 68,3 ммоль, 2,5 М в ТГФ) при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ в атмосфере N_2 . После перемешивания при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 1 ч добавляли раствор CBr_4 (22,6 г, 68,2 ммоль) в ТГФ (50 мл). Реакционную смесь перемешивали при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ еще в течение 1,5 ч, затем гасили насыщ. NH_4Cl (50 мл) и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (0→25 % EtOAc в ПЭ) с получением 3-(бензилокси)-5-бром-1-этил-

1H-пиразола (8,3 г, 52 % выход) в виде желтого масла. ЖХ/МС ИЭР (m/z): 281,0 [M+H]⁺.

Следующие промежуточные соединения синтезировали, используя аналогичный экспериментальный протокол:

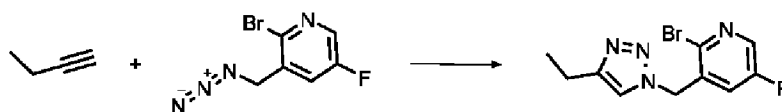
(R)-3-хлор-1-(4-фтор-2-(1-((4-метоксибензил)окси)этил)фенил)-1H-пиразол-5-карбальдегид	
	m/z (ИЭР): 389 [M+H]
(R)-1-(2-(1-(бензилокси)этил)-4-фторфенил)-3-(дифторметил)-1H-пиразол-5-карбальдегид	
	m/z (ИЭР): 375 [M+H]

Синтез (3-бром-1-метил-1H-пиразол-4-ил)(5-этилизоксазол-3-ил)метанона



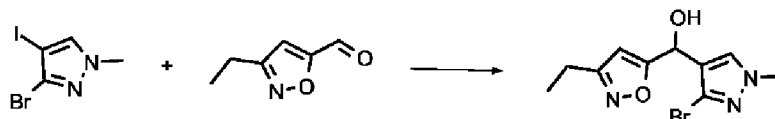
В перемешиваемый раствор 3-бром-4-йод-1-метил-1H-пиразола (500 мг, 1,74 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли i-PrMgBr (2,1 мл, 2,1 ммоль, 1 М в ТГФ) при 0 °С в атмосфере N₂. После перемешивания при 0 °С в течение 1 ч каплями добавляли раствор 5-этил-N-метокси-N-метил-1,2-оксазол-3-карбоксамида (360 мг, 1,95 ммоль) в ТГФ (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0 °С еще в течение 1 ч, затем гасили насыщ. NH₄Cl (10 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл x 2). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (25 % EtOAc в ПЭ) с получением 3-(3-бром-1-метил-1H-пиразол-4-карбонил)-5-этил-1,2-оксазола (400 мг, 77 % выход) в виде желтого масла. ЖХ/МС (ИЭР) (m/z): 284,3 [M+H]⁺.

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



В раствор 1-бутина (прибл. 0,2 М, 12 мл) добавляли 3-(азидометил)-2-бром-5-фторпиридин (350 мг, 1,52 ммоль) и CuI (57 мг, 0,30 ммоль). Смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч, затем фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением остатка, который очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ: ЭА = 10 : от 1 до 3 : 1) с получением 2-бром-3-[(4-этил-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)метил]-5-фторпиридина (130,0 мг, 30 % выход) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС (ИЭР): m/z = 285 $[M+H]^+$.

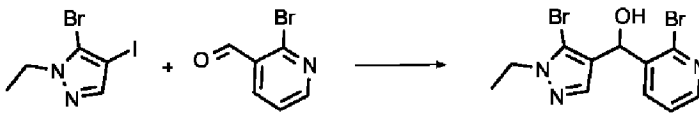
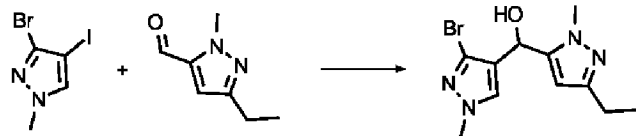
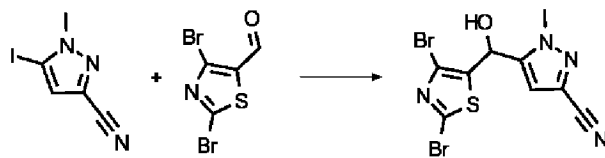
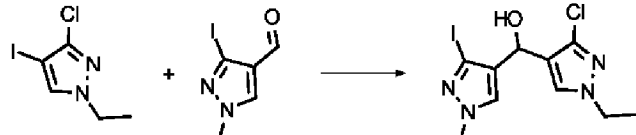
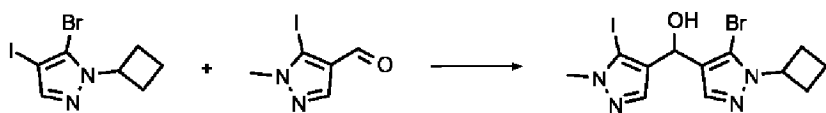
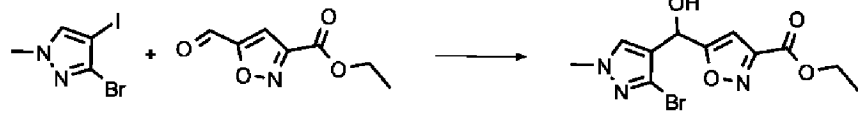
Синтез (3-бром-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)(3-этилизоксазол-5-ил)метанола

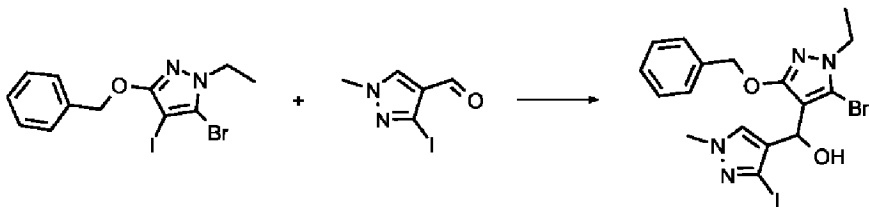
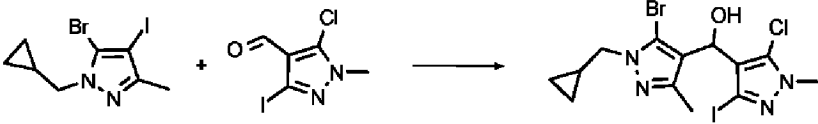
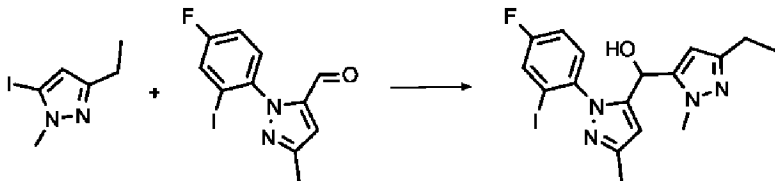
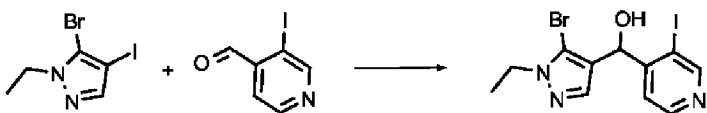
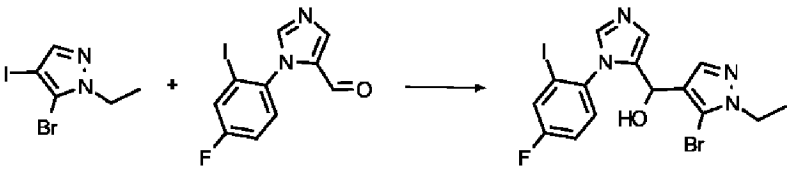


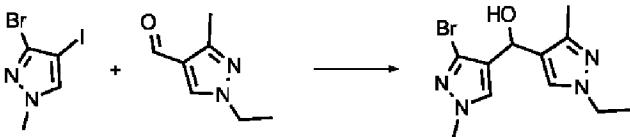
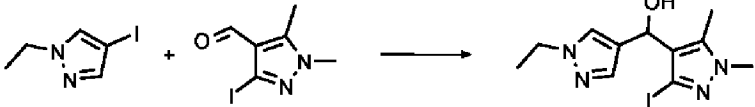
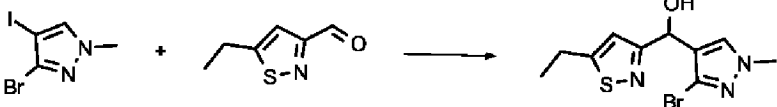
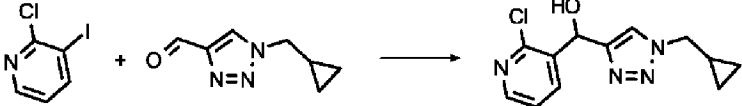
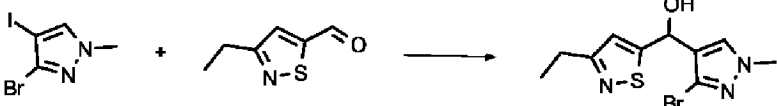
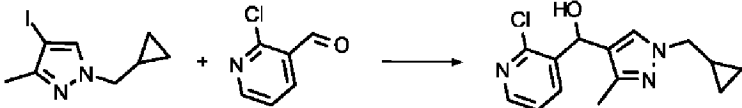
В смесь 3-бром-4-йод-1-метил-1Н-пиразола (1,43 г, 4,98 ммоль) в ТГФ (10 мл) медленно добавляли изопропилмагния бромид (1 М в ТГФ, 5,48 мл, 5,48 ммоль) в атмосфере N_2 при 0 °С. Смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 ч. В эту смесь каплями добавляли раствор 3-этилизоксазол-5-карбальдегида (0,62 г, 5,0 ммоль) в сухом ТГФ (3 мл) при 0 °С в течение 10 мин, а полученную смесь перемешивали при 0 °С еще в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили ледяной водой, а затем дважды экстрагировали EtOAc. Объединенные экстракты концентрировали, а остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ : ЭА = 3 : 1) с получением (3-бром-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)(3-этилизоксазол-5-ил)метанола (900 мг, выход: 63 %) в виде желтого масла. ЖХ/МС ИЭР (m/z): 286 $[M+H]^+$.

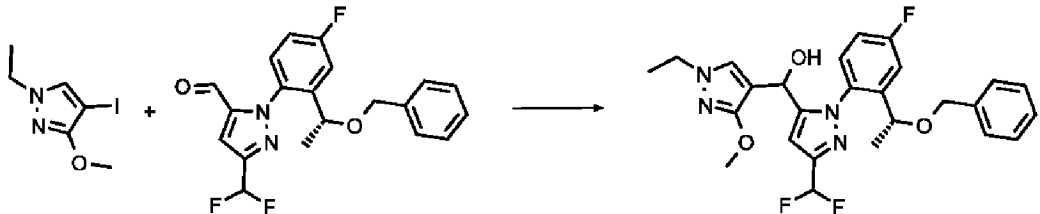
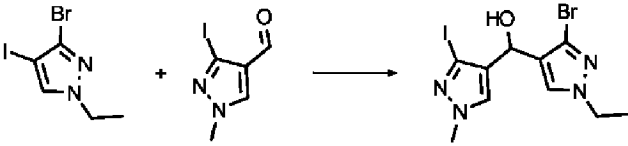
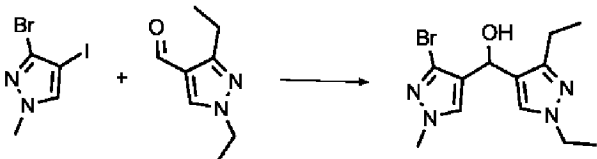
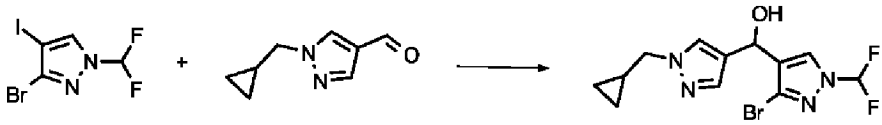
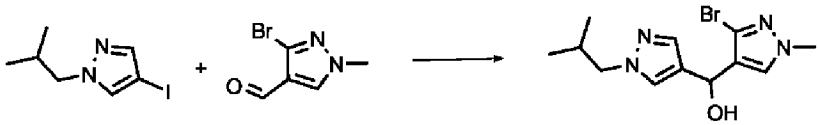
Следующие промежуточные соединения синтезировали, используя аналогичный экспериментальный протокол:

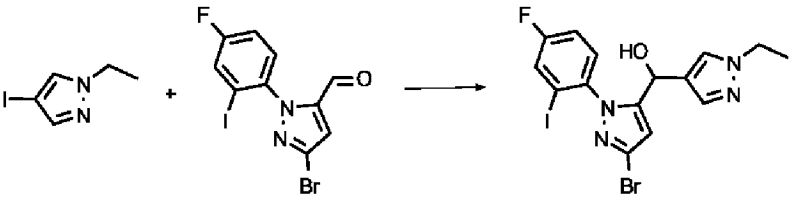
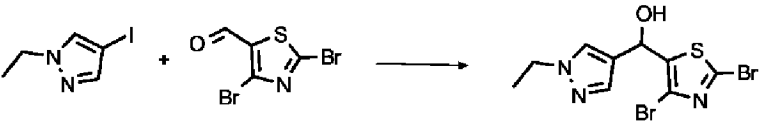
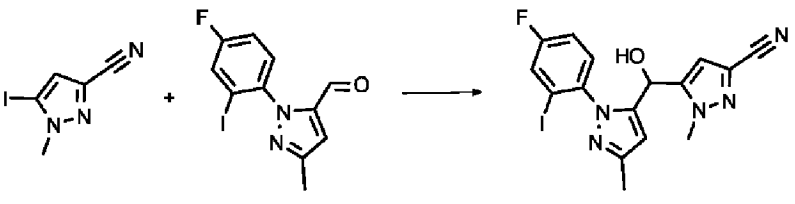
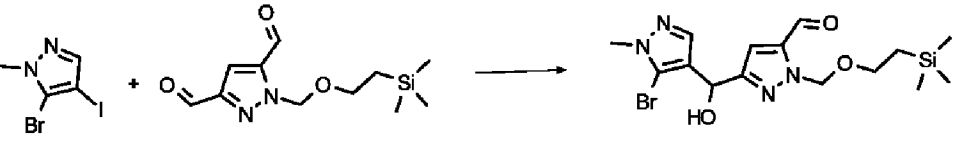
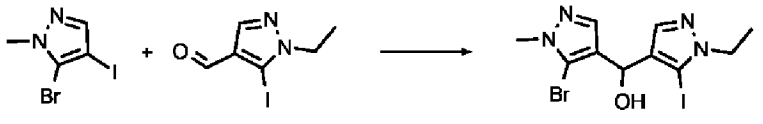
(5-бром-1-этил-1Н-пиразол-4-ил)(5-йод-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)метанол	
	m/z (ИЭР): 411 $[M+H]$
(5-бром-1-этил-1Н-пиразол-4-ил)(2-бромпиридин-3-ил)метанол	

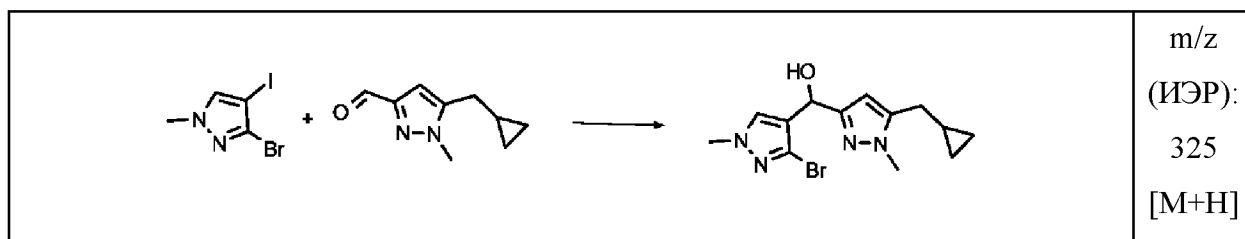
	m/z (ИЭР): 360 [M+H]
(3-бром-1-метил-1H-пиразол-4-ил)(3-этил-1-метил-1H-пиразол-5-ил)метанол	
	m/z (ИЭР): 299 [M+H]
5-[(дибром-1,3-тиазол-5-ил)(гидроксиметил)]-1-метил-1H-пиразол-3-карбонитрил	
	m/z (ИЭР): 377 [M+H]
(3-хлор-1-этил-1H-пиразол-4-ил)(3-йод-1-метил-1H-пиразол-4-ил)метанол	
	m/z (ИЭР): 367 [M+H]
(5-бром-1-циклобутил-1H-пиразол-4-ил)(5-йод-1-метил-1H-пиразол-4-ил)метанол	
	m/z (ИЭР): 437 [M+H]
этил 5-((3-бром-1-метил-1H-пиразол-4-ил)(гидроксиметил)изоксазол-3-карбоксилат	
	m/z (ИЭР): 330 [M+H]

(3-(бензилокси)-5-бром-1-этил-1Н-пиразол-4-ил)(3-йод-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)метанол	
	m/z (ИЭР): 517 [M+H]
[5-бром-1-(циклопропилметил)-3-метил-1Н-пиразол-4-ил](5-хлор-3-йод-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)метанол	
	m/z (ИЭР): 485 [M+H]
(3-этил-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)(1-(4-фтор-2-йодфенил)-3-метил-1Н-пиразол-5-ил)метанол	
	m/z (ИЭР): 441 [M+H]
(5-бром-1-этил-1Н-пиразол-4-ил)(3-йодпиридин-4-ил)метанол	
	m/z (ИЭР): 408 [M+H]
(5-бром-1-этил-1Н-пиразол-4-ил)(1-(4-фтор-2-йодфенил)-1Н-имидазол-5-ил)метанол	
	m/z (ИЭР): 491 [M+H]
(3-бром-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-4-ил)метанол	

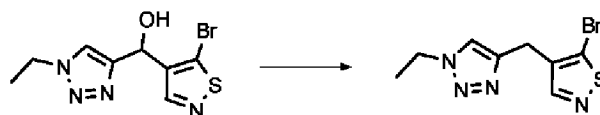
	m/z (ИЭР): 299 [M+H]
(1-этил-1H-пиразол-4-ил)(3-йод-1,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)метанол	
	m/z (ИЭР): 347 [M+H]
(3-бром-1-метил-1H-пиразол-4-ил)(5-этил-1,2-тиазол-3-ил)метанол	
	m/z (ИЭР): 302 [M+H]
(2-хлорпиридин-3-ил)(1-(циклопропилметил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метанол	
	m/z (ИЭР): 265 [M+H]
(3-бром-1-метил-1H-пиразол-4-ил)(3-этилизотиазол-5-ил)метанол	
	m/z (ИЭР): 302 [M+H]
(2-хлорпиридин-3-ил)(1-(циклопропилметил)-3-метил-1H-пиразол-4-ил)метанол	
	m/z (ИЭР): 278 [M+H]

(1-(2-((R)-1-(бензилокси)этил)-4-фторфенил)-3-(дифторметил)-1H-пиразол-5-ил)(1-этил-3-метокси-1H-пиразол-4-ил)метанол	
	m/z (ИЭР): 501 [M+H]
(3-бром-1-этил-1H-пиразол-4-ил)(3-йод-1-метил-1H-пиразол-4-ил)метанол	
	m/z (ИЭР): 411 [M+H]
(3-бром-1-метил-1H-пиразол-4-ил)(1,3-диэтил-1H-пиразол-4-ил)метанол	
	m/z (ИЭР): 313 [M+H]
(3-бром-1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил)(1-(циклопропилметил)-1H-пиразол-4-ил)метанол	
	m/z (ИЭР): 347 [M+H]
(3-бром-1-метил-1H-пиразол-4-ил)(1-изобутил-1H-пиразол-4-ил)метанол	
	m/z (ИЭР): 313 [M+H]
(3-бром-1-(4-фтор-2-йодфенил)-1H-пиразол-5-ил)(1-этил-1H-пиразол-4-ил)метанол	

	m/z (ИЭР): 491 [M+H]
(дибром-1,3-тиазол-5-ил)(1-этил-1H-пиразол-4-ил)метанол	
	m/z (ИЭР): 368 [M+H]
5-((1-(4-фтор-2-йодфенил)-3-метил-1H-пиразол-5-ил)(гидрокси)метил)-1-метил-1H-пиразол-3-карбонитрил	
	m/z (ИЭР): 438 [M+H]
3-((5-бром-1-метил-1H-пиразол-4-ил)(гидрокси)метил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-5-карбальдегид	
	m/z (ИЭР): 415 [M+H]
(5-бром-1-метил-1H-пиразол-4-ил)(1-этил-5-йод-1H-пиразол-4-ил)метанол	
	m/z (ИЭР): 411 [M+H]
(3-бром-1-метил-1H-пиразол-4-ил)(5-(циклопропилметил)-1-метил-1H-пиразол-3-ил)метанол	



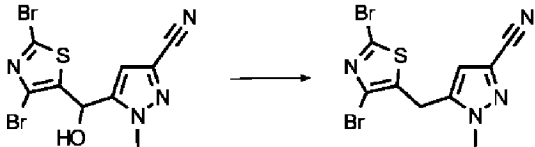
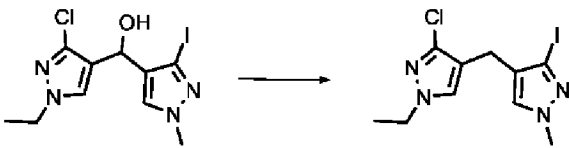
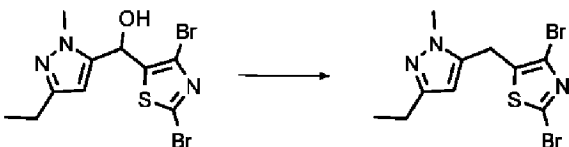
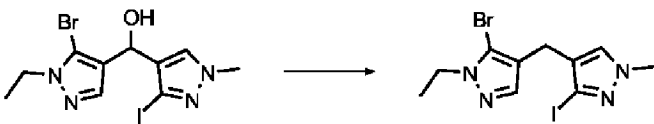
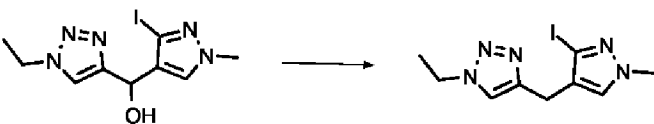
Синтез 5-бром-4-((1-этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)изотиазола

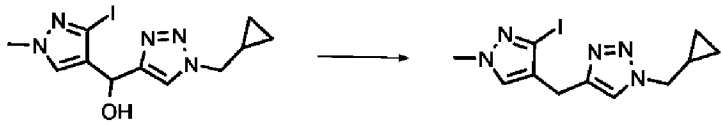
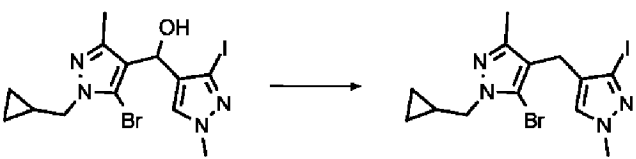
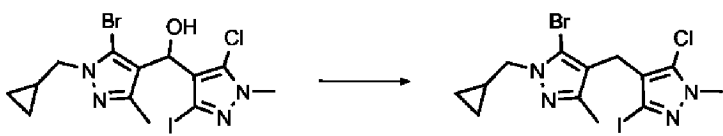
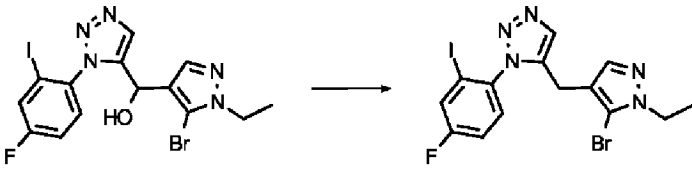


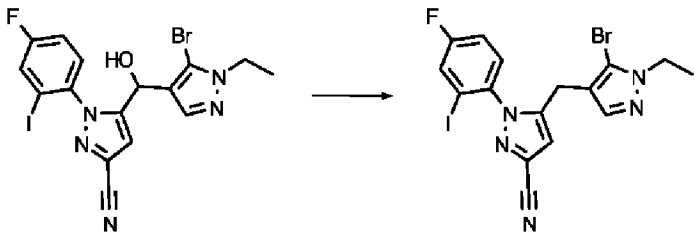
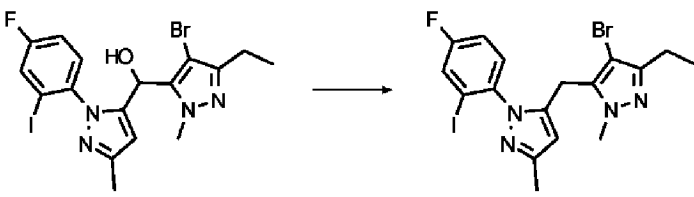
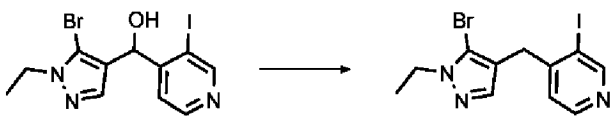
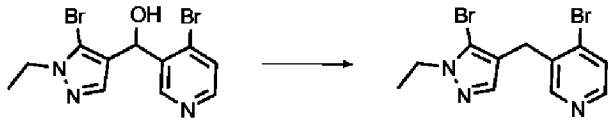
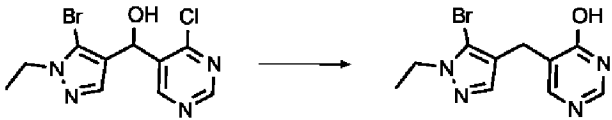
В раствор (5-бромизотиазол-4-ил)(1-этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метанола (60 мг, 0,20 ммоль) в ТФУ (3 мл) добавляли ТЭС (193 мг, 1,60 ммоль). Смесь нагревали до 70 °С и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали, разводили насыщ. водн. NaHCO_3 и экстрагировали EtOAc . Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (силикагель, 0→40 % ЭА в ПЭ) с получением 5-бром-4-((1-этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)изотиазола (50 мг, 88 % выход) в виде желтого масла. ЖХ/МС (ИЭР) m/z : 273 [M+H]⁺

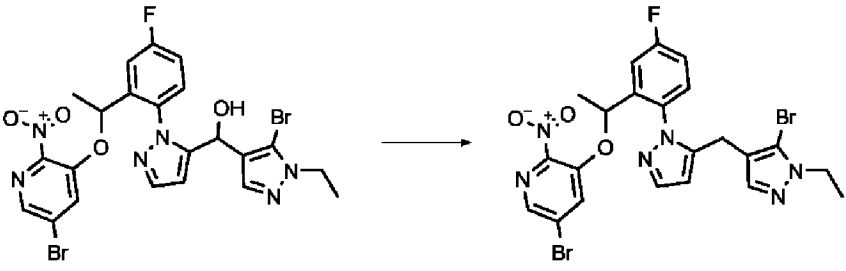
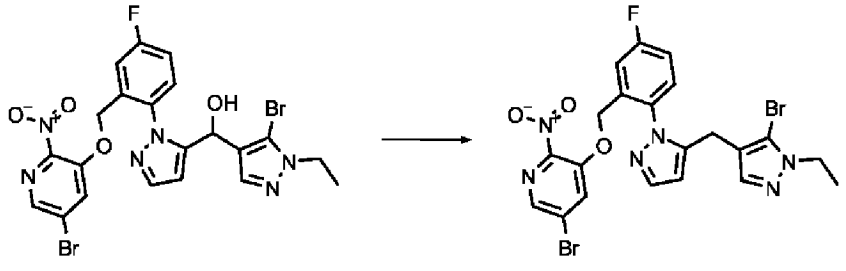
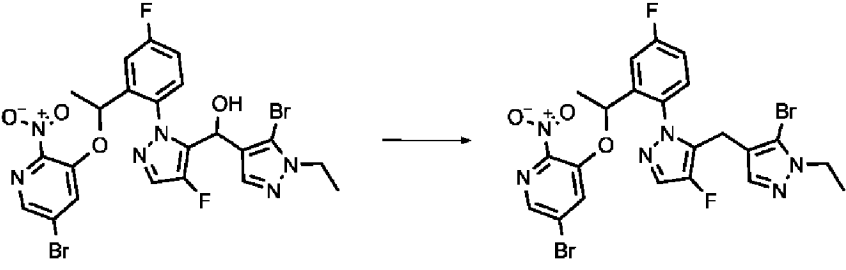
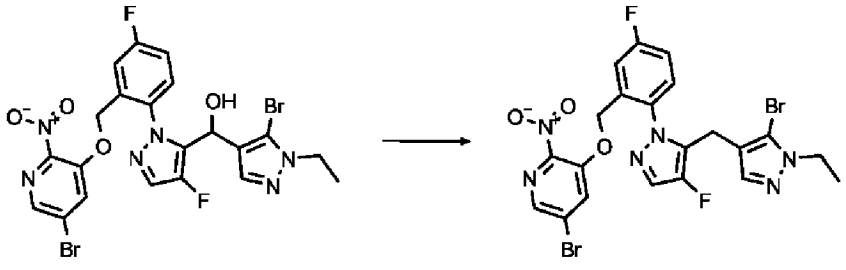
Следующие промежуточные соединения синтезировали, используя аналогичный экспериментальный протокол:

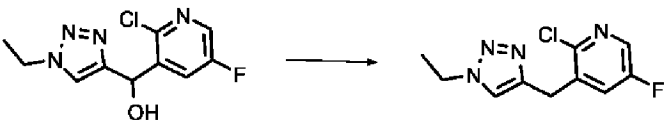
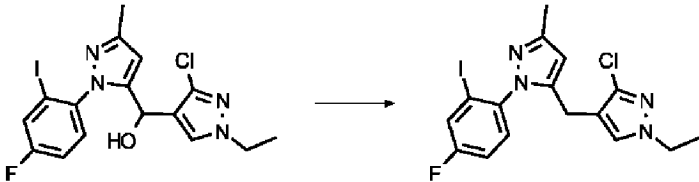
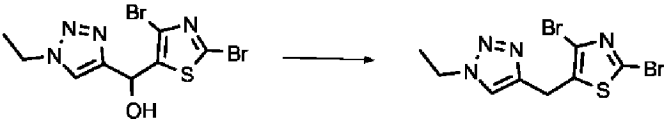
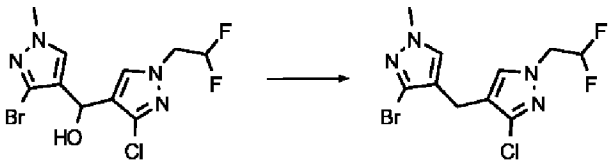
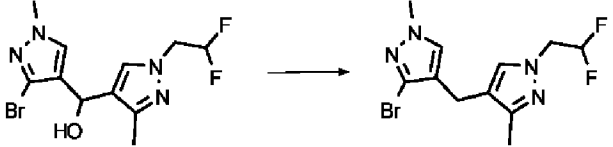
4-((1-(циклопропилметил)-1H-пиразол-4-ил)метил)-3-йод-1-метил-1H-пиразол	
	m/z (ИЭР): 343 [M+H]
3-бром-4-((3-этил-1-метил-1H-пиразол-5-ил)метил)-1-метил-1H-пиразол	
	m/z (ИЭР): 283 [M+H]
5-[(дибром-1,3-тиазол-5-ил)метил]-1-метил-1H-пиразол-3-карбонитрил	

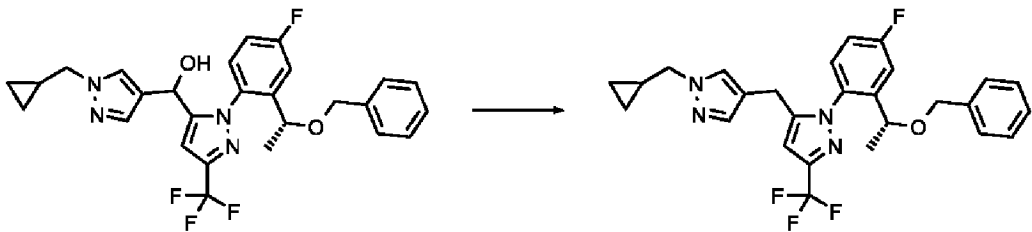
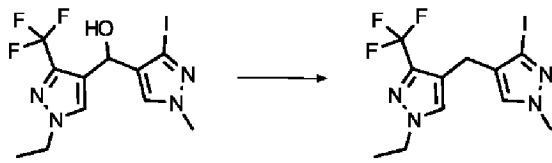
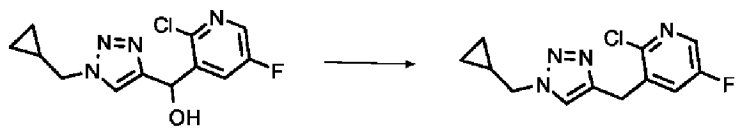
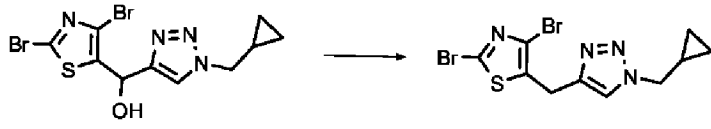
	m/z (ИЭР): 361 [M+H]
3-хлор-1-этил-4-((3-йод-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)метил)-1Н-пиразол	
	m/z (ИЭР): 351 [M+H]
2,4-дибром-5-((3-этил-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)метил)тиазол	
	m/z (ИЭР): 364 [M+H]
5-бром-1-этил-4-((3-йод-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)метил)-1Н-пиразол	
	m/z (ИЭР): 395 [M+H]
1-этил-4-((3-йод-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)метил)-1Н-1,2,3-триазол	
	m/z (ИЭР): 318 [M+H]
5-((3-йод-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)метил)-1-метил-1Н-пиразол-3-карбонитрил	
	m/z (ИЭР): 328 [M+H]

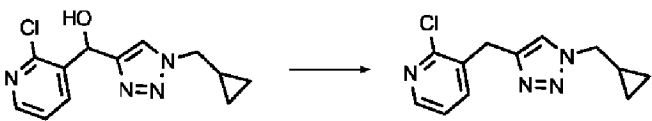
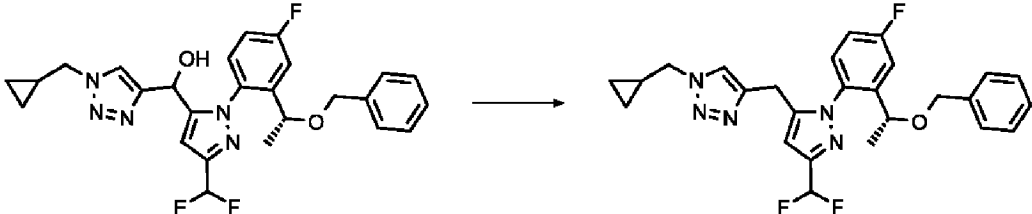
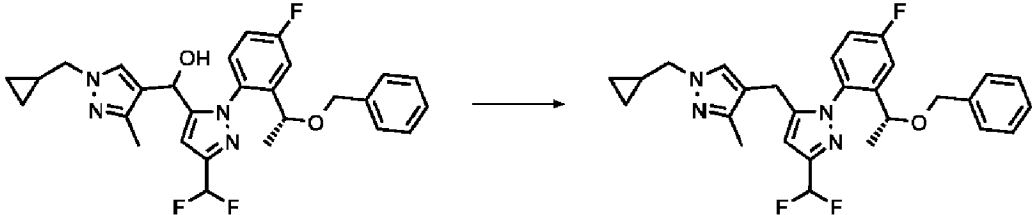
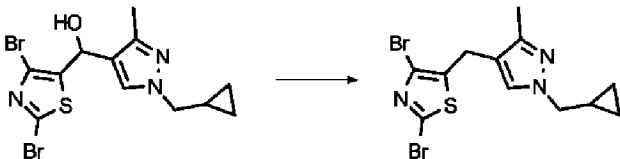
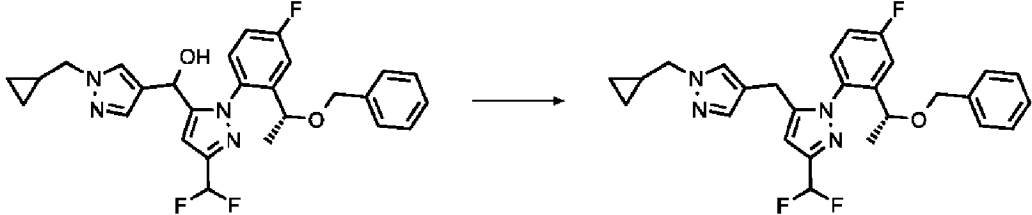
3-йод-1-метил-4-((1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-4-ил)метил)-1H-пиразол	
	m/z (ИЭР): 371 [M+H]
1-(циклопропилметил)-4-((3-йод-1-метил-1H-пиразол-4-ил)метил)-1H-1,2,3-триазол	
	m/z (ИЭР): 344 [M+H]
5-бром-1-(циклопропилметил)-4-[(3-йод-1-метил-1H-пиразол-4-ил)метил]-3-метил-1H-пиразол	
	m/z (ИЭР): 435 [M+H]
5-бром-4-((5-хлор-3-йод-1-метил-1H-пиразол-4-ил)метил)-1-(циклопропилметил)-3-метил-1H-пиразол	
	m/z (ИЭР): 469 [M+H]
5-((5-бром-1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил)-1-(4-фтор-2-йодфенил)-1H-1,2,3-триазол	
	m/z (ИЭР): 476 [M+H]
5-((5-бром-1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил)-1-(4-фтор-2-йодфенил)-1H-пиразол-3-карбонитрил	

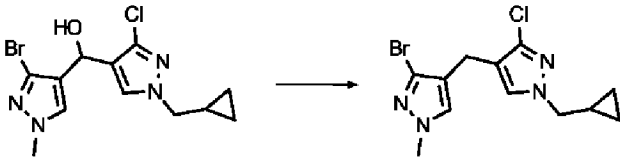
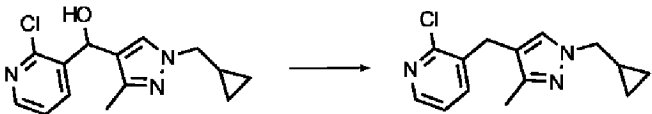
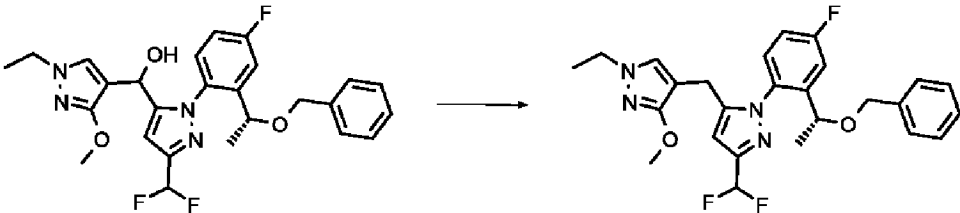
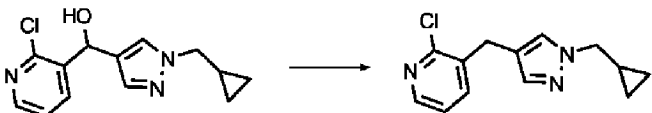
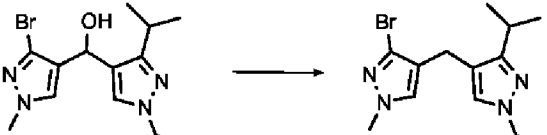
	m/z (ИЭР): 500 [M+H]
4-бром-3-этил-5-((1-(4-фтор-2-йодфенил)-3-метил-1Н-пиразол-5-ил)метил)-1-метил-1Н-пиразол	
	m/z (ИЭР): 503 [M+H]
4-((5-бром-1-этил-1Н-пиразол-4-ил)метил)-3-йодпиридин	
	m/z (ИЭР): 392 [M+H]
4-бром-3-((5-бром-1-этил-1Н-пиразол-4-ил)метил)пиридин	
	m/z (ИЭР): 344 [M+H]
5-((5-бром-1-этил-1Н-пиразол-4-ил)метил)пиримидин-4-ол	
	m/z (ИЭР): 283 [M+H]
5-бром-3-(1-(2-(5-((5-бром-1-этил-1Н-пиразол-4-ил)метил)-1Н-пиразол-1-ил)-5-фторфенил)этокси)-2-нитропиридин	

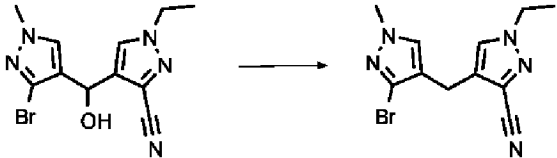
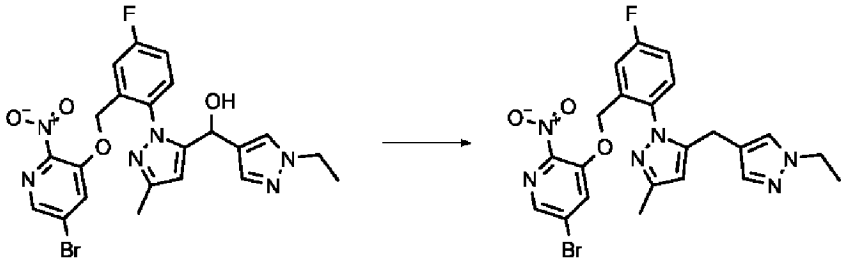
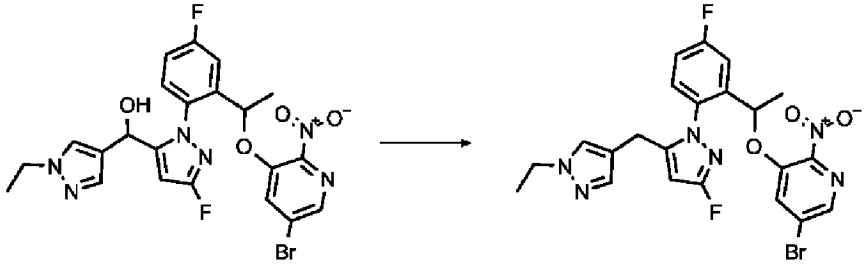
	m/z (ИЭР): 593 [M+H]
5-бром-3-((2-(5-((5-бром-1-этил-1Н-пиразол-4-ил)метил)-1Н-пиразол-1-ил)-5-фторбензил)окси)-2-нитропиридин	
	m/z (ИЭР): 579 [M+H]
5-бром-3-(1-(2-(5-((5-бром-1-этил-1Н-пиразол-4-ил)метил)-4-фтор-1Н-пиразол-1-ил)-5-фторфенил)этокси)-2-нитропиридин	
	m/z (ИЭР): 611 [M+H]
5-бром-3-((2-(5-((5-бром-1-этил-1Н-пиразол-4-ил)метил)-4-фтор-1Н-пиразол-1-ил)-5-фторбензил)окси)-2-нитропиридин	
	m/z (ИЭР): 597 [M+H]
2-хлор-3-((1-этил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-5-фторпиридин	

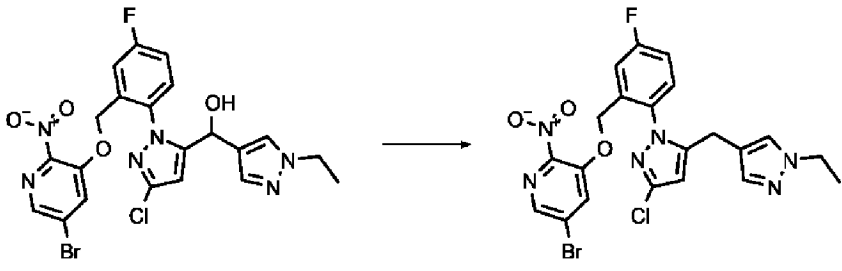
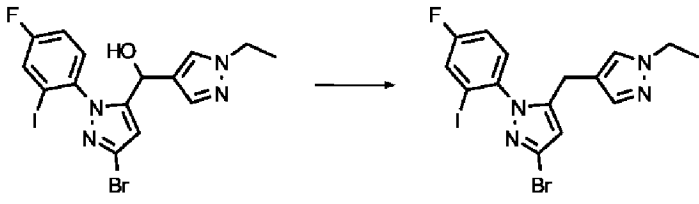
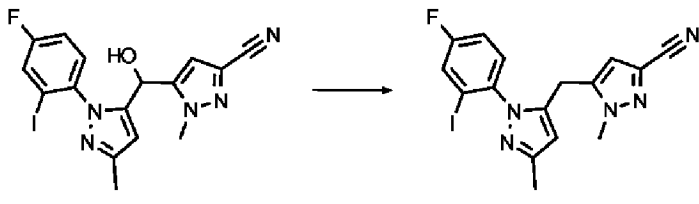
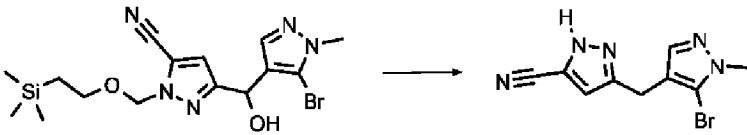
	m/z (ИЭР): 241 [M+H]
3-хлор-1-этил-4-((1-(4-фтор-2-йодфенил)-3-метил-1Н-пиразол-5-ил)метил)-1Н-пиразол	
	m/z (ИЭР): 445 [M+H]
4-[(дибром-1,3-тиазол-5-ил)метил]-1-этил-1Н-1,2,3-триазол	
	m/z (ИЭР): 351 [M+H]
3-бром-4-((3-хлор-1-(2,2-дифторэтил)-1Н-пиразол-4-ил)метил)-1-метил-1Н-пиразол	
	m/z (ИЭР): 339 [M+H]
4-[(3-бром-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)метил]-1-(2,2-дифторэтил)-3-метил-1Н-пиразол	
	m/z (ИЭР): 319 [M+H]
3-бром-1-(диформетил)-4-[(1-этил-1Н-пиразол-4-ил)метил]-1Н-пиразол	
	m/z (ИЭР): 305 [M+H]

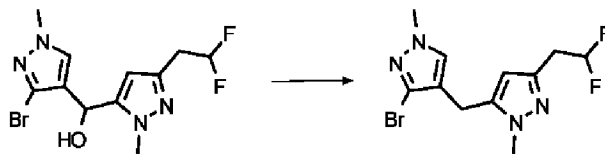
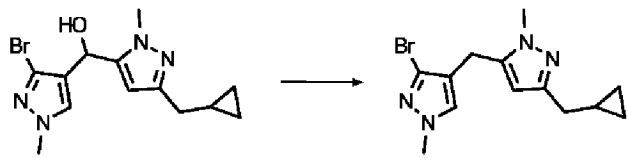
3-[(3-бром-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)метил]-5-этил-1,2-тиазол	
	m/z (ИЭР): 286 [M+H]
(R)-1-(2-(1-(бензилокси)этил)-4-фторфенил)-5-((1-(циклопропилметил)-1Н-пиразол-4-ил)метил)-3-(трифторметил)-1Н-пиразол	
	m/z (ИЭР): 499 [M+H]
1-этил-4-((3-йод-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)метил)-3-(трифторметил)-1Н-пиразол	
	m/z (ИЭР): 385 [M+H]
2-хлор-3-{[1-(циклопропилметил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил]метил}-5-фторпиридин	
	m/z (ИЭР): 267 [M+H]
1-(циклопропилметил)-4-[(дибром-1,3-тиазол-5-ил)метил]-1Н-1,2,3-триазол	
	m/z (ИЭР): 377 [M+H]
2-хлор-3-((1-(циклопропилметил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиридин	

	m/z (ИЭР): 249 [M+H]
(R)-4-((1-(2-(1-(бензилокси)этил)-4-фторфенил)-3-(дифторметил)-1H-пиразол-5-ил)метил)-1-(циклопропилметил)-1H-1,2,3-триазол	
	m/z (ИЭР): 482 [M+H]
(R)-1-(2-(1-(бензилокси)этил)-4-фторфенил)-5-((1-(циклопропилметил)-3-метил-1H-пиразол-4-ил)метил)-3-(дифторметил)-1H-пиразол	
	m/z (ИЭР): 495 [M+H]
2,4-дибром-5-{[1-(циклопропилметил)-3-метил-1H-пиразол-4-ил]метил}-1,3-тиазол	
	m/z (ИЭР): 390 [M+H]
(R)-1-(2-(1-(бензилокси)этил)-4-фторфенил)-5-((1-(циклопропилметил)-1H-пиразол-4-ил)метил)-3-(дифторметил)-1H-пиразол	
	m/z (ИЭР): 481 [M+H]
3-бром-4-{[3-хлор-1-(циклопропилметил)-1H-пиразол-4-ил]метил}-1-метил-1H-пиразол	

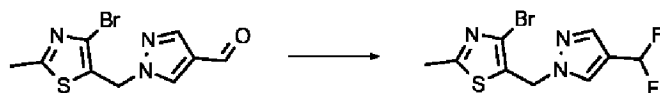
	m/z (ИЭР): 329 [M+H]
2-хлор-3-((1-(циклопропилметил)-3-метил-1Н-пиразол-4-ил)метил)пиридин	
	m/z (ИЭР): 262 [M+H]
(R)-1-(2-(1-(бензилокси)этил)-4-фторфенил)-3-(дифторметил)-5-((1-этил-3-метокси-1Н-пиразол-4-ил)метил)-1Н-пиразол	
	m/z (ИЭР): 485 [M+H]
2-хлор-3-((1-(циклопропилметил)-1Н-пиразол-4-ил)метил)пиридин	
	m/z (ИЭР): 248 [M+H]
3-бром-4-{[1-этил-3-(пропан-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил]метил}-1-метил-1Н-пиразол	
	m/z (ИЭР): 311 [M+H]
3-((3-бром-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)метил)-5-этилизоксазол	

	m/z (ИЭР): 270 [M+H]
4-((3-бром-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)метил)-1-этил-1Н-пиразол-3-карбонитрил	
	m/z (ИЭР): 294 [M+H]
5-бром-3-((2-(5-((1-этил-1Н-пиразол-4-ил)метил)-3-метил-1Н-пиразол-1-ил)-5-фторбензил)окси)-2-нитропиридин	
	m/z (ИЭР): 515 [M+H]
5-бром-3-((2-(5-((1-этил-1Н-пиразол-4-ил)метил)-3-фтор-1Н-пиразол-1-ил)-5-фторфенил)этокси)-2-нитропиридин	
	m/z (ИЭР): 533 [M+H]
5-бром-3-((2-(3-хлор-5-((1-этил-1Н-пиразол-4-ил)метил)-1Н-пиразол-1-ил)-5-фторбензил)окси)-2-нитропиридин	

	m/z (ИЭР): 535 [M+H]
3-бром-5-((1-этил-1Н-пиразол-4-ил)метил)-1-(4-фтор-2-йодфенил)-1Н-пиразол	
	m/z (ИЭР): 475 [M+H]
2,4-дибром-5-[(1-этил-1Н-пиразол-4-ил)метил]-1,3-тиазол	
	m/z (ИЭР): 352 [M+H]
5-((1-(4-фтор-2-йодфенил)-3-метил-1Н-пиразол-5-ил)метил)-1-метил-1Н-пиразол-3-карбонитрил	
	m/z (ИЭР): 422 [M+H]
3-((5-бром-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)метил)-1Н-пиразол-5-карбонитрил	
	m/z (ИЭР): 266 [M+H]
3-бром-4-((3-(2,2-дифторэтил)-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)метил)-1-метил-1Н-пиразол	

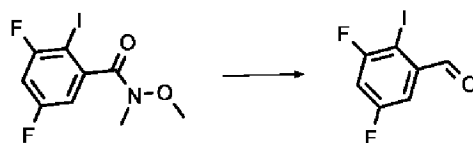
	m/z (ИЭР): 319 [M+H]
3-бром-4-((3-(циклопропилметил)-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)метил)-1-метил-1Н-пиразол	
	m/z (ИЭР): 309 [M+H]

Синтез 4-бром-5-((4-(дифторметил)-1Н-пиразол-1-ил)метил)-2-метилтиазола



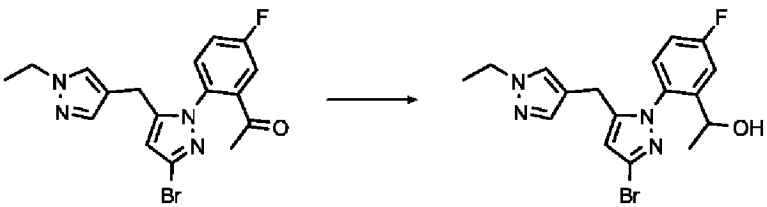
Раствор 1-((4-бром-2-метилтиазол-5-ил)метил)-1Н-пиразол-4-карбальдегида (580 мг, 2,03 ммоль) в ТДАС (5 мл) перемешивали при 30 °С в течение 12 ч в атмосфере N₂. Реакционную смесь гасили насыщ. водн. NaHCO₃ (50 мл) при 0 °С, а затем экстрагировали EtOAc (15 мл). Органическую фазу сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (10→25 % EtOAc в ПЭ) с получением 4-бром-5-((4-(дифторметил)-1Н-пиразол-1-ил)метил)-2-метилтиазола (426 мг, 68 % выход) в виде желтого масла. ЖХ/МС (ИЭР) (m/z): 308 [M+H]⁺.

Синтез 3,5-дифтор-2-йодбензальдегида

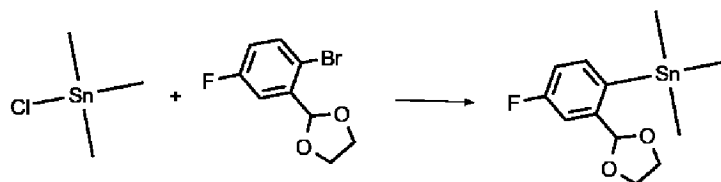


В раствор 3,5-дифтор-2-йод-N-метокси-N-метилбензамида (8,00 г, 24,5 ммоль) в ТГФ (60 мл) при -78 °С каплями добавляли DIBAL-H (36,7 мл, 39,7 ммоль, 1,0 М) в атмосфере N₂. После добавления смесь перемешивали при 0 °С в течение 2 ч. Смесь гасили ледяной водой, а затем экстрагировали ДХМ (40 мл x 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (5 % ДХМ в MeOH) с получением 3,5-дифтор-2-йодбензальдегида (6,0 г, 92 %) в виде желтого масла. ЖХ/МС (ИЭР): m/z 269 [M+H]⁺.

Следующие промежуточные соединения синтезировали, используя аналогичный экспериментальный протокол:

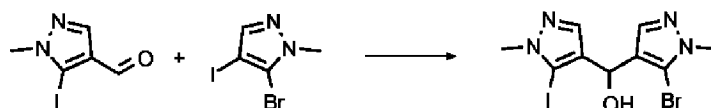
1-(2-(3-бром-5-((1-этил-1Н-пиразол-4-ил)метил)-1Н-пиразол-1-ил)-5-фторфенил)этан-1-ол	
	m/z (ИЭР): 393 [M+H]

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]⁺.

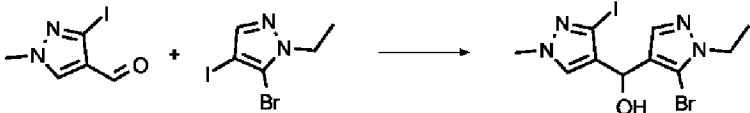
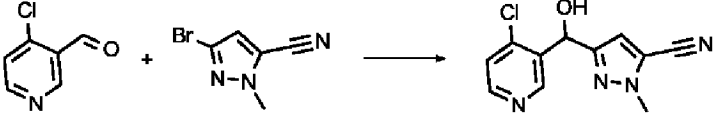
Синтез (5-бром-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)(5-йод-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)метанола



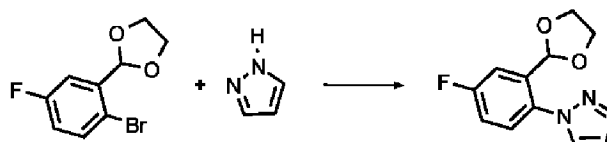
В раствор 5-бром-4-йод-1-метил-1Н-пиразола (2,00 г, 6,99 ммоль) в ТГФ (35 мл) при -70 °С каплями добавляли изопропилмагния бромид (1,0 М в ТГФ, 13,9 мл, 13,9 ммоль) в атмосфере N₂. После добавления смесь перемешивали при -70 °С в течение 30 мин, затем каплями добавляли раствор 5-йод-1-метил-1Н-пиразол-4-карбальдегида (2,14 г, 9,09 ммоль) в ТГФ (15 мл) при -70 °С в течение 10 мин. Полученную смесь перемешивали при -70 °С

еще в течение 2 ч перед тем, как гасили насыщ. раствором NH_4Cl (60 мл). Смесь экстрагировали ДХМ (2 x 100 мл). Объединенные экстракты 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-метил-1H-пиразол-4-ил)(5-йод-1-метил-1H-пиразол-4-ил)метанола в виде желтого масла (785 мг, выход: 29 %). ЖХ/МС ИЭР (m/z): 397 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Следующие промежуточные соединения синтезировали, используя аналогичный экспериментальный протокол:

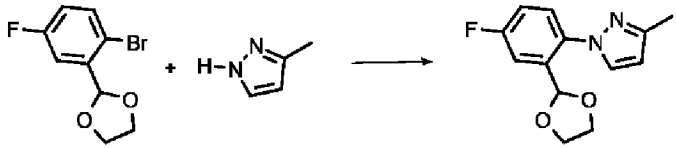
(5-бром-1-этил-1H-пиразол-4-ил)(3-йод-1-метил-1H-пиразол-4-ил)метанол	
	m/z (ИЭР): 411 $[\text{M}+\text{H}]$
3-((4-хлорпиридин-3-ил)(гидрокси)метил)-1-метил-1H-пиразол-5-карбонитрил	
	m/z (ИЭР): 249 $[\text{M}+\text{H}]$

Синтез 1-(2-(1,3-диоксолан-2-ил)-4-фторфенил)-1H-пиразола

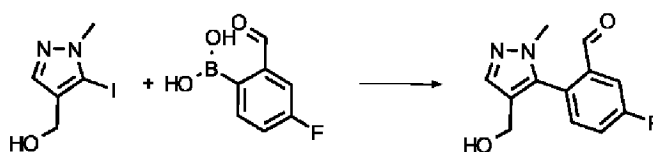


В раствор 2-(2-бром-5-фторфенил)-1,3-диоксолана (3,0 г, 12,1 ммоль) в 1-метилпирролидине (50 мл) добавляли оксид меди (348 мг, 2,43 ммоль) при к. т. с последующим добавлением 1H-пиразола (868 мг, 12,8 ммоль). После перемешивания при 120 °С в течение ночи реакционную смесь разводили EtOAc и воде. Органический слой отделяли, промывали насыщ. водн. NH_4Cl три раза, соевым раствором один раз и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (ПЭ:ЭА = от 10:1 до 1:1, об./об.) с получением 1-(2-(1,3-диоксолан-2-ил)-4-фторфенил)-1H-пиразола (2,0 г, 70 % выход) в виде желтого масла. ТСХ: $R_f = 0,3$ (ПЭ/ЭА = 5:1), ЖХ/МС ИЭР (m/z): 235 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Следующие промежуточные соединения синтезировали, используя аналогичный экспериментальный протокол:

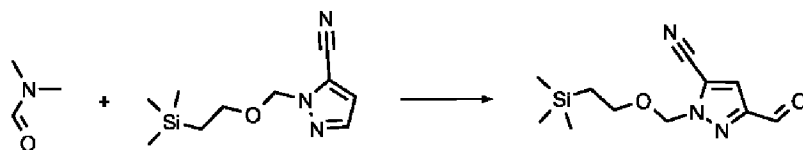
1-(2-(1,3-диоксолан-2-ил)-4-фторфенил)-3-метил-1H-пиразол	
	m/z (ИЭР): 249 [M+H]

Синтез 5-фтор-2-(4-(гидроксиметил)-1-метил-1H-пиразол-5-ил)бенzalъдегида



В раствор (5-йод-1-метил-1H-пиразол-4-ил)метанола (1,6 г, 6,7 ммоль) в диоксане (15 мл) и H₂O (5 мл) добавляли (4-фтор-2-формилфенил)бороновую кислоту (1,69 г, 10,1 ммоль), двунатриевый карбонат (2,14 г, 20,2 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (492 мг, 0,670 ммоль). После перемешивания при 80 °С в течение 2 ч реакционную смесь разводили водой и дважды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (силикагель, EtOAc/ПЭ = 1/1) с получением 5-фтор-2-[4-(гидроксиметил)-1-метил-1H-пиразол-5-ил]бенzalъдегида (1,2 г, 76 % выход) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС ИЭР (m/z): 235 [M+H]⁺.

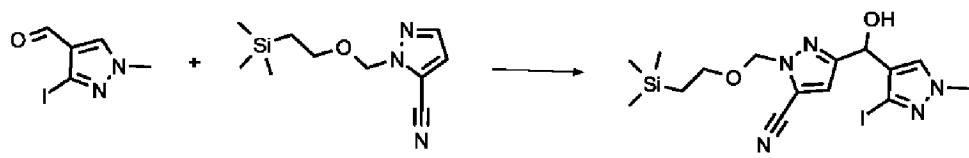
Синтез 3-формил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-5-карбонитрила



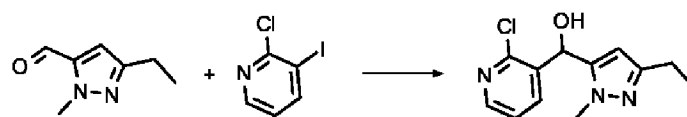
В раствор 1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-5-карбонитрила (5,40 г, 24,2 ммоль) в ТГФ (50 мл) каплями добавляли LiTMP·MgCl₂ (1,0 М в ТГФ, 36,3 мл, 36,3 ммоль) при -16 °С в атмосфере азота. Полученный раствор перемешивали при -16 °С в течение 1 ч. Затем добавляли N,N-диметилформамид (3,7 мл, 48,4 ммоль) и перемешивали смесь в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили добавлением солевого раствора, экстрагировали EtOAc (2 x 30 мл), сушили и концентрировали. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (силикагель, 0→5 % этилацетат в петролейном эфире) с получением 3-формил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-5-карбонитрила (3,4 г, 60 %) в виде коричневой жидкости. ЖХ/МС (ИЭР) m/z: 252 [M+H]⁺.

Следующие промежуточные соединения синтезировали, используя аналогичный

экспериментальный протокол:

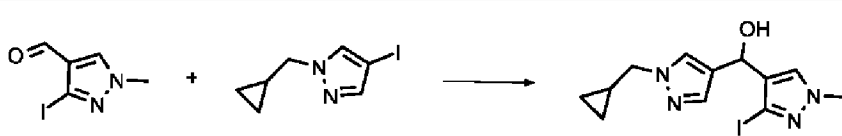
3-(гидрокси(3-йод-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)метил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-пиразол-5-карбонитрил	
	m/z (ИЭР): 460 [M+H] ⁺

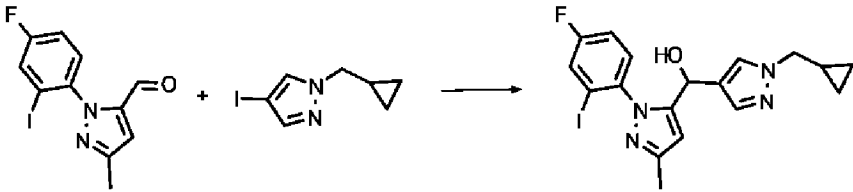
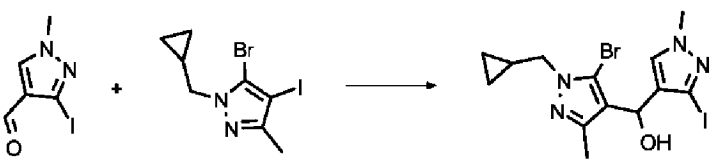
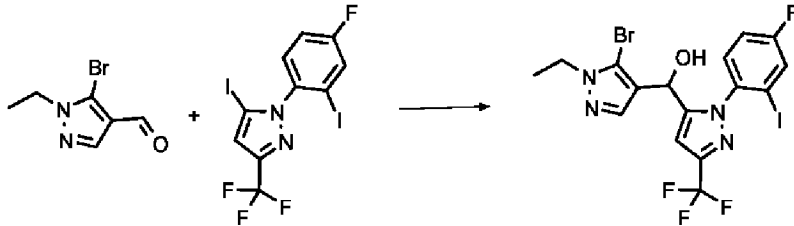
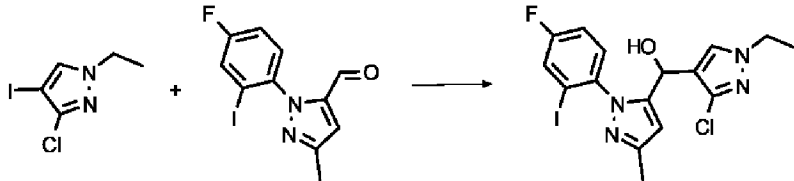
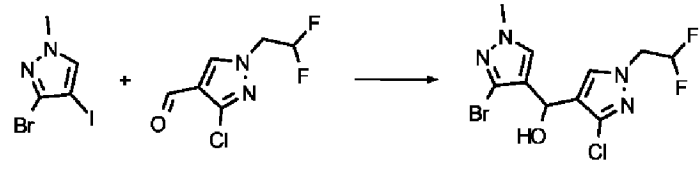
Синтез (2-хлорпиридин-3-ил)(3-этил-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)метанола

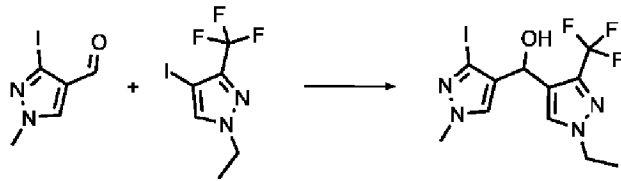
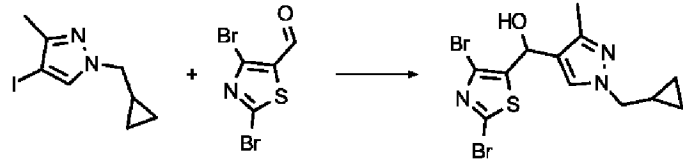
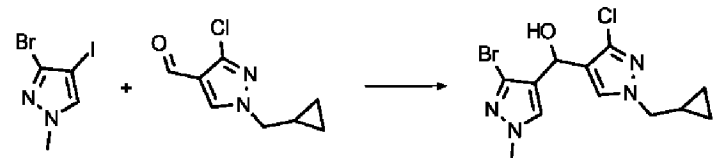
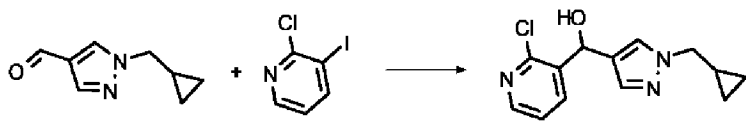
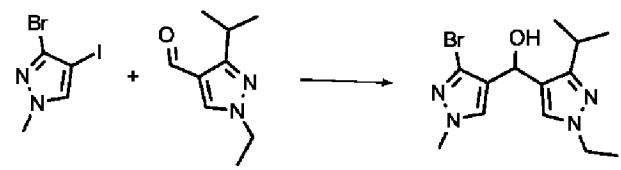
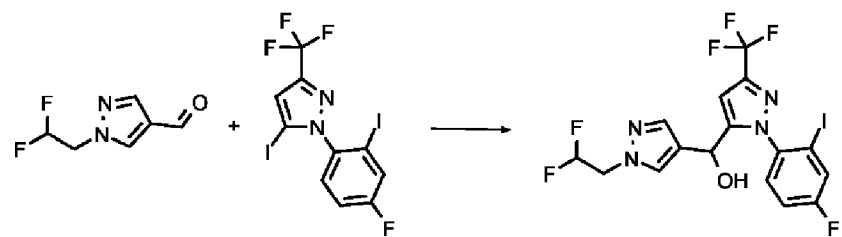


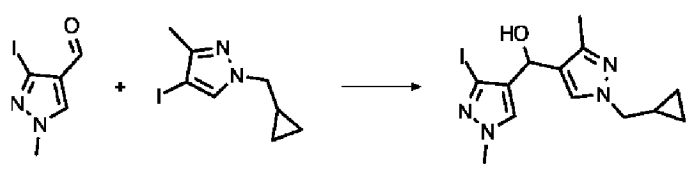
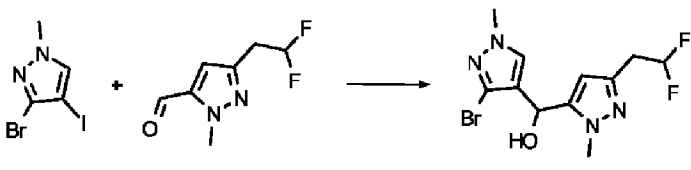
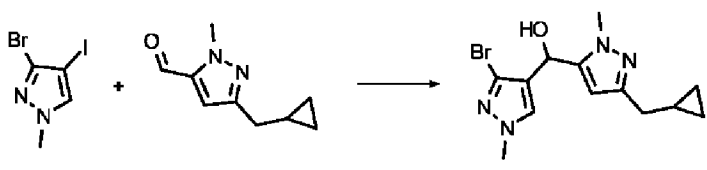
В раствор 2-хлор-3-йодпиридина (1,04 г, 4,34 ммоль) в ТГФ (17 мл) добавляли изопропилмагния бромид (5,21 мл, 3,43 ммоль) при -5 °С. После перемешивания при к. т. в течение 0,5 ч добавляли 3-этил-1-метил-1Н-пиразол-5-карбальдегид (600 мг, 4,34 ммоль). Перемешивание продолжали при к. т. в течение 0,5 ч, затем смесь вливали в воду (80 мл) и экстрагировали ЭА (80 мл x 3). Органический слой промывали насыщ. NaCl (60 мл x 2), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (30 % EtOAc в ПЭ) с получением (2-хлорпиридин-3-ил)(3-этил-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)метанола (850 мг, 78 %) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ/МС (ИЭР): $m/z = 252$ [M+H]⁺.

Следующие промежуточные соединения синтезировали, используя аналогичный экспериментальный протокол:

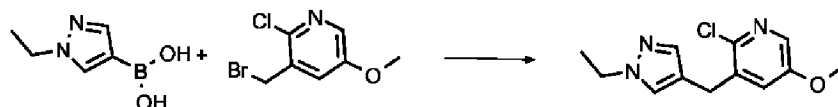
(1-(циклопропилметил)-1Н-пиразол-4-ил)(3-йод-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)метанол	
	m/z (ИЭР): 359 [M+H] ⁺
(1-(циклопропилметил)-1Н-пиразол-4-ил)(1-(4-фтор-2-йодфенил)-3-метил-1Н-пиразол-5-ил)метанол	

	m/z (ИЭР): 453 [M+H]
(5-бром-1-(циклопропилметил)-3-метил-1H-пиразол-4-ил)(3-йод-1-метил-1H-пиразол-4-ил)метанол	
	m/z (ИЭР): 451 [M+H]
(5-бром-1-этил-1H-пиразол-4-ил)(1-(4-фтор-2-йодфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-ил)метанол	
	m/z (ИЭР): 559 [M+H]
(3-хлор-1-этил-1H-пиразол-4-ил)(1-(4-фтор-2-йодфенил)-3-метил-1H-пиразол-5-ил)метанол	
	m/z (ИЭР): 461 [M+H]
(3-бром-1-метил-1H-пиразол-4-ил)(3-хлор-1-(2,2-дифторэтил)-1H-пиразол-4-ил)метанол	
	m/z (ИЭР): 355 [M+H]
(1-этил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-4-ил)(3-йод-1-метил-1H-пиразол-4-ил)метанол	

	m/z (ИЭР): 401 [M+H]
(1-(циклопропилметил)-3-метил-1Н-пиразол-4-ил)(2,4-дибромтиазол-5-ил)метанол	
	m/z (ИЭР): 408 [M+H]
(3-бром-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)[3-хлор-1-(циклопропилметил)-1Н-пиразол-4-ил]метанол	
	m/z (ИЭР): 345 [M+H]
(2-хлорпиридин-3-ил)(1-(циклопропилметил)-1Н-пиразол-4-ил)метанол	
	m/z (ИЭР): 264 [M+H]
(3-бром-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)[1-этил-3-(пропан-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил]метанол	
	m/z (ИЭР): 327 [M+H]
(1-(2,2-дифторэтил)-1Н-пиразол-4-ил)(1-(4-фтор-2-йодфенил)-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-5-ил)метанол	
	m/z (ИЭР): 517 [M+H]

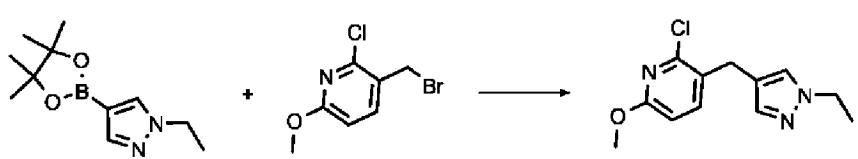
[1-(циклопропилметил)-3-метил-1Н-пиразол-4-ил](3-йод-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)метанол	
	m/z (ИЭР): 373 [M+H]
(3-бром-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)(3-(2,2-дифторэтил)-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)метанол	
	m/z (ИЭР): 335 [M+H]
(3-бром-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)(3-(циклопропилметил)-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)метанол	
	m/z (ИЭР): 325 [M+H]

Синтез 2-хлор-3-((1-этил-1Н-пиразол-4-ил)метил)-5-метоксипиридина

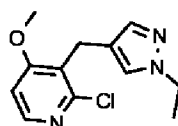


В раствор 3-(бромометил)-2-хлор-5-метоксипиридина (100 мг, 0,423 ммоль) в ТГФ (2,5 мл) и H₂O (0,5 мл) добавляли (1-этил-1Н-пиразол-4-ил)бороновую кислоту (59 мг, 0,42 ммоль), К₃Р₄ (269 мг, 1,27 ммоль) и 1,1'-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен палладия дихлорид (28 мг, 0,042 ммоль). Смесь перемешивали при 70 °С в течение 16 ч, затем вливали в воду (80 мл) и экстрагировали ЭА (80 мл x 3). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (60 мл), сушили Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (10→50 % EtOAc в ПЭ) с получением 2-хлор-3-[(1-этил-1Н-пиразол-4-ил)метил]-5-метоксипиридина (100 мг, выход: 94 %) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС (ИЭР): m/z = 252 [M+H]⁺.

Следующие промежуточные соединения синтезировали, используя аналогичный экспериментальный протокол:

2-хлор-3-((1-этил-1Н-пиразол-4-ил)метил)-6-метоксипиридин	
	m/z (ИЭР): 252 [M+H]

Синтез 2-хлор-3-((1-этил-1Н-пиразол-4-ил)метил)-4-метоксипиридина



В раствор (2-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)метанола (447 мг, 2,58 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляли CBr_4 (853 мг, 2,58 ммоль) и PPh_3 (675 мг, 2,58 ммоль) при -10°C . Смесь перемешивали при -10°C в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили насыщ. водн. NH_4Cl при 0°C и экстрагировали ДХМ (30 мл). Органический слой промывали солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (25 % ЭА в ПЭ) с получением 3-(бромометил)-2-хлор-4-метоксипиридина (350 мг, выход: 58 %) в виде желтого масла. ЖХ/МС (ИЭР) (m/z): 236 [M+H]⁺.

Смесь 3-(бромометил)-2-хлор-4-метоксипиридина (250 мг, 1,06 ммоль), 1-этил-4-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразола (234 мг, 1,06 ммоль), K_3PO_4 (179 мг, 0,846 ммоль) и $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (28 мг, 0,042 ммоль) в воде (1 мл) и ТГФ (5 мл) перемешивали при 95°C в атмосфере N_2 в течение 4 ч. Реакционную смесь фильтровали, а фильтрат разводили ЭА (50 мл). Этот раствор промывали солевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (0→30 % EtOAc в ПЭ) с получением 2-хлор-3-((1-этил-1Н-пиразол-4-ил)метил)-4-метоксипиридина (120 мг, выход: 45 %) в виде бесцветного масла. ЖХ/МС (ИЭР) (m/z): 252 [M+H]⁺.

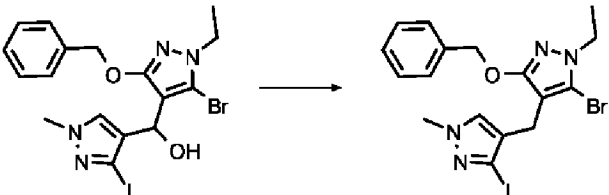
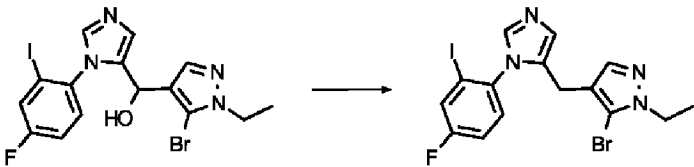
Синтез 4-бром-5-((1-этил-1Н-пиразол-4-ил)метил)оксазола

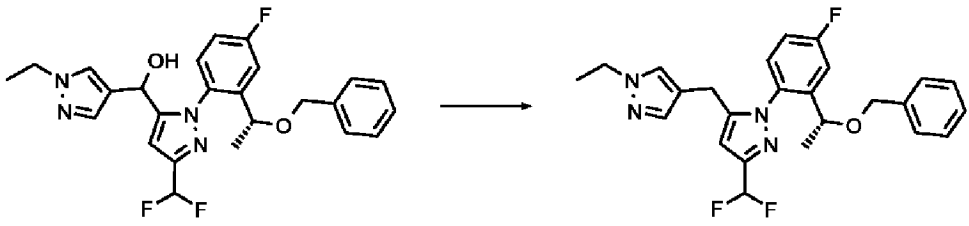
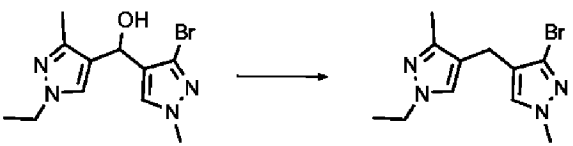
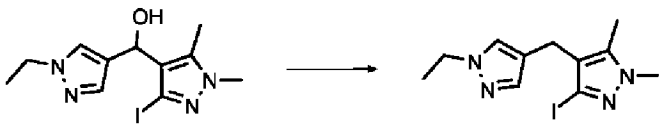
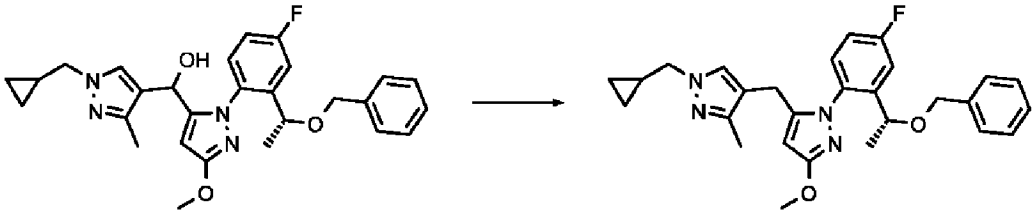


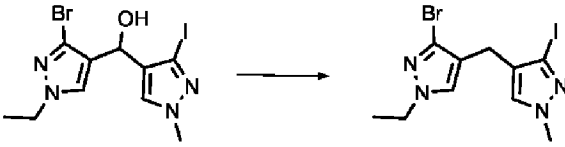
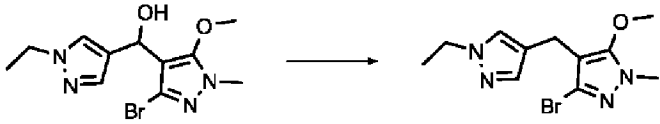
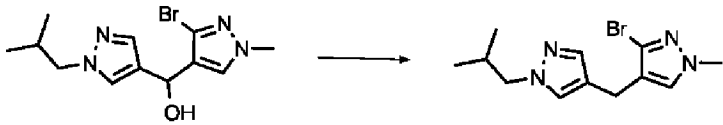
В раствор (4-бромоксазол-5-ил)(1-этил-1Н-пиразол-4-ил)метанола (1,21 г, 4,45 ммоль) в трифторуксусной кислоте (12 мл), добавляли триэтилсилан (3,60 мл, 22,2 ммоль) и перемешивали при к. т. в течение 1,5 ч. Реакционную смесь затем концентрировали в

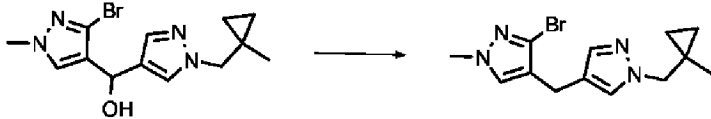
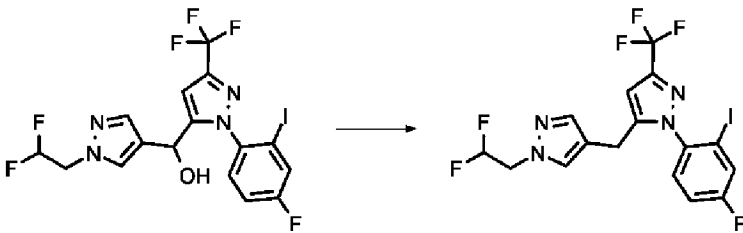
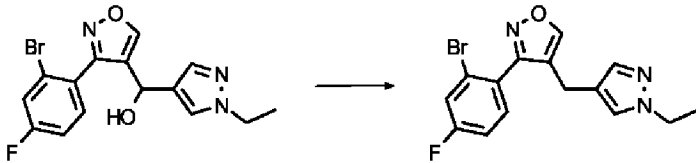
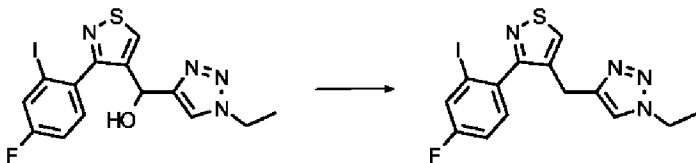
вакууме с получением остатка, который разводили ЭА (20 мл) и подщелачивали до pH 7 с помощью насыщ. водн. NaHCO_3 . Слои разделяли, а водн. фазу экстрагировали ЭА (3×20 мл). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (0→40 % EtOAc в ПЭ) с получением 4-бром-5-((1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил)оксазола (678 мг, 60 % выход) в виде желтого масла. ЖХ/МС ИЭР (m/z): 256 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

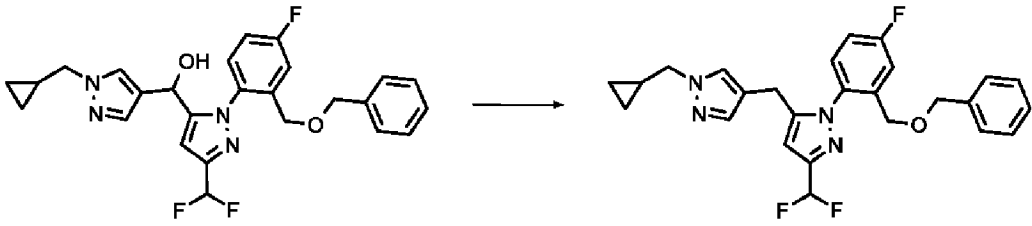
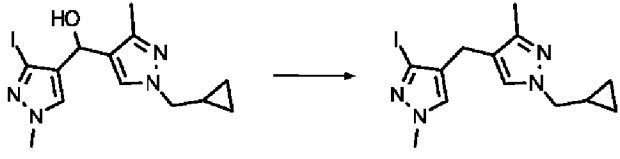
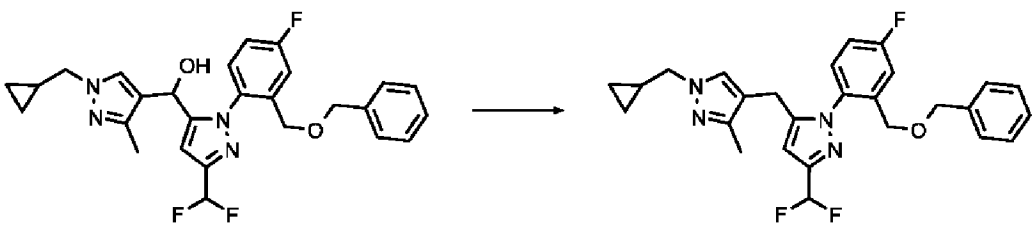
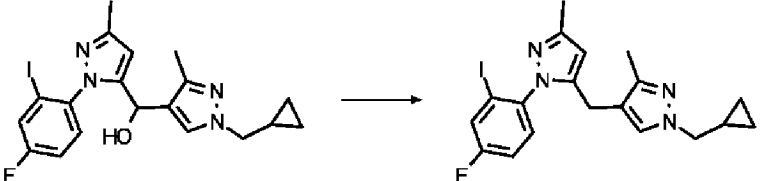
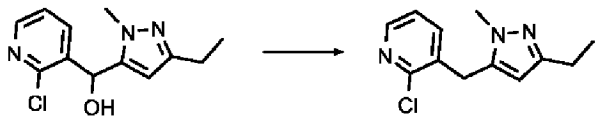
Следующие промежуточные соединения синтезировали, используя аналогичный экспериментальный протокол:

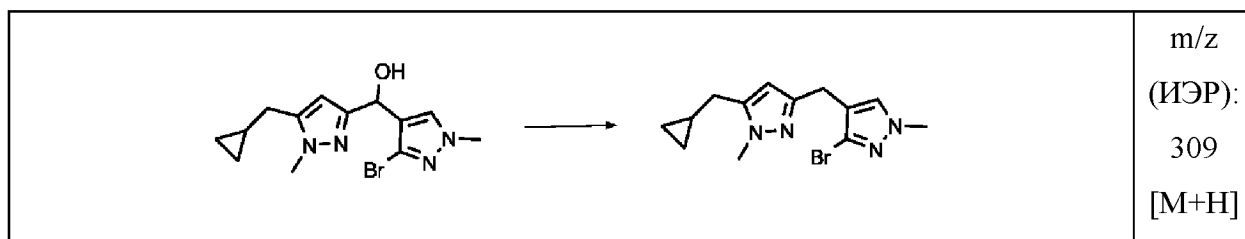
этил 5-((3-бром-1-метил-1H-пиразол-4-ил)метил)изоксазол-3-карбоксилат	
	m/z (ИЭР): 314 $[\text{M}+\text{H}]$
3-(бензилокси)-5-бром-1-этил-4-((3-йод-1-метил-1H-пиразол-4-ил)метил)-1H-пиразол	
	m/z (ИЭР): 501 $[\text{M}+\text{H}]$
5-бром-1-этил-4-((1-(4-фтор-2-йодфенил)-1H-имидазол-5-ил)метил)-1H-пиразол	
	m/z (ИЭР): 475 $[\text{M}+\text{H}]$
(R)-1-(2-(1-(бензилокси)этил)-4-фторфенил)-3-(дифторметил)-5-((1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил)-1H-пиразол	

	m/z (ИЭР): 455 [M+H]
5-((3-бром-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)метил)-3-(2,2-дифторэтил)изоксазол	
	m/z (ИЭР): 306 [M+H]
3-бром-4-((1-этил-3-метил-1Н-пиразол-4-ил)метил)-1-метил-1Н-пиразол	
	m/z (ИЭР): 283 [M+H]
4-[(1-этил-1Н-пиразол-4-ил)метил]-3-йод-1,5-диметил-1Н-пиразол	
	m/z (ИЭР): 331 [M+H]
(R)-1-(2-(1-(бензилокси)этил)-4-фторфенил)-5-((1-(циклопропилметил)-3-метил-1Н-пиразол-4-ил)метил)-3-метокси-1Н-пиразол	
	m/z (ИЭР): 475 [M+H]
5-((3-бром-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)метил)-3-этилизотиазол	

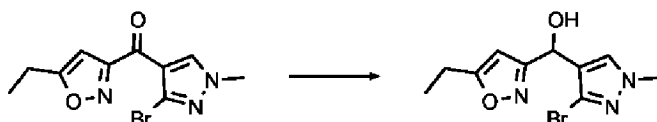
	m/z (ИЭР): 286 [M+H]
3-йод-1-метил-4-((1-(оксетан-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)метил)-1H-пиразол	
	m/z (ИЭР): 345 [M+H]
3-бром-1-этил-4-((3-йод-1-метил-1H-пиразол-4-ил)метил)-1H-пиразол	
	m/z (ИЭР): 395 [M+H]
3-бром-4-((1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил)-5-метокси-1-метил-1H-пиразол	
	m/z (ИЭР): 299 [M+H]
3-бром-1-(трет-бутил)-4-((1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил)-1H-пиразол	
	m/z (ИЭР): 311 [M+H]
3-бром-4-((1-изобутил-1H-пиразол-4-ил)метил)-1-метил-1H-пиразол	
	m/z (ИЭР): 297 [M+H]

3-бром-1-метил-4-({1-[(1-метилциклопропил)метил]-1H-пиразол-4-ил}метил)-1H-пиразол	
	m/z (ИЭР): 309 [M+H]
2,4-дибром-5-{[1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил]метил}-1,3-тиазол	
	m/z (ИЭР): 372 [M+H]
5-((1-(2,2-дифторэтил)-1H-пиразол-4-ил)метил)-1-(4-фтор-2-йодфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол	
	m/z (ИЭР): 501 [M+H]
3-(2-бром-4-фторфенил)-4-((1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил)изоксазол	
	m/z (ИЭР): 350 [M+H]
1-этил-4-{[3-(4-фтор-2-йодфенил)-1,2-тиазол-4-ил]метил}-1H-1,2,3-триазол	
	m/z (ИЭР): 415 [M+H]
1-(2-((бензилокси)метил)-4-фторфенил)-5-((1-(циклопропилметил)-1H-пиразол-4-ил)метил)-3-(дифторметил)-1H-пиразол	

	m/z (ИЭР): 467 [M+H]
1-(циклопропилметил)-4-[(3-йод-1-метил-1H-пиразол-4-ил)метил]-3-метил-1H-пиразол	
	m/z (ИЭР): 357 [M+H]
1-(2-((бензилокси)метил)-4-фторфенил)-5-((1-(циклопропилметил)-3-метил-1H-пиразол-4-ил)метил)-3-(дифторметил)-1H-пиразол	
	m/z (ИЭР): 481 [M+H]
1-(циклопропилметил)-4-((1-(4-фтор-2-йодфенил)-3-метил-1H-пиразол-5-ил)метил)-3-метил-1H-пиразол	
	m/z (ИЭР): 451 [M+H]
2-хлор-3-[(3-этил-1-метил-1H-пиразол-5-ил)метил]пиридин	
	m/z (ИЭР): 236 [M+H]
3-бром-4-((5-(циклопропилметил)-1-метил-1H-пиразол-3-ил)метил)-1-метил-1H-пиразол	

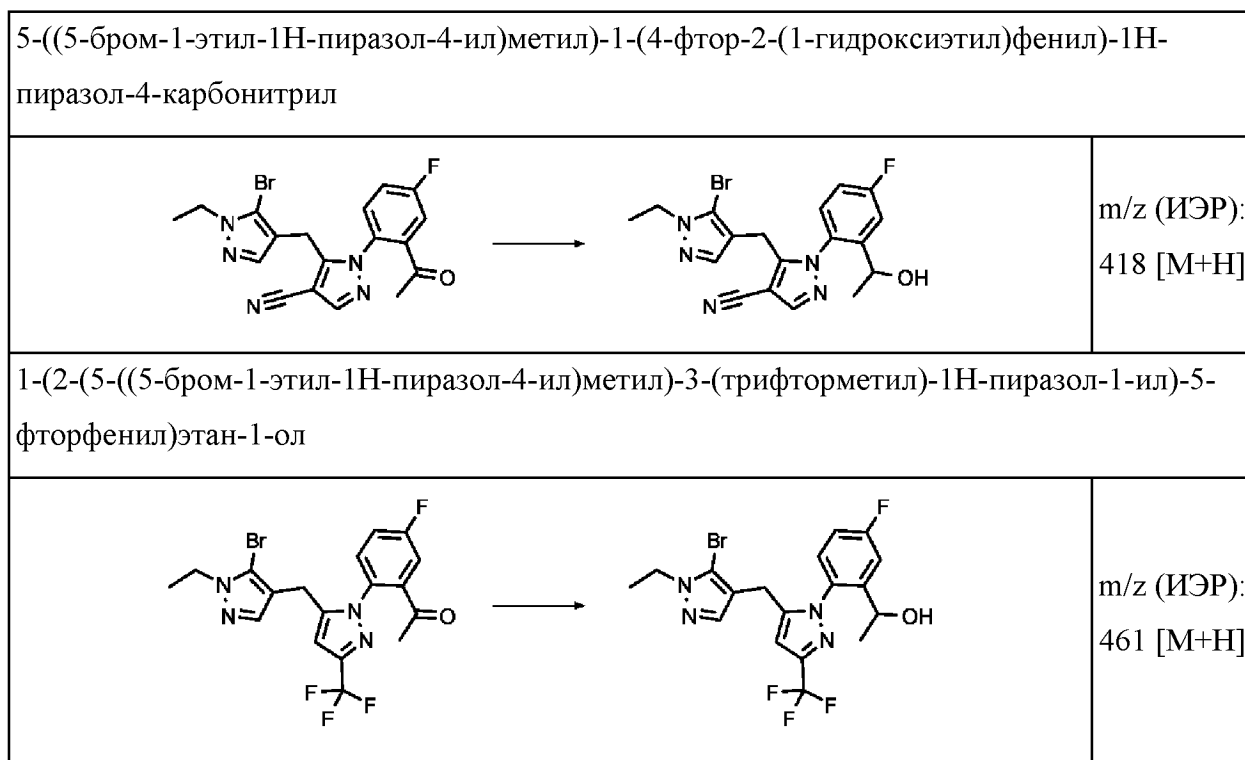


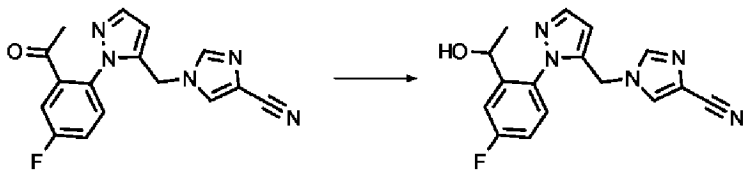
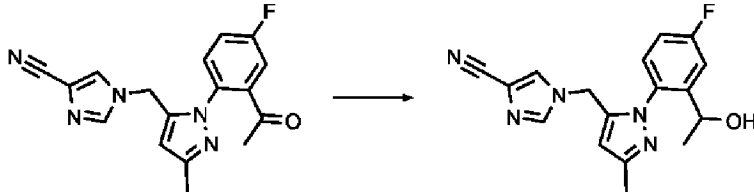
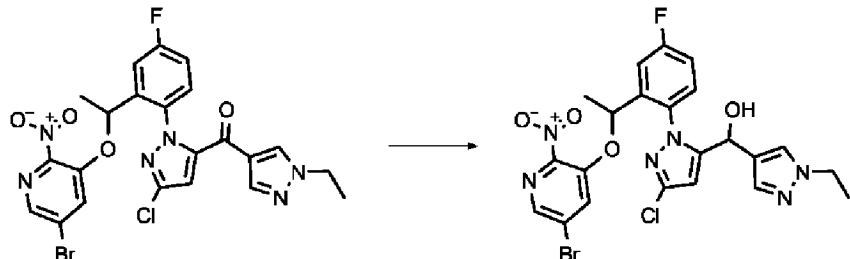
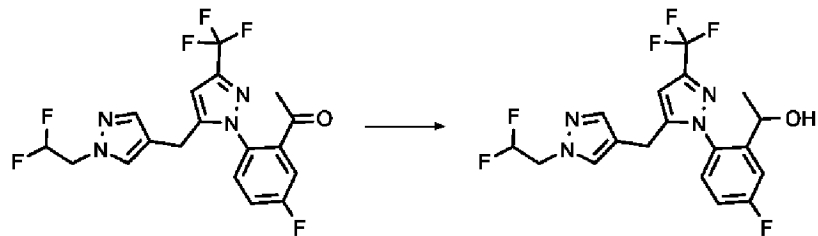
Синтез (3-бром-1-метил-1H-пиразол-4-ил)(5-этилизоксазол-3-ил)метанола



В перемешиваемый раствор 3-(3-бром-1-метил-1H-пиразол-4-карбонил)-5-этил-1,2-оксазола (400 мг, 1,41 ммоль) в метаноле (10 мл) добавляли NaBH_4 (65 мг, 1,9 ммоль) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 ч, затем концентрировали до сухости. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ:EtOAc = 1:1, об./об.) с получением (3-бром-1-метил-1H-пиразол-4-ил)(5-этил-1,2-оксазол-3-ил)метанола (360 мг, 85 % выход) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС (ИЭР) (m/z): 286,0 $[M+H]^+$.

Следующие промежуточные соединения синтезировали, используя аналогичный экспериментальный протокол:



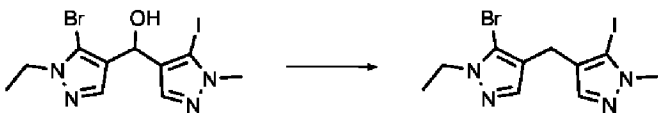
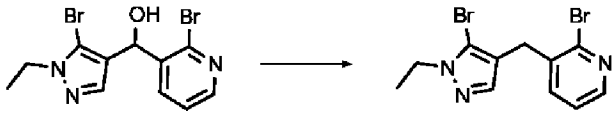
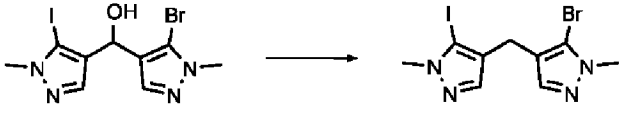
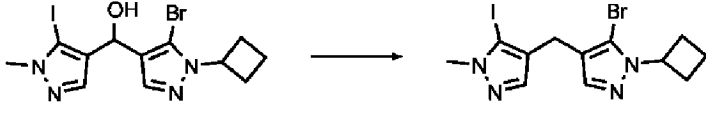
1-((1-[4-фтор-2-(1-гидроксиэтил)фенил]-1H-пиразол-5-ил}метил)-1H-имидазол-4-карбонитрил		
		m/z (ИЭР): 312 [M+H]
1-((1-[4-фтор-2-(1-гидроксиэтил)фенил]-3-метил-1H-пиразол-5-ил}метил)-1H-имидазол-4-карбонитрил		
		m/z (ИЭР): 326 [M+H]
(1-(2-(1-((5-бром-2-нитропиридин-3-ил)окси)этил)-4-фторфенил)-3-хлор-1H-пиразол-5-ил)(1-этил-1H-пиразол-4-ил)метанол		
		m/z (ИЭР): 565 [M+H]
1-(2-(5-((1-(2,2-дифторэтил)-1H-пиразол-4-ил)метил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)-5-фторфенил)этан-1-ол		
		m/z (ИЭР): 419 [M+H]

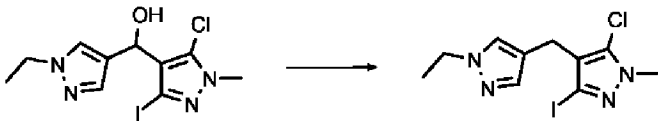
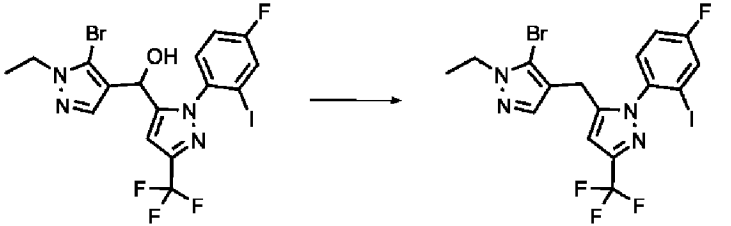
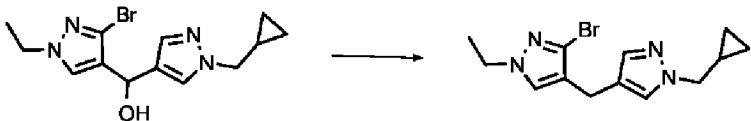
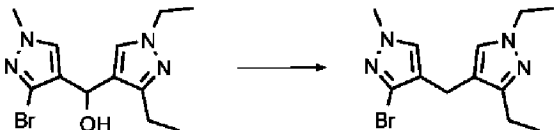
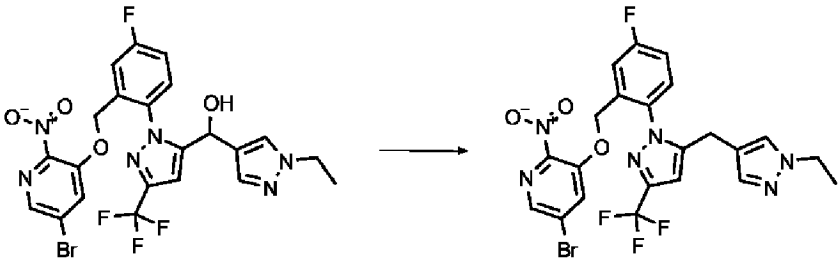
Синтез 5-((3-бром-1-метил-1H-пиразол-4-ил)метил)-3-этилизоксазола

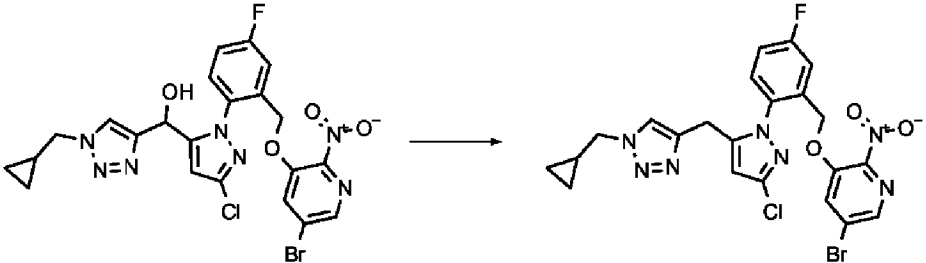
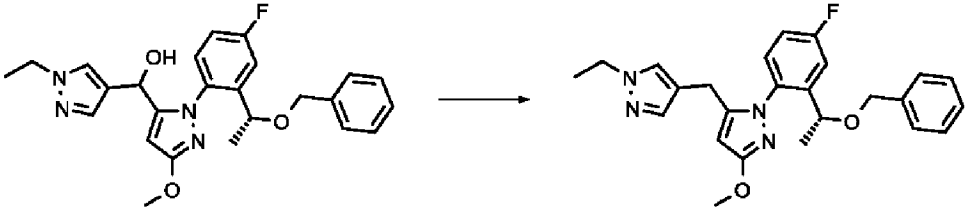
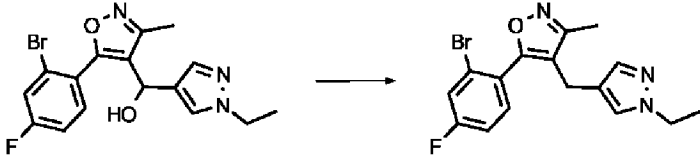


В раствор (3-бром-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)(3-этилизоксазол-5-ил)метанола (900 мг, 3,15 ммоль) в дихлорметане (8 мл) добавляли триэтилсилан (4,06 мл, 25,2 ммоль) и трифторуксусную кислоту (2,34 мл, 31,5 ммоль) при 0 °С. Смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Растворитель удаляли в вакууме, а остаток обрабатывали водой и ЭА. Органический слой отделяли и концентрировали в вакууме с получением 5-((3-бром-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)метил)-3-этилизоксазола в виде коричневого масла (680 мг, выход: 80 %). ЖХ/МС ИЭР (m/z): 270 [M+H]⁺.

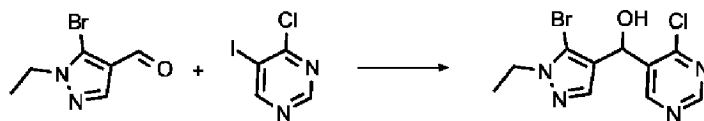
Следующие промежуточные соединения синтезировали, используя аналогичный экспериментальный протокол:

5-бром-1-этил-4-((5-йод-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)метил)-1Н-пиразол	
	m/z (ИЭР): 395 [M+H]
2-бром-3-((5-бром-1-этил-1Н-пиразол-4-ил)метил)пиридин	
	m/z (ИЭР): 344 [M+H]
5-бром-4-((5-йод-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)метил)-1-метил-1Н-пиразол	
	m/z (ИЭР): 381 [M+H]
5-бром-1-циклобутил-4-((5-йод-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)метил)-1Н-пиразол	
	m/z (ИЭР): 421 [M+H]
5-хлор-4-((1-этил-1Н-пиразол-4-ил)метил)-3-йод-1-метил-1Н-пиразол	

	m/z (ИЭР): 351 [M+H]
5-бром-1-этил-4-((1-(4-фтор-2-йодфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-ил)метил)-1H-пиразол	
	m/z (ИЭР): 543 [M+H]
3-бром-4-{{[1-(циклопропилметил)-1H-пиразол-4-ил]метил}-1-этил-1H-пиразол	
	m/z (ИЭР): 309 [M+H]
3-бром-4-((1,3-диэтил-1H-пиразол-4-ил)метил)-1-метил-1H-пиразол	
	m/z (ИЭР): 297 [M+H]
5-бром-3-(2-(5-((1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)-5-фторбензилокси)-2-нитропиридин	
	m/z (ИЭР): 569 [M+H]

5-бром-3-{[2-(3-хлор-5-{[1-(циклопропилметил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил]метил}-1H-пиразол-1-ил)-5-фторфенил]метокси}-2-нитропиридин	
	m/z (ИЭР): 562 [M+H]
1-{2-[(1R)-1-(бензилокси)этил]-4-фторфенил}-5-[(1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил]-3-метокси-1H-пиразол	
	m/z (ИЭР): 435 [M+H]
5-(2-бром-4-фторфенил)-4-((1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил)-3-метилизоксазол	
	m/z (ИЭР): 364 [M+H]
5-бром-4-((1-этил-5-йод-1H-пиразол-4-ил)метил)-1-метил-1H-пиразол	
	m/z (ИЭР): 395 [M+H]

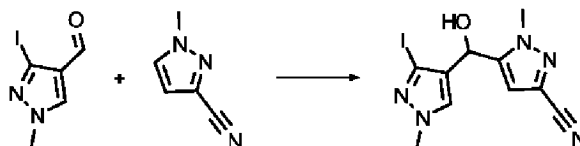
Синтез (5-бром-1-этил-1H-пиразол-4-ил)(4-хлорпиримидин-5-ил)метанола



В раствор 4-хлор-5-йодпиримидина (2,60 г, 10,8 ммоль) в ТГФ (50 мл) при -78 °С каплями добавляли n-BuLi (2,5 М в ТГФ, 8,65 мл, 21,6 ммоль) в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при -78 °С в течение 10 мин, а затем каплями добавляли раствор 5-бром-1-этил-1H-пиразол-

4-карбальдегида (1,98 г, 9,73 ммоль) в ТГФ (10 мл) при -78°C . Полученную смесь перемешивали при -78°C в течение 30 мин. Реакционную смесь гасили насыщ. водн. NH_4Cl , затем экстрагировали ЭА (100 мл $\times$ 2). Органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, 30 % EtOAc в ПЭ) с получением (5-бром-1-этил-1H-пиразол-4-ил)(4-хлорпиримидин-5-ил)метанола в виде желтого масла (1,4 г, выход: 41 %). ЖХ/МС ИЭР (m/z): 317 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

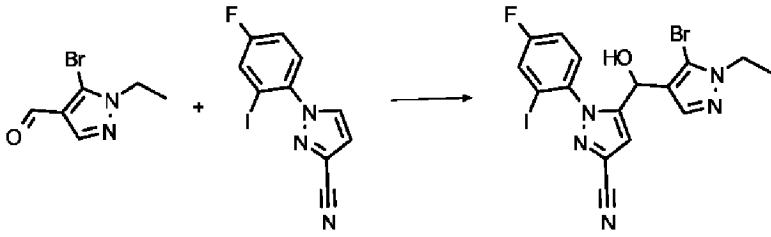
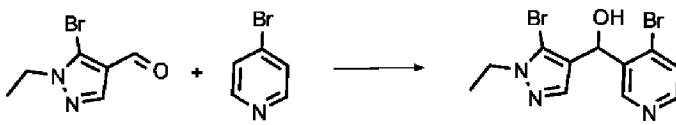
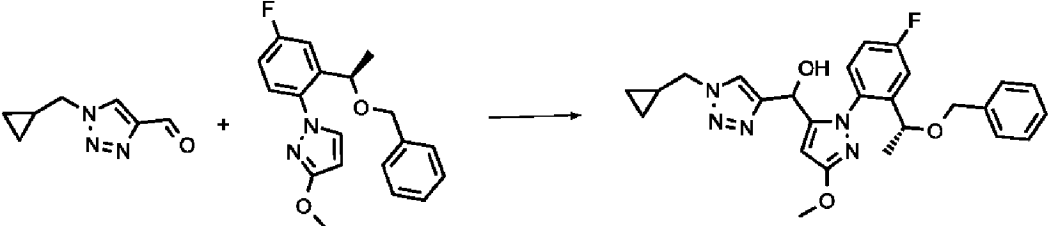
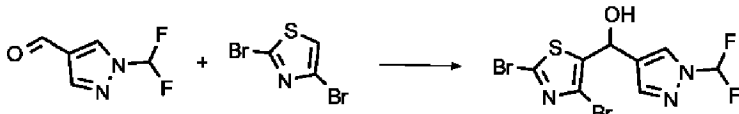
Синтез 5-(гидрокси(3-йод-1-метил-1H-пиразол-4-ил)метил)-1-метил-1H-пиразол-3-карбонитрила



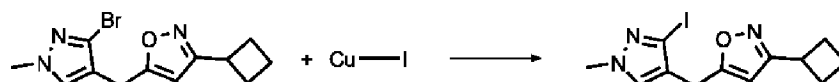
В раствор 1-метил-1H-пиразол-3-карбонитрила (600 мг, 5,60 ммоль) в ТГФ (20 мл), каплями добавляли диизопропиламид лития (4,20 мл, 8,40 ммоль, 2,0 М в ТГФ) при -78°C в течение 1 ч. Через 1 ч каплями добавляли раствор 3-йод-1-метил-1H-пиразол-4-карбальдегида (1,98 г, 8,40 ммоль) в ТГФ (15 мл), а полученную смесь перемешивали при -78°C в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили добавлением насыщ. водн. NH_4Cl (20 мл), а затем экстрагировали ЭА (3 $\times$ 20 мл). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали, и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии с MeOH в ДХМ (0 $\rightarrow$ 5 %, об./об.) с получением 5-(гидрокси(3-йод-1-метил-1H-пиразол-4-ил)метил)-1-метил-1H-пиразол-3-карбонитрила (0,94 г, 82 %) в виде желтого твердого вещества. ЖХ/МС ИЭР (m/z): 344 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Следующие промежуточные соединения синтезировали, используя аналогичный экспериментальный протокол:

5-((5-бром-1-этил-1H-пиразол-4-ил)(гидрокси)метил)-1-(4-фтор-2-йодфенил)-1H-пиразол-3-карбонитрил

	m/z (ИЭР): 516 [M+H]
(5-бром-1-этил-1H-пиразол-4-ил)(4-бромпиридин-3-ил)метанол	
	m/z (ИЭР): 360 [M+H]
(1-(2-((1R)-1-(бензилокси)этил)-4-фторфенил)-3-метокси-1H-пиразол-5-ил)(1-(циклопропилметил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метанол	
	m/z (ИЭР): 478 [M+H]
(дибром-1,3-тиазол-5-ил)[1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил]метанол	
	m/z (ИЭР): 388 [M+H]

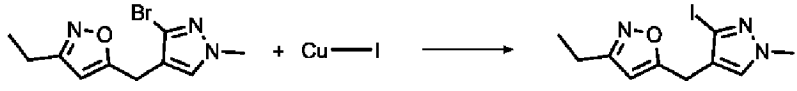
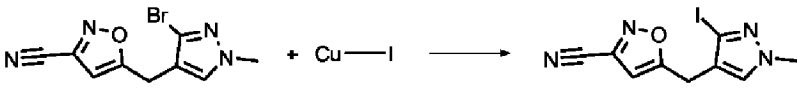
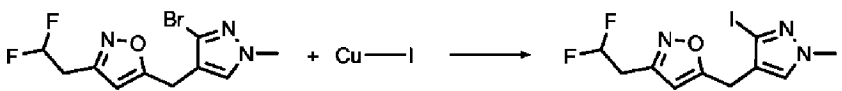
Синтез 3-циклобутил-5-((3-йод-1-метил-1H-пиразол-4-ил)метил)изоксазола



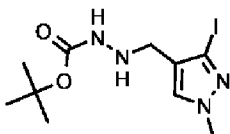
Смесь 5-((3-бром-1-метил-1H-пиразол-4-ил)метил)-3-циклобутилизоксазола (230 мг, 0,78 ммоль), метил[2-(метиламино)этил]амин (30 мг, 0,39 ммоль) и CuI (40 мг, 0,21 ммоль), KI (1,29 г, 7,79 ммоль) в диоксане (5,0 мл) перемешивали при 100 °C в течение 5 ч в атмосфере N₂. Смесь разводили водой и экстрагировали ЭА (50 мл × 3). Объединенные экстракты дважды промывали солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (0→50 % ЭА в ПЭ)

с получением 3-циклобутил-5-((3-йод-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)метил)изоксазола (220 мг, 78 % выход) в виде желтого масла. ЖХ/МС (ИЭР): 344 $[M+H]^+$.

Следующие промежуточные соединения синтезировали, используя аналогичный экспериментальный протокол:

3-этил-5-((3-йод-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)метил)изоксазол	
	m/z (ИЭР): 318 $[M+H]^+$
5-((3-йод-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)метил)изоксазол-3-карбонитрил	
	m/z (ИЭР): 315 $[M+H]^+$
3-(2,2-дифторэтил)-5-((3-йод-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)метил)изоксазол	
	m/z (ИЭР): 354 $[M+H]^+$

Синтез трет-бутил 2-((3-йод-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)метил)гидразин-1-карбоксилата

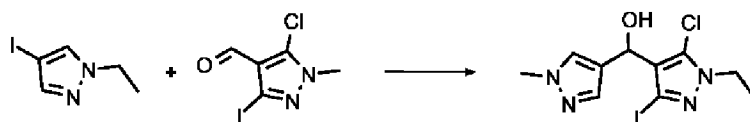


Раствор 3-йод-1-метил-1Н-пиразол-4-карбальдегида (4,70 г, 19,9 ммоль) и трет-бутил карбазата (2,63 г, 19,9 ммоль) в MeOH (20 мл) перемешивали при 25 °С в течение 12 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного трет-бутил (Е)-2-((3-йод-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)метил)гидразин-1-карбоксилата (6,80 г, 98 % выход) в виде желтого масла. ЖХ/МС ИЭР (m/z): 351 $[M+H]^+$.

В раствор трет-бутил (Е)-2-((3-йод-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)метил)гидразин-1-карбоксилата (6,80 г, 19,4 ммоль) в AcOH (20 мл) добавляли NaBH_3CN (1,22 г, 19,4 ммоль) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали в течение 12 ч при 25 °С. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в EtOAc (20 мл), промывали насыщ. Na_2CO_3 (20 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (10→30 % ЭА в ПЭ) с получением трет-бутил 2-((3-йод-1-метил-1Н-пиразол-4-

ил)метил)гидразин-1-карбоксилата (5,00 г, 73 % выход) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС ИЭР (m/z): 353 $[M+H]^+$.

Синтез 5-хлор-3-йод-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)(1-этил-1Н-пиразол-4-ил)метанола

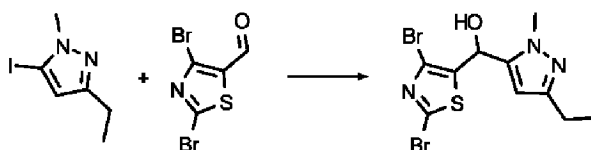


Комплекс изопропилмагния хлорид – лития хлорид (1,88 мл, 2,45 ммоль, 1,3 М в ТГФ) каплями добавляли в раствор 1-этил-4-йод-1Н-пиразола (502 мг, 2,26 ммоль) в ТГФ (4 мл) при 0 °С в атмосфере N_2 . Смесь перемешивали в течение 1 ч, а затем в смесь каплями добавляли 5-хлор-3-йод-1-метил-1Н-пиразол-4-карбальдегид (510 мг, 1,89 ммоль) в ТГФ (1 мл) при 0 °С. Смесь нагревали до к. т. и перемешивали в течение 2 ч в атмосфере N_2 . Реакционную смесь вливали в воду (100 мл), а затем экстрагировали ЭА (100 мл×2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, 1→10 % ЭА в ПЭ) с получением 5-хлор-3-йод-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)(1-этил-1Н-пиразол-4-ил)метанола (420 мг, 61 %) в виде желтого твердого вещества. ЖХ/МС (ИЭР) m/z : 367 $[M+H]^+$.

Следующие промежуточные соединения синтезировали, используя аналогичный экспериментальный протокол:

(3-бром-1-этил-1Н-пиразол-4-ил)[1-(циклопропилметил)-1Н-пиразол-4-ил]метанол	
	m/z (ИЭР): 325 $[M+H]$
(1-(циклопропилметил)-3-метил-1Н-пиразол-4-ил)(1-(4-фтор-2-йодфенил)-3-метил-1Н-пиразол-5-ил)метанол	
	m/z (ИЭР): 467 $[M+H]$

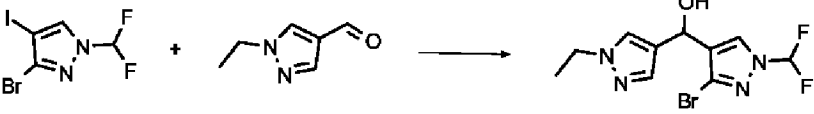
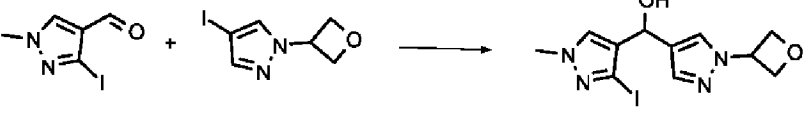
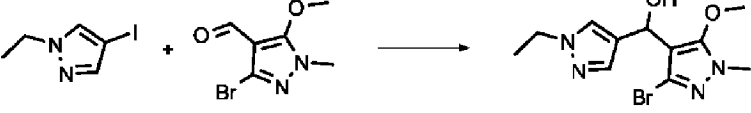
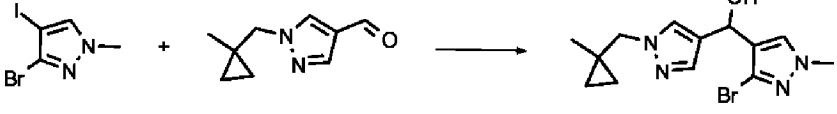
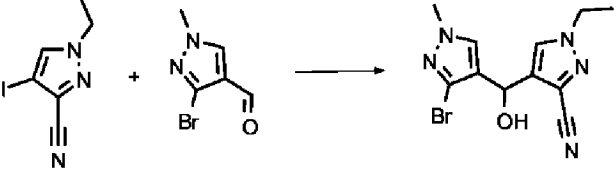
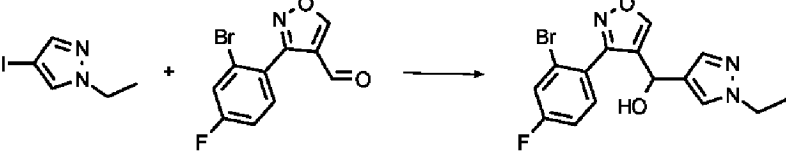
Синтез (2,4-дибромтиазол-5-ил)(3-этил-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)метанола

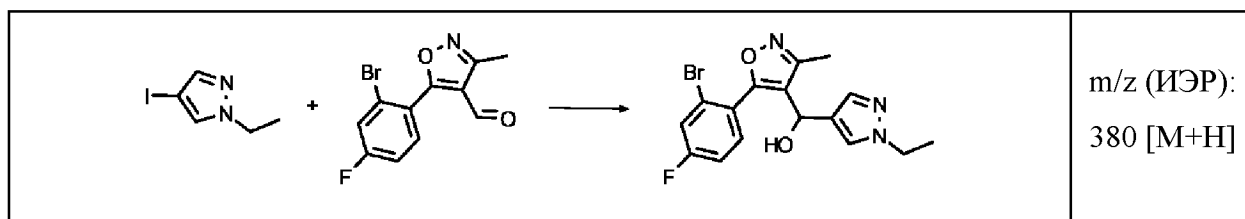


В перемешиваемый раствор 3-этил-5-йод-1-метил-1H-пиразола (1,40 г, 5,93 ммоль) в ТГФ (20 мл) каплями добавляли $i\text{-PrMgCl} \cdot \text{LiCl}$ (4,6 мл, 1,3 М в ТГФ, 5,93 ммоль) при 0 °С в атмосфере N_2 . После перемешивания при 0 °С в течение 1 ч добавляли раствор 2,4-дибромтиазол-5-карбальдегида (1,77 г, 6,52 ммоль) в ТГФ (5 мл) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 2 ч, а ЖХМС показала завершение реакции. Реакционную смесь гасили насыщ. NH_4Cl (15 мл), экстрагировали EtOAc (10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали до сухости. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ: EtOAc = 1:1) с получением (2,4-дибромтиазол-5-ил)(3-этил-1-метил-1H-пиразол-5-ил)метанола (1,10 г, 49 % выход) в виде желтого масла. ЖХ/МС (ИЭР) (m/z): 379,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

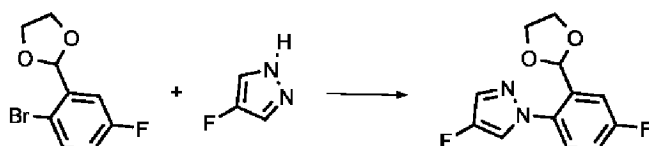
Следующие промежуточные соединения синтезировали, используя аналогичный экспериментальный протокол:

(3-йод-1-метил-1H-пиразол-4-ил)(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-4-ил)метанол	
	m/z (ИЭР): 387 $[\text{M}+\text{H}]$
(3-бром-1-метил-1H-пиразол-4-ил)(3-(2,2-дифторэтил)изоксазол-5-ил)метанол	
	m/z (ИЭР): 322 $[\text{M}+\text{H}]$
(3-бром-1-метил-1H-пиразол-4-ил)[1-(2,2-дифторэтил)-3-метил-1H-пиразол-4-ил]метанол	
	m/z (ИЭР): 335 $[\text{M}+\text{H}]$
[3-бром-1-(диформетил)-1H-пиразол-4-ил](1-этил-1H-пиразол-4-ил)метанол	

	m/z (ИЭР): 321 [M+H]
(3-йод-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)(1-(оксетан-3-ил)-1Н-пиразол-4-ил)метанол	
	m/z (ИЭР): 361 [M+H]
(3-бром-5-метокси-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)(1-этил-1Н-пиразол-4-ил)метанол	
	m/z (ИЭР): 315 [M+H]
(3-бром-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)(1-[(1-метилциклопропил)метил]-1Н-пиразол-4-ил)метанол	
	m/z (ИЭР): 325 [M+H]
4-((3-бром-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)(гидроксиметил)-1-этил-1Н-пиразол-3-карбонитрил	
	m/z (ИЭР): 310 [M+H]
[3-(2-бром-4-фторфенил)-1,2-оксазол-4-ил](1-этил-1Н-пиразол-4-ил)метанол	
	m/z (ИЭР): 366 [M+H]
(5-(2-бром-4-фторфенил)-3-метилизоксазол-4-ил)(1-этил-1Н-пиразол-4-ил)метанол	

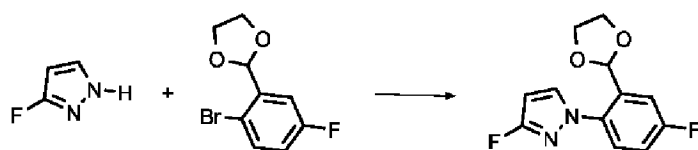


Синтез 1-(2-(1,3-диоксолан-2-ил)-4-фторфенил)-4-фтор-1H-пиразола



В раствор 2-(2-бром-5-фторфенил)-1,3-диоксолана (4,62 г, 18,7 ммоль) в ДМФ (20 мл) при к. т. добавляли 4-фтор-1H-пиразол (1,77 г, 20,6 ммоль), карбонат цезия (9,14 г, 28,1 ммоль), CuI (0,71 г, 3,7 ммоль) и L-пролин (0,43 г, 3,4 ммоль). Смесь три раза дегазировали в атмосфере N₂ и перемешивали при 120 °С в течение ночи. После охлаждения до к. т. реакционную смесь фильтровали, фильтрат разводили насыщ. водн. NH₄Cl (50 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 50 мл). Затем объединенные органические экстракты промывали насыщ. водн. 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 % EtOAc в ПЭ) с получением 1-(2-(1,3-диоксолан-2-ил)-4-фторфенил)-4-фтор-1H-пиразола в виде коричневого масла (2,62 г, выход: 56 %). ЖХ/МС (ИЭР) m/z : 253 [M+H]⁺.

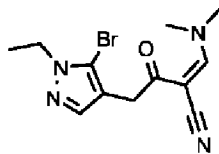
Синтез 1-(2-(1,3-диоксолан-2-ил)-4-фторфенил)-3-фтор-1H-пиразола



В раствор 2-(2-бром-5-фторфенил)-1,3-диоксолана (1,37 г, 5,54 ммоль) в 1-метил-2-пирролидиноне (5 мл) добавляли 3-фтор-1H-пиразол (0,53 г, 6,1 ммоль), карбонат цезия (2,71 г, 8,32 ммоль) и оксид меди (0,16 г, 1,1 ммоль), полученную смесь перемешивали при 120 °С в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до к. т., разводили ЭА (5 мл) и насыщ. водн. раствором NH₄Cl (5 мл). Слои разделяли, а водн. фазу экстрагировали ЭА (3 x 5 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщ. водн. NH₄Cl (5 мл) и солевым раствором (5 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (0→10 % ЭА в ПЭ) с получением 1-(2-(1,3-диоксолан-2-ил)-4-фторфенил)-3-фтор-1H-пиразола (486 мг, 35 %) в

виде бледно-желтого масла. ЖХ/МС ИЭР (m/z): 253 $[M+H]^+$.

Синтез (Z)-4-(5-бром-1-этил-1Н-пиразол-4-ил)-2-((диметиламино)метилен)-3-оксобутаннитрила

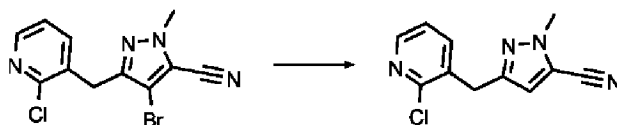


В смесь 2-(5-бром-1-этил-1Н-пиразол-4-ил)ацетонитрила (4,50 г, 21,0 ммоль) и MeOH (50 мл) каплями добавляли конц. H_2SO_4 (10 мл) при 25 °С. После перемешивания при 80 °С в течение 16 ч смесь медленно нейтрализовали до pH 8 с помощью насыщ. $NaHCO_3$ при 0 °С. Полученную смесь дважды экстрагировали EtOAc. Объединенные экстракты промывали H_2O и соевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (0→20 % ЭА в ПЭ) с получением метил 2-(5-бром-1-этил-1Н-пиразол-4-ил)ацетата (3,3 г, выход: 64 %) в виде желтого масла. ЖХ/МС ИЭР (m/z): 247 $[M+H]^+$

В раствор 2-метилбутан-2-олата калия (10,0 мл, 20,0 ммоль, 2 М в ТГФ) в сухом ТГФ (50 мл) добавляли ацетонитрил (822 мг, 20,0 ммоль) и метил 2-(5-бром-1-этил-1Н-пиразол-4-ил)ацетат (3,30 г, 13,4 ммоль) при 0 °С. После перемешивания при 25 °С в течение 16 ч смесь фильтровали, а фильтрационный осадок собирали и промывали гексаном. Фильтрационный осадок растворяли в воде и доводили до pH 3 с помощью водн. HCl (1 н.). Полученную смесь затем дважды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали H_2O и соевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с получением 4-(5-бром-1-этил-1Н-пиразол-4-ил)-3-оксобутаннитрила (1,9 г, выход: 56 %) в виде коричневого масла. ЖХ/МС ИЭР (m/z): 256 $[M+H]^+$

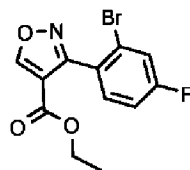
В раствор 4-(5-бром-1-этил-1Н-пиразол-4-ил)-3-оксобутаннитрила (1,6 г, 6,3 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляли ДМФ-ДМА (1,50 г, 12,5 ммоль) при 25 °С. После перемешивания при 25 °С в течение 2 ч реакционную смесь разводили EtOAc, промывали H_2O и соевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с получением (Z)-4-(5-бром-1-этил-1Н-пиразол-4-ил)-2-((диметиламино)метилен)-3-оксобутаннитрила (1,1 г, выход: 56 %) в виде желтого твердого вещества. ЖХ/МС (ИЭР) m/z : 311 $[M+H]^+$.

Синтез 3-((2-хлорпиридин-3-ил)метил)-1-метил-1Н-пиразол-5-карбонитрила



Смесь 4-бром-3-[(2-хлорпиридин-3-ил)метил]-1-метил-1Н-пиразол-5-карбонитрила (270 мг, 0,87 ммоль), PPh_3 (46 мг, 0,17 ммоль), K_2CO_3 (240 мг, 1,73 ммоль) и $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (20 мг, 0,087 ммоль) в $n\text{-BuOH}$ (20 мл) перемешивали при 80 °С в атмосфере N_2 в течение ночи. После охлаждения до к. т. смесь фильтровали, а фильтрат концентрировали. Остаток обрабатывали водой и экстрагировали ЭА (2 x 100 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (ПЭ:ЭА=5 :1) с получением 3-((2-хлорпиридин-3-ил)метил)-1-метил-1Н-пиразол-5-карбонитрила (70 мг, 31 %) в виде бесцветного масла. ЖХ/МС (ИЭР): $m/z = 233 [\text{M}+\text{H}]^+$.

Синтез этил 3-(2-бром-4-фторфенил)-1,2-оксазол-4-карбоксилата



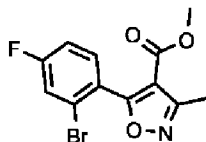
В раствор 2-бром-4-фторбензальдегида (5,9 мл, 49 ммоль) и гидроксилamina гидрохлорида (10,0 г, 145 ммоль) в EtOH (120 мл) и воде (120 мл) добавляли гидроксид натрия (4,40 г, 110 ммоль). Смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. Реакционную смесь подкисляли 1 *n*. HCl до pH 5, затем концентрировали для удаления EtOH . Остаток растворяли в EtOAc (120 мл), промывали солевым раствором (120 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали до сухости. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ:ЭА = 5:1) с получением N-[(2-бром-4-фторфенил)метилен]гидроксилamina (10,74 г, 100 % выход) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС (ИЭР) m/z : 218 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

В раствор N-[(2-бром-4-фторфенил)метилен]гидроксилamina (10,74 г, 49,25 ммоль) в N,N-диметилформамиде (50 мл) добавляли NCS (8,55 г, 64,0 ммоль) при 0 °С. После перемешивания при к. т. в течение 2 ч реакционную смесь концентрировали. Остаток разводили EtOAc (50 мл), промывали насыщ. NaHCO_3 (50 мл) и солевым раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением неочищенного (Z)-2-бром-4-фтор-N-гидроксibenзимидаилхлорида (12,44 г, 100 % выход) в виде желтого масла.

ЖХ/МС (ИЭР) m/z : 252 $[M+H]^+$.

В раствор 2-бром-4-фтор-N-гидроксibenзимидаилхлорида (5,0 г, 20 ммоль) и этил проп-2-иноата (1,94 г, 19,8 ммоль) в толуоле (50 мл) добавляли ТЭА (6,00 г, 59,4 ммоль). Смесь перемешивали при 50 °С в течение ночи, а затем реакционную смесь концентрировали. Остаток разводили EtOAc (50 мл), промывали солевым раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали до сухости. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ:EtOAc = 5:1) с получением этил 3-(2-бром-4-фторфенил)изоксазол-4-карбоксилата (в виде смеси, содержащей оба региоизомера, 4,62 г, 74 % выход) в виде желтого масла. ЖХ/МС (ИЭР) m/z : 314 $[M+H]^+$.

Синтез метил 5-(2-бром-4-фторфенил)-3-метил-1,2-оксазол-4-карбоксилата



В перемешиваемый раствор метил 3-оксобутаноата (20,0 г, 172 ммоль) в MeOH (20 мл) добавляли метанамин (17,4 г, 224 ммоль, 40 % в воде). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного метил (2E)-3-(метиламино)бут-2-еноата (18,0 г, 81 % выход) в виде бесцветного масла. ЖХ/МС (ИЭР) m/z : 130 $[M+H]^+$.

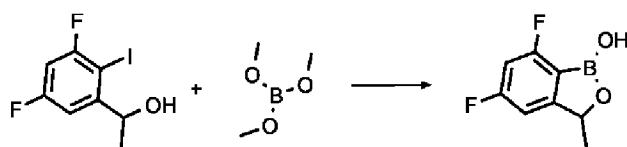
В раствор 2-бром-4-фторбензойной кислоты (2,0 г, 9,1 ммоль) в $SOCl_2$ (10 мл) каплями добавляли ДМФ (0,07 мл) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при 80 °С. Реакционную смесь охлаждали до к. т. и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного 2-бром-4-фторбензоилхлорида (2,0 г, 92 % выход) в виде бесцветного масла.

В раствор метил (2E)-3-(метиламино)бут-2-еноата (1,0 г, 7,7 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли пиридин (0,94 мл, 12 ммоль) и 2-бром-4-фторбензоилхлорид (1,80 г, 7,74 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 20 °С, а затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (0→30 % ЭА в ПЭ) с получением метил (3E)-2-(2-бром-4-фторбензоил)-3-(метилимино)бутанона (0,40 г, 16 % выход) в виде бесцветного масла. ЖХ/МС (ИЭР) m/z : 330 $[M+H]^+$.

Смесь метил (3E)-2-(2-бром-4-фторбензоил)-3-(метилимино)бутанона (400 мг, 1,21 ммоль) и гидросиламина гидрохлорида (126 мг, 1,82 ммоль) в AcOH (5 мл) перемешивали при 110

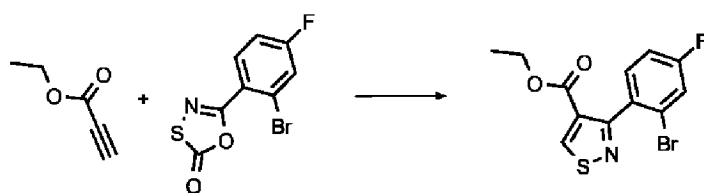
°С в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т. и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (0→20 % ЭА в ПЭ) с получением метил 5-(2-бром-4-фторфенил)-3-метил-1,2-оксазол-4-карбоксилата (300 мг, 79 % выход) в виде бесцветного масла. ЖХ/МС (ИЭР): $m/z = 314$ $[M+H]^+$.

Синтез 5,7-дифтор-3-метилбензо[с][1,2]оксаборол-1(3Н)-ола



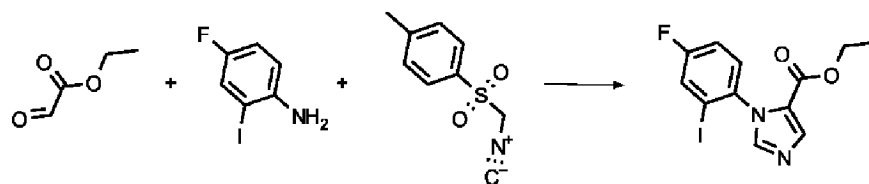
В раствор 1-(3,5-дифтор-2-йодфенил)этан-1-ола (1,00 г, 3,52 ммоль) в ТГФ (30 мл) при -40 °С каплями добавляли *i*-PrMgBr (6,8 мл, 6,8 ммоль, 1 М) в атмосфере N₂. После добавления смесь перемешивали при -10 °С в течение 0,5 ч, затем добавляли раствор триметилбората (1,0 М в ТГФ, 8,8 мл, 8,8 ммоль) при -10 °С. Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Смесь гасили ледяной водой, а затем экстрагировали ЭА (100 мл x 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (ПЭ:ЭА = 2:1) с получением 5,7-дифтор-3-метил-1,3-дигидро-2,1-бензоксаборол-1-ола (700 мг, 95 %) в виде бесцветного масла. ЖХ/МС (ИЭР): m/z 185 $[M+H]^+$.

Синтез этил 3-(2-бром-4-фторфенил)изотиазол-4-карбоксилата



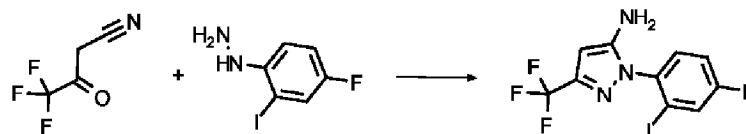
Этил проп-2-иноат (3,48 г, 35,5 ммоль) каплями добавляли в раствор 5-(2-бром-4-фторфенил)-2Н-1,3,4-оксатиазол-2-она (4,90 г, 17,8 ммоль) в толуоле (50 мл) при к. т. Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при 120 °С, концентрировали в вакууме, а остаток очищали посредством флэш-хроматографии (0→30 % ЭА в ПЭ) с получением этил 3-(2-бром-4-фторфенил)изотиазол-4-карбоксилата (1,7 г, 29 % выход) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС (ИЭР) m/z : 330 $[M+H]^+$.

Синтез этил 1-(4-фтор-2-йодфенил)-1Н-имидазол-5-карбоксилата



В раствор 4-фтор-2-йоданилина (10,00 г, 42,19 ммоль) в MeOH (100 мл) добавляли этил 2-оксоацетат (10,01 мл, 50,63 ммоль, 50 % в толуоле), а полученную смесь нагревали при рефлюксе в течение 3,5 ч. Смесь концентрировали в вакууме, а полученный остаток растворяли в безводном этаноле (100 мл) и обрабатывали 1-изоцианометансульфонил-4-метилбензолом (12,35 г, 63,28 ммоль) и K_2CO_3 (11,66 г, 84,38 ммоль). Полученную смесь нагревали до 65 °C и перемешивали в течение 4 ч, затем охлаждали до к. т. и вливали в воду и EtOAc. Органический слой отделяли, концентрировали при пониженном давлении и очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (0→30 % EtOAc в ПЭ) с получением этил 1-(4-фтор-2-йодфенил)-1H-имидазол-5-карбоксилата (11 г, 72 % выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХ/МС (ЭР+): $m/z = 361 [M+H]^+$.

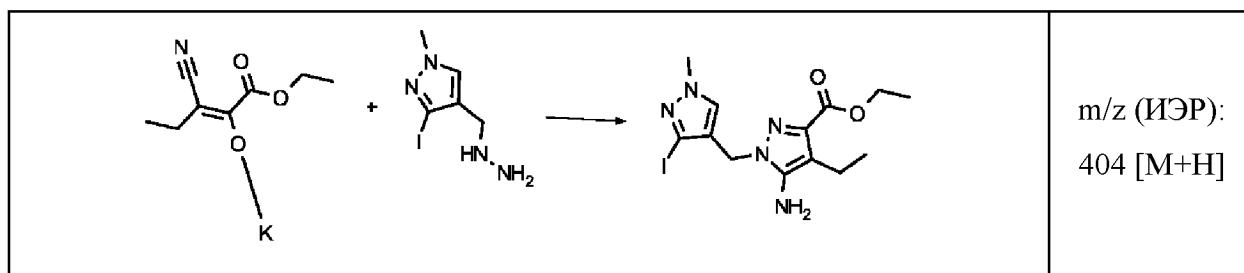
Синтез 1-(4-фтор-2-йодфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-амина



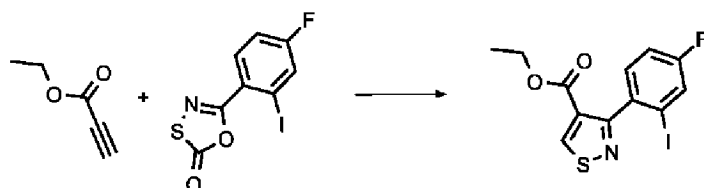
В раствор 4,4,4-трифтор-3-оксобутаннитрила (4,00 г, 29,2 ммоль) и (4-фтор-2-йодфенил)гидразина гидрохлорида (10,1 г, 35,0 ммоль) в EtOH (100 мл) каплями добавляли конц. HCl (10 мл) при 25 °C. После перемешивания при 80 °C в течение 16 ч реакционную смесь нейтрализовали до pH 8 с помощью $NaHCO_3$, а затем разводили EtOAc. Полученную смесь промывали H_2O и солевым раствором. Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 . После фильтрации фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали ПЭ/ЭА (0→17 %) с получением 1-(4-фтор-2-йодфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-амина (5 г, 38 % выход) в виде коричневого твердого вещества ЖХ/МС ИЭР (m/z): 372 $[M+H]^+$.

Следующие промежуточные соединения синтезировали, используя аналогичный экспериментальный протокол:

этил 5-амино-4-этил-1-((3-йод-1-метил-1H-пиразол-4-ил)метил)-1H-пиразол-3-карбоксилат

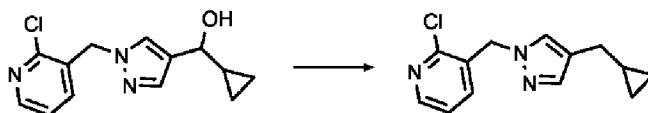


Синтез этил 3-(4-фтор-2-йодфенил)изотиазол-4-карбоксилата



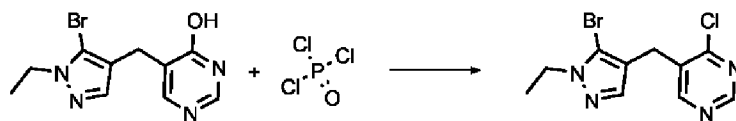
В раствор 5-(4-фтор-2-йодфенил)-2H-1,3,4-оксатиазол-2-она (2,80 г, 8,66 ммоль) в толуоле (30 мл) добавляли этил проп-2-иноат (1,76 мл, 17,3 ммоль). Полученный раствор перемешивали при 120 °С в герметично закрытой пробирке в течение 16 ч. Смесь концентрировали в вакууме, а остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (ЭА/ПЭ = 1/5) с получением этил 3-(4-фтор-2-йодфенил)-1,2-тиазол-4-карбоксилата (650 мг, 20 %) в виде бесцветного масла. ЖХ/МС (ИЭР): m/z = 378 [M+H]⁺.

Синтез 2-хлор-3-((4-(циклопропилметил)-1H-пиразол-1-ил)метил)пиридина



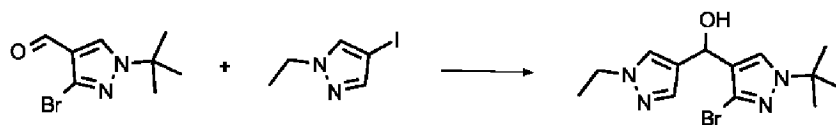
В раствор (1-((2-хлорпиридин-3-ил)метил)-1H-пиразол-4-ил)(циклопропил)метанола (400 мг, 1,5 ммоль) в ТФУ (2 мл) добавляли триэтилсилан (2,4 мл, 15,1 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 60 °С в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т. и концентрировали при пониженном давлении. Остаток подщелачивали насыщ. водн. раствором NaHCO₃ до pH 7 и экстрагировали ДХМ (2 × 10 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (ПЭ : EtOAc = 1:1, об./об.) с получением 2-хлор-3-((4-(циклопропилметил)-1H-пиразол-1-ил)метил)пиридина (250 мг, 67 %) в виде желтого масла. ЖХ/МС (ИЭР) (m/z): 248 [M+H]⁺.

Синтез 5-((5-бром-1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил)-4-хлорпиримидина



В раствор 5-((5-бром-1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил)пиримидин-4-ола (970 мг, 3,43 ммоль) в MeCN (30 мл) при 0 °С каплями добавляли POCl₃ (1,58 г, 10,3 ммоль) в атмосфере N₂. После добавления смесь перемешивали при 80 °С в течение 3 ч. Реакционную смесь гасили насыщ. NaHCO₃ и экстрагировали ДХМ (100 мл × 2). Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (30 % EtOAc в ПЭ) с получением 5-((5-бром-1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил)-4-хлорпиримидина в виде желтого твердого вещества (587 мг, выход: 57 %). ЖХ/МС ИЭР (m/z): 301 [M+H]⁺.

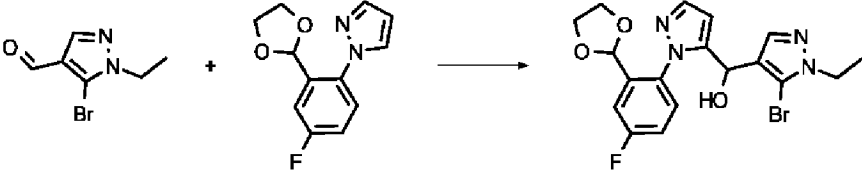
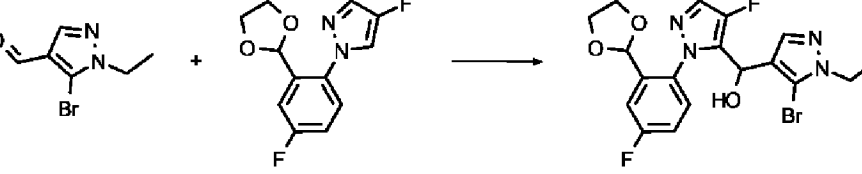
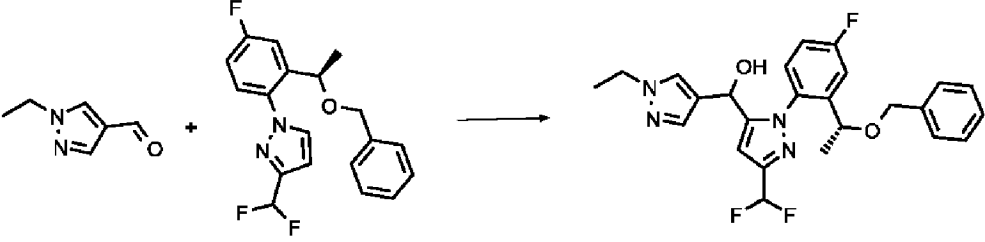
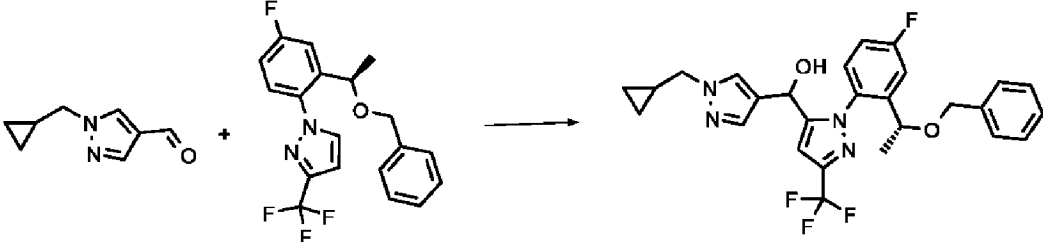
Синтез (3-бром-1-(трет-бутил)-1H-пиразол-4-ил)(1-этил-1H-пиразол-4-ил)метанола

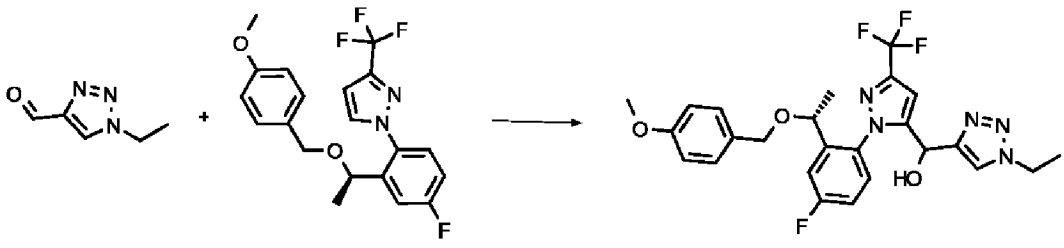
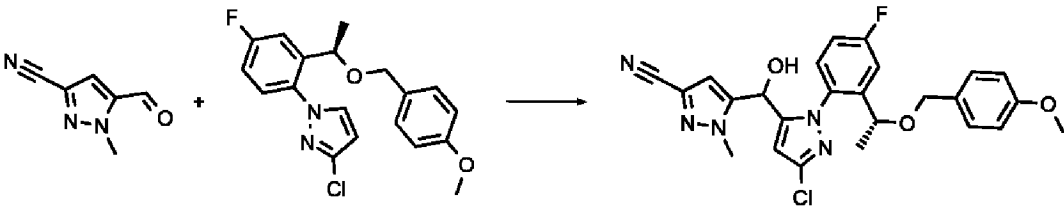
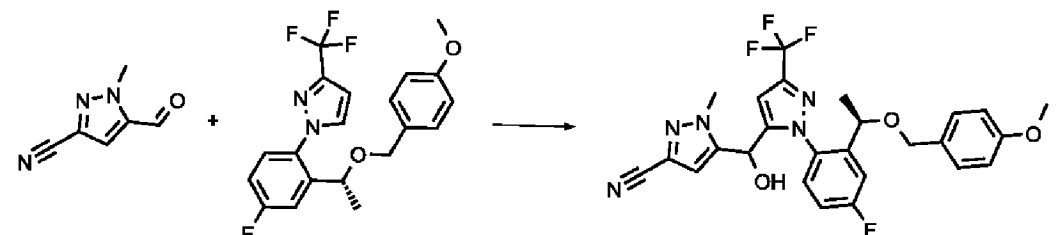
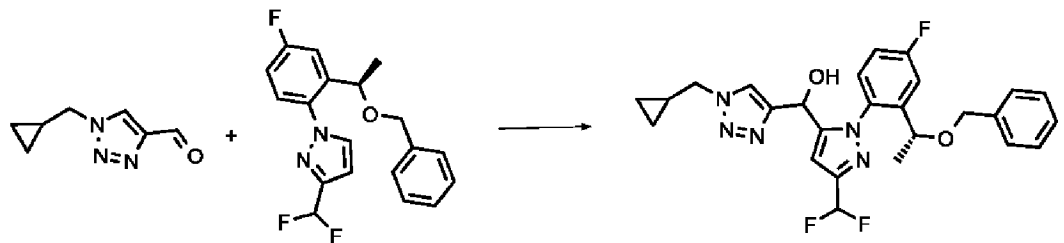


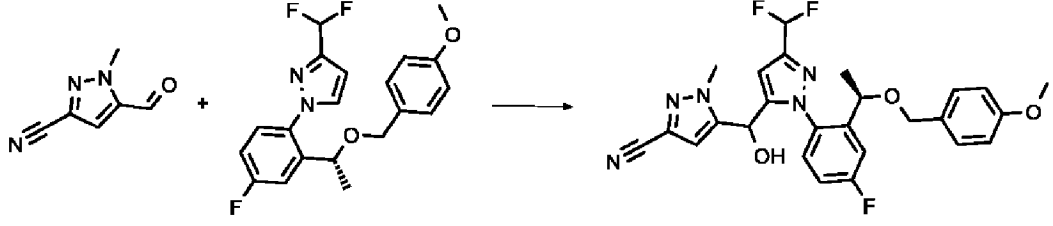
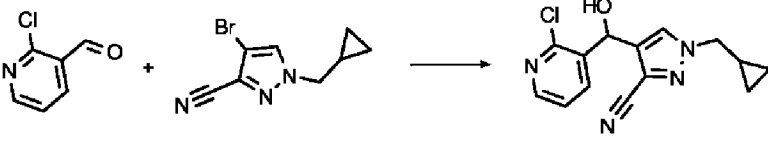
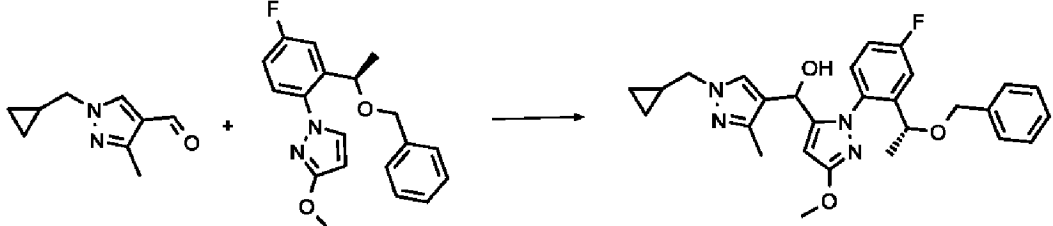
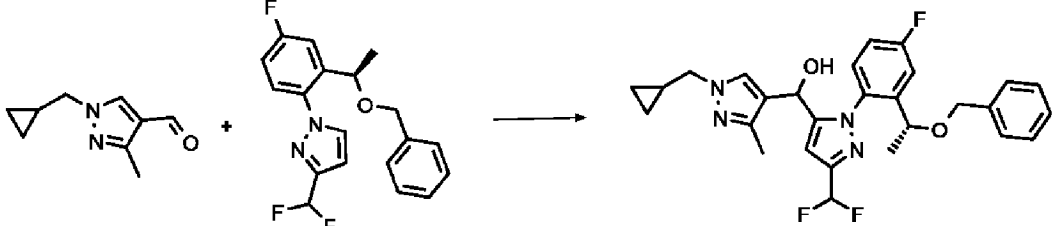
n-BuLi (1,30 мл, 3,25 ммоль, 2,5 М в ТГФ) медленно добавляли в раствор 1-этил-4-йод-1H-пиразола (961 мг, 4,33 ммоль) в ТГФ (10 мл) при -78 °С, а реакционную смесь перемешивали в течение 40 мин при -78 °С (в случаях, когда субстраты содержат дополнительные кислые протоны, можно использовать дополнительные эквиваленты основания). Затем каплями добавляли 3-бром-1-(*трет*-бутил)-1H-пиразол-4-карбальдегид (500 мг, 2,16 ммоль) в ТГФ (5 мл) при -78 °С, а реакционную смесь перемешивали в течение 0,5 ч при -78 °С. Эту реакционную смесь гасили насыщ. NH₄Cl (10 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл × 2). Объединенные органические фазы промывали соевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (ПЭ:EtOAc = 1:1) с получением (3-бром-1-(*трет*-бутил)-1H-пиразол-4-ил)(1-этил-1H-пиразол-4-ил)метанола (283 мг, 40 % выход) в виде желтого масла. ЖХ/МС ИЭР (m/z): 327 [M+H]⁺.

Следующие промежуточные соединения синтезировали, используя аналогичный экспериментальный протокол:

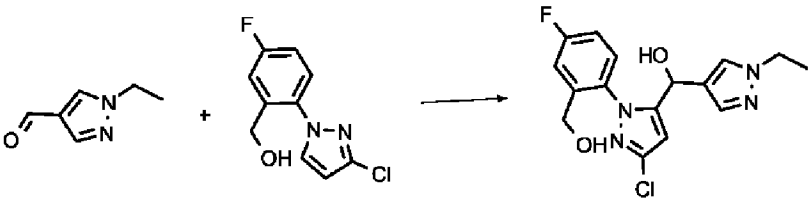
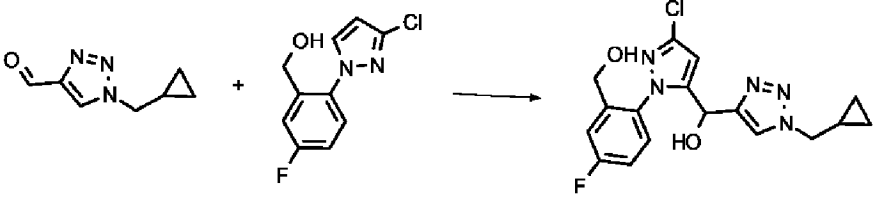
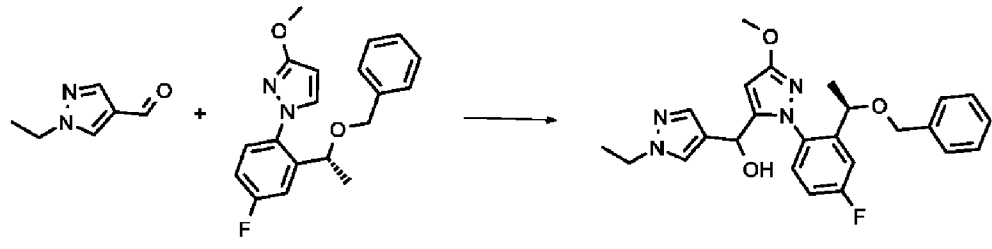
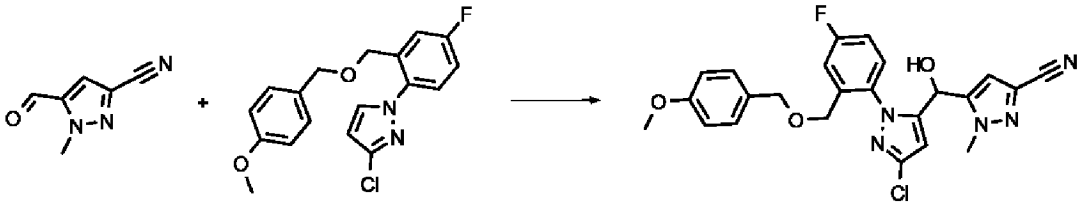
(1-(2-(1,3-диоксолан-2-ил)-4-фторфенил)-1H-пиразол-5-ил)(5-бром-1-этил-1H-пиразол-4-ил)метанол

	m/z (ИЭР): 437 [M+H]
(1-(2-(1,3-диоксолан-2-ил)-4-фторфенил)-4-фтор-1H-пиразол-5-ил)(5-бром-1-этил-1H-пиразол-4-ил)метанол	
	m/z (ИЭР): 455 [M+H]
(1-(2-((R)-1-(бензилокси)этил)-4-фторфенил)-3-(дифторметил)-1H-пиразол-5-ил)(1-этил-1H-пиразол-4-ил)метанол	
	m/z (ИЭР): 471 [M+H]
(1-(2-((R)-1-(бензилокси)этил)-4-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-ил)(1-(циклопропилметил)-1H-пиразол-4-ил)метанол	
	m/z (ИЭР): 515 [M+H]
(1-этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)(1-(4-фтор-2-((R)-1-(4-метоксибензилокси)этил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-ил)метанол	

	m/z (ИЭР): 520 [M+H]
5-((3-хлор-1-(4-фтор-2-((R)-1-((4-метоксибензил)окси)этил)фенил)-1H-пиразол-5-ил)(гидрокс)иметил)-1-метил-1H-пиразол-3-карбонитрил	
	m/z (ИЭР): 496 [M+H]
5-((1-(4-фтор-2-((R)-1-((4-метоксибензил)окси)этил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-ил)(гидрокс)иметил)-1-метил-1H-пиразол-3-карбонитрил	
	m/z (ИЭР): 530 [M+H]
(1-(2-((R)-1-(бензилокси)этил)-4-фторфенил)-3-(дифторметил)-1H-пиразол-5-ил)(1-(циклопропилметил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метанол	
	m/z (ИЭР): 498 [M+H]
5-((3-(дифторметил)-1-(4-фтор-2-((R)-1-((4-метоксибензил)окси)этил)фенил)-1H-пиразол-5-ил)(гидрокс)иметил)-1-метил-1H-пиразол-3-карбонитрил	

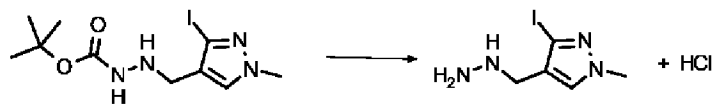
	m/z (ИЭР): 512 [M+H]
4-((2-хлорпиридин-3-ил)(гидрокси)метил)-1-(циклопропилметил)-1Н-пиразол-3-карбонитрил	
	m/z (ИЭР): 289 [M+H]
(1-(2-((R)-1-(бензилокси)этил)-4-фторфенил)-3-метокси-1Н-пиразол-5-ил)(1-(циклопропилметил)-3-метил-1Н-пиразол-4-ил)метанол	
	m/z (ИЭР): 491 [M+H]
(1-(2-((R)-1-(бензилокси)этил)-4-фторфенил)-3-(дифторметил)-1Н-пиразол-5-ил)(1-(циклопропилметил)-3-метил-1Н-пиразол-4-ил)метанол	
	m/z (ИЭР): 511 [M+H]
(1-(2-((R)-1-(бензилокси)этил)-4-фторфенил)-3-(дифторметил)-1Н-пиразол-5-ил)(1-(циклопропилметил)-1Н-пиразол-4-ил)метанол	

	m/z (ИЭР): 497 [M+H]
[1-(циклопропилметил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил](1-{4-фтор-2-[(1R)-1-[(4-метоксифенил)метокси]этил]фенил}-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-ил)метанол	
	m/z (ИЭР): 546 [M+H]
(1-(2-(1,3-диоксолан-2-ил)-4-фторфенил)-3-метил-1H-пиразол-5-ил)(1-этил-1H-пиразол-4-ил)метанол	
	m/z (ИЭР): 373 [M+H]
(1-(2-(1,3-диоксолан-2-ил)-4-фторфенил)-3-фтор-1H-пиразол-5-ил)(1-этил-1H-пиразол-4-ил)метанол	
	m/z (ИЭР): 377 [M+H]
(3-хлор-1-(4-фтор-2-(гидроксиметил)фенил)-1H-пиразол-5-ил)(1-этил-1H-пиразол-4-ил)метанол	

	m/z (ИЭР): 351 [M+H]
(3-хлор-1-(4-фтор-2-(гидроксиметил)фенил)-1H-пиразол-5-ил)(1-(циклопропилметил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метанол	
	m/z (ИЭР): 378 [M+H]
(1-(2-((R)-1-(бензилокси)этил)-4-фторфенил)-3-метокси-1H-пиразол-5-ил)(1-этил-1H-пиразол-4-ил)метанол	
	m/z (ИЭР): 451 [M+H]
5-((3-хлор-1-(4-фтор-2-(((4-метоксибензил)окси)метил)фенил)-1H-пиразол-5-ил)(гидроксиметил)-1-метил-1H-пиразол-3-карбонитрил	
	m/z (ИЭР): 482 [M+H]
(1-(2-((бензилокси)метил)-4-фторфенил)-3-(дифторметил)-1H-пиразол-5-ил)(1-(циклопропилметил)-1H-пиразол-4-ил)метанол	

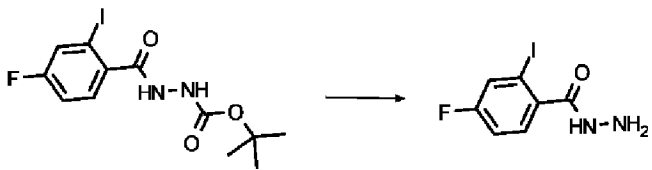
	m/z (ИЭР): 483 [M+H]
(1-(2-((бензилокси)метил)-4-фторфенил)-3-(дифторметил)-1H-пиразол-5-ил)(1-(циклопропилметил)-3-метил-1H-пиразол-4-ил)метанол	
	m/z (ИЭР): 497 [M+H]
5-((1-(2-(1,3-диоксолан-2-ил)-4-фторфенил)-1H-пиразол-5-ил)(гидроксиметил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-3-карбальдегид	
	m/z (ИЭР): 489 [M+H]

Синтез 4-(гидразинилметил)-3-йод-1-метил-1H-пиразола гидрохлорида

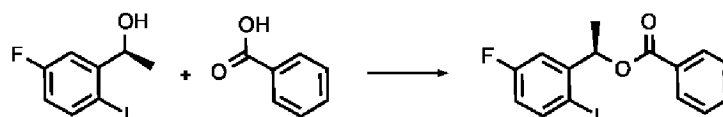


В раствор трет-бутил 2-((3-йод-1-метил-1H-пиразол-4-ил)метил)гидразин-1-карбоксилата (5,00 г, 14,2 ммоль) в MeOH (20 мл) добавляли HCl (30 мл, 4 н. в диоксане) при к. т. Смесь перемешивали в течение 12 ч при 25 °С, а затем концентрировали при пониженном давлении с получением 4-(гидразинилметил)-3-йод-1-метил-1H-пиразола гидрохлорида (3,30 г, 75 % выход) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС ИЭР (m/z): 253 [M+H]⁺.

Следующие промежуточные соединения синтезировали, используя аналогичный экспериментальный протокол:

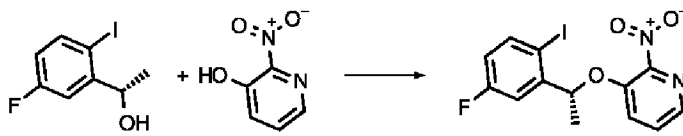
4-фтор-2-йодбензогидразид	
	m/z (ИЭР): 281 [M+H]

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

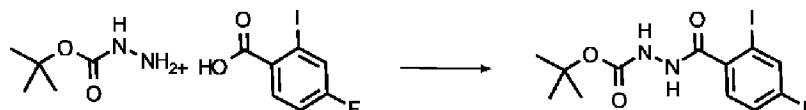


В смесь (1S)-1-(5-фтор-2-йодфенил)этан-1-ола (1,00 г, 3,76 ммоль), бензойной кислоты (0,550 г, 4,51 ммоль) и трифенилфосфина (1,18 г, 4,51 ммоль) в ТГФ (30 мл) каплями добавляли ДИАД (0,89 мл, 4,5 ммоль) при 0 °С в атмосфере N₂. Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи, вливали в воду, 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:

(R)-3-(1-(5-фтор-2-йодфенил)этокси)-2-нитропиридин	
	m/z (ИЭР): 389 [M+H]

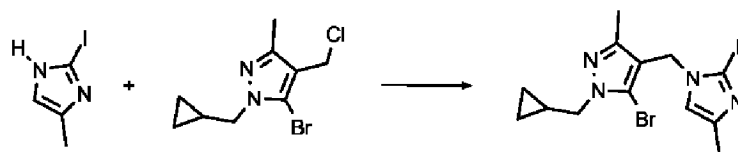
Синтез трет-бутил 2-(4-фтор-2-йодбензоил)гидразин-1-карбоксилата



В раствор 4-фтор-2-йодбензойной кислоты (8,50 г, 32,0 ммоль) в ДХМ (50 мл) добавляли ЭДКИ (6,14 г, 32,0 ммоль), НОВТ (4,32 г, 3,02 ммоль) и ТЭА (6,46 г, 64,0 ммоль). Смесь перемешивали при к. т. в течение 0,5 ч. Затем добавляли трет-бутил гидразинкарбоксилат (5,07 г, 38,3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч, гасили

водой и экстрагировали ЭА (100 мл). Органический слой концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (0→30 % ЭА в ПЭ) с получением трет-бутил 2-(4-фтор-2-йодбензоил)гидразин-1-карбоксилата (7,6 г, 63 %) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС (ИЭР): $m/z = 381 [M+H]^+$.

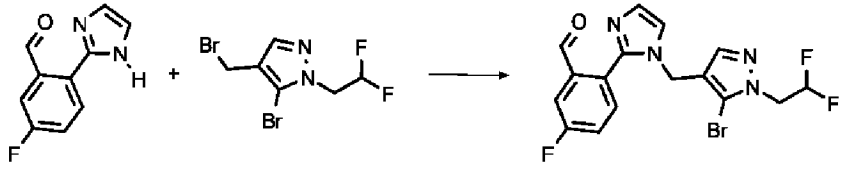
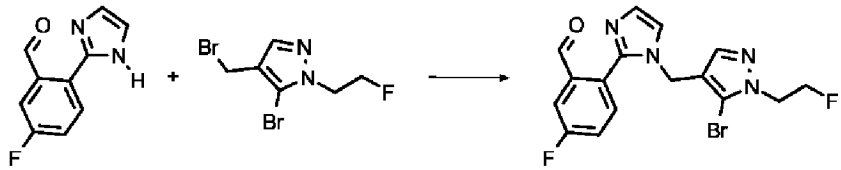
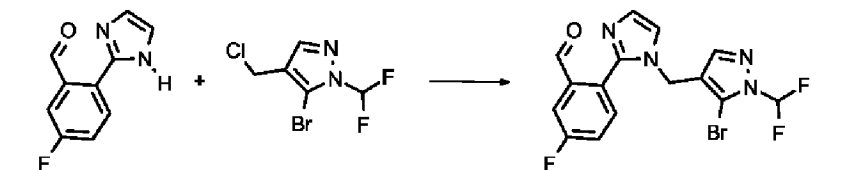
Синтез 5-бром-1-(циклопропилметил)-4-[(2-йод-4-метил-1H-имидазол-1-ил)метил]-3-метил-1H-пиразола



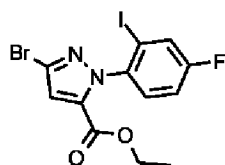
В раствор 5-бром-4-(хлорметил)-1-(циклопропилметил)-3-метил-1H-пиразола (639 мг, 2,42 ммоль) и 2-йод-4-метил-1H-имидазол (420 мг, 2,02 ммоль) в ДМФ (5 мл) добавляли K_2CO_3 (1,12 г, 8,08 ммоль). Эту смесь перемешивали при 25 °С в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали, а остаток разводили EtOAc (45 мл). Смесь промывали солевым раствором (15 мл), сушили над Na_2SO_4 , а затем концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 30→85 % EtOAc в ПЭ) с получением 5-бром-1-(циклопропилметил)-4-[(2-йод-4-метил-1H-имидазол-1-ил)метил]-3-метил-1H-пиразола (500 мг, выход: 57 %) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ/МС (ИЭР) m/z : 435 $[M+H]^+$.

Следующие промежуточные соединения синтезировали, используя аналогичный экспериментальный протокол:

5-бром-1-этил-4-((2-(4-фтор-2-йодфенил)-4-метил-1H-имидазол-1-ил)метил)-1H-пиразол	
	m/z (ИЭР): 489 $[M+H]$
2-(1-((5-бром-1-(2,2-дифторэтил)-1H-пиразол-4-ил)метил)-1H-имидазол-2-ил)-5-фторбензальдегид	

	m/z (ИЭР): 413 [M+H]
2-(1-([5-бром-1-(2-фторэтил)-1H-пиразол-4-ил]метил)-1H-имидазол-2-ил)-5-фторбензальдегид	
	m/z (ИЭР): 395 [M+H]
2-(1-((5-бром-1-(диформетил)-1H-пиразол-4-ил)метил)-1H-имидазол-2-ил)-5-фторбензальдегид	
	m/z (ИЭР): 399 [M+H]

Синтез этил 3-бром-1-(4-фтор-2-йодфенил)-1H-пиразол-5-карбоксилата



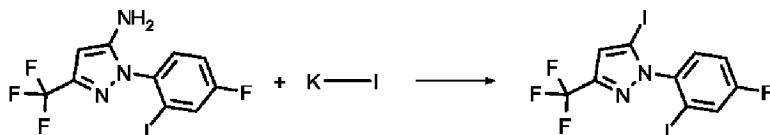
В раствор (4-фтор-2-йодфенил)гидразина гидрохлорида (600 мг, 2,08 ммоль) в H₂O (10 мл) добавляли конц. HCl (257 мг, 2,50 ммоль) с последующим капельным добавлением 50 % водн. раствора 2-оксоуксусной кислоты (339 мг, 2,29 ммоль) при 15 °С. Полученную смесь перемешивали при 15 °С в течение 0,5 ч. Полученный осадок собирали путем фильтрации, промывали H₂O и сушили в вакууме с получением неочищенного (2E)-2-[2-(4-фтор-2-йодфенил)гидразин-1-илиден]уксусной кислоты (500 мг, 78 %) в виде бледно-желтого твердого вещества. ЖХ/МС (ИЭР) m/z : 309 [M+H]⁺.

В раствор (E)-2-(2-(4-фтор-2-йодфенил)гидразино)уксусной кислоты (4,50 г, 14,6 ммоль) в ДМФ (30 мл) добавляли NBS (5,20 г, 29,2 ммоль) при -10 °С и перемешивали смесь при -10 °С в течение 30 мин. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (0→5 % EtOAc в ПЭ) с получением (дибромометил)(4-фтор-2-йодфенил)диазена (1,78 г, 27 % выход) в виде грязно-белого

твердого вещества. ЖХ/МС (ИЭР) m/z : 421 $[M+H]^+$.

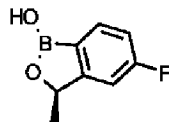
В раствор (дибромометил)(4-фтор-2-йодфенил)диазена (1,76 г, 4,17 ммоль) и ТЭА (1,26 г, 12,5 ммоль) в ДМФ (30 мл) каплями добавляли раствор этилпропиолата (0,75 мл, 4,5 ммоль) в ДХМ (2 мл) при $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$. Реакционную смесь перемешивали при $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 10 мин, а затем фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (0→20 % EtOAc в ПЭ) с получением этил 3-бром-1-(4-фтор-2-йодфенил)-1Н-пиразол-5-карбоксилата (1,2 г, 62 % выход) в виде грязно-белого твердого вещества. ЖХ/МС (ИЭР): 439 $[M+H]^+$.

Синтез 1-(4-фтор-2-йодфенил)-5-йод-3-(трифторметил)-1Н-пиразола



В смесь KI (6,70 г, 40,4 ммоль) и изопентилнитрита (4,70 г, 40,4 ммоль) в ТГФ (100 мл) каплями добавляли раствор 1-(4-фтор-2-йодфенил)-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-5-амин (5,00 г, 13,4 ммоль) в ТГФ (80 мл) при $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. После перемешивания при $85\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 16 ч реакционную смесь разводили EtOAc. Полученную смесь промывали H_2O и соевым раствором. Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 . После фильтрации фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (0→40 % EtOAc в ПЭ) с получением 1-(4-фтор-2-йодфенил)-5-йод-3-(трифторметил)-1Н-пиразола (3,7 г, 57 % выход) в виде прозрачного масла. ЖХ/МС ИЭР (m/z): 483 $[M+H]^+$.

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

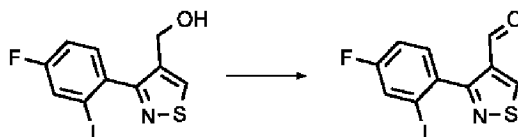


В раствор (1R)-1-(5-фтор-2-йодфенил)этилбензоата (300 мг, 0,81 ммоль) в метаноле (8 мл) добавляли раствор NaOH (32 мг, 0,81 ммоль) в воде (8 мл). Смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. Реакционную смесь вливали в воду, а затем экстрагировали EtOAc (50 мл×2). Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 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 $[M+H]^+$.

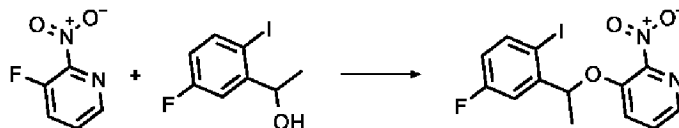
Комплекс изопропилмагния хлорид – лития хлорид, 1,3 М раствор в ТГФ (72,3 мл, 94,0 ммоль) каплями добавляли в смесь (1R)-1-(5-фтор-2-йодфенил)этан-1-ола (10,00 г, 37,59 ммоль) в ТГФ (120 мл) при $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ в атмосфере N_2 . Смесь перемешивали при $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ в атмосфере N_2 в течение 1 ч, затем нагревали до $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ еще в течение 0,5 ч перед тем, как каплями добавляли триметилборат (10,67 мл, 93,97 ммоль) в течение 10 мин при $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$. После перемешивания при к. т. в течение ночи в атмосфере N_2 реакционную смесь вливали в насыщ. раствор NH_4Cl (100 мл), а затем экстрагировали EtOAc (50 мл $\times$ 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, 1 $\rightarrow$ 10 % этилацетат в петролейном эфире) 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-(4-фтор-2-йодфенил)-1,2-тиазол-4-карбальдегида



В раствор [3-(4-фтор-2-йодфенил)-1,2-тиазол-4-ил]метанола (550 мг, 1,64 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляли MnO_2 (1,42 г, 16,4 ммоль) при к. т. Затем эту смесь перемешивали при $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 32 ч.. Реакционную смесь фильтровали, а фильтрат концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (30 % EtOAc в ПЭ) с получением 3-(4-фтор-2-йодфенил)-1,2-тиазол-4-карбальдегида (400 мг, 73 %) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ/МС (ИЭР): $m/z = 334$ $[M+H]^+$.

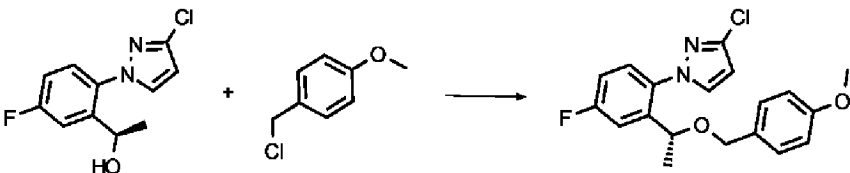
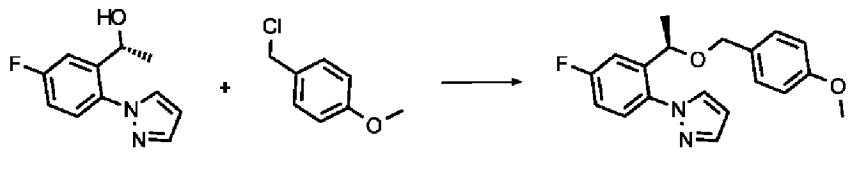
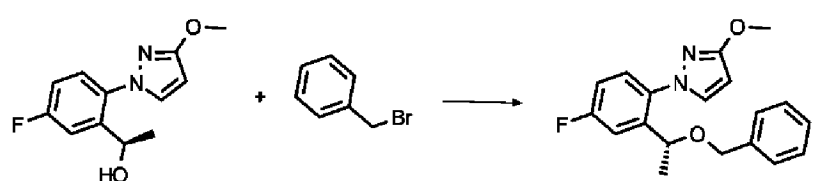
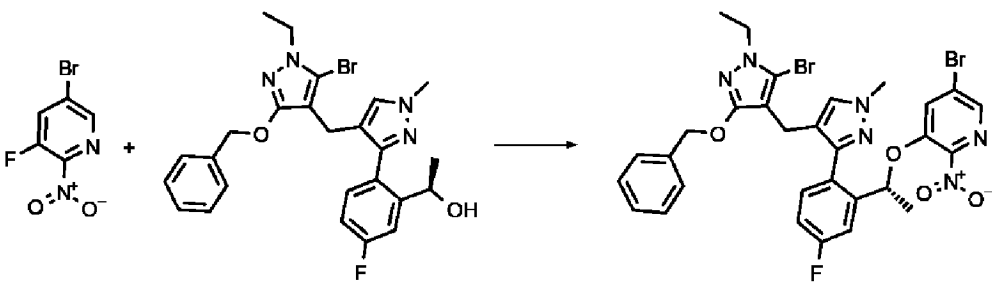
Синтез 3-(1-(5-фтор-2-йодфенил)этокси)-2-нитропиридина



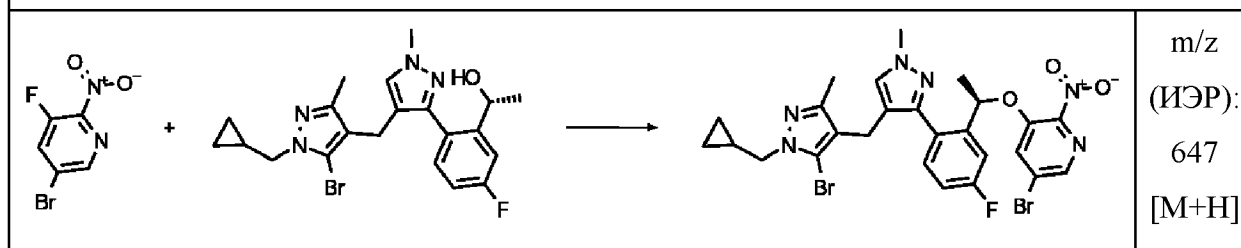
В раствор 1-(5-фтор-2-йодфенил)этан-1-ола (9,20 г, 34,6 ммоль) в ТГФ (180 мл) при $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ частями добавляли NaN (1,38 г, 34,6 ммоль, 60 % в минеральном масле) в течение 10 мин. После добавления смесь перемешивали при $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 15 мин, а затем каплями добавляли 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 (элюент: 0→30 % EtOAc в ПЭ) с получением 3-(1-(5-фтор-2-йодфенил)этокси)-2-нитропиридина (5,3 г, выход: 39 %) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС ИЭР (m/z): 389 $[M+H]^+$

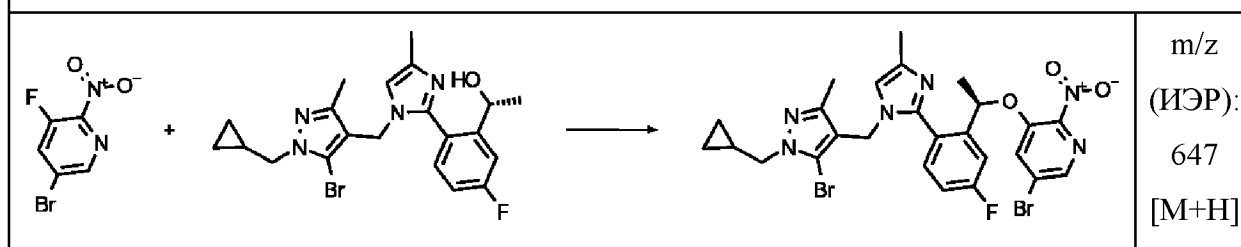
Следующие промежуточные соединения синтезировали, используя аналогичный экспериментальный протокол:

(R)-3-хлор-1-(4-фтор-2-(1-((4-метоксибензил)окси)этил)фенил)-1H-пиразол	
	m/z (ИЭР): 361 [M+H]
(R)-1-(4-фтор-2-(1-((4-метоксибензил)окси)этил)фенил)-1H-пиразол	
	m/z (ИЭР): 327 [M+H]
(R)-1-(2-(1-(бензилокси)этил)-4-фторфенил)-3-метокси-1H-пиразол	
	m/z (ИЭР): 327 [M+H]
(R)-3-(1-(2-(4-((3-(бензилокси)-5-бром-1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил)-1-метил-1H-пиразол-3-ил)-5-фторфенил)этокси)-5-бром-2-нитропиридин	
	m/z (ИЭР): 713 [M+H]

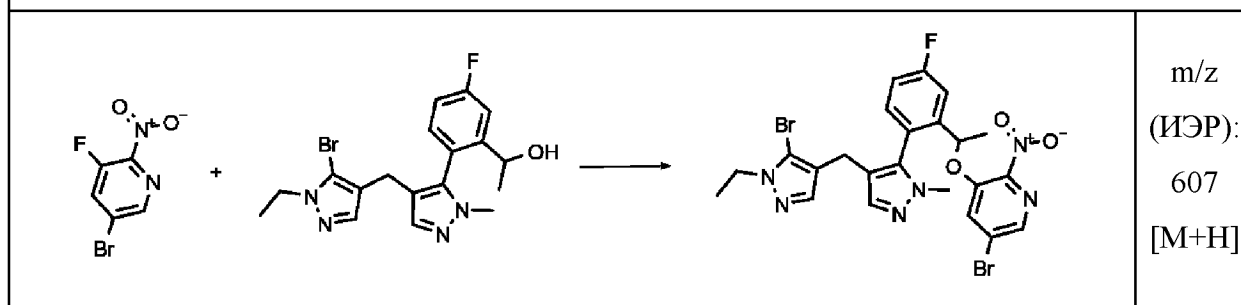
(R)-5-бром-3-(1-(2-(4-((5-бром-1-(циклопропилметил)-3-метил-1H-пиразол-4-ил)метил)-1-метил-1H-пиразол-3-ил)-5-фторфенил)этокси)-2-нитропиридин



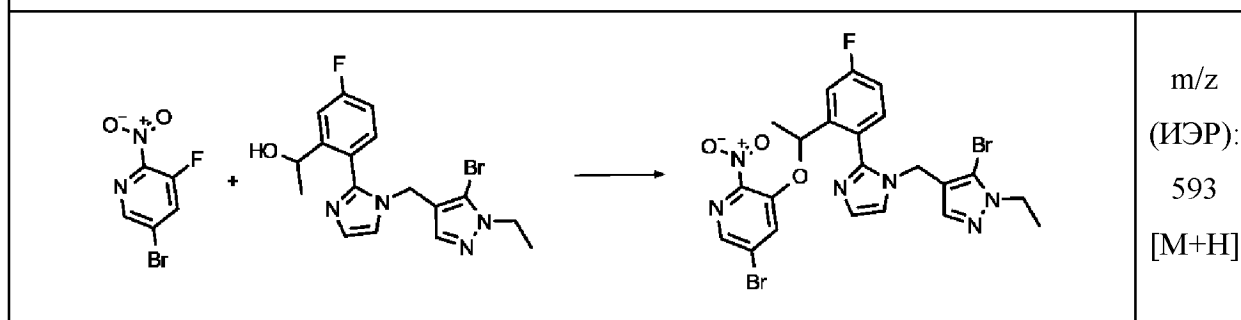
5-бром-3-[(1R)-1-[2-(1-{[5-бром-1-(циклопропилметил)-3-метил-1H-пиразол-4-ил]метил}-4-метил-1H-имидазол-2-ил)-5-фторфенил]этокси]-2-нитропиридин



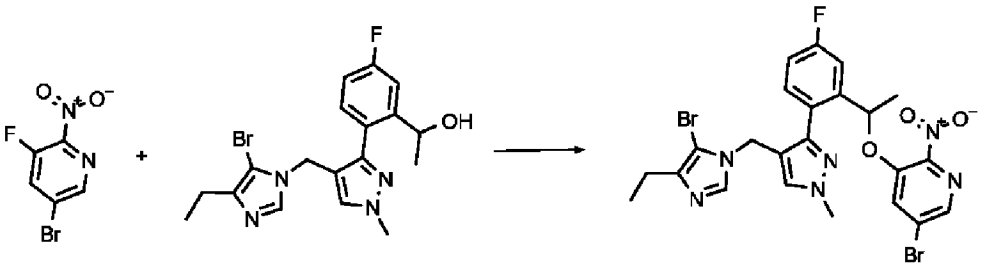
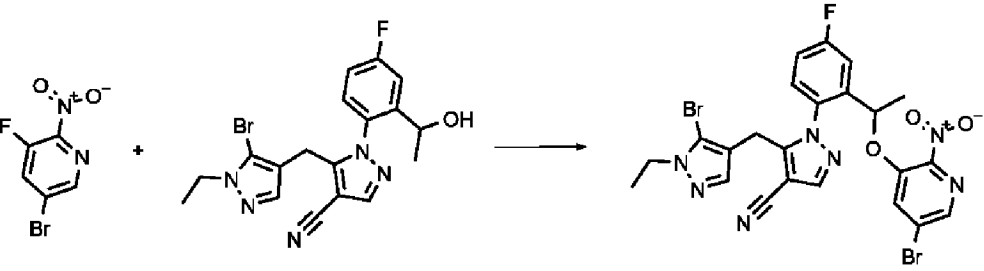
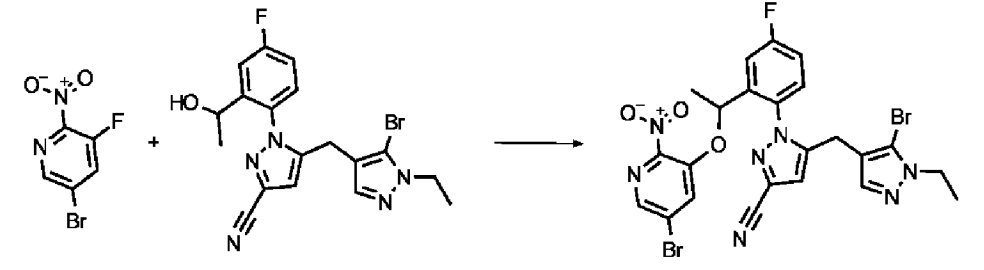
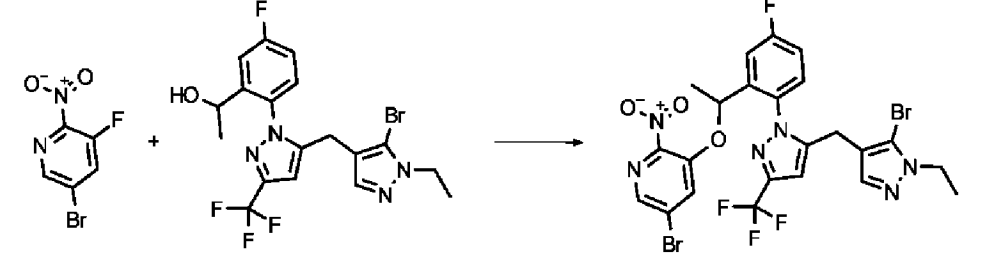
5-бром-3-(1-(2-(4-((5-бром-1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил)-1-метил-1H-пиразол-5-ил)-5-фторфенил)этокси)-2-нитропиридин

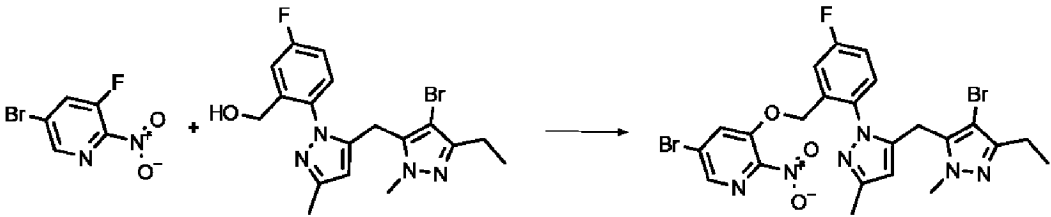
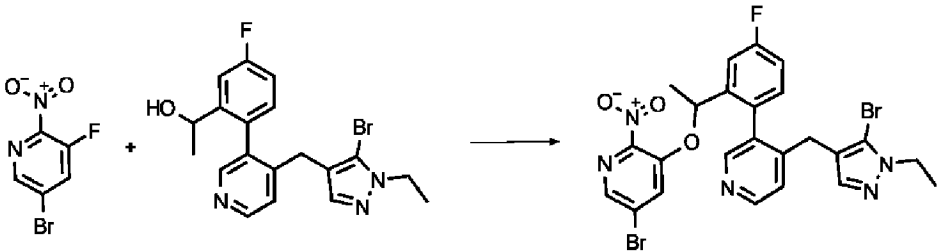
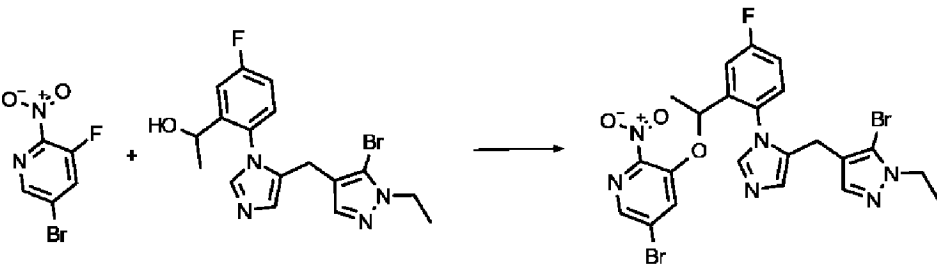
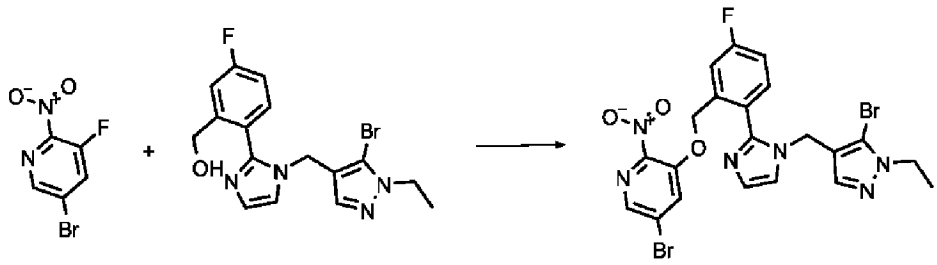


5-бром-3-(1-(2-(1-((5-бром-1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил)-1H-имидазол-2-ил)-5-фторфенил)этокси)-2-нитропиридин

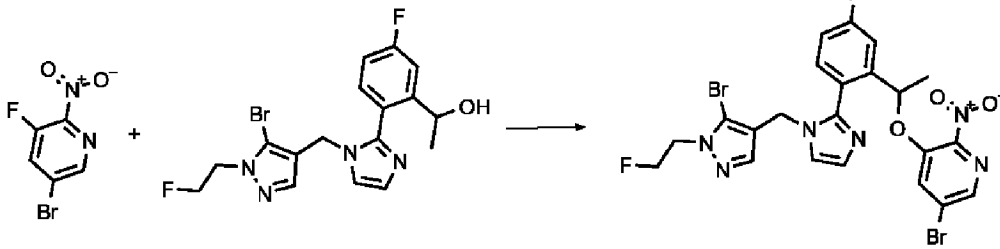
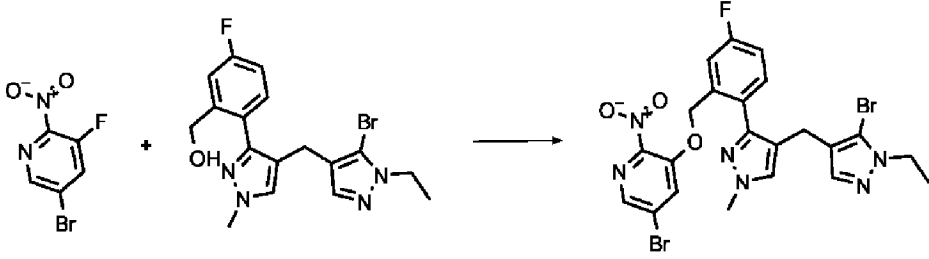
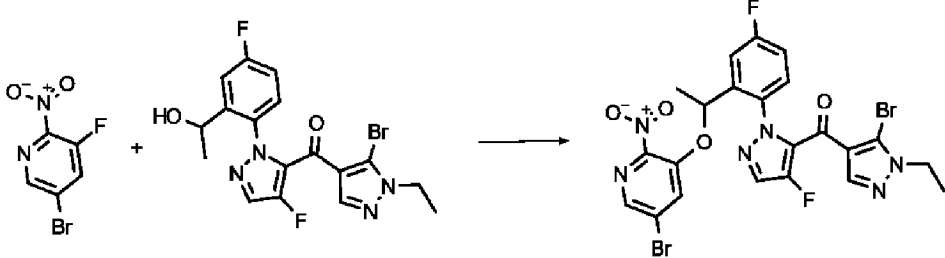
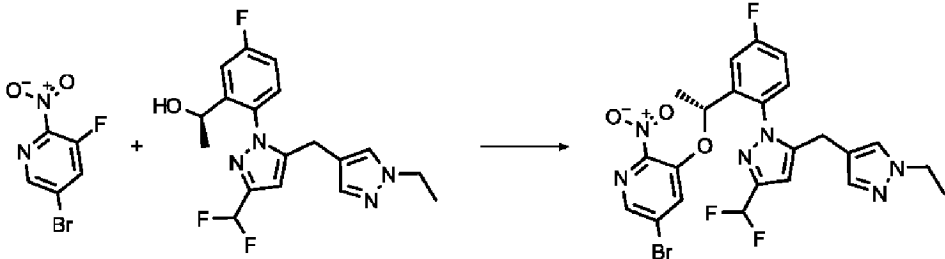


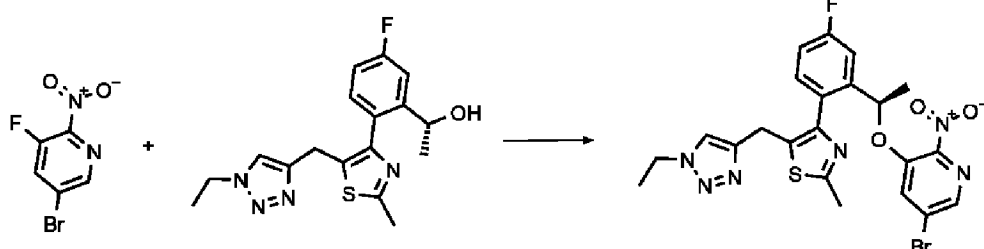
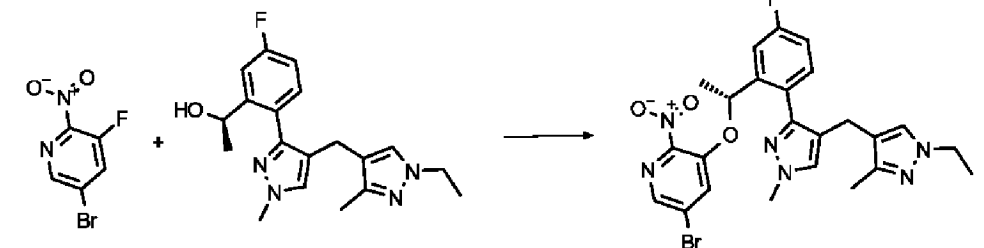
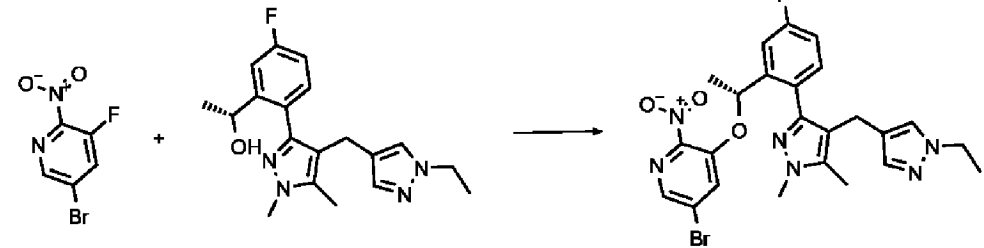
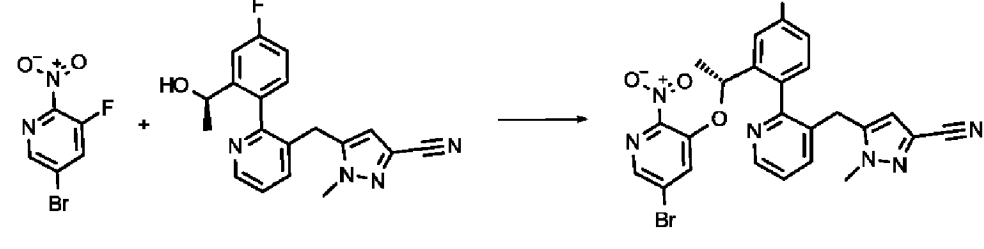
5-бром-3-[1-(2-[4-[(5-бром-4-этилимидазол-1-ил)метил]-1-метилпиразол-3-ил]-5-фторфенил)этокси]-2-нитропиридин

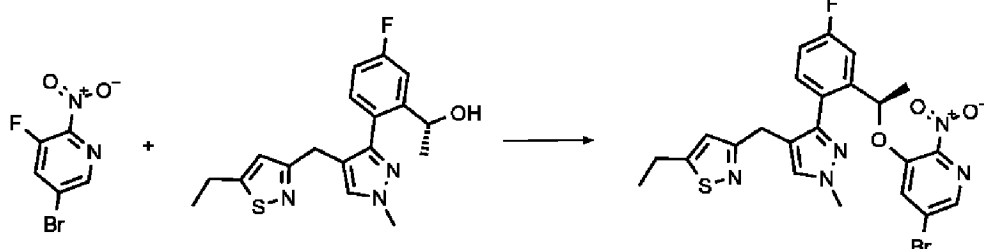
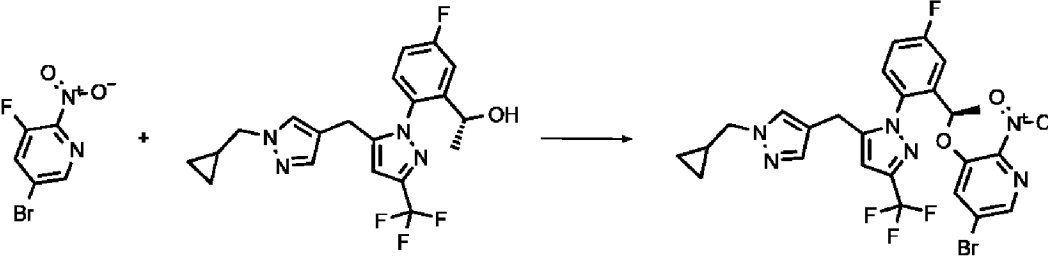
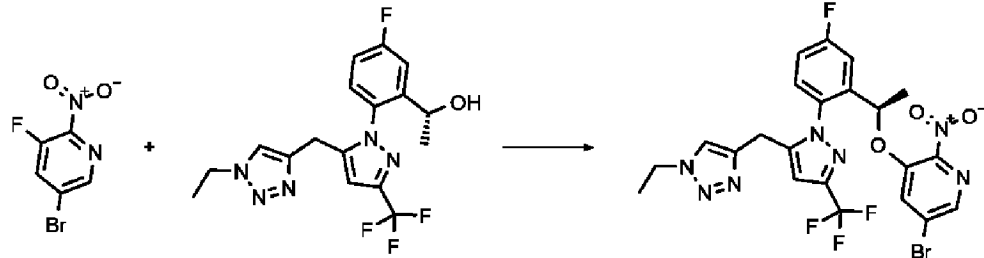
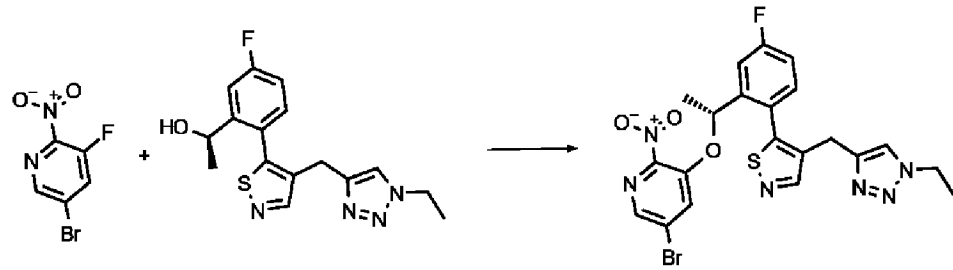
	m/z (ИЭР): 607 [M+H]
5-((5-бром-1-этил-1Н-пиразол-4-ил)метил)-1-(2-(1-(5-бром-2-нитропиридин-3-илокси)этил)-4-фторфенил)-1Н-пиразол-4-карбонитрил	
	m/z (ИЭР): 618 [M+H]
5-((5-бром-1-этил-1Н-пиразол-4-ил)метил)-1-(2-(1-((5-бром-2-нитропиридин-3-ил)окси)этил)-4-фторфенил)-1Н-пиразол-3-карбонитрил	
	m/z (ИЭР): 618 [M+H]
5-бром-3-(1-(2-(5-((5-бром-1-этил-1Н-пиразол-4-ил)метил)-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил)-5-фторфенил)этокси)-2-нитропиридин	
	m/z (ИЭР): 661 [M+H]
5-бром-3-((2-(5-((4-бром-3-этил-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)метил)-3-метил-1Н-пиразол-1-ил)-5-фторбензил)окси)-2-нитропиридин	

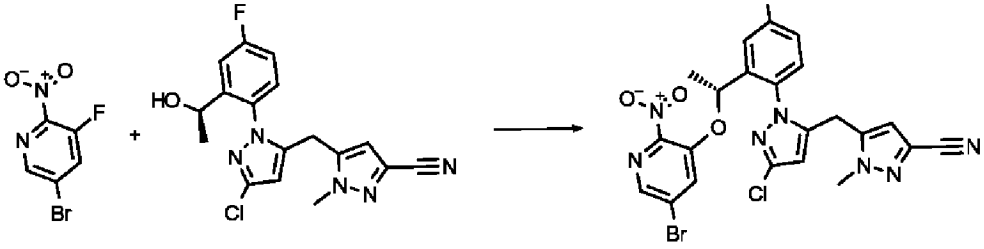
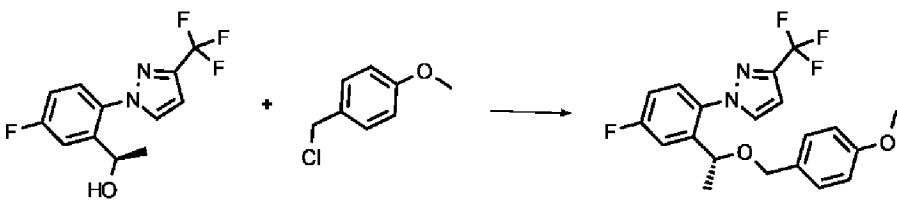
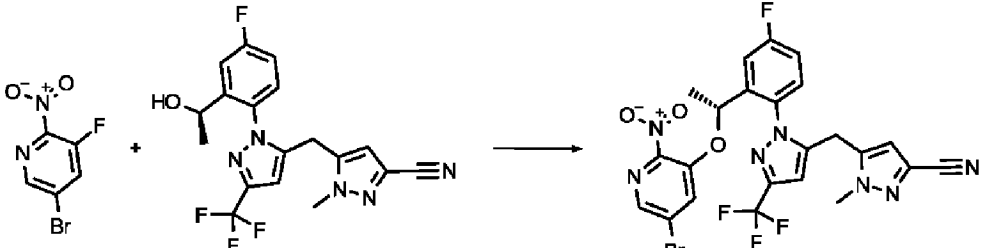
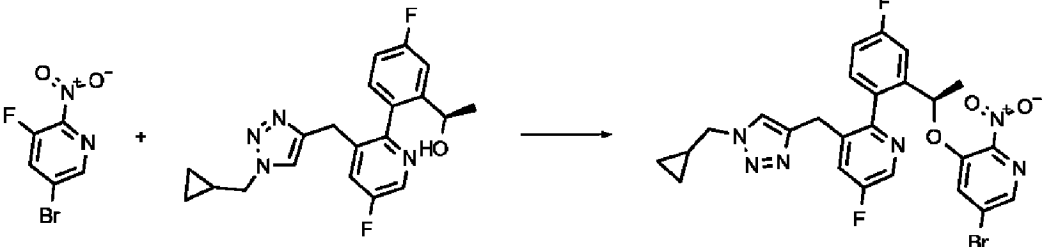
	m/z (ИЭР): 607 [M+H]
5-бром-3-(1-(2-(4-((5-бром-1-этил-1Н-пиразол-4-ил)метил)пиридин-3-ил)-5-фторфенил)этокси)-2-нитропиридин	
	m/z (ИЭР): 604 [M+H]
5-бром-3-(1-(2-(5-((5-бром-1-этил-1Н-пиразол-4-ил)метил)-1Н-имидазол-1-ил)-5-фторфенил)этокси)-2-нитропиридин	
	m/z (ИЭР): 593 [M+H]
5-бром-3-((2-(1-((5-бром-1-этил-1Н-пиразол-4-ил)метил)-1Н-имидазол-2-ил)-5-фторбензил)окси)-2-нитропиридин	
	m/z (ИЭР): 579 [M+H]
5-бром-3-(1-(2-(3-((5-бром-1-этил-1Н-пиразол-4-ил)метил)пиридин-4-ил)-5-фторфенил)этокси)-2-нитропиридин	

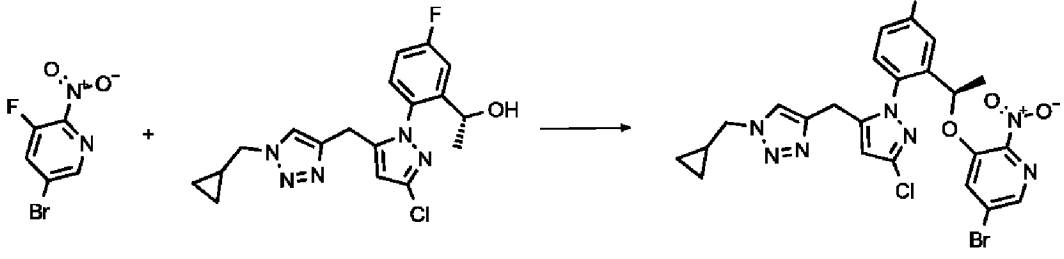
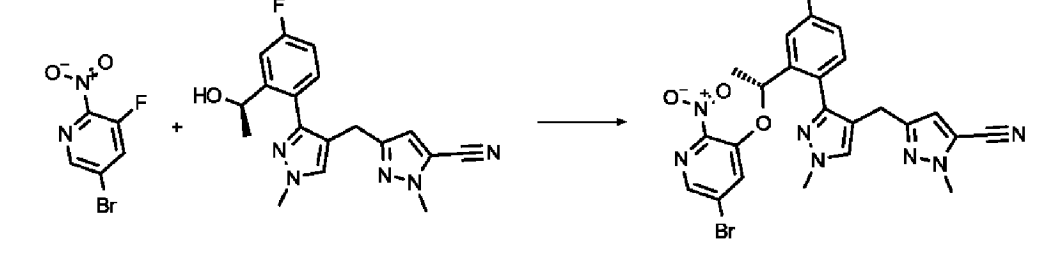
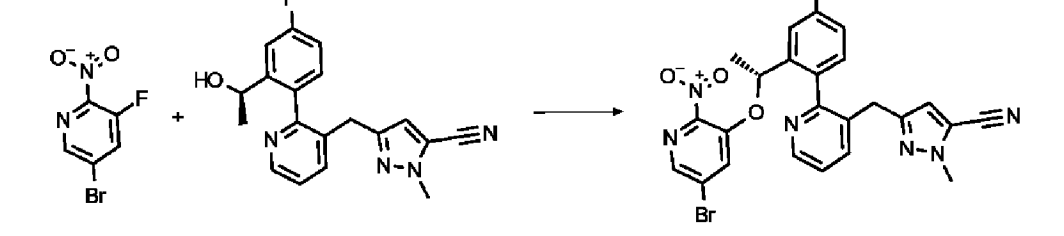
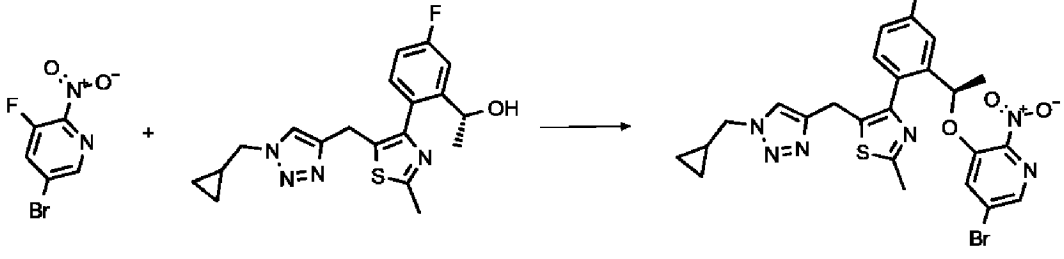
	m/z (ИЭР): 604 [M+H]
5-бром-3-(1-(2-(1-((5-бром-1-циклобутил-1Н-пиразол-4-ил)метил)-1Н-имидазол-2-ил)-5-фторфенил)этокси)-2-нитропиридин	
	m/z (ИЭР): 619 [M+H]
5-бром-3-(1-(2-(1-((5-бром-1-этил-1Н-пиразол-4-ил)метил)-4-метил-1Н-имидазол-2-ил)-5-фторфенил)этокси)-2-нитропиридин	
	m/z (ИЭР): 607 [M+H]
5-((5-бром-1-этил-1Н-пиразол-4-ил)метил)-4-(2-(1-((5-бром-2-нитропиридин-3-ил)окси)этил)-4-фторфенил)пиримидин	
	m/z (ИЭР): 605 [M+H]
5-бром-3-{1-[2-(1-{[5-бром-1-(2-фторэтил)-1Н-пиразол-4-ил]метил}-1Н-имидазол-2-ил)-5-фторфенил]этокси}-2-нитропиридин	

	m/z (ИЭР): 611 [M+H]
5-бром-3-(2-(4-((5-бром-1-этил-1Н-пиразол-4-ил)метил)-1-метил-1Н-пиразол-3-ил)-5-фторбензилокси)-2-нитропиридин	
	m/z (ИЭР): 593 [M+H]
(5-бром-1-этил-1Н-пиразол-4-ил)(1-(2-(1-((5-бром-2-нитропиридин-3-ил)окси)этил)-4-фторфенил)-4-фтор-1Н-пиразол-5-ил)метанон	
	m/z (ИЭР): 625 [M+H]
(R)-5-бром-3-(1-(2-(3-(диформетил)-5-((1-этил-1Н-пиразол-4-ил)метил)-1Н-пиразол-1-ил)-5-фторфенил)этокси)-2-нитропиридин	
	m/z (ИЭР): 565 [M+H]
5-бром-3-[(1R)-1-(2-{5-[(1-этил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил]-2-метил-1,3-тиазол-4-ил}-5-фторфенил)этокси]-2-нитропиридин	

	m/z (ИЭР): 547 [M+H]
(R)-5-бром-3-(1-(2-(4-((1-этил-3-метил-1Н-пиразол-4-ил)метил)-1-метил-1Н-пиразол-3-ил)-5-фторфенил)этокси)-2-нитропиридин	
	m/z (ИЭР): 543 [M+H]
5-бром-3-[(1R)-1-(2-{4-[(1-этил-1Н-пиразол-4-ил)метил]-1,5-диметил-1Н-пиразол-3-ил}-5-фторфенил)этокси]-2-нитропиридин	
	m/z (ИЭР): 543 [M+H]
(R)-5-((2-(2-(1-((5-бром-2-нитропиридин-3-ил)окси)этил)-4-фторфенил)пиридин-3-ил)метил)-1-метил-1Н-пиразол-3-карбонитрил	
	m/z (ИЭР): 537 [M+H]
5-бром-3-[(1R)-1-(2-{4-[(5-этил-1,2-тиазол-3-ил)метил]-1-метил-1Н-пиразол-3-ил}-5-фторфенил)этокси]-2-нитропиридин	

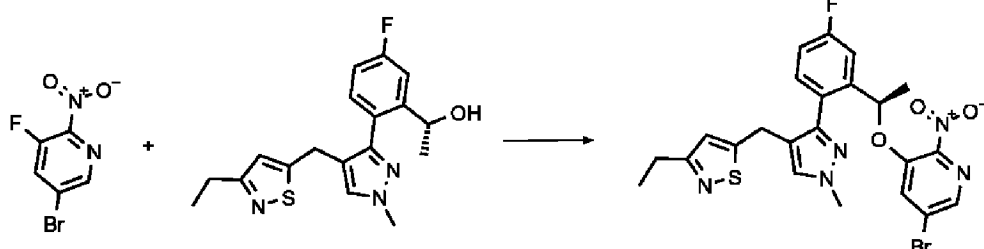
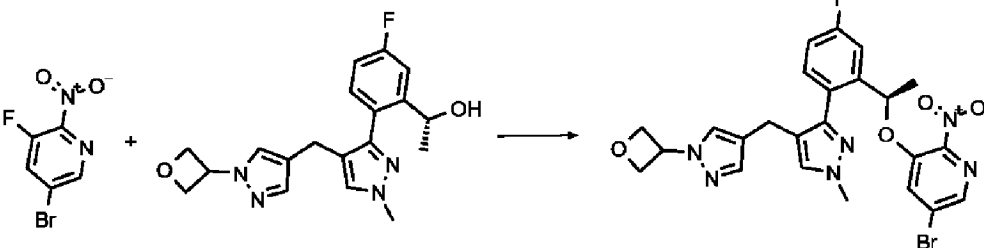
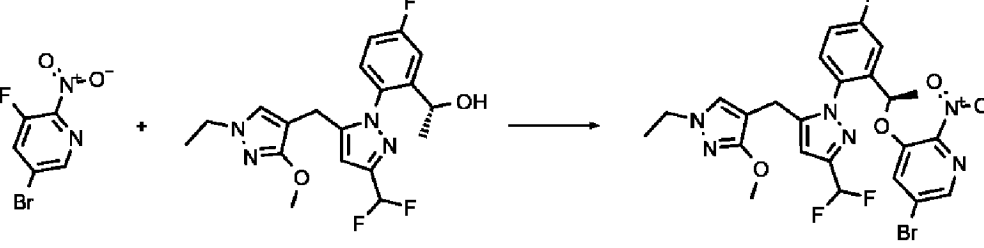
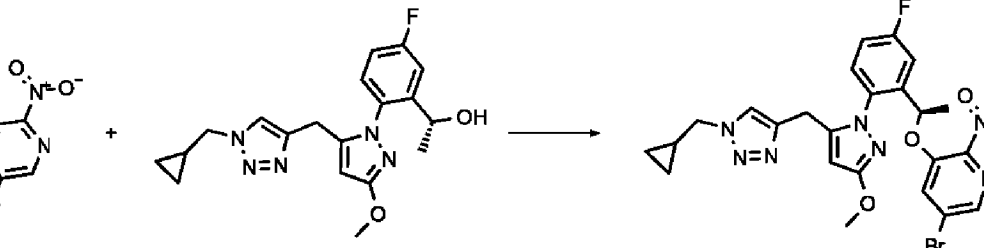
	m/z (ИЭР): 546 [M+H]
(R)-5-бром-3-(1-(2-(5-((1-(циклопропилметил)-1H-пиразол-4-ил)метил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)-5-фторфенил)этокси)-2-нитропиридин	
	m/z (ИЭР): 609 [M+H]
5-бром-3-[(1R)-1-(2-{5-[(1-этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил]-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил}-5-фторфенил)этокси]-2-нитропиридин	
	m/z (ИЭР): 584 [M+H]
(R)-5-(2-(1-((5-бром-2-нитропиридин-3-ил)окси)этил)-4-фторфенил)-4-((1-этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)изотиазол	
	m/z (ИЭР): 533 [M+H]
(R)-5-((1-(2-(1-((5-бром-2-нитропиридин-3-ил)окси)этил)-4-фторфенил)-3-хлор-1H-пиразол-5-ил)метил)-1-метил-1H-пиразол-3-карбонитрил	

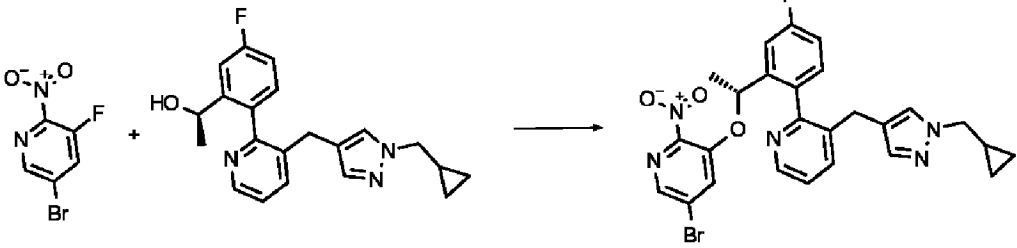
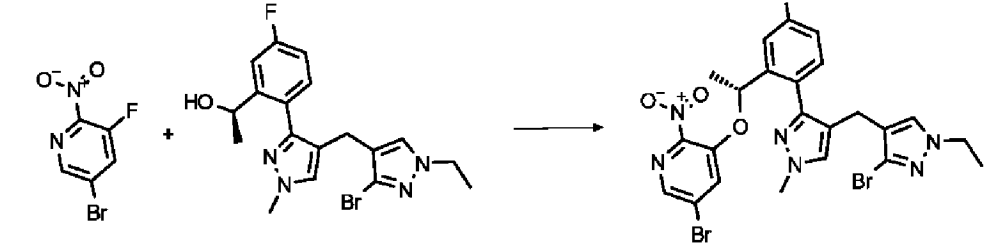
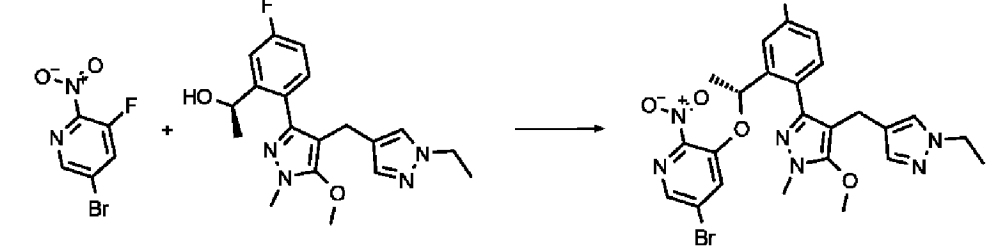
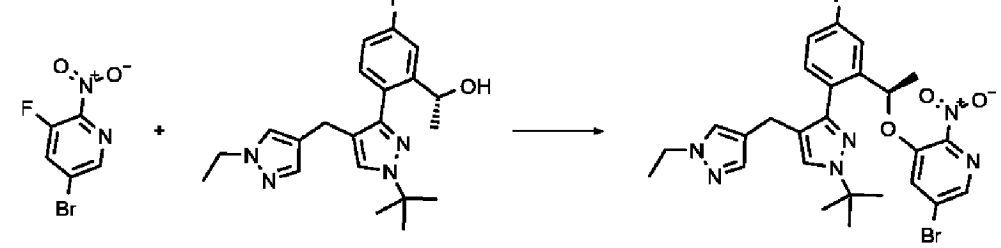
	m/z (ИЭР): 560 [M+H]
(R)-1-(4-фтор-2-(1-((4-метоксибензил)окси)этил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол	
	m/z (ИЭР): 395 [M+H]
(R)-5-((1-(2-(1-((5-бром-2-нитропиридин-3-ил)окси)этил)-4-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-ил)метил)-1-метил-1H-пиразол-3-карбонитрил	
	m/z (ИЭР): 594 [M+H]
2-{2-[(1R)-1-[(5-бром-2-нитропиридин-3-ил)окси]этил]-4-фторфенил}-3-{[1-(циклопропилметил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил]метил}-5-фторпиридин	
	m/z (ИЭР): 571 [M+H]
(R)-5-бром-3-(1-(2-(3-хлор-5-((1-(циклопропилметил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-1H-пиразол-1-ил)-5-фторфенил)этокси)-2-нитропиридин	

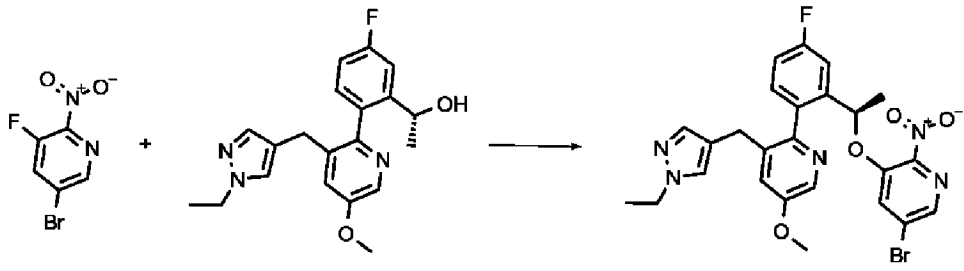
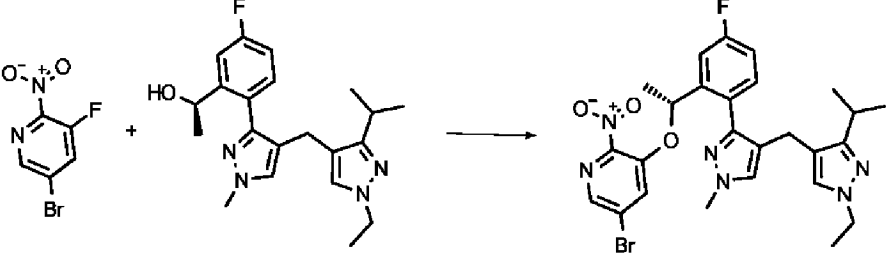
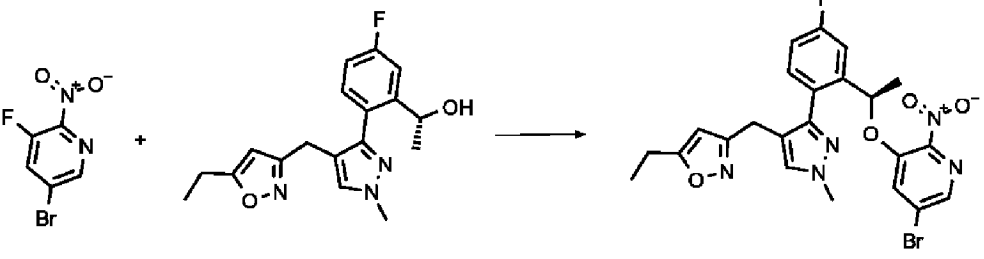
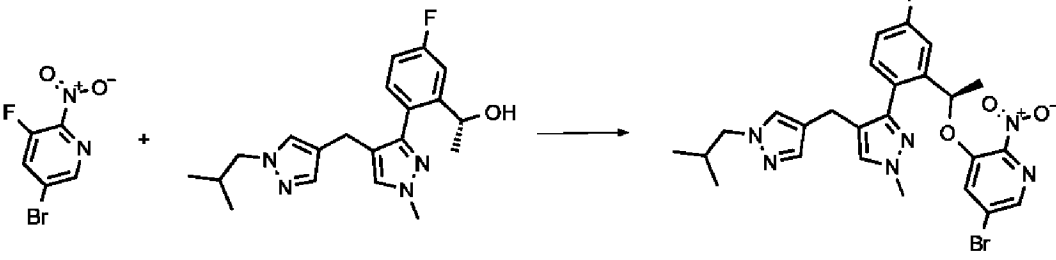
	m/z (ИЭР): 576 [M+H]
(R)-3-((3-(2-(1-((5-бром-2-нитропиридин-3-ил)окси)этил)-4-фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил)метил)-1-метил-1H-пиразол-5-карбонитрил	
	m/z (ИЭР): 540 [M+H]
(R)-3-((2-(2-(1-((5-бром-2-нитропиридин-3-ил)окси)этил)-4-фторфенил)пиридин-3-ил)метил)-1-метил-1H-пиразол-5-карбонитрил	
	m/z (ИЭР): 537 [M+H]
5-бром-3-[(1R)-1-[2-(5-{[1-(циклопропилметил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил]метил}-2-метил-1,3-тиазол-4-ил)-5-фторфенил]этокси]-2-нитропиридин	
	m/z (ИЭР): 573 [M+H]
(R)-5-бром-3-(1-(2-(3-((1-(циклопропилметил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиридин-2-ил)-5-фторфенил)этокси)-2-нитропиридин	

	m/z (ИЭР): 553 [M+H]
(R)-5-((2'-(1-((5-бром-2-нитропиридин-3-ил)окси)этил)-4'-фтор-[1,1'-бифенил]-2-ил)метил)-1-метил-1Н-пиразол-3-карбонитрил	
	m/z (ИЭР): 536 [M+H]
(R)-5-((1-(2-(1-((5-бром-2-нитропиридин-3-ил)окси)этил)-4-фторфенил)-3-(дифторметил)-1Н-пиразол-5-ил)метил)-1-метил-1Н-пиразол-3-карбонитрил	
	m/z (ИЭР): 576 [M+H]
(R)-4-((2-(2-(1-((5-бром-2-нитропиридин-3-ил)окси)этил)-4-фторфенил)пиридин-3-ил)метил)-1-(циклопропилметил)-1Н-пиразол-3-карбонитрил	
	m/z (ИЭР): 577 [M+H]
(R)-5-бром-3-(1-(2-(5-((1-(циклопропилметил)-3-метил-1Н-пиразол-4-ил)метил)-3-метокси-1Н-пиразол-1-ил)-5-фторфенил)этокси)-2-нитропиридин	

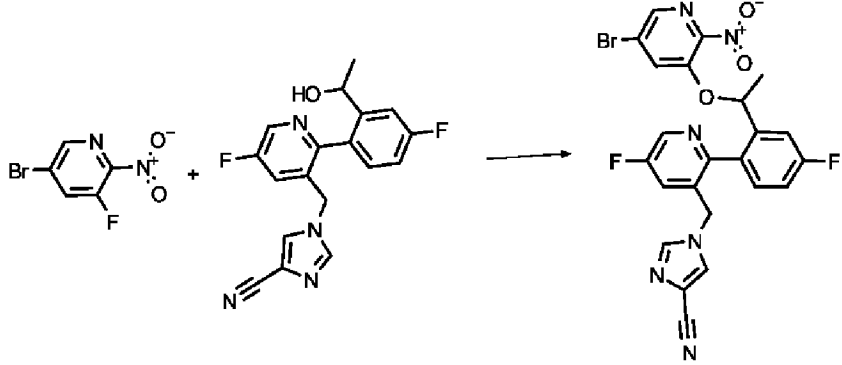
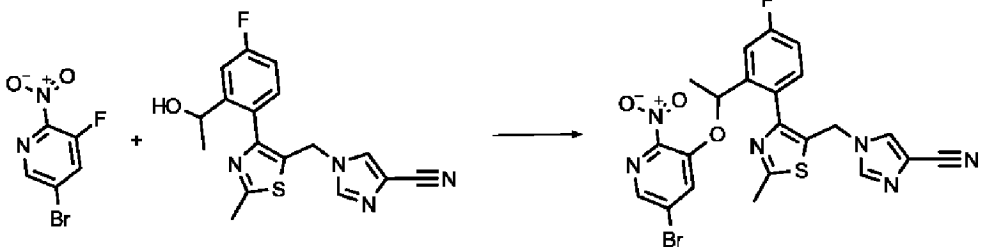
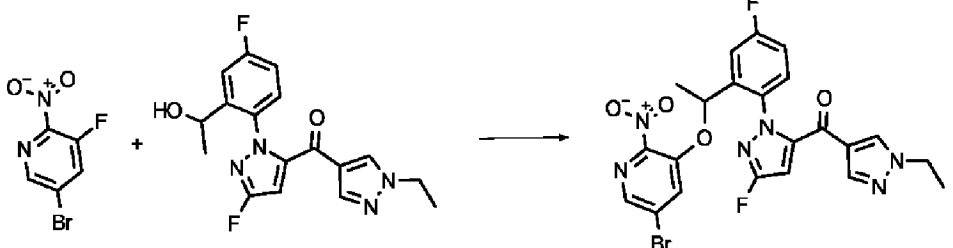
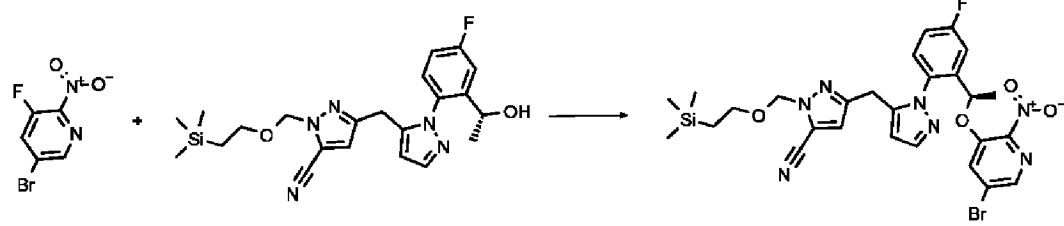
	m/z (ИЭР): 585 [M+H]
(R)-5-бром-3-(1-(2-(5-((1-(циклопропилметил)-3-метил-1Н-пиразол-4-ил)метил)-3-(дифторметил)-1Н-пиразол-1-ил)-5-фторфенил)этокси)-2-нитропиридин	
	m/z (ИЭР): 605 [M+H]
(R)-4-(2-(1-((5-бром-2-нитропиридин-3-ил)окси)этил)-4-фторфенил)-5-((1-(циклопропилметил)-3-метил-1Н-пиразол-4-ил)метил)-2-метилтиазол	
	m/z (ИЭР): 586 [M+H]
(R)-5-бром-3-(1-(2-(5-((1-(циклопропилметил)-1Н-пиразол-4-ил)метил)-3-(дифторметил)-1Н-пиразол-1-ил)-5-фторфенил)этокси)-2-нитропиридин	
	m/z (ИЭР): 591 [M+H]
(R)-5-((3-(2-(1-((5-бром-2-нитропиридин-3-ил)окси)этил)-4-фторфенил)-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)метил)-3-этилизотиазол	

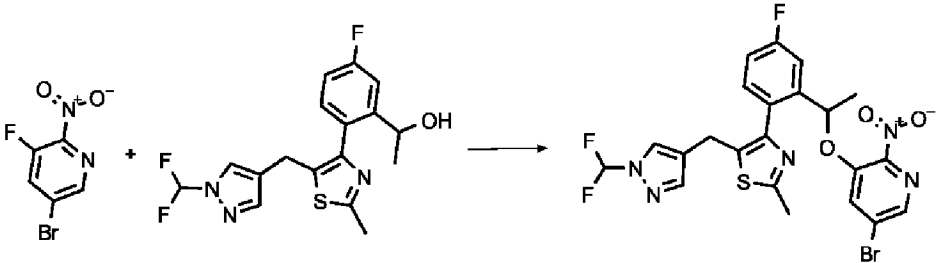
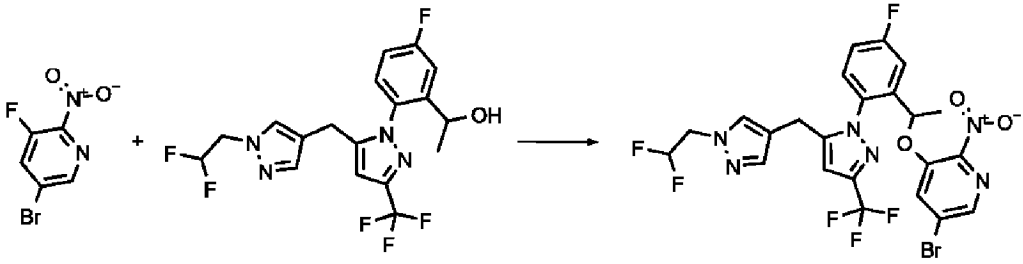
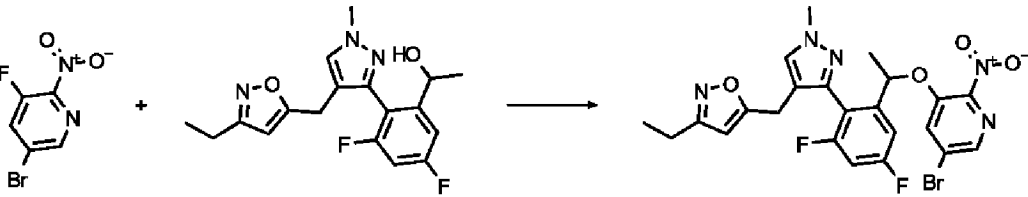
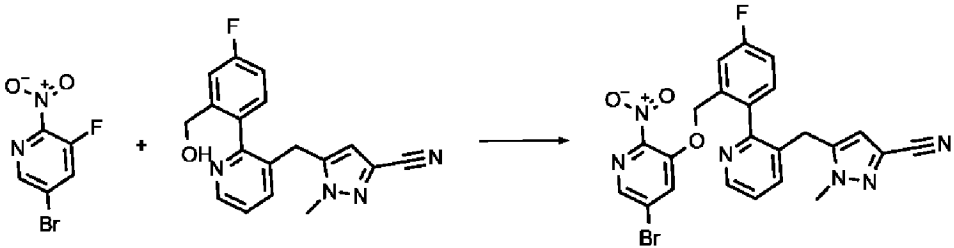
	m/z (ИЭР): 546 [M+H]
(R)-5-бром-3-(1-(5-фтор-2-(1-метил-4-((1-(оксетан-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)метил)-1H-пиразол-3-ил)фенил)этокси)-2-нитропиридин	
	m/z (ИЭР): 557 [M+H]
(R)-5-бром-3-(1-(2-(3-(дифторметил)-5-((1-этил-3-метокси-1H-пиразол-4-ил)метил)-1H-пиразол-1-ил)-5-фторфенил)этокси)-2-нитропиридин	
	m/z (ИЭР): 595 [M+H]
(R)-5-бром-3-(1-(2-(5-((1-(циклопропилметил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-3-метокси-1H-пиразол-1-ил)-5-фторфенил)этокси)-2-нитропиридин	
	m/z (ИЭР): 572 [M+H]
(R)-5-бром-3-(1-(2-(3-((1-(циклопропилметил)-1H-пиразол-4-ил)метил)пиридин-2-ил)-5-фторфенил)этокси)-2-нитропиридин	

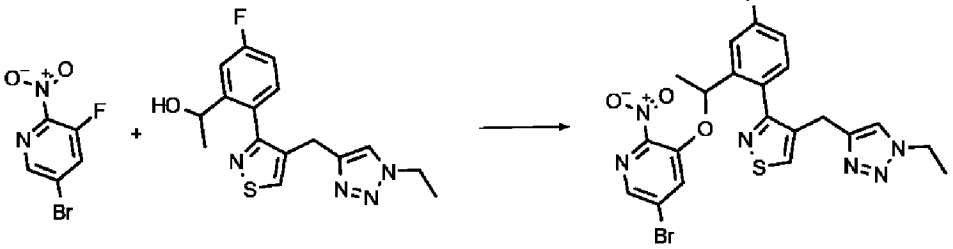
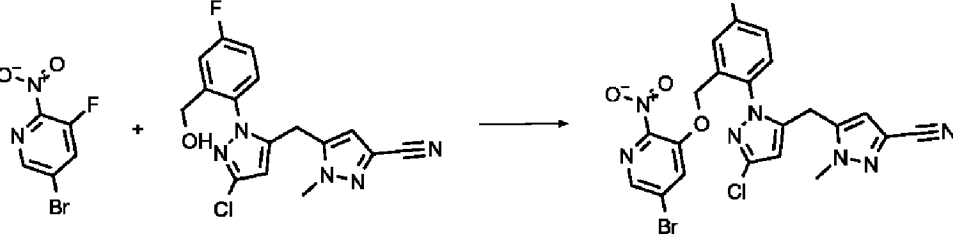
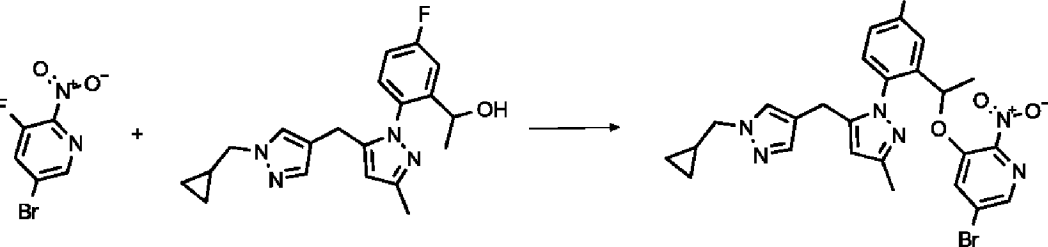
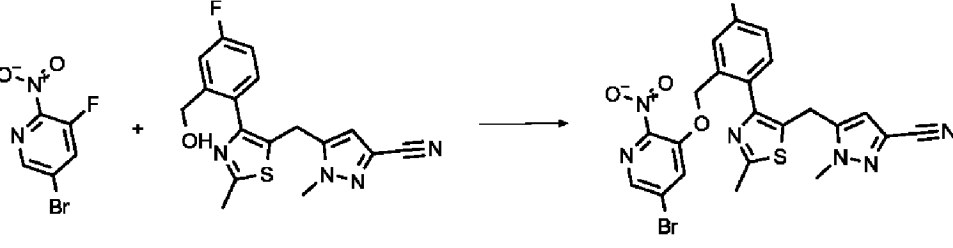
	m/z (ИЭР): 552 [M+H]
(R)-5-бром-3-(1-(2-(4-((3-бром-1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил)-1-метил-1H-пиразол-3-ил)-5-фторфенил)этокси)-2-нитропиридин	
	m/z (ИЭР): 607 [M+H]
(R)-5-бром-3-(1-(2-(4-((1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил)-5-метокси-1-метил-1H-пиразол-3-ил)-5-фторфенил)этокси)-2-нитропиридин	
	m/z (ИЭР): 559 [M+H]
(R)-5-бром-3-(1-(2-(1-(трет-бутил)-4-((1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил)-1H-пиразол-3-ил)-5-фторфенил)этокси)-2-нитропиридин	
	m/z (ИЭР): 571 [M+H]
(R)-5-бром-3-(1-(2-(3-((1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил)-5-метокси-1H-пиразол-2-ил)-5-фторфенил)этокси)-2-нитропиридин	

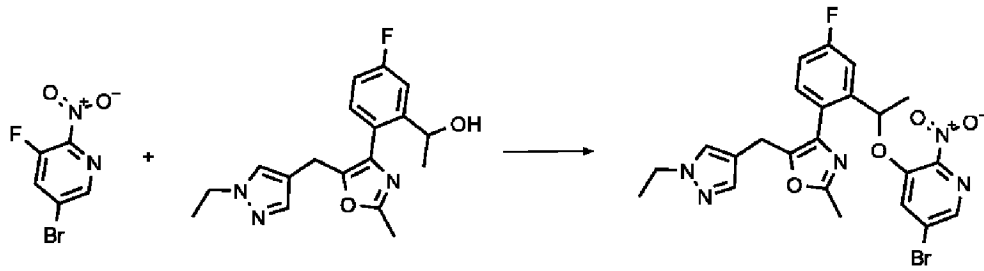
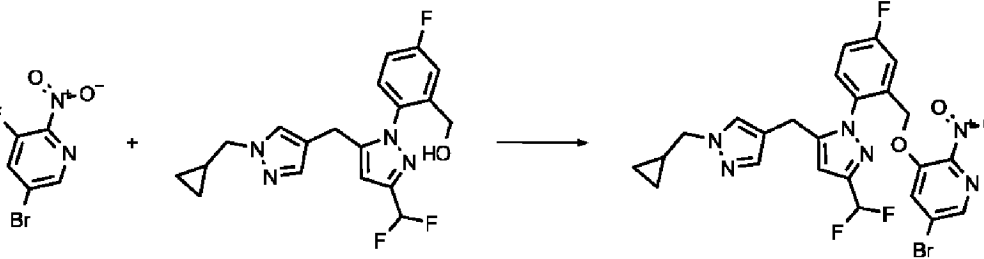
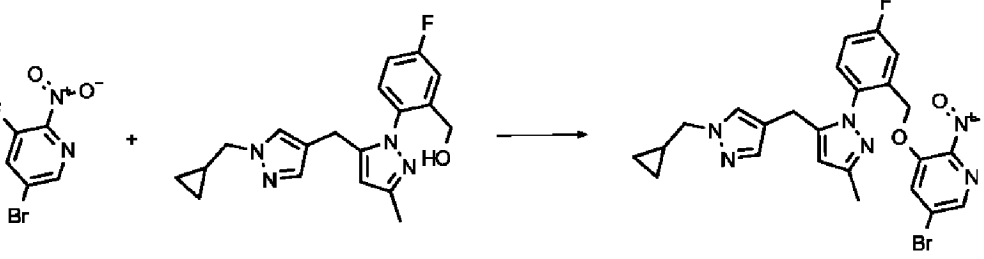
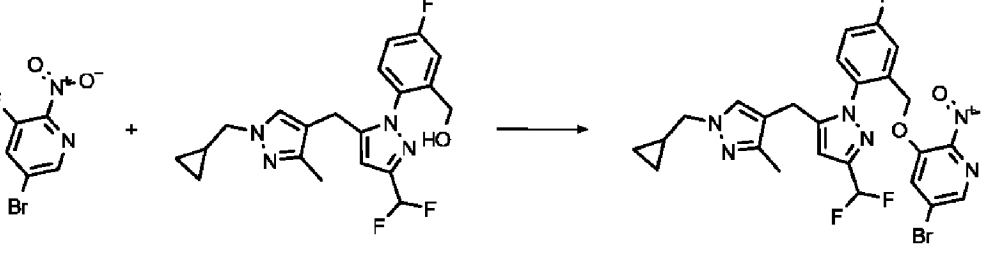
	m/z (ИЭР): 556 [M+H]
(R)-5-бром-3-(1-(2-(4-((1-этил-3-изопропил-1H-пиразол-4-ил)метил)-1-метил-1H-пиразол-3-ил)-5-фторфенил)этоксид)-2-нитропиридин	
	m/z (ИЭР): 571 [M+H]
(R)-3-((3-(2-(1-((5-бром-2-нитропиридин-3-ил)окси)этил)-4-фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил)метил)-5-этилизоксазол	
	m/z (ИЭР): 530 [M+H]
(R)-5-бром-3-(1-(5-фтор-2-(4-((1-изобутил-1H-пиразол-4-ил)метил)-1-метил-1H-пиразол-3-ил)фенил)этоксид)-2-нитропиридин	
	m/z (ИЭР): 557 [M+H]
(R)-4-((3-(2-(1-((5-бром-2-нитропиридин-3-ил)окси)этил)-4-фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил)метил)-1-этил-1H-пиразол-3-карбонитрил	

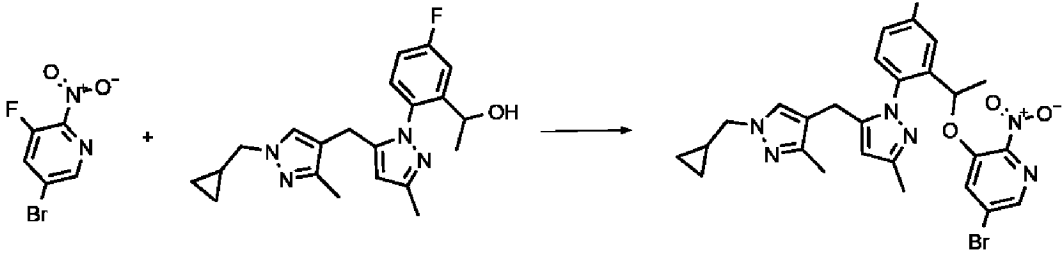
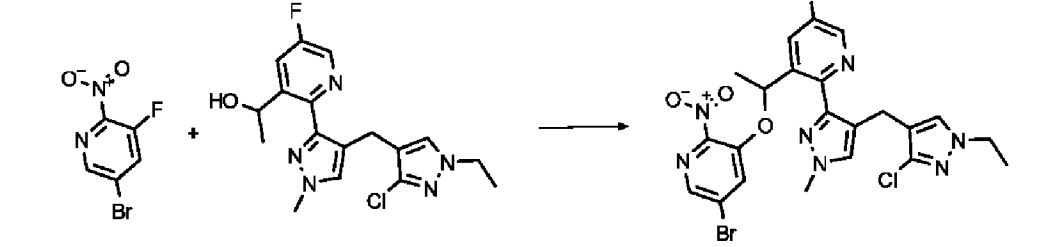
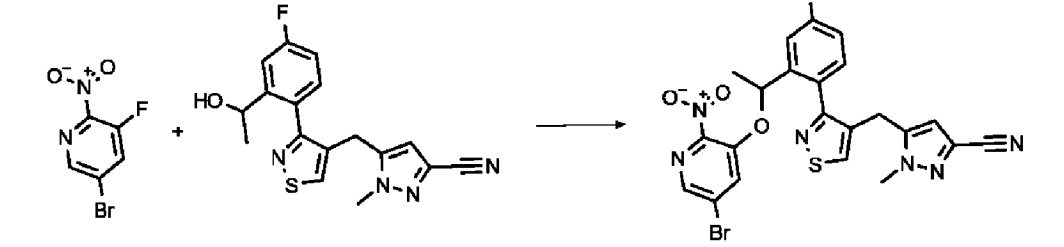
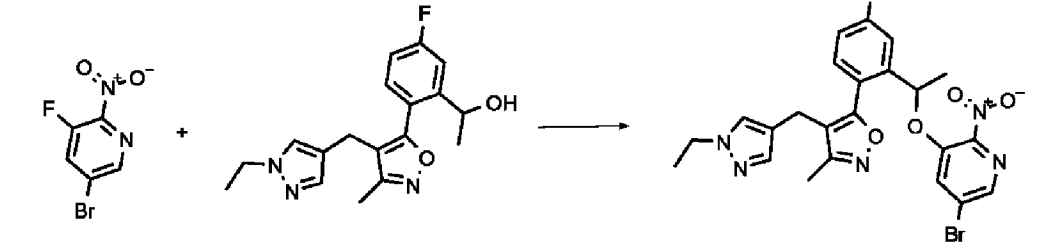
	m/z (ИЭР): 554 [M+H]
1-[[1-(2-{1-[(5-бром-2-нитропиридин-3-ил)окси]этил}-4-фторфенил)-1H-пиразол-5-ил]метил]-1H-имидазол-4-карбонитрил	
	m/z (ИЭР): 512 [M+H]
1-[[1-(2-{1-[(5-бром-2-нитропиридин-3-ил)окси]этил}-4-фторфенил)-3-метил-1H-пиразол-5-ил]метил]-1H-имидазол-4-карбонитрил	
	m/z (ИЭР): 526 [M+H]
1-((1-(2-(1-(5-бром-2-нитропиридин-3-илокси)этил)-4-фторфенил)-1H-пиразол-5-ил)метил)-1H-пиразол-4-карбонитрил	
	m/z (ИЭР): 512 [M+H]
1-((2-(2-(1-(5-бром-2-нитропиридин-3-илокси)этил)-4-фторфенил)-5-фторпиридин-3-ил)метил)-1H-имидазол-4-карбонитрил	

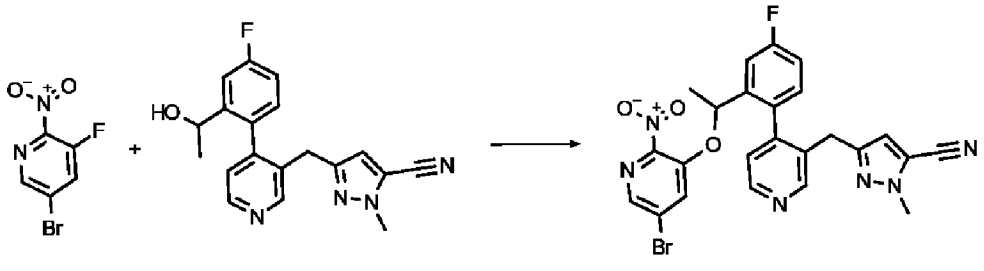
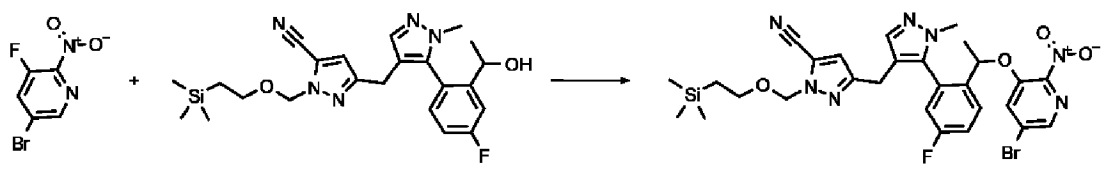
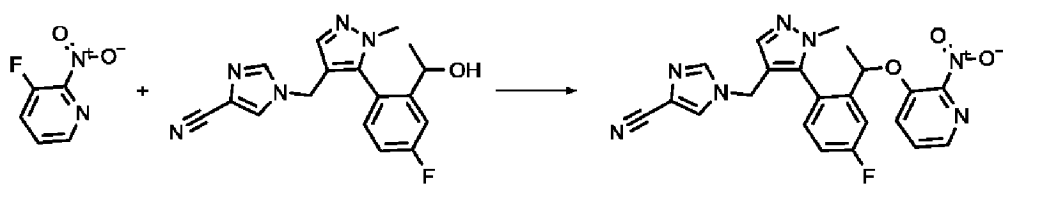
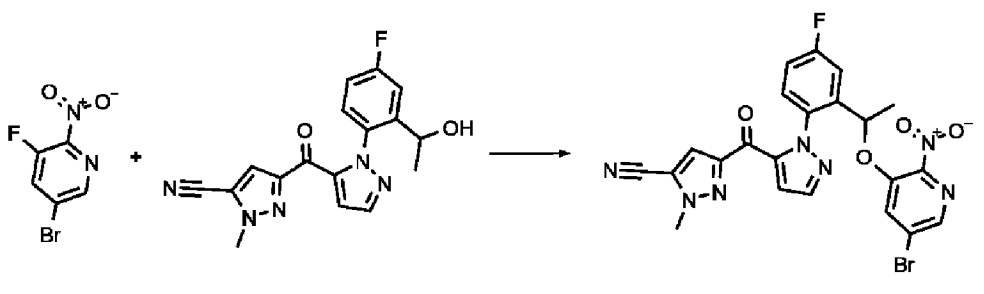
	m/z (ИЭР): 541 [M+H]
1-{[4-(2-{1-[(5-бром-2-нитропиридин-3-ил)окси]этил}-4-фторфенил)-2-метил-1,3-тиазол-5-ил]метил}-1H-имидазол-4-карбонитрил	
	m/z (ИЭР): 543 [M+H]
(1-(2-(1-((5-бром-2-нитропиридин-3-ил)окси)этил)-4-фторфенил)-3-фтор-1H-пиразол-5-ил)(1-этил-1H-пиразол-4-ил)метанон	
	m/z (ИЭР): 547 [M+H]
(R)-3-((1-(2-(1-((5-бром-2-нитропиридин-3-ил)окси)этил)-4-фторфенил)-1H-пиразол-5-ил)метил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-5-карбонитрил	
	m/z (ИЭР): 642 [M+H]

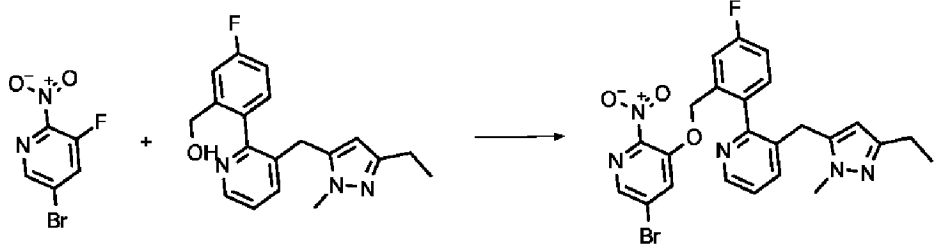
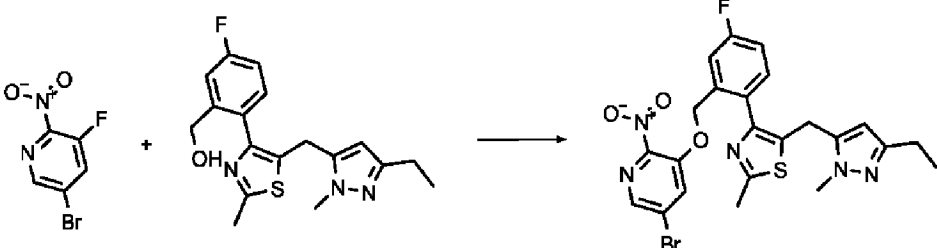
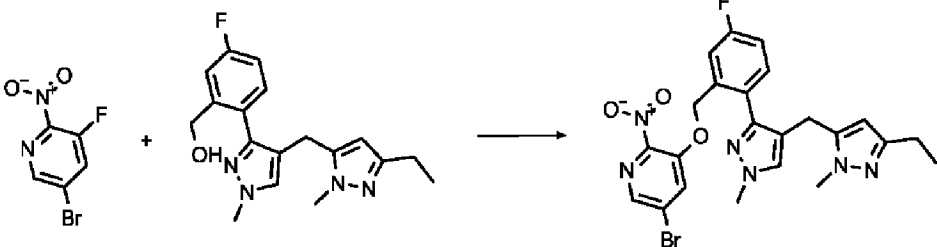
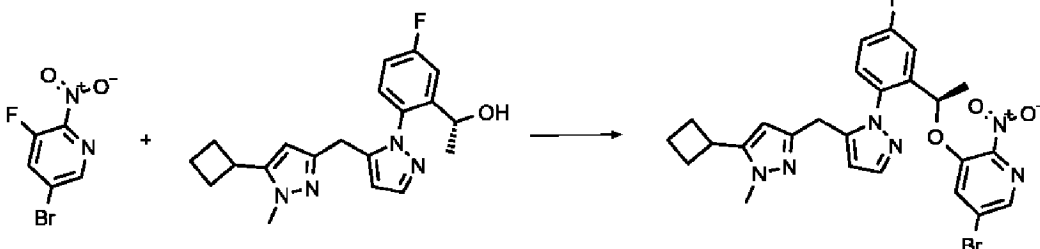
5-бром-3-{1-[2-(5-{[1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил]метил}-2-метил-1,3-тиазол-4-ил)-5-фторфенил]этокси}-2-нитропиридин	
	m/z (ИЭР): 568 [M+H]
5-бром-3-(1-(2-(5-((1-(2,2-дифторэтил)-1H-пиразол-4-ил)метил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)-5-фторфенил)этокси)-2-нитропиридин	
	m/z (ИЭР): 619 [M+H]
5-((3-(2-(1-((5-бром-2-нитропиридин-3-ил)окси)этил)-4,6-дифторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил)метил)-3-этилизоксазол	
	m/z (ИЭР): 548 [M+H]
5-((2-(2-(((5-бром-2-нитропиридин-3-ил)окси)метил)-4-фторфенил)пиридин-3-ил)метил)-1-метил-1H-пиразол-3-карбонитрил	
	m/z (ИЭР): 523 [M+H]
5-бром-3-[1-(2-{4-[(1-этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил]-1,2-тиазол-3-ил}-5-фторфенил)этокси]-2-нитропиридин	

	m/z (ИЭР): 533 [M+H]
5-((1-(2-(((5-бром-2-нитропиридин-3-ил)окси)метил)-4-фторфенил)-3-хлор-1H-пиразол-5-ил)метил)-1-метил-1H-пиразол-3-карбонитрил	
	m/z (ИЭР): 546 [M+H]
5-бром-3-(1-(2-(5-((1-(циклопропилметил)-1H-пиразол-4-ил)метил)-3-метил-1H-пиразол-1-ил)-5-фторфенил)этокси)-2-нитропиридин	
	m/z (ИЭР): 555 [M+H]
5-{[4-(2-{[(5-бром-2-нитропиридин-3-ил)окси]метил}-4-фторфенил)-2-метил-1,3-тиазол-5-ил]метил}-1-метил-1H-пиразол-3-карбонитрил	
	m/z (ИЭР): 543 [M+H]
4-(2-(1-(((5-бром-2-нитропиридин-3-ил)окси)этил)-4-фторфенил)-5-((1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил)-2-метилоксазол	

	m/z (ИЭР): 530 [M+H]
5-бром-3-((2-(5-((1-(циклопропилметил)-1H-пиразол-4-ил)метил)-3-(дифторметил)-1H-пиразол-1-ил)-5-фторбензил)окси)-2-нитропиридин	
	m/z (ИЭР): 577 [M+H]
5-бром-3-((2-(5-((1-(циклопропилметил)-1H-пиразол-4-ил)метил)-3-метил-1H-пиразол-1-ил)-5-фторбензил)окси)-2-нитропиридин	
	m/z (ИЭР): 541 [M+H]
5-бром-3-((2-(5-((1-(циклопропилметил)-3-метил-1H-пиразол-4-ил)метил)-3-(дифторметил)-1H-пиразол-1-ил)-5-фторбензил)окси)-2-нитропиридин	
	m/z (ИЭР): 591 [M+H]
5-бром-3-(1-(2-(5-((1-(циклопропилметил)-3-метил-1H-пиразол-4-ил)метил)-3-метил-1H-пиразол-1-ил)-5-фторфенил)этокси)-2-нитропиридин	

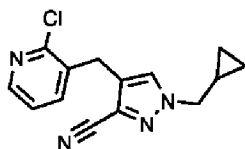
	m/z (ИЭР): 569 [M+H]
5-бром-3-(1-(2-(4-((3-хлор-1-этил-1Н-пиразол-4-ил)метил)-1-метил-1Н-пиразол-3-ил)-5-фторпиридин-3-ил)этокси)-2-нитропиридин	
	m/z (ИЭР): 564 [M+H]
5-((3-(2-(1-((5-бром-2-нитропиридин-3-ил)окси)этил)-4-фторфенил)изотиазол-4-ил)метил)-1-метил-1Н-пиразол-3-карбонитрил	
	m/z (ИЭР): 543 [M+H]
5-(2-(1-((5-бром-2-нитропиридин-3-ил)окси)этил)-4-фторфенил)-4-((1-этил-1Н-пиразол-4-ил)метил)-3-метилизоксазол	
	m/z (ИЭР): 530 [M+H]
3-((4-(2-(1-((5-бром-2-нитропиридин-3-ил)окси)этил)-4-фторфенил)пиридин-3-ил)метил)-1-метил-1Н-пиразол-5-карбонитрил	

	m/z (ИЭР): 537 [M+H]
3-((5-(2-(1-((5-бром-2-нитропиридин-3-ил)окси)этил)-5-фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил)метил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-5-карбонитрил	
	m/z (ИЭР): 656 [M+H]
1-((5-(4-фтор-2-(1-(2-нитропиридин-3-илокси)этил)фенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил)метил)-1H-имидазол-4-карбонитрил	
	m/z (ИЭР): 448 [M+H]
3-(1-(2-(1-((5-бром-2-нитропиридин-3-ил)окси)этил)-4-фторфенил)-1H-пиразол-5-карбонил)-1-метил-1H-пиразол-5-карбонитрил	
	m/z (ИЭР): 540 [M+H]
5-бром-3-((2-(3-((3-этил-1-метил-1H-пиразол-5-ил)метил)пиридин-2-ил)-5-фторбензил)окси)-2-нитропиридин	

	m/z (ИЭР): 526 [M+H]
4-(2-(((5-бром-2-нитропиридин-3-ил)окси)метил)-4-фторфенил)-5-((3-этил-1-метил-1H-пиразол-5-ил)метил)-2-метилтиазол	
	m/z (ИЭР): 546 [M+H]
5-бром-3-((2-(4-((3-этил-1-метил-1H-пиразол-5-ил)метил)-1-метил-1H-пиразол-3-ил)-5-фторбензил)окси)-2-нитропиридин	
	m/z (ИЭР): 529 [M+H]
(R)-5-бром-3-(1-(2-(5-((5-циклобутил-1-метил-1H-пиразол-3-ил)метил)-1H-пиразол-1-ил)-5-фторфенил)этокси)-2-нитропиридин	
	m/z (ИЭР): 555 [M+H]
(R)-5-бром-3-(1-(2-(5-((5-(циклопропилметил)-1-метил-1H-пиразол-3-ил)метил)-1H-пиразол-1-ил)-5-фторфенил)этокси)-2-нитропиридин	

	m/z (ИЭР): 555 [M+H]
(R)-5-бром-3-(1-(2-(4-((5-(циклопропилметил)-1-метил-1Н-пиразол-3-ил)метил)-1-метил-1Н-пиразол-3-ил)-5-фторфенил)этокс)-2-нитропиридин	
	m/z (ИЭР): 569 [M+H]
(R)-5-бром-3-(1-(2-(5-((3-(2,2-дифторэтил)-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)метил)-3-(диформетил)-1Н-пиразол-1-ил)-5-фторфенил)этокс)-2-нитропиридин	
	m/z (ИЭР): 615 [M+H]

Синтез 4-((2-хлорпиридин-3-ил)метил)-1-(циклопропилметил)-1Н-пиразол-3-карбонитрила

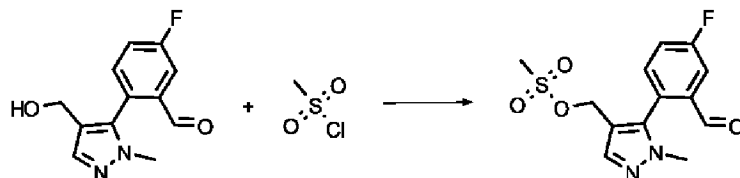


В раствор 4-((2-хлорпиридин-3-ил)(гидрокси)метил)-1-(циклопропилметил)-1Н-пиразол-3-карбонитрила (450 мг, 1,56 ммоль) в ДХМ (15 мл) добавляли SOCl_2 (0,34 мл, 4,7 ммоль) при 0 °С в атмосфере N_2 . После перемешивания при к. т. в течение 2 ч реакционную смесь концентрировали с получением неочищенного 4-(хлор(2-хлорпиридин-3-ил)метил)-1-(циклопропилметил)-1Н-пиразол-3-карбонитрила (478 мг, 99 % выход) в виде бесцветного

масла.

В перемешиваемый раствор 4-(хлор(2-хлорпиридин-3-ил)метил)-1-(циклопропилметил)-1Н-пиразол-3-карбонитрила (478 мг, 1,56 ммоль) в AcOH (12 мл) добавляли порошок Zn (1,08 г, 15,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч в атмосфере N₂, а затем концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (30 % EtOAc в ПЭ) с получением 4-((2-хлорпиридин-3-ил)метил)-1-(циклопропилметил)-1Н-пиразол-3-карбонитрила (160 мг, 38 % выход) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС (ИЭР) (m/z): 273 [M+H]⁺.

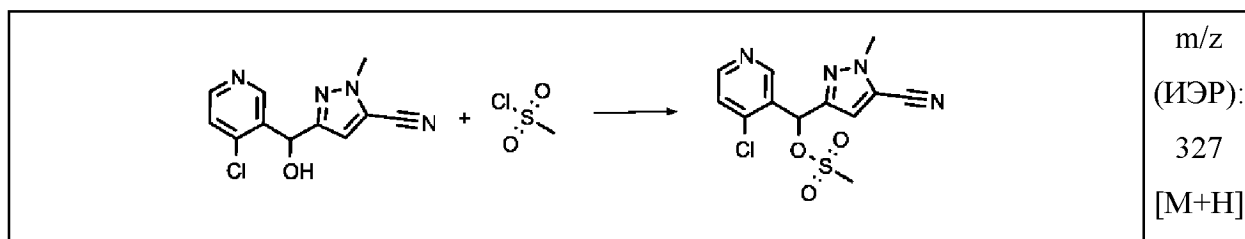
Синтез (5-(4-фтор-2-формилфенил)-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)метилметансульфоната



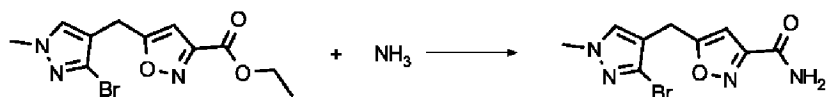
В раствор 5-фтор-2-[4-(гидроксиметил)-1-метил-1Н-пиразол-5-ил]бензальдегида (50 мг, 0,20 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли ТЭА (65 мг, 0,64 ммоль) с последующим добавлением MsCl (37 мг, 0,32 ммоль) при 0 °С. После перемешивания при к. т. в течение 1 ч реакцию гасили водой и дважды экстрагировали ДХМ, объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (силикагель, EtOAc/ПЭ = 2/1) с получением (5-(4-фтор-2-формилфенил)-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)метил метансульфоната (25 мг, 38 % выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХ/МС ИЭР (m/z): 313 [M+H]⁺.

Следующие промежуточные соединения синтезировали, используя аналогичный экспериментальный протокол:

(3-циано-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)(3-(дифторметил)-1-(4-фтор-2-((R)-1-((4-метоксибензил)окси)этил)фенил)-1Н-пиразол-5-ил)метилметансульфонат	
	m/z (ИЭР): 590 [M+H]
(4-хлорпиридин-3-ил)(5-циано-1-метил-1Н-пиразол-3-ил)метилметансульфонат	

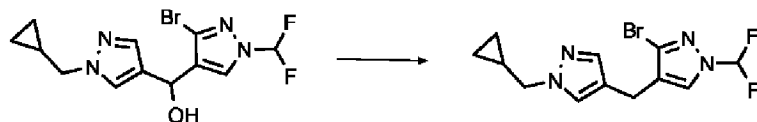


Синтез 5-((3-бром-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)метил)изоксазол-3-карбоксамида



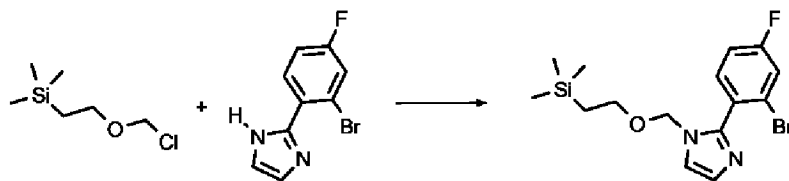
В перемешиваемый раствор этил 5-((3-бром-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)метил)изоксазол-3-карбоксилата (1,10 г, 3,50 ммоль) в MeOH (2 мл) через шприц каплями добавляли раствор NH₃ в MeOH (8 мл, 7 н.) при к. т. После перемешивания при к. т. в течение 3 ч в герметично закрытой пробирке реакционную смесь выпаривали с получением неочищенного 5-((3-бром-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)метил)изоксазол-3-карбоксамида (920 мг, 92 % выход) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС (ИЭР) m/z : 285 [M+H]⁺.

Синтез 3-бром-4-((1-(циклопропилметил)-1Н-пиразол-4-ил)метил)-1-(дифторметил)-1Н-пиразола



Раствор 3-бром-1-(дифторметил)-1Н-пиразол-4-ил(1-(циклопропилметил)-1Н-пиразол-4-ил)метанола (340 мг, 0,979 ммоль) в ТФУ (2,0 мл) и ТЭС (1,0 мл) перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали. Остаток разводили EtOAc (15 мл), промывали насыщ. NaHCO₃ (20 мл) и соевым раствором (15 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали до сухости. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ:EtOAc = 3:1) с получением 3-бром-4-((1-(циклопропилметил)-1Н-пиразол-4-ил)метил)-1-(дифторметил)-1Н-пиразола (300 мг, выход: 93 %) в виде желтого масла. ЖХ/МС (ИЭР) m/z : 331 [M+H]⁺.

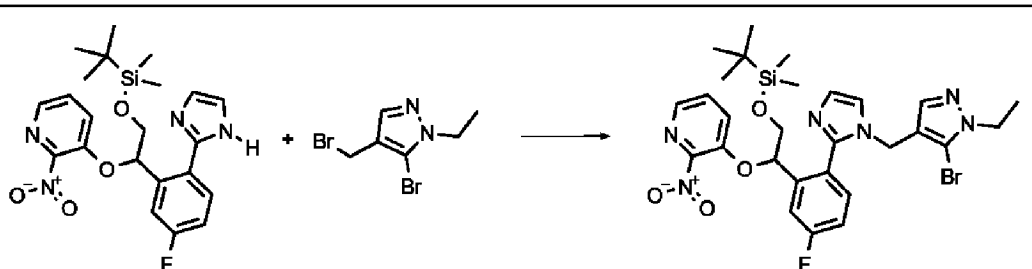
Синтез 2-(2-бром-4-фторфенил)-1-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-1Н-имидазола



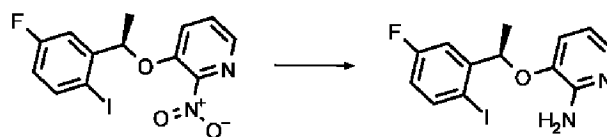
В раствор 2-(2-бром-4-фторфенил)-1Н-имидазола (65,0 г, 270 ммоль) в ДМФ (300 мл)

частями добавляли NaN (12,94 г, 323,6 ммоль, 60 % в минеральном масле) при 0 °С в течение 0,5 ч. После добавления смесь перемешивали при 0 °С еще в течение 30 мин, а затем нагревали до к. т. с перемешиванием в течение 1 ч. После охлаждения до 0 °С каплями добавляли [2-(хлорметокси)этил]триметилсилан (50,21 мл, 283,1 ммоль), а полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 3 ч. Реакционную смесь гасили насыщ. водн. NH₄Cl (200 мл) при 0 °С, а затем экстрагировали ЭА (2 x 300 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (30 % EtOAc в ПЭ) с получением 2-(2-бром-4-фторфенил)-1-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-1H-имидазола (64 г, 64 % выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХ/МС ИЭР (m/z): 371 [M+H]⁺.

Следующие промежуточные соединения синтезировали, используя аналогичный экспериментальный протокол:

3-(1-(2-(1-((5-бром-1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил)-1H-имидазол-2-ил)-5-фторфенил)-2-(трет-бутилдиметилсилилокси)этокси)-2-нитропиридин	
	m/z (ИЭР): 645 [M+H]

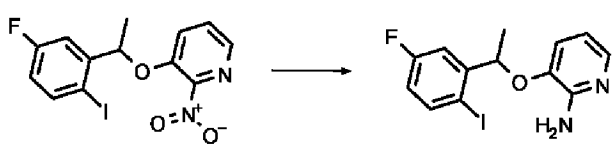
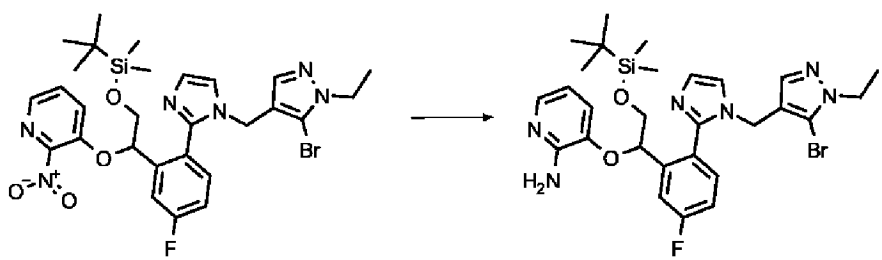
Синтез 3-[(1R)-1-(5-фтор-2-йодфенил)этокси]пиридин-2-амин



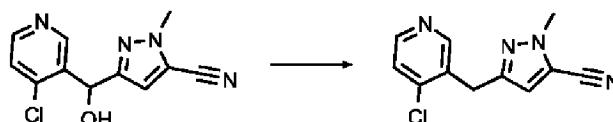
Смесь (R)-3-(1-(5-фтор-2-йодфенил)этокси)-2-нитропиридина (15,5 г, 40,0 ммоль), порошка железа (22,4 г, 400 ммоль) и NH₄Cl (21,6 г, 400 ммоль) в соразтворителе EtOH (550 мл) и H₂O (110 мл) перемешивали при 80 °С в течение 1 ч. После охлаждения до к. т. смесь фильтровали, фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток разводили ДХМ (500 мл), затем промывали водой и солевым 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-амин 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]
3-[1-(2-{1-[(5-бром-1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил]-1H-имидазол-2-ил}-5-фторфенил)-2-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]этокси]пиридин-2-амин	
	m/z (ИЭР): 615 [M+H]

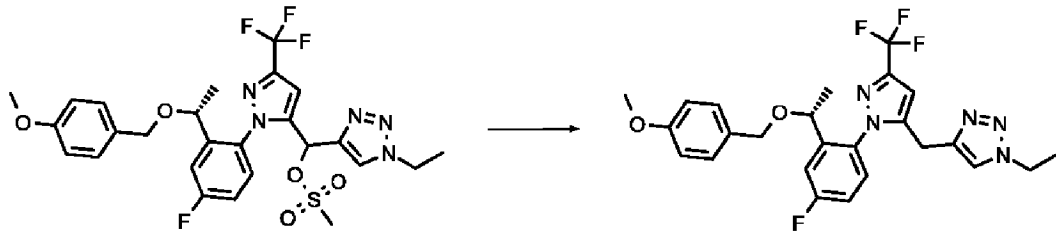
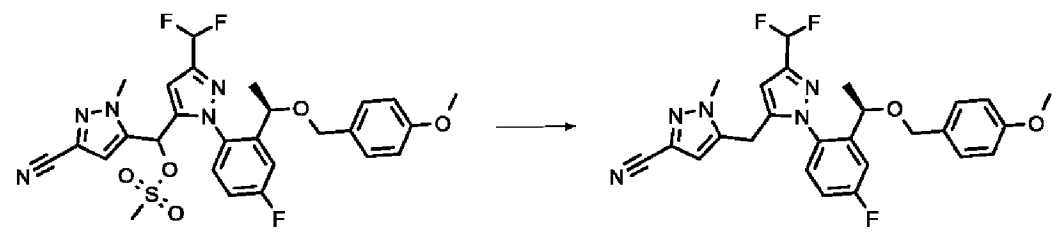
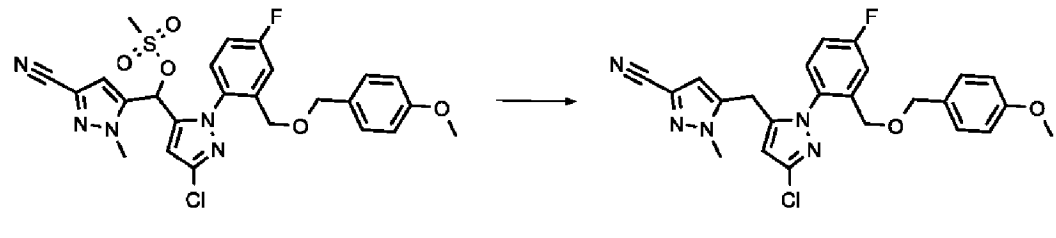
Синтез 3-((4-хлорпиридин-3-ил)метил)-1-метил-1H-пиразол-5-карбонитрила



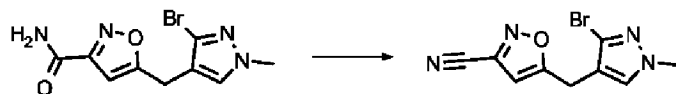
Смесь 3-((4-хлорпиридин-3-ил)(гидроксиметил)-1-метил-1H-пиразол-5-карбонитрила (500 мг, 2,01 ммоль) и Pd/C (50 мг, 40 %) в MeOH (8 мл) перемешивали при 25 °С в атмосфере H₂ в течение 30 мин. Затем смесь фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали в вакууме, а остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ:ЭА = 1:2, об./об.) с получением целевого продукта в виде желтого масла (100 мг, выход: 21 %). ЖХ/МС ИЭР (m/z): 233 [M+H]⁺.

Следующие промежуточные соединения синтезировали, используя аналогичный экспериментальный протокол:

1-этил-4-[(1-{4-фтор-2-[(1R)-1-[(4-метоксифенил)метокси]этил]фенил}-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-ил)метил]-1H-1,2,3-триазол

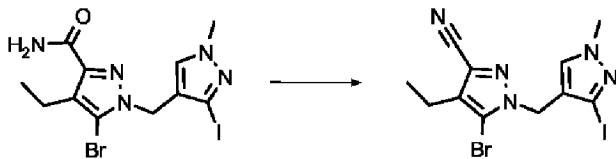
	m/z (ИЭР): 504 [M+H]
(R)-5-((3-(дифторметил)-1-(4-фтор-2-(1-((4-метоксибензил)окси)этил)фенил)-1H-пиразол-5-ил)метил)-1-метил-1H-пиразол-3-карбонитрил	
	m/z (ИЭР): 496 [M+H]
5-((3-хлор-1-(4-фтор-2-(((4-метоксибензил)окси)метил)фенил)-1H-пиразол-5-ил)метил)-1-метил-1H-пиразол-3-карбонитрил	
	m/z (ИЭР): 466 [M+H]

Синтез 5-((3-бром-1-метил-1H-пиразол-4-ил)метил)изоксазол-3-карбонитрила

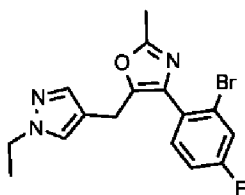


Раствор 5-((3-бром-1-метил-1H-пиразол-4-ил)метил)изоксазол-3-карбоксамида (920 мг, 3,23 ммоль) в POCl_3 (10 мл) перемешивали при 110 °C в течение 3 ч, затем концентрировали. Остаток разделяли между EtOAc (15 мл) и насыщ. NaHCO_3 (30 мл), органический слой промывали солевым раствором (30 мл), сушили (MgSO_4) и выпаривали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с элюированием (ПЭ:ЭА=1:1) с получением 5-((3-бром-1-метил-1H-пиразол-4-ил)метил)изоксазол-3-карбонитрила (750 мг, 87 % выход) в виде бесцветного масла. ЖХ/МС (ИЭР) (m/z): 267 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Следующие промежуточные соединения синтезировали, используя аналогичный экспериментальный протокол:

5-бром-4-этил-1-((3-йод-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)метил)-1Н-пиразол-3-карбонитрил	
	m/z (ИЭР): 420 [M+H]

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



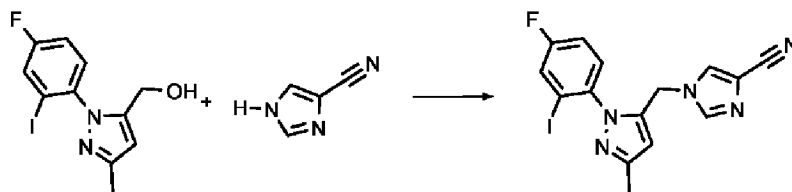
В раствор 1-(2-бром-4-фторфенил)-3-(1-этил-1Н-пиразол-4-ил)пропан-1-она (1,00 г, 3,09 ммоль) в CH_3Cl (20 мл) каплями добавляли бромистоводородную кислоту (0,4 мл, 33 % в уксусной кислоте) при 0 °С с последующим добавлением Br_2 (494 мг, 3,09 ммоль) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при 25 °С в течение 1,5 ч. Реакционную смесь гасили насыщ. водн. NH_4Cl , а затем разделяли между EtOAc и водой. Органический слой отделяли, промывали солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (ПЭ/ЭА = 3/1) с получением 2-бром-1-(2-бром-4-фторфенил)-3-(1-этил-1Н-пиразол-4-ил)пропан-1-она (1,1 г, выход: 88 %) в виде желтого масла. ЖХ/МС (ЭР+): $m/z = 403 [\text{M}+\text{H}]^+$.

В раствор 2-бром-1-(2-бром-4-фторфенил)-3-(1-этил-1Н-пиразол-4-ил)пропан-1-она (1,10 г, 2,72 ммоль) в MeOH (20 мл) добавляли ацетат натрия (450 мг, 5,44 ммоль) при 25 °С и перемешивали смесь при 70 °С в течение 3 ч. Реакционную смесь гасили добавлением воды (5 мл). Затем смесь экстрагировали ЭА (3 × 10 мл), промывали насыщ. NH_4Cl (5 мл) и солевым раствором (5 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением неочищенного 1-(2-бром-4-фторфенил)-3-(1-этил-1Н-пиразол-4-ил)-1-оксопропан-2-ил ацетата (1,0 г, чистота: прибл. 50 %) в виде желтой смолы.

В раствор неочищенного 1-(2-бром-4-фторфенил)-3-(1-этил-1Н-пиразол-4-ил)-1-оксопропан-2-ил ацетата (1,0 г, 1,3 ммоль, чистота: прибл. 50 %) в уксусной кислоте (5,0 мл) добавляли ацетат аммония (840 мг, 10,9 ммоль) при 25 °С и перемешивали смесь при 120 °С в течение 3 ч. Реакционную смесь гасили добавлением воды (5 мл). Затем смесь экстрагировали ЭА (3 × 10 мл), промывали насыщ. NH_4Cl (5 мл) и солевым раствором (5 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Остаток очищали

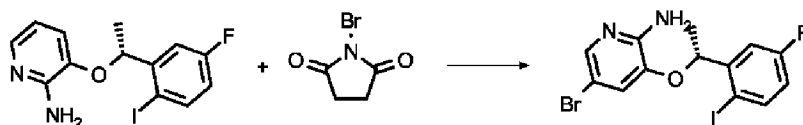
посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (ЭА в ПЭ = 0→50 %) с получением 4-(2-бром-4-фторфенил)-5-[(1-этил-1Н-пиразол-4-ил)метил]-2-метил-1,3-оксазола (380 мг, выход: 38 %) в виде желтой смолы. ЖХ/МС (ЭР+): $m/z = 364 [M+H]^+$.

Синтез 1-{[1-(4-фтор-2-йодфенил)-3-метил-1Н-пиразол-5-ил]метил}-1Н-имидазол-4-карбонитрила



В раствор [1-(4-фтор-2-йодфенил)-3-метил-1Н-пиразол-5-ил]метанола (600 мг, 1,81 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляли SOCl_2 (0,260 мл, 3,61 ммоль), а затем смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 ч. Смесь концентрировали до сухости. В остаток добавляли ДМФ (10 мл), K_2CO_3 (749 мг, 5,42 ммоль) и 1Н-имидазол-4-карбонитрил (336 мг, 3,61 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили ледяной водой, а затем разводили EtOAc. Органический слой отделяли, промывали насыщ. водн. раствором NH_4Cl и солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали до сухости. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (силикагель, 0→50 % EtOAc в ПЭ) с получением 1-{[1-(4-фтор-2-йодфенил)-3-метил-1Н-пиразол-5-ил]метил}-1Н-имидазол-4-карбонитрила (720 мг, 98 %) в виде желтого твердого вещества. ЖХ/МС (ИЭР) m/z : 408 $[M+H]^+$.

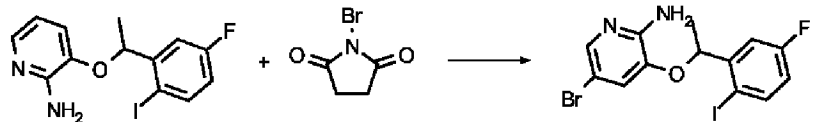
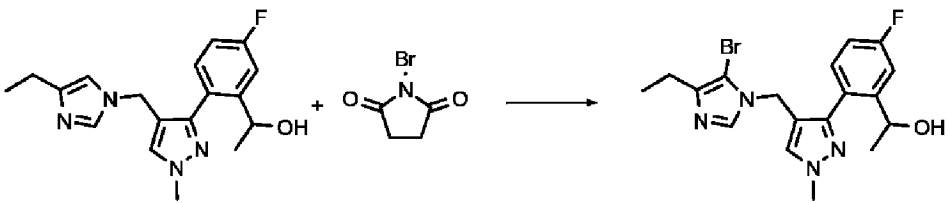
Синтез 5-бром-3-[(1R)-1-(5-фтор-2-йодфенил)этокси]пиридин-2-амина



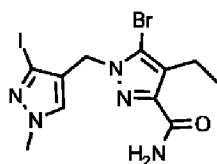
В раствор 3-[(1R)-1-(5-фтор-2-йодфенил)этокси]пиридин-2-амина (21,0 г, 58,6 ммоль) в HOAc (2000 мл) при 0 °С каплями добавляли раствор N-бромсукцинимид (12,52 г, 70,36 ммоль) в HOAc (360 мл) в течение 30 мин. После добавления смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Реакционную смесь напрямую концентрировали в вакууме, а остаток очищали посредством флэш-хроматографии (0→20 % EtOAc в ПЭ) с получением 5-бром-3-[(1R)-1-(5-фтор-2-йодфенил)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:

5-бром-3-(1-(5-фтор-2-йодфенил)этокси)пиридин-2-амин	
	m/z (ИЭР): 437 [M+H]
1-(2-[4-[(5-бром-4-этилимидазол-1-ил)метил]-1-метилпиразол-3-ил]-5-фторфенил)этанол	
	m/z (ИЭР): 407 [M+H]

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



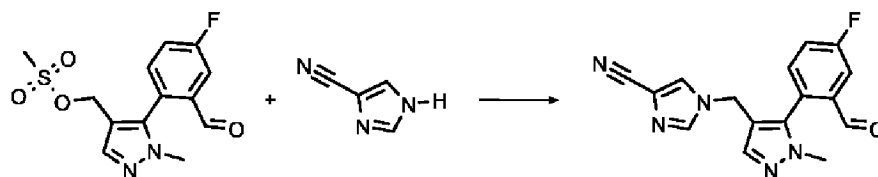
В перемешиваемый раствор изоамилнитрита (1,13 г, 9,67 ммоль) и CuBr_2 (1,73 г, 7,74 ммоль) в MeCN (28 мл) добавляли раствор этил 5-амино-4-этил-1-((3-йод-1-метил-1H-пиразол-4-ил)метил)-1H-пиразол-3-карбоксилата (2,60 г, 6,45 ммоль) в АЦН (2 мл) при 0 °С в атмосфере N_2 . После перемешивания при к. т. в течение 12 ч реакционную смесь разделяли между EtOAc (30 мл) и водой (30 мл), органическую фазу сушили над Na_2SO_4 , затем концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с элюированием ПЭ/EtOAc (5:1→3:1) с получением этил 5-бром-4-этил-1-((3-йод-1-метил-1H-пиразол-4-ил)метил)-1H-пиразол-3-карбоксилата (2,10 г, выход: 70 %) в виде желтого масла. ЖХ/МС (ИЭР) (m/z): 467 [M+H]⁺.

В раствор этил 5-бром-4-этил-1-((3-йод-1-метил-1H-пиразол-4-ил)метил)-1H-пиразол-3-карбоксилата (2,10 г, 4,50 ммоль) в MeOH (10 мл), ТГФ (10 мл) и воде (10 мл) добавляли моногидрат гидроксида лития (566 мг, 13,5 ммоль) и перемешивали смесь при 40 °С в течение 2 ч. Смесь концентрировали, разводили водой (20 мл) и промывали EtOAc (15 мл). Водн. слой подкисляли с помощью 1 н. водн. HCl до pH 3, полученное твердое вещество фильтровали и сушили при пониженном давлении с получением 5-бром-4-этил-1-((3-йод-

1-метил-1Н-пиразол-4-ил)метил)-1Н-пиразол-3-карбоновой кислоты (1,60 г, выход: 81 %) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС (ИЭР) (m/z): 439 $[M+H]^+$.

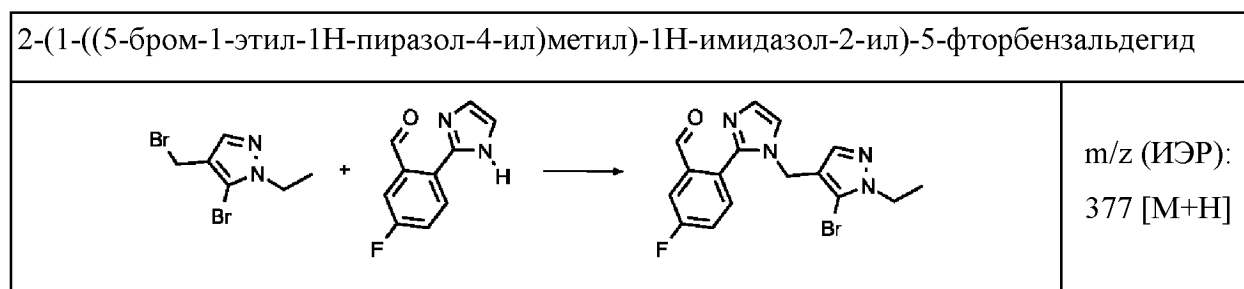
В смесь соединения 5-бром-4-этил-1-((3-йод-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)метил)-1Н-пиразол-3-карбоновой кислоты (1,98 г, 4,50 ммоль) и NH_4Cl (2,41 г, 45,0 ммоль) в ДМФ (20 мл) добавляли ТЭА (1,37 г, 13,5 ммоль) и НАТУ (2,05 г, 5,40 ммоль) при 0 °С. Смесь перемешивали при к. т. в течение 12 ч, разводили EtOAc (30 мл) и промывали водой (30 мл) и соевым раствором (15 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением соединения 5-бром-4-этил-1-((3-йод-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)метил)-1Н-пиразол-3-карбоксамид (1,50 г, выход: 76 %) в виде желтого масла. ЖХ/МС (ИЭР) (m/z): 438 $[M+H]^+$.

Синтез 1-((5-(4-фтор-2-формилфенил)-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)метил)-1Н-имидазол-4-карбонитрила

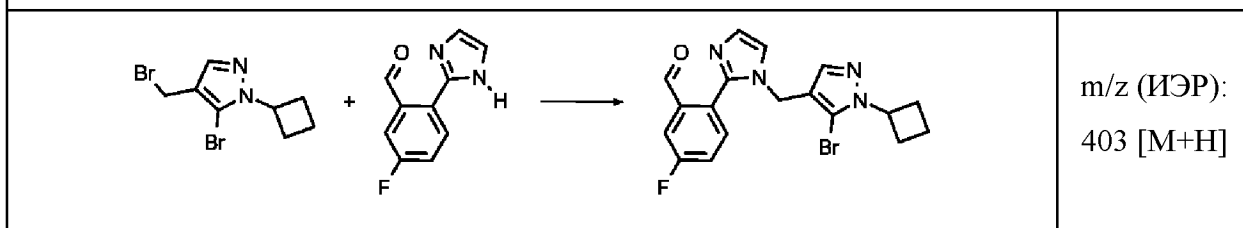


В раствор (5-(4-фтор-2-формилфенил)-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)метил метансульфоната (50 мг, 0,16 ммоль) в ДМФ (3 мл) добавляли 1Н-имидазол-4-карбонитрил (18 мг, 0,19 ммоль) и Cs_2CO_3 (104 мг, 0,320 ммоль). После перемешивания при 80 °С в течение 2 ч реакционную смесь гасили водой и дважды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (силикагель, EtOAc/ПЭ = 1/1) с получением 1-((5-(4-фтор-2-формилфенил)-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)метил)-1Н-имидазол-4-карбонитрила (12 мг, 24 % выход) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС ИЭР (m/z): 310 $[M+H]^+$.

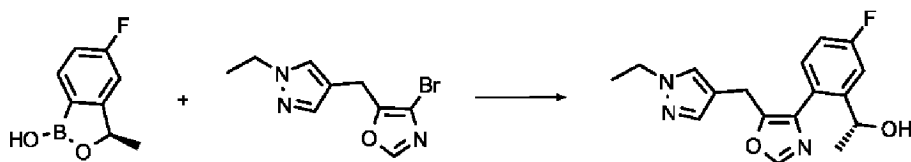
Следующие промежуточные соединения синтезировали, используя аналогичный экспериментальный протокол:



2-(1-((5-бром-1-циклобутил-1H-пиразол-4-ил)метил)-1H-имидазол-2-ил)-5-фторбензальдегид



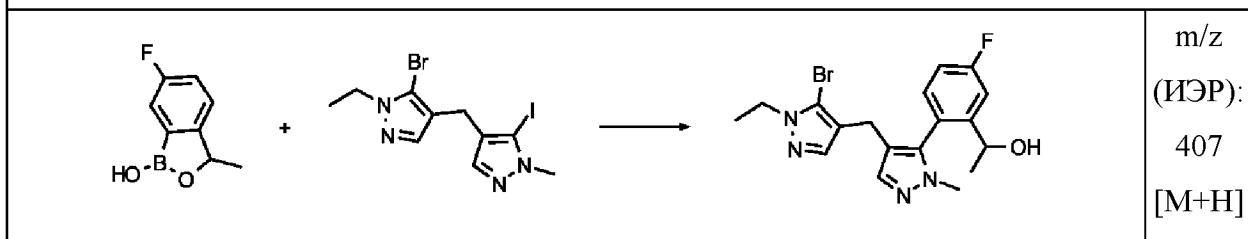
Синтез (R)-1-(2-(5-((1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил)оксазол-4-ил)-5-фторфенил)этан-1-ола



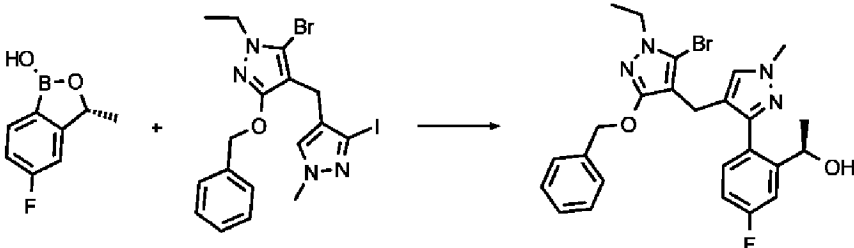
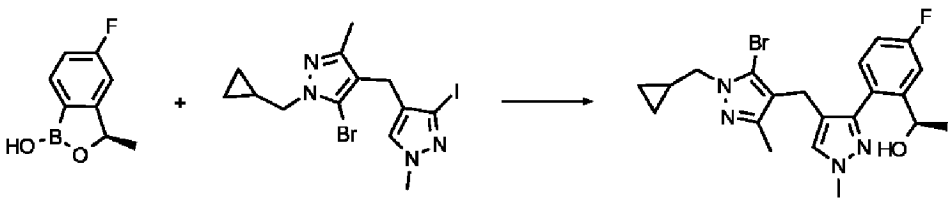
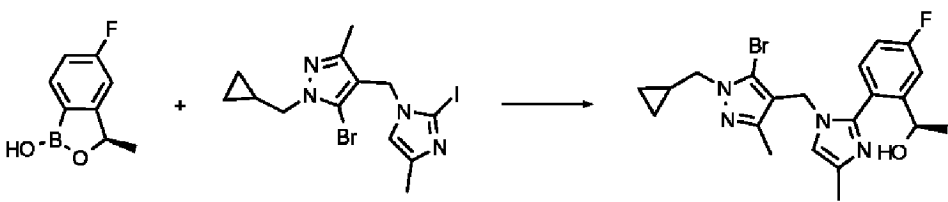
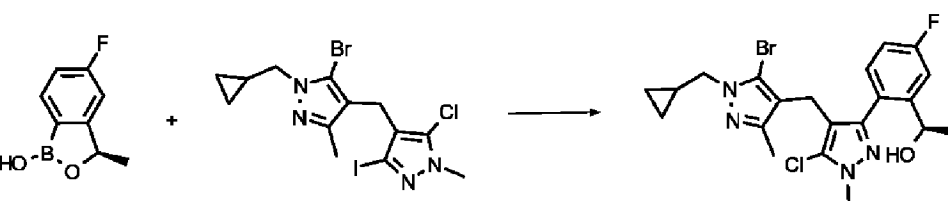
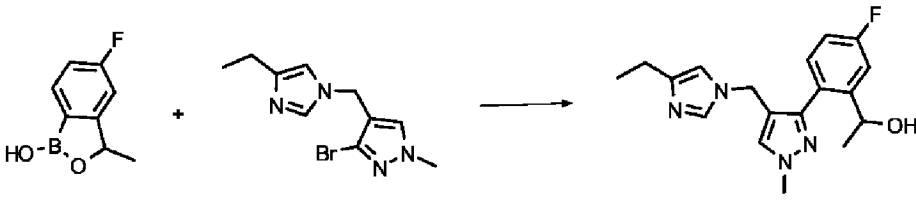
Смесь 4-бром-5-((1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил)оксазола (530 мг, 2,07 ммоль), (R)-5-фтор-3-метилбензо[c][1,2]оксаборол-1(3H)-ола (412 мг, 2,48 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (151 мг, 0,21 ммоль) и Na₂CO₃ (877 мг, 8,28 ммоль) в 1,4-диоксане (25 мл) и воде (8 мл) три раза дегазировали N₂, затем перемешивали при 100 °С в течение ночи. После ночи реакционную смесь охлаждали до к. т., фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (0→50 % ЭА в ПЭ) с получением (R)-1-(2-(5-((1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил)оксазол-4-ил)-5-фторфенил)этан-1-ола (247 мг, 38 % выход) в виде красно-коричневой смолы. ЖХ/МС ИЭР (m/z): 316 [M+H]⁺.

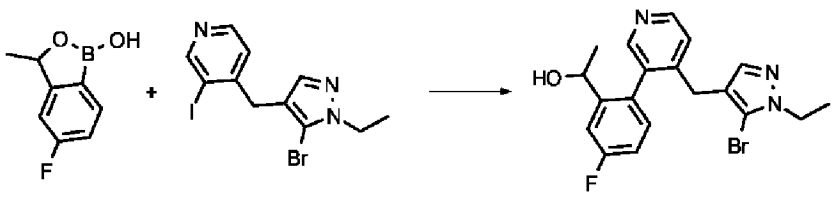
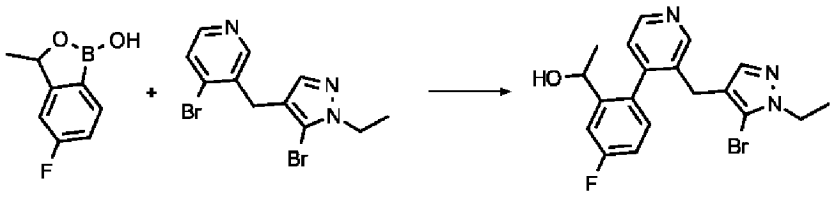
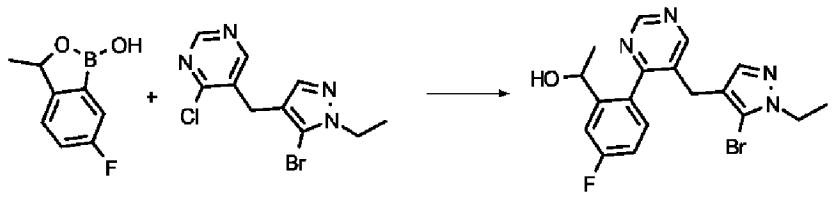
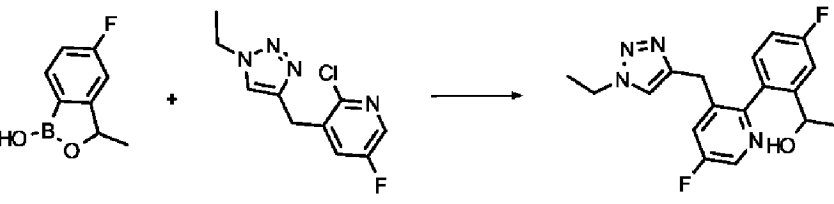
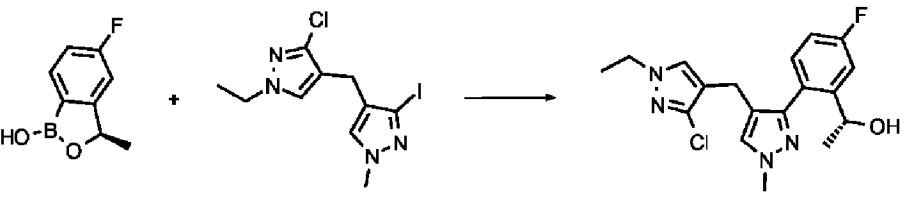
Следующие промежуточные соединения синтезировали, используя аналогичный экспериментальный протокол:

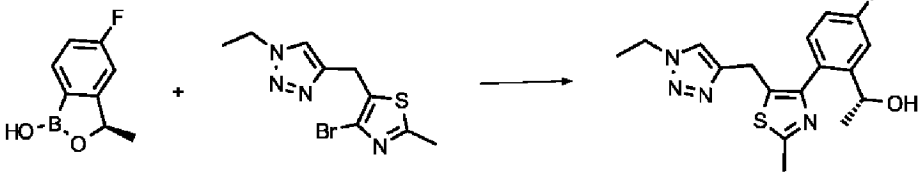
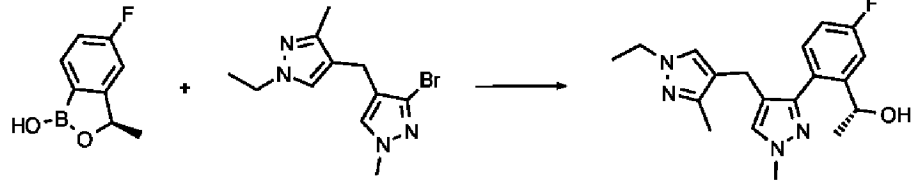
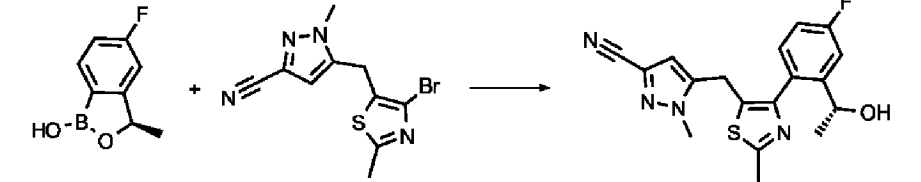
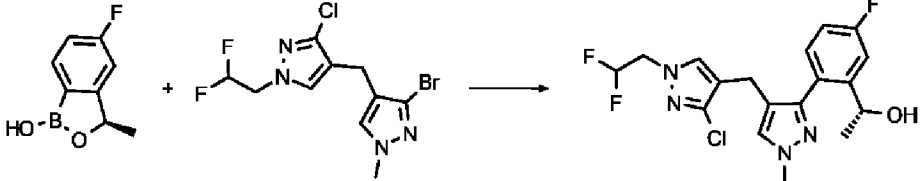
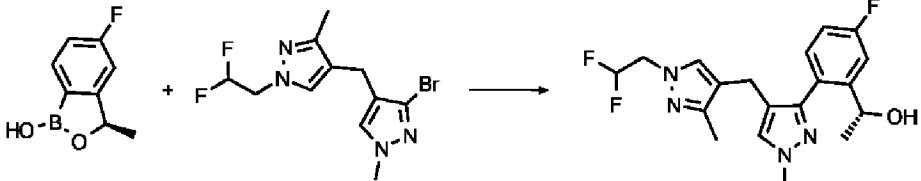
1-(2-(4-((5-бром-1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил)-1-метил-1H-пиразол-5-ил)-5-фторфенил)этан-1-ол



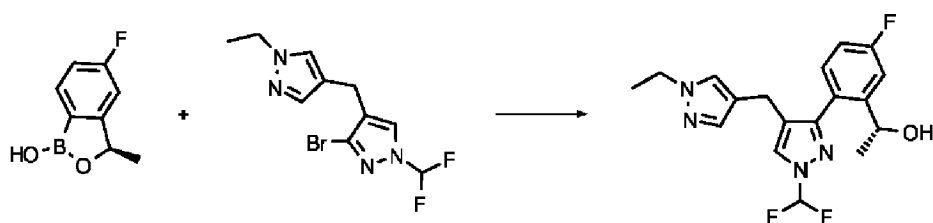
(R)-1-(2-(4-((3-(бензилокси)-5-бром-1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил)-1-метил-1H-пиразол-3-ил)-5-фторфенил)этан-1-ол

	m/z (ИЭР): 513 [M+H]
(1R)-1-[2-(4-{[5-бром-1-(циклопропилметил)-3-метил-1H-пиразол-4-ил]метил}-1-метил-1H-пиразол-3-ил)-5-фторфенил]этан-1-ол	
	m/z (ИЭР): 447 [M+H]
(1R)-1-[2-(1-{[5-бром-1-(циклопропилметил)-3-метил-1H-пиразол-4-ил]метил}-4-метил-1H-имидазол-2-ил)-5-фторфенил]этан-1-ол	
	m/z (ИЭР): 447 [M+H]
(R)-1-(2-(4-((5-бром-1-(циклопропилметил)-3-метил-1H-пиразол-4-ил)метил)-5-хлор-1-метил-1H-пиразол-3-ил)-5-фторфенил)этан-1-ол	
	m/z (ИЭР): 481 [M+H]
1-(2-[4-[(4-этилимидазол-1-ил)метил]-1-метилпиразол-3-ил]-5-фторфенил)этанол	
	m/z (ИЭР): 329 [M+H]

1-(2-(4-((5-бром-1-этил-1Н-пиразол-4-ил)метил)пиридин-3-ил)-5-фторфенил)этан-1-ол		
		m/z (ИЭР): 404 [M+H]
1-(2-(3-((5-бром-1-этил-1Н-пиразол-4-ил)метил)пиридин-4-ил)-5-фторфенил)этанол		
		m/z (ИЭР): 404 [M+H]
1-(2-(5-((5-бром-1-этил-1Н-пиразол-4-ил)метил)пиримидин-4-ил)-5-фторфенил)этан-1-ол		
		m/z (ИЭР): 405 [M+H]
1-(2-(3-((1-этил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-5-фторпиридин-2-ил)-5-фторфенил)этанол		
		m/z (ИЭР): 345 [M+H]
(R)-1-(2-(4-((3-хлор-1-этил-1Н-пиразол-4-ил)метил)-1-метил-1Н-пиразол-3-ил)-5-фторфенил)этан-1-ол		
		m/z (ИЭР): 363 [M+H]
(1R)-1-(2-{5-[(1-этил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил]-2-метил-1,3-тиазол-4-ил}-5-фторфенил)этан-1-ол		

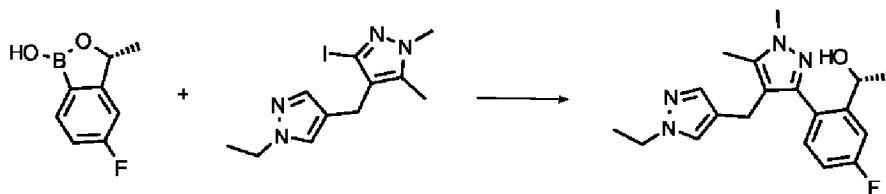
	m/z (ИЭР): 347 [M+H]
(R)-1-(2-(4-((1-этил-3-метил-1H-пиразол-4-ил)метил)-1-метил-1H-пиразол-3-ил)-5-фторфенил)этан-1-ол	
	m/z (ИЭР): 343 [M+H]
(R)-5-((4-(4-фтор-2-(1-гидроксиэтил)фенил)-2-метилтиазол-5-ил)метил)-1-метил-1H-пиразол-3-карбонитрил	
	m/z (ИЭР): 357 [M+H]
(R)-1-(2-(4-((3-хлор-1-(2,2-дифторэтил)-1H-пиразол-4-ил)метил)-1-метил-1H-пиразол-3-ил)-5-фторфенил)этан-1-ол	
	m/z (ИЭР): 399 [M+H]
(1R)-1-[2-(4-{[1-(2,2-дифторэтил)-3-метил-1H-пиразол-4-ил]метил}-1-метил-1H-пиразол-3-ил)-5-фторфенил]этан-1-ол	
	m/z (ИЭР): 379 [M+H]

(1R)-1-{2-[1-(дифторметил)-4-[(1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил]-1H-пиразол-3-ил]-5-фторфенил}этан-1-ол



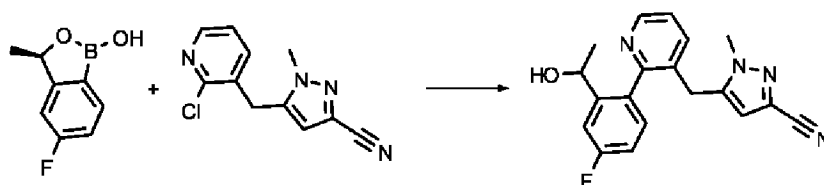
m/z
(ИЭР):
365
[M+H]

(1R)-1-(2-{4-[(1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил]-1,5-диметил-1H-пиразол-3-ил}-5-фторфенил)этан-1-ол



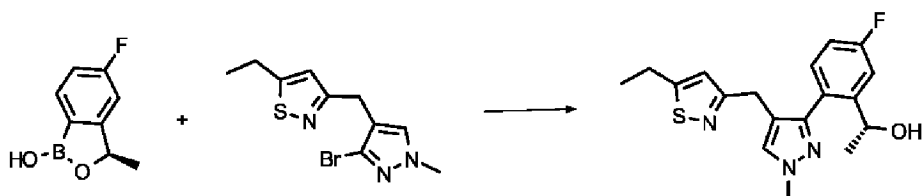
m/z
(ИЭР):
343
[M+H]

5-({2-[4-фтор-2-(1-гидроксиэтил)фенил]пиридин-3-ил}метил)-1-метил-1H-пиразол-3-карбонитрил



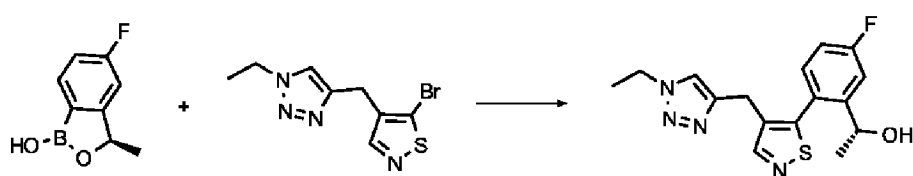
m/z
(ИЭР):
337
[M+H]

(1R)-1-(2-{4-[(5-этил-1,2-тиазол-3-ил)метил]-1-метил-1H-пиразол-3-ил}-5-фторфенил)этан-1-ол

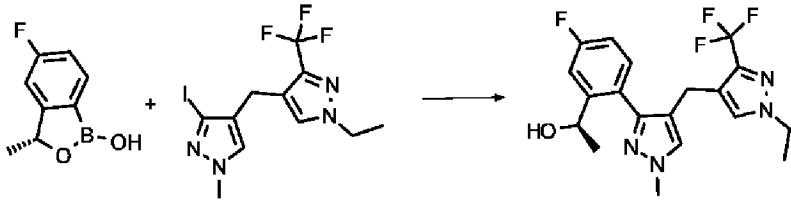
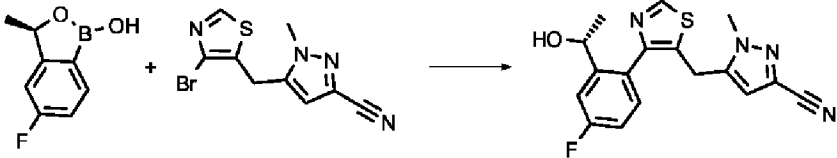
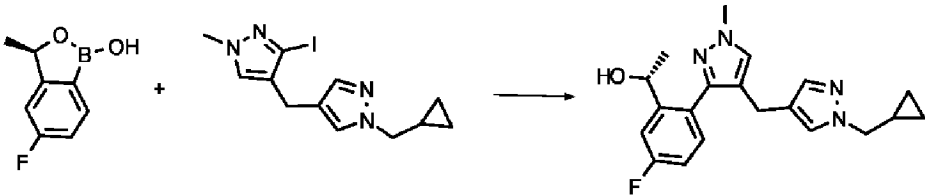
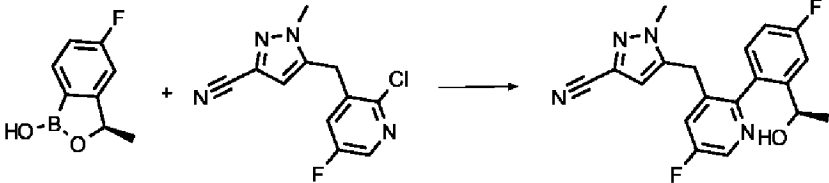


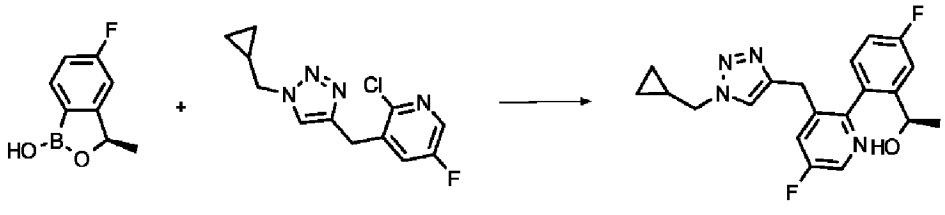
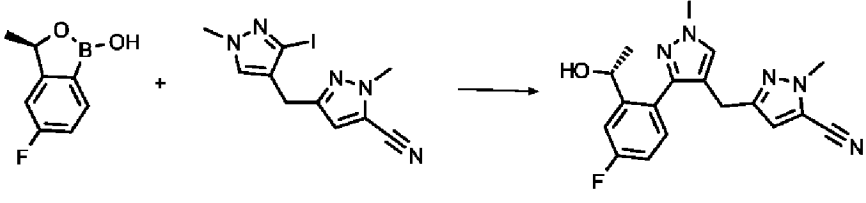
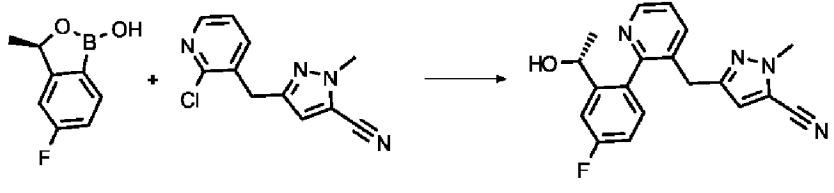
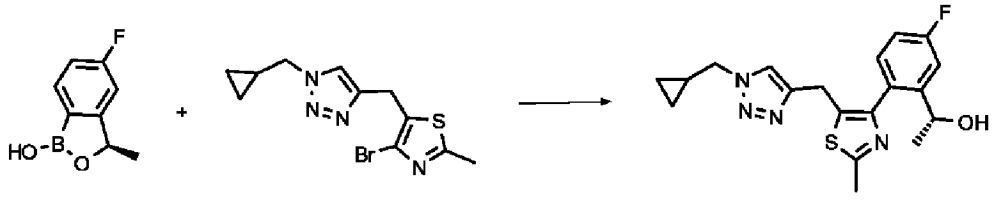
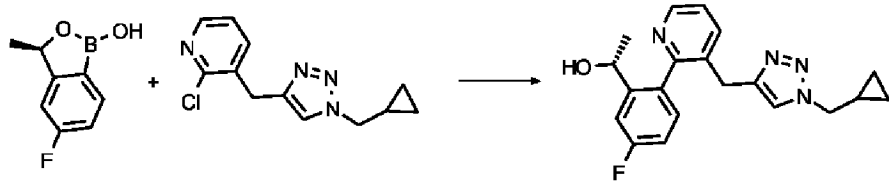
m/z
(ИЭР):
346
[M+H]

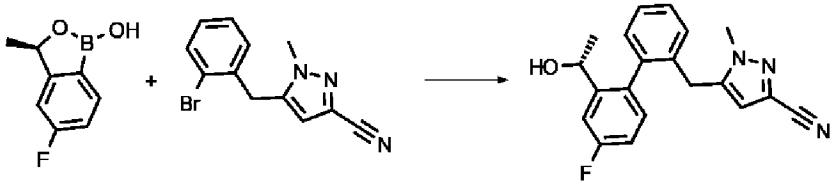
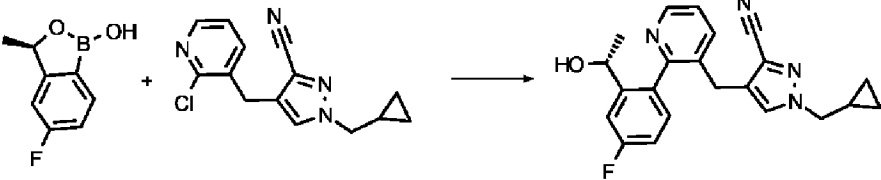
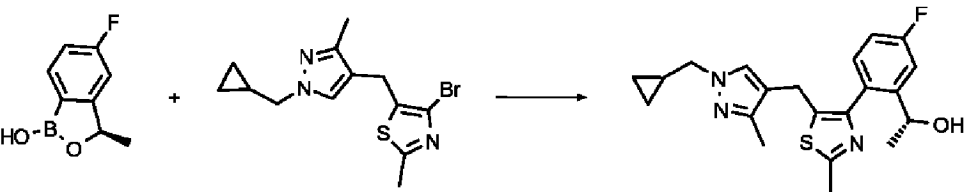
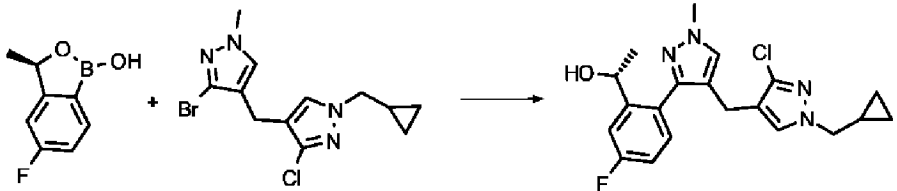
(R)-1-(2-(4-((1-этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)изотиазол-5-ил)-5-фторфенил)этан-1-ол

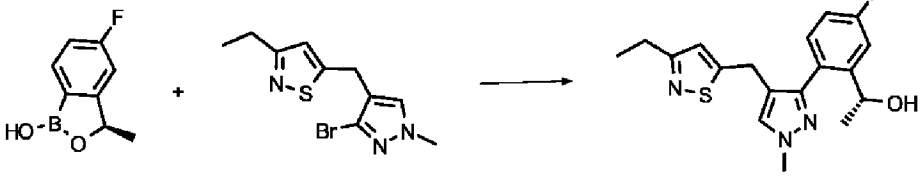
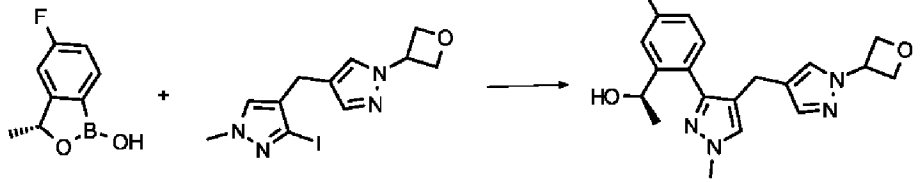
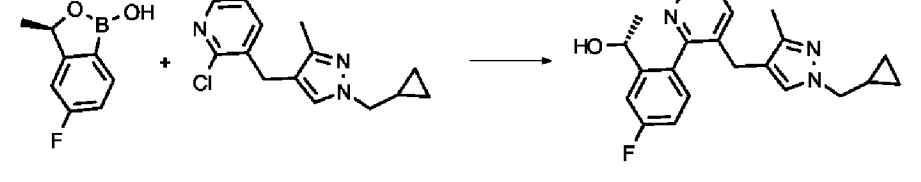
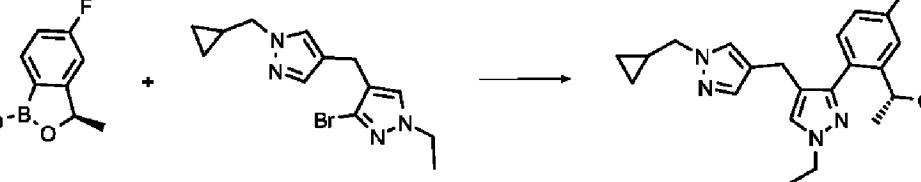
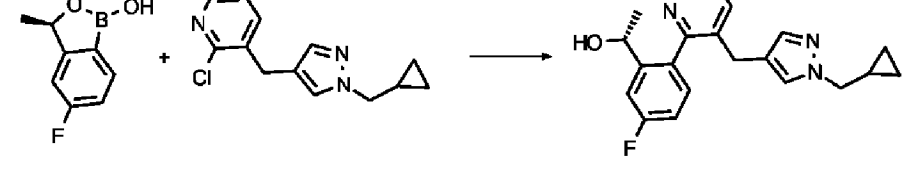


m/z
(ИЭР):
333
[M+H]

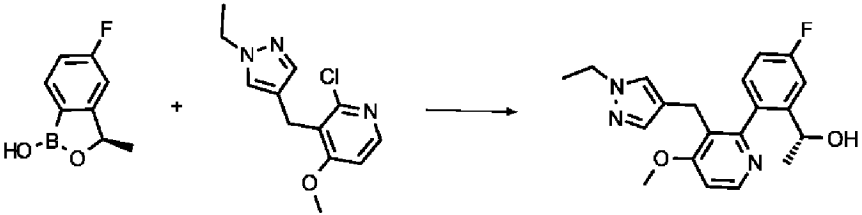
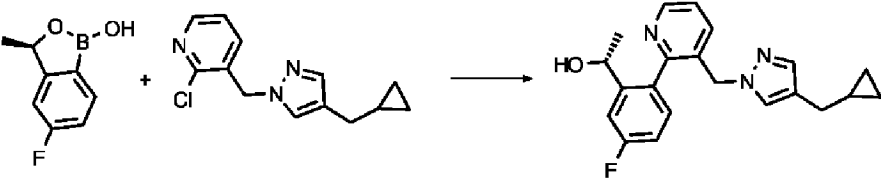
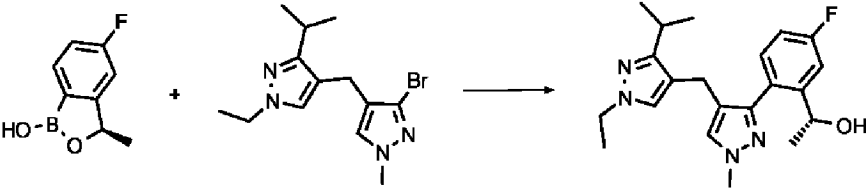
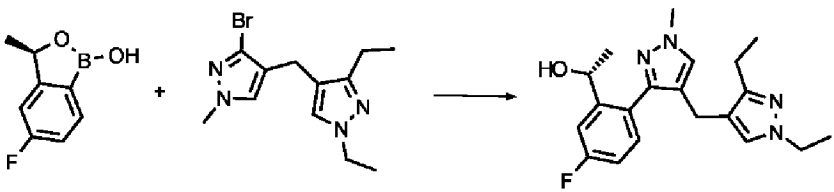
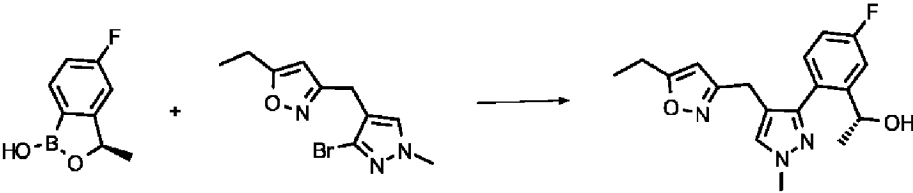
(R)-1-(2-(4-((1-этил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-4-ил)метил)-1-метил-1H-пиразол-3-ил)-5-фторфенил)этан-1-ол	
	m/z (ИЭР): 397 [M+H]
(R)-5-((4-(4-фтор-2-(1-гидроксиэтил)фенил)тиазол-5-ил)метил)-1-метил-1H-пиразол-3-карбонитрил	
	m/z (ИЭР): 343 [M+H]
(R)-1-(2-(4-((1-(циклопропилметил)-1H-пиразол-4-ил)метил)-1-метил-1H-пиразол-3-ил)-5-фторфенил)этан-1-ол	
	m/z (ИЭР): 355 [M+H]
(R)-5-((5-фтор-2-(4-фтор-2-(1-гидроксиэтил)фенил)пиридин-3-ил)метил)-1-метил-1H-пиразол-3-карбонитрил	
	m/z (ИЭР): 355 [M+H]
(1R)-1-[2-(3-{[1-(циклопропилметил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил]метил}-5-фторпиридин-2-ил)-5-фторфенил]этан-1-ол	

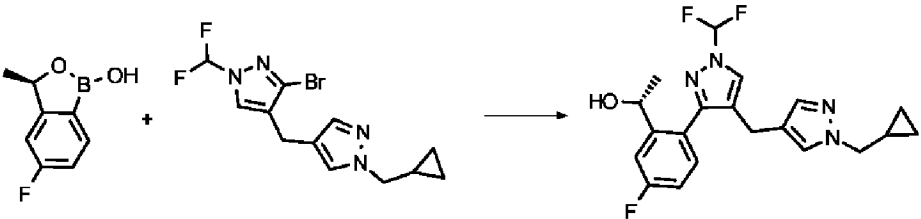
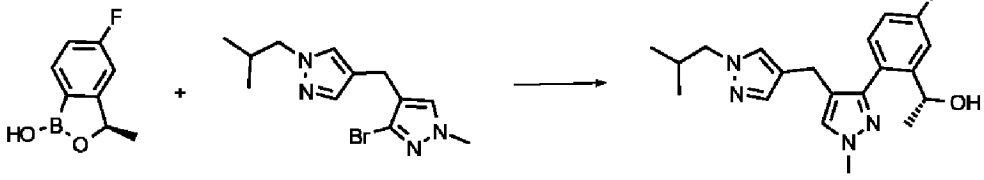
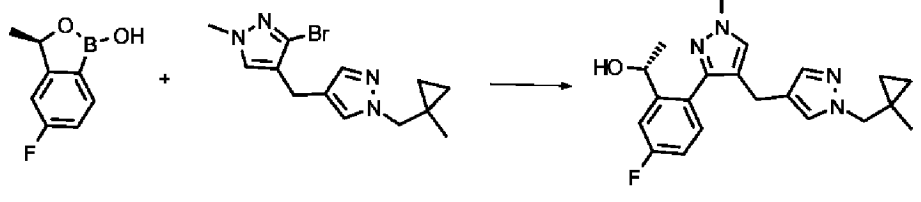
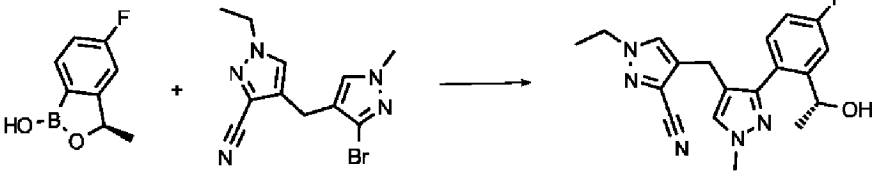
	m/z (ИЭР): 371 [M+H]
(R)-3-((3-(4-фтор-2-(1-гидроксиэтил)фенил)-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)метил)-1-метил-1Н-пиразол-5-карбонитрил	
	m/z (ИЭР): 340 [M+H]
(R)-3-((2-(4-фтор-2-(1-гидроксиэтил)фенил)пиридин-3-ил)метил)-1-метил-1Н-пиразол-5-карбонитрил	
	m/z (ИЭР): 337 [M+H]
(1R)-1-[2-(5-{[1-(циклопропилметил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил]метил}-2-метил-1,3-тиазол-4-ил)-5-фторфенил]этан-1-ол	
	m/z (ИЭР): 373 [M+H]
(R)-1-(2-(3-((1-(циклопропилметил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиридин-2-ил)-5-фторфенил)этан-1-ол	
	m/z (ИЭР): 353 [M+H]

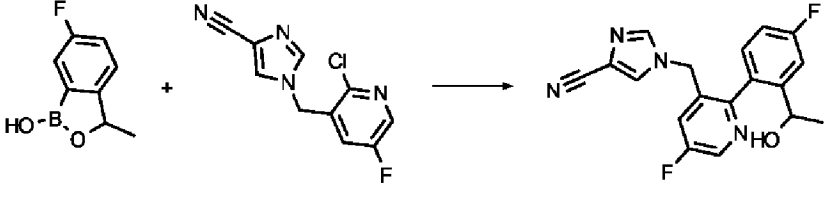
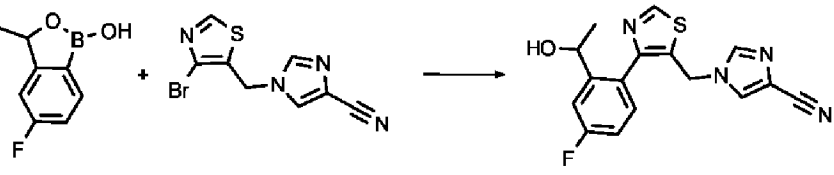
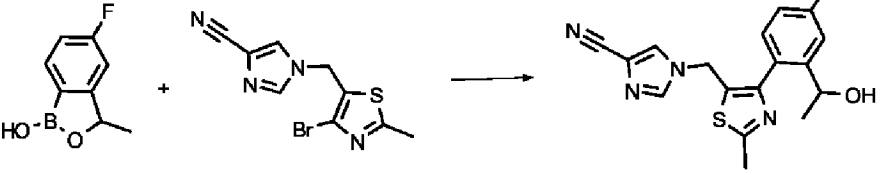
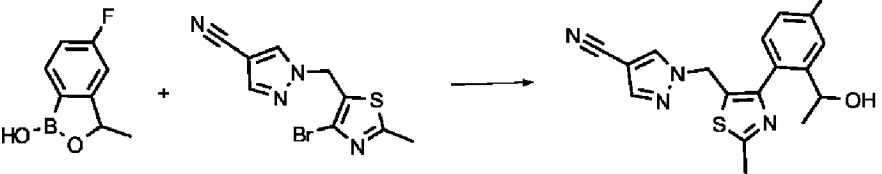
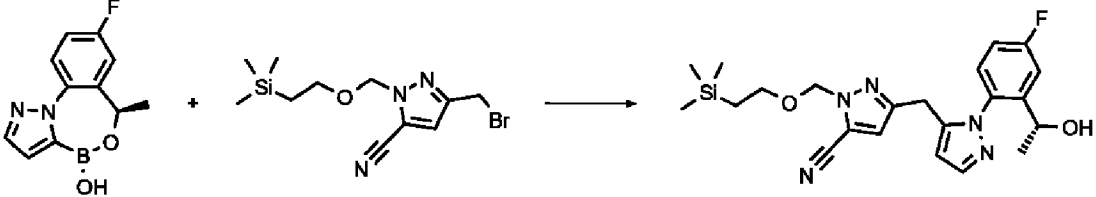
(R)-5-((4'-фтор-2'-(1-гидроксиэтил)-[1,1'-бифенил]-2-ил)метил)-1-метил-1H-пиразол-3-карбонитрил	
	m/z (ИЭР): 336 [M+H]
(R)-1-(циклопропилметил)-4-((2-(4-фтор-2-(1-гидроксиэтил)фенил)пиридин-3-ил)метил)-1H-пиразол-3-карбонитрил	
	m/z (ИЭР): 377 [M+H]
(R)-1-(2-(5-((1-(циклопропилметил)-3-метил-1H-пиразол-4-ил)метил)-2-метилтиазол-4-ил)-5-фторфенил)этан-1-ол	
	m/z (ИЭР): 386 [M+H]
(1R)-1-[2-(4-{[3-хлор-1-(циклопропилметил)-1H-пиразол-4-ил]метил}-1-метил-1H-пиразол-3-ил)-5-фторфенил]этан-1-ол	
	m/z (ИЭР): 389 [M+H]
(R)-1-(2-(4-((3-этилизотиазол-5-ил)метил)-1-метил-1H-пиразол-3-ил)-5-фторфенил)этан-1-ол	

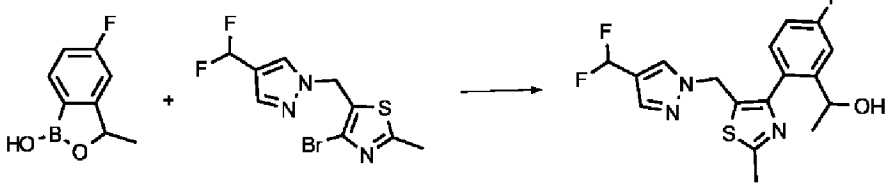
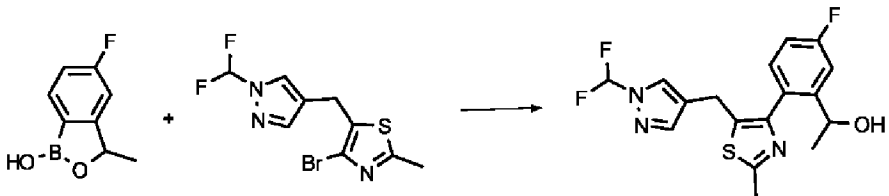
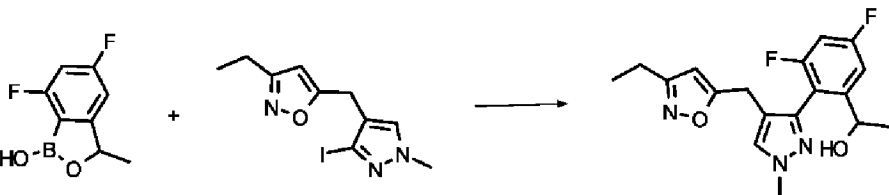
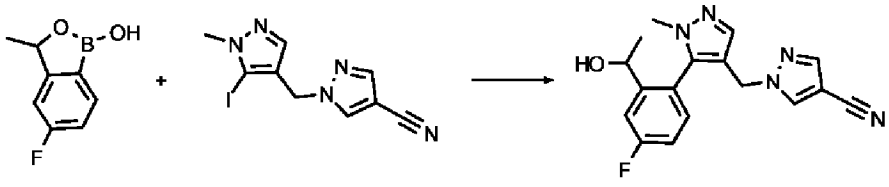
	m/z (ИЭР): 346 [M+H]
(R)-1-(5-фтор-2-(1-метил-4-((1-(оксетан-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)метил)-1H-пиразол-3-ил)фенил)этан-1-ол	
	m/z (ИЭР): 357 [M+H]
(R)-1-(2-(3-((1-(циклопропилметил)-3-метил-1H-пиразол-4-ил)метил)пиридин-2-ил)-5-фторфенил)этан-1-ол	
	m/z (ИЭР): 366 [M+H]
(1R)-1-[2-(4-{[1-(циклопропилметил)-1H-пиразол-4-ил]метил}-1-этил-1H-пиразол-3-ил)-5-фторфенил]этан-1-ол	
	m/z (ИЭР): 369 [M+H]
(R)-1-(2-(3-((1-(циклопропилметил)-1H-пиразол-4-ил)метил)пиридин-2-ил)-5-фторфенил)этан-1-ол	
	m/z (ИЭР): 352 [M+H]

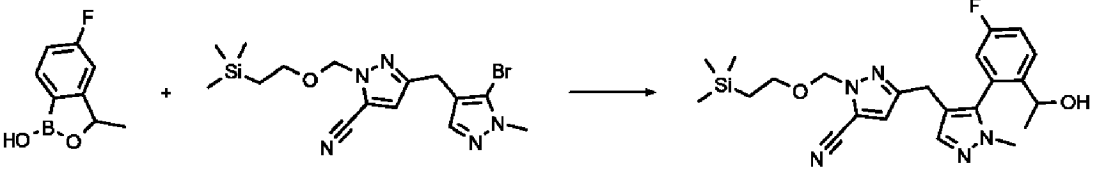
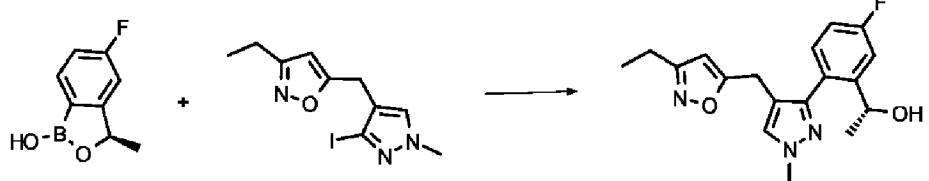
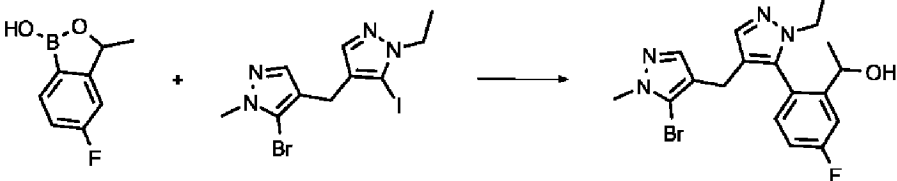
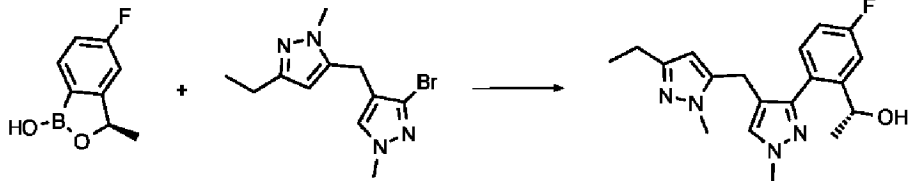
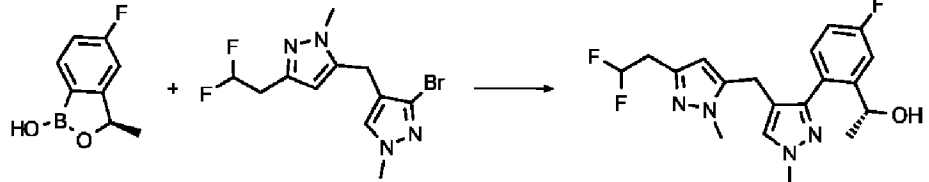
(R)-1-(2-(4-((3-бром-1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил)-1-метил-1H-пиразол-3-ил)-5-фторфенил)этан-1-ол		
	m/z (ИЭР): 407 [M+H]	
(R)-1-(2-(4-((1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил)-5-метокси-1-метил-1H-пиразол-3-ил)-5-фторфенил)этан-1-ол		
	m/z (ИЭР): 359 [M+H]	
(R)-1-(2-(1-(трет-бутил)-4-((1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил)-1H-пиразол-3-ил)-5-фторфенил)этан-1-ол		
	m/z (ИЭР): 371 [M+H]	
(1R)-1-(2-{3-[(1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил]-5-метоксипиридин-2-ил}-5-фторфенил)этан-1-ол		
	m/z (ИЭР): 356 [M+H]	
(R)-1-(2-(3-((1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил)-4-метоксипиридин-2-ил)-5-фторфенил)этан-1-ол		

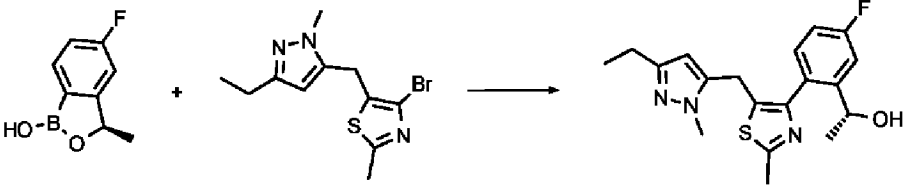
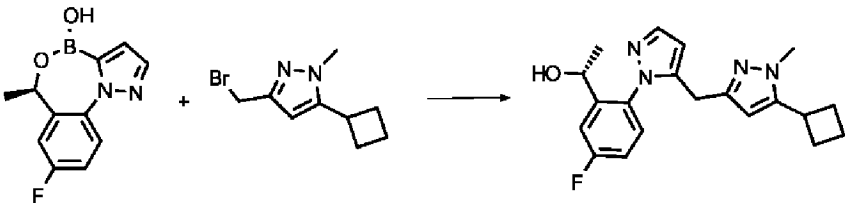
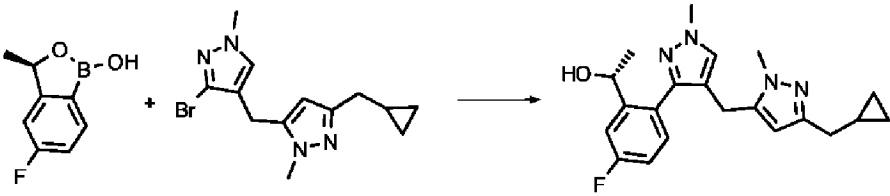
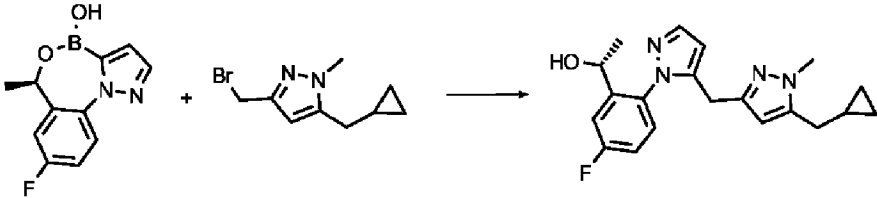
	m/z (ИЭР): 356 [M+H]
(R)-1-(2-(3-((4-(циклопропилметил)-1H-пиразол-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-5-фторфенил)этан-1-ол	
	m/z (ИЭР): 352 [M+H]
(1R)-1-[2-(4-{[1-этил-3-(пропан-2-ил)-1H-пиразол-4-ил]метил}-1-метил-1H-пиразол-3-ил)-5-фторфенил]этан-1-ол	
	m/z (ИЭР): 371 [M+H]
(R)-1-(2-(4-((1,3-диэтил-1H-пиразол-4-ил)метил)-1-метил-1H-пиразол-3-ил)-5-фторфенил)этан-1-ол	
	m/z (ИЭР): 357 [M+H]
(R)-1-(2-(4-((5-этилизоксазол-3-ил)метил)-1-метил-1H-пиразол-3-ил)-5-фторфенил)этан-1-ол	
	m/z (ИЭР): 330 [M+H]

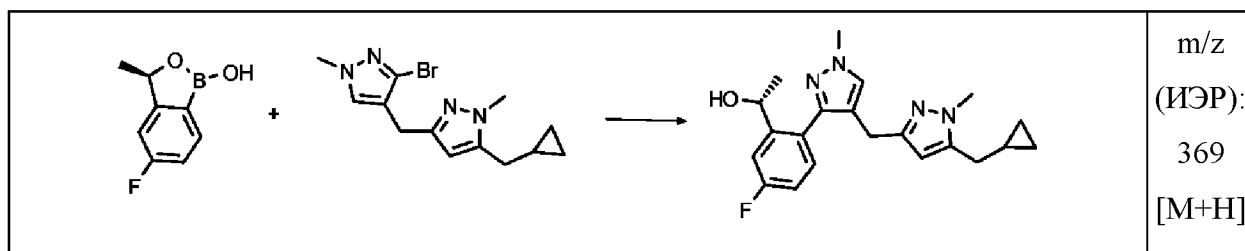
(R)-1-(2-(4-((1-(циклопропилметил)-1H-пиразол-4-ил)метил)-1-(дифторметил)-1H-пиразол-3-ил)-5-фторфенил)этан-1-ол	
	m/z (ИЭР): 391 [M+H]
(R)-1-(5-фтор-2-(4-((1-изобутил-1H-пиразол-4-ил)метил)-1-метил-1H-пиразол-3-ил)фенил)этан-1-ол	
	m/z (ИЭР): 357 [M+H]
(1R)-1-{5-фтор-2-[1-метил-4-({1-[(1-метилциклопропил)метил]-1H-пиразол-4-ил} метил)-1H-пиразол-3-ил]фенил}этан-1-ол	
	m/z (ИЭР): 369 [M+H]
(R)-1-этил-4-((3-(4-фтор-2-(1-гидроксиэтил)фенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил)метил)-1H-пиразол-3-карбонитрил	
	m/z (ИЭР): 354 [M+H]
1-((5-фтор-2-(4-фтор-2-(1-гидроксиэтил)фенил)пиридин-3-ил)метил)-1H-имидазол-4-карбонитрил	

	m/z (ИЭР): 341 [M+H]
1-((4-(4-фтор-2-(1-гидроксиэтил)фенил)тиазол-5-ил)метил)-1H-имидазол-4-карбонитрил	
	m/z (ИЭР): 329 [M+H]
1-((4-(4-фтор-2-(1-гидроксиэтил)фенил)-2-метил-1,3-тиазол-5-ил)метил)-1H-имидазол-4-карбонитрил	
	m/z (ИЭР): 343 [M+H]
1-((4-(4-фтор-2-(1-гидроксиэтил)фенил)-2-метилтиазол-5-ил)метил)-1H-пиразол-4-карбонитрил	
	m/z (ИЭР): 343 [M+H]
(R)-3-((1-(4-фтор-2-(1-гидроксиэтил)фенил)-1H-пиразол-5-ил)метил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-5-карбонитрил	
	m/z (ИЭР): 442 [M+H]

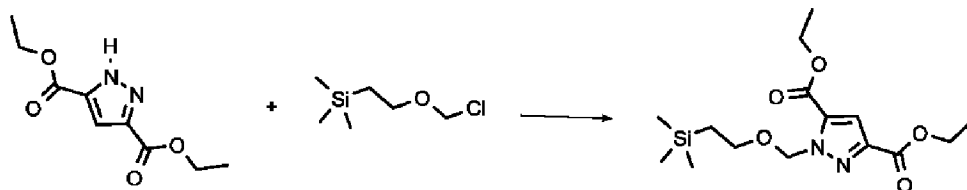
1-(2-(5-((4-(диформетил)-1H-пиразол-1-ил)метил)-2-метилтиазол-4-ил)-5-фторфенил)этан-1-ол	
	m/z (ИЭР): 368 [M+H]
1-[2-(5-{[1-(диформетил)-1H-пиразол-4-ил]метил}-2-метил-1,3-тиазол-4-ил)-5-фторфенил]этан-1-ол	
	m/z (ИЭР): 368 [M+H]
1-(2-(4-((3-этилизоксазол-5-ил)метил)-1-метил-1H-пиразол-3-ил)-3,5-дифторфенил)этан-1-ол	
	m/z (ИЭР): 348 [M+H]
1-((5-(4-фтор-2-(1-гидроксиэтил)фенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил)метил)-1H-пиразол-4-карбонитрил	
	m/z (ИЭР): 326 [M+H]
3-((5-(5-фтор-2-(1-гидроксиэтил)фенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил)метил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-5-карбонитрил	

	m/z (ИЭР): 456 [M+H]
(R)-1-(2-(4-((3-этилизоксазол-5-ил)метил)-1-метил-1Н-пиразол-3-ил)-5-фторфенил)этан-1-ол	
	m/z (ИЭР): 330 [M+H]
1-(2-(4-((5-бром-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)метил)-1-этил-1Н-пиразол-5-ил)-5-фторфенил)этан-1-ол	
	m/z (ИЭР): 407 [M+H]
(R)-1-(2-(4-((3-этил-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)метил)-1-метил-1Н-пиразол-3-ил)-5-фторфенил)этан-1-ол	
	m/z (ИЭР): 343 [M+H]
(R)-1-(2-(4-((3-(2,2-дифторэтил)-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)метил)-1-метил-1Н-пиразол-3-ил)-5-фторфенил)этан-1-ол	
	m/z (ИЭР): 379 [M+H]

(R)-1-(2-(5-((3-этил-1-метил-1H-пиразол-5-ил)метил)-2-метилтиазол-4-ил)-5-фторфенил)этан-1-ол	
	m/z (ИЭР): 360 [M+H]
(R)-1-(2-(5-((5-циклобутил-1-метил-1H-пиразол-3-ил)метил)-1H-пиразол-1-ил)-5-фторфенил)этан-1-ол	
	m/z (ИЭР): 355 [M+H]
(R)-1-(2-(4-((3-(циклопропилметил)-1-метил-1H-пиразол-5-ил)метил)-1-метил-1H-пиразол-3-ил)-5-фторфенил)этан-1-ол	
	m/z (ИЭР): 369 [M+H]
(R)-1-(2-(5-((5-(циклопропилметил)-1-метил-1H-пиразол-3-ил)метил)-1H-пиразол-1-ил)-5-фторфенил)этан-1-ол	
	m/z (ИЭР): 355 [M+H]
(R)-1-(2-(4-((5-(циклопропилметил)-1-метил-1H-пиразол-3-ил)метил)-1-метил-1H-пиразол-3-ил)-5-фторфенил)этан-1-ол	

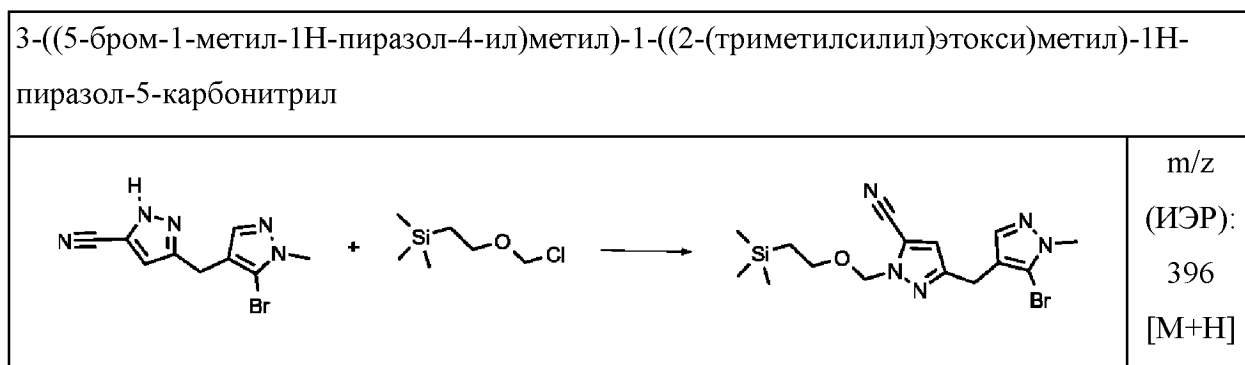


Синтез диэтил 1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-3,5-дикарбоксилата

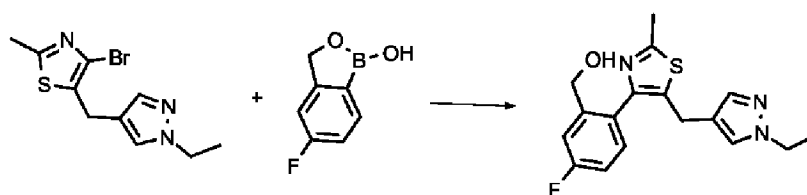


В раствор диэтил 1H-пиразол-3,5-дикарбоксилата (10,0 г, 47,1 ммоль) в ТГФ (150 мл) частями добавляли гидрид натрия (60 %, дисперсия в минеральном масле, 2,07 г, 51,8 ммоль) при 0 °С, а полученную смесь перемешивали при 0 °С в течение 30 мин. Затем каплями добавляли раствор (2-(хлорметокси)этил)триметилсилана (9,2 мл, 52 ммоль) в ТГФ (150 мл) и перемешивали реакционную смесь при к. т. в течение 2 ч. Через 2 ч, реакционную смесь гасили добавлением насыщ. водн. раствора NH₄Cl (100 мл), экстрагировали ЭА (3 × 100 мл), объединяли все органические фазы, промывали солевым раствором (100 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с ЭА в ПЭ (0→10 %, об./об.) с получением диэтил 1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-3,5-дикарбоксилата (10,0 г, 62 %) в виде желтого твердого вещества. ЖХ/МС ИЭР (m/z): 343 [M+H]⁺.

Следующие промежуточные соединения синтезировали, используя аналогичный экспериментальный протокол:



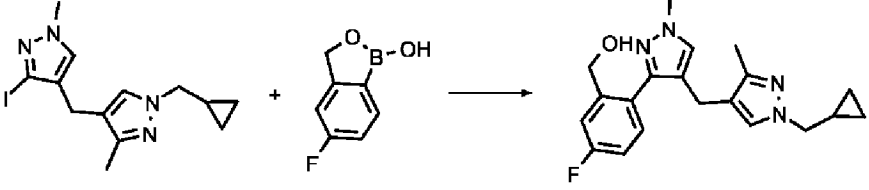
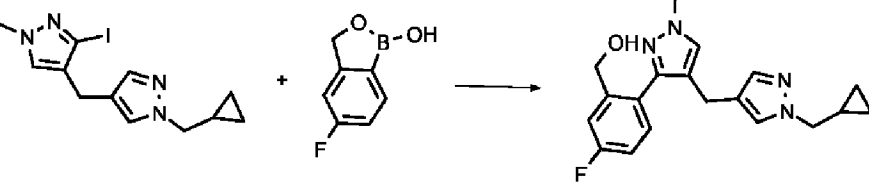
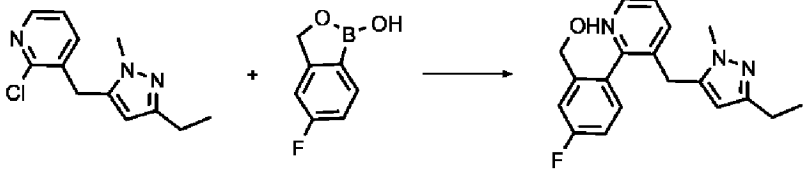
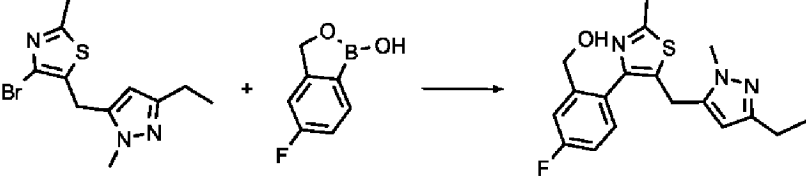
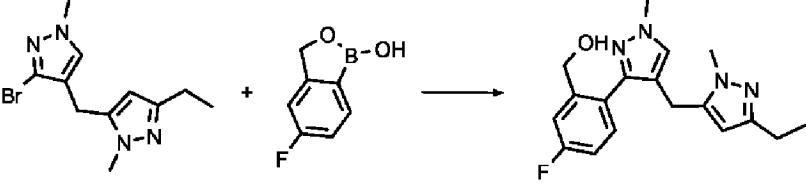
Синтез (2-{5-[(1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил]-2-метил-1,3-тиазол-4-ил}-5-фторфенил)метанола



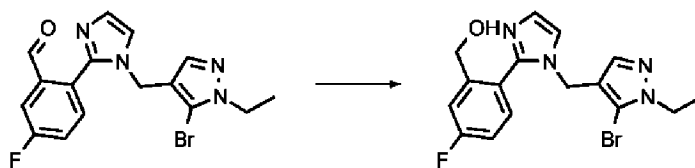
Смесь 4-бром-5-[(1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил]-2-метил-1,3-тиазола (210 мг, 0,73 ммоль), 5-фтор-1,3-дигидро-2,1-бензоксаборол-1-ола (223 мг, 1,47 ммоль), $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (85 мг, 0,073 ммоль) и динатриевого карбоната (156 мг, 1,47 ммоль), в EtOH (5 мл), воде (2,5 мл) и толуоле (1 мл) перемешивали при 95 °С в течение 4 ч в атмосфере N_2 . Реакционную смесь фильтровали, а фильтрат разводили ЭА (50 мл), промывали солевым раствором (2 x 20 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (0→30 % EtOAc в ПЭ) с получением (2-{5-[(1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил]-2-метил-1,3-тиазол-4-ил}-5-фторфенил)метанола (220 мг, 47 %). ЖХ/МС ИЭР (m/z): 332 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Следующие промежуточные соединения синтезировали, используя аналогичный экспериментальный протокол:

5-((2-(4-фтор-2-(гидроксиметил)фенил)пиридин-3-ил)метил)-1-метил-1H-пиразол-3-карбонитрил	
	m/z (ИЭР): 323 $[\text{M}+\text{H}]$
5-({4-[4-фтор-2-(гидроксиметил)фенил]-2-метил-1,3-тиазол-5-ил}метил)-1-метил-1H-пиразол-3-карбонитрил	
	m/z (ИЭР): 343 $[\text{M}+\text{H}]$
(2-(4-((1-(циклопропилметил)-3-метил-1H-пиразол-4-ил)метил)-1-метил-1H-пиразол-3-ил)-5-фторфенил)метанол	

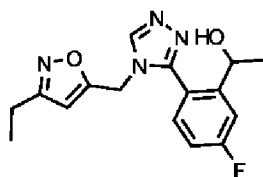
	m/z (ИЭР): 355 [M+H]
(2-(4-((1-(циклопропилметил)-1Н-пиразол-4-ил)метил)-1-метил-1Н-пиразол-3-ил)-5-фторфенил)метанол	
	m/z (ИЭР): 341 [M+H]
(2-(3-((3-этил-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)метил)пиридин-2-ил)-5-фторфенил)метанол	
	m/z (ИЭР): 326 [M+H]
(2-(5-((3-этил-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)метил)-2-метилтиазол-4-ил)-5-фторфенил)метанол	
	m/z (ИЭР): 346 [M+H]
(2-(4-((3-этил-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)метил)-1-метил-1Н-пиразол-3-ил)-5-фторфенил)метанол	
	m/z (ИЭР): 329 [M+H]

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



В смесь 2-(1-((5-бром-1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил)-1H-имидазол-2-ил)-5-фторбензальдегида (380 мг, 1,01 ммоль) в CH_3OH (5 мл) добавляли NaBH_4 (76,2 мг, 2,01 ммоль) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при 25 °С в течение ночи. Смесь концентрировали при пониженном давлении. В этот остаток добавляли EtOH (9 мл) и H_2O (1 мл) и дефлегмировали смесь в течение 1 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с элюированием ПЭ/ EtOAc (100:1→1:1) с получением 2-(1-((5-бром-1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил)-1H-имидазол-2-ил)-5-фторфенил)метанола (0,3 г, выход: 79 %) в виде желтого масла. ЖХ/МС ИЭР (m/z): 379 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Синтез 1-(2-{4-[(3-этил-1,2-оксазол-5-ил)метил]-4H-1,2,4-триазол-3-ил}-5-фторфенил)этан-1-ола



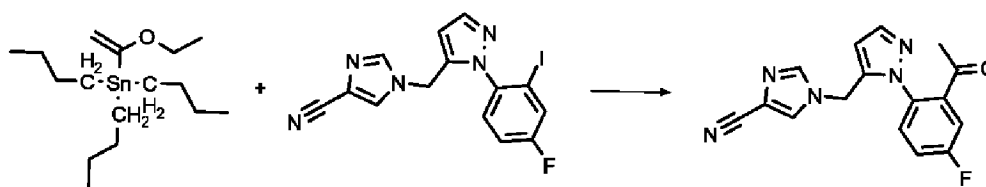
В раствор 5-(азидометил)-3-этил-1,2-оксазола (3,00 г, 19,7 ммоль) в $\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$ (30 мл, 1:1) добавляли порошок Zn (6,45 г, 98,6 ммоль) и NH_4Cl (10,55 г, 197,2 ммоль). Смесь перемешивали при 80 °С в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с элюированием ЭА в ПЭ (0 → 50 %) с получением (3-этил-1,2-оксазол-5-ил)метанамина (1,8 г, 72 %) в виде бледно-желтого масла. ЖХ/МС (ИЭР): $m/z = 127 [\text{M}+\text{H}]^+$.

Раствор (Е)-N'-(4-фтор-2-йодбензоил)-N,N-диметилформогидразонамида (2,80 г, 8,36 ммоль) и (3-этил-1,2-оксазол-5-ил)метанамина (1,05 г, 8,36 ммоль) в AcOH (30 мл) перемешивали в течение 16 ч при 80 °С. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, а остаток растворяли в ЭА (50 мл). Органический слой промывали водн. NaHCO_3 , сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с элюированием ЭА в ПЭ (0 → 50 %) с получением 4-[(3-этил-1,2-оксазол-5-ил)метил]-3-(4-фтор-2-йодфенил)-4H-1,2,4-триазола

(360 мг, 11 %) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР): $m/z = 399 [M+H]^+$.

В раствор 4-[(3-этил-1,2-оксазол-5-ил)метил]-3-(4-фтор-2-йодфенил)-4Н-1,2,4-триазола (360 мг, 0,90 ммоль), трибутил(1-этоксипентил)станнана (327 мг, 0,900 ммоль) и CuI (17 мг, 0,09 ммоль) в толуоле (30 мл) добавляли Pd(PPh₃)₄ (105 мг, 0,09 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при 90 °С, охлаждали и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в ТГФ (10 мл) и добавляли 1 н. водн. HCl (5 мл). Смесь перемешивали в течение 1 ч при к. т., нейтрализовали Na₂CO₃ до pH 8 и трижды экстрагировали ЭА (20 мл). Экстракты сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии с ЭА в ПЭ (0 → 50 %). Концентрат растворяли в MeOH (10 мл) и добавляли NaBH₄ (61,1 мг, 1,81 ммоль). Смесь перемешивали в течение 0,5 ч, затем гасили насыщ. водн. NH₄Cl и экстрагировали ЭА (50 мл). Органический слой сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с элюированием MeOH в ДХМ (0 → 3 %) с получением 1-(2-{4-[(3-этил-1,2-оксазол-5-ил)метил]-4Н-1,2,4-триазол-3-ил}-5-фторфенил)этан-1-ола (80 мг, 28 %) в виде бесцветного масла. МС (ИЭР) $m/z = 317 [M+H]^+$.

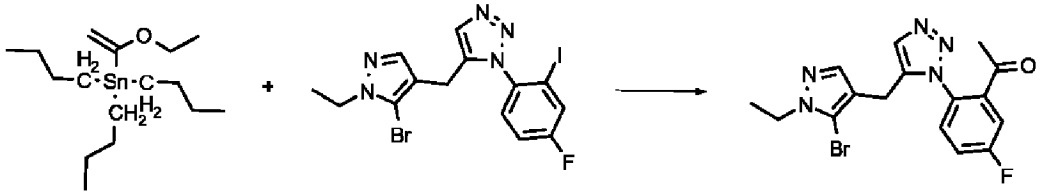
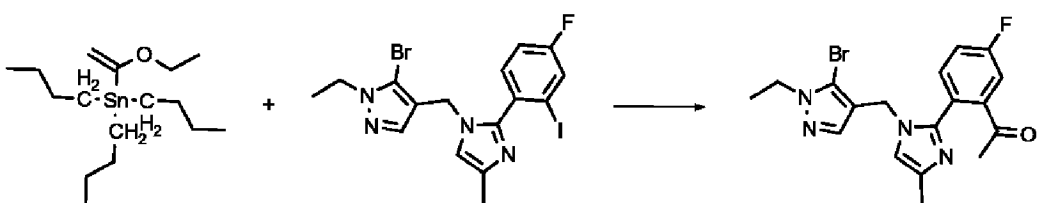
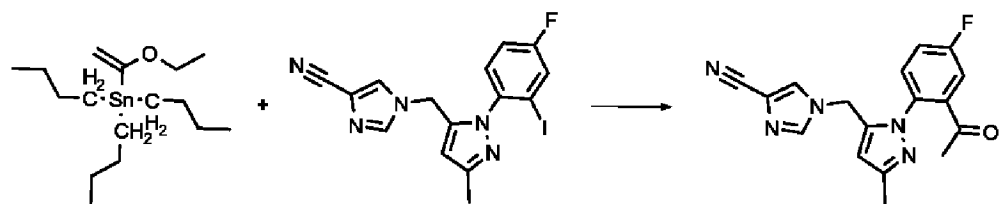
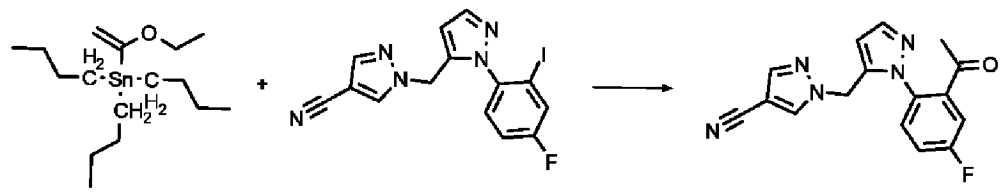
Синтез 1-{[1-(2-ацетил-4-фторфенил)-1Н-пиразол-5-ил]метил}-1Н-имидазол-4-карбонитрил

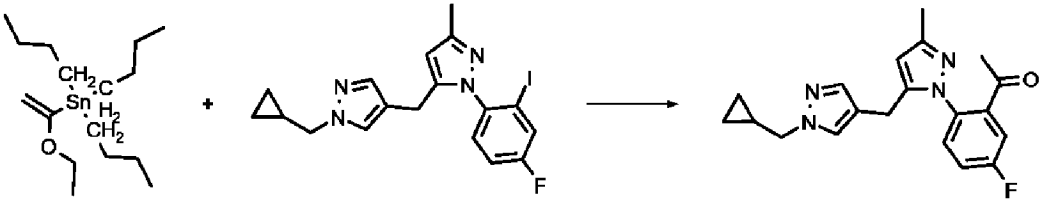
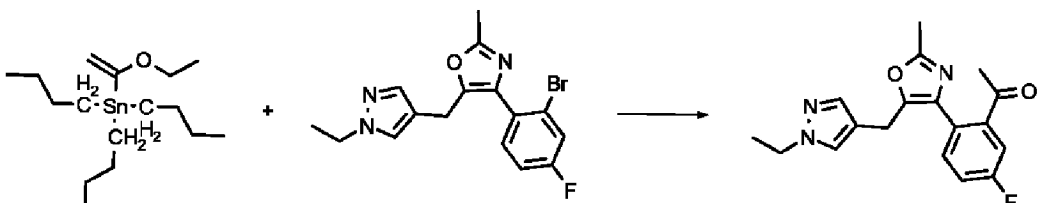
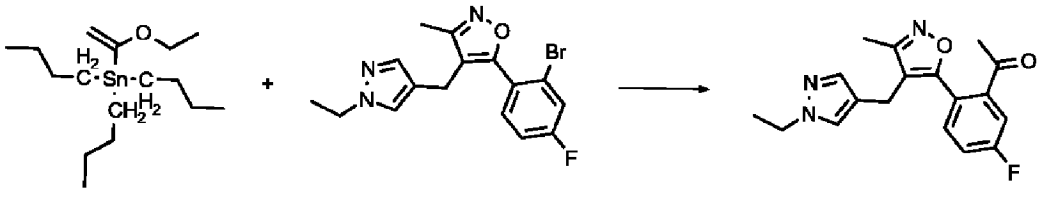


В раствор 1-{[1-(4-фтор-2-йодфенил)-1Н-пиразол-5-ил]метил}-1Н-имидазол-4-карбонитрила (1,70 г, 4,32 ммоль) в толуоле (20 мл) добавляли Pd(PPh₃)₄ (500 мг, 0,430 ммоль), трибутил(1-этоксипентил)станнан (3,12 г, 8,64 ммоль) и каталитическое количество CuI. Смесь трижды дегазировали в атмосфере N₂, а затем перемешивали при 120 °С в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили водн. раствором KF и экстрагировали EtOAc. Отделенный органический слой концентрировали до сухости. Добавляли водн. HCl (10 мл, 1 н.) и ТГФ (10 мл) и перемешивали смесь при к. т. в течение 1 ч. Смесь дважды экстрагировали EtOAc, а объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (0-4 % MeOH в ДХМ) с получением 1-{[1-(2-ацетил-4-фторфенил)-1Н-пиразол-5-ил]метил}-1Н-имидазол-4-карбонитрила (1,21 г, выход: 90 %) в виде желтого

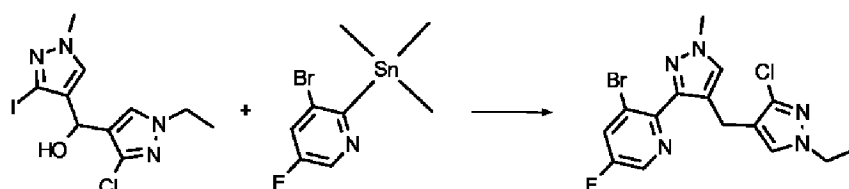
масла. ЖХ/МС (ИЭР) m/z : 310 $[M+H]^+$.

Следующие промежуточные соединения синтезировали, используя аналогичный экспериментальный протокол:

1-(2-(5-((5-бром-1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-фторфенил)этанон	
	m/z (ИЭР): 392 $[M+H]$
1-(2-(1-((5-бром-1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил)-4-метил-1H-имидазол-2-ил)-5-фторфенил)этанон	
	m/z (ИЭР): 405 $[M+H]$
1-[[1-(2-ацетил-4-фторфенил)-3-метил-1H-пиразол-5-ил]метил]-1H-имидазол-4-карбонитрил	
	m/z (ИЭР): 324 $[M+H]$
1-[[1-(2-ацетил-4-фторфенил)-1H-пиразол-5-ил]метил]-1H-пиразол-4-карбонитрил	
	m/z (ИЭР): 310 $[M+H]$
1-(2-(5-((1-(циклопропилметил)-1H-пиразол-4-ил)метил)-3-метил-1H-пиразол-1-ил)-5-фторфенил)этан-1-он	

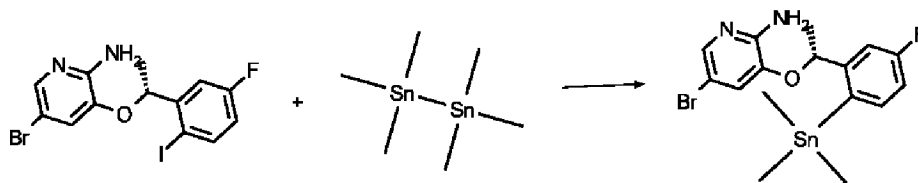
	m/z (ИЭР): 353 [M+H]
1-(2-(5-((1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил)-2-метилоксазол-4-ил)-5-фторфенил)этан-1-он	
	m/z (ИЭР): 328 [M+H]
1-(2-(4-((1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил)-3-метилизоксазол-5-ил)-5-фторфенил)этан-1-он	
	m/z (ИЭР): 328 [M+H]

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



Смесь (3-хлор-1-этил-1H-пиразол-4-ил)(3-йод-1-метил-1H-пиразол-4-ил)метанола (500 мг, 1,36 ммоль), 3-бром-5-фтор-2-(триметилстаннил)пиридина (555 мг, 1,63 ммоль) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (158 мг, 0,136 ммоль) в толуоле (20 мл) нагревали до 110 °C в атмосфере N_2 в течение 16 ч. Толуол удаляли при пониженном давлении и разводили эту смесь EtOAc (100 мл). Этот органический раствор промывали соевым раствором (30 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ: EtOAc = 1:1) с получением 3-бром-2-(4-((3-хлор-1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил)-1-метил-1H-пиразол-3-ил)-5-фторпиридина (230 мг, выход: 28,7 %) в виде бесцветного масла. ЖХ/МС (ИЭР) (m/z): 398 [M+H]⁺.

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

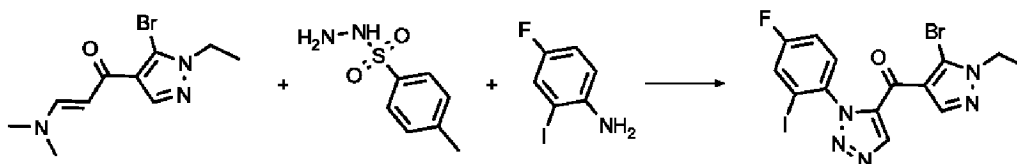


В раствор 5-бром-3-[(1R)-1-(5-фтор-2-йодфенил)этоксипиридин-2-амина (4,60 г, 10,5 ммоль) в толуоле (200 мл) добавляли тетракис(трифенилфосфин)палладий (1,36 г, 1,18 ммоль) и гексаметилдиستانнан (2,40 мл, 11,6 ммоль). Смесь перемешивали при 110 °С в течение 12 ч в атмосфере N₂. После охлаждения до к. 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)этоксипиридин-2-амин	
	m/z (ИЭР): 475 [M+H]

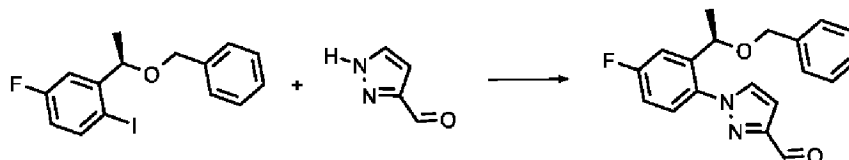
Синтез (5-бром-1-этил-1H-пиразол-4-ил)(1-(4-фтор-2-йодфенил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил)метанона



Смесь (*E*)-1-(5-бром-1-этил-1H-пиразол-4-ил)-3-(диметиламино)проп-2-ен-1-он (1,00 г, 3,67 ммоль), 4-фтор-2-йоданилина (0,870 г, 3,67 ммоль), I₂ (0,470 г, 1,83 ммоль) и 4-метилбензол-1-сульфоногидразида (1,03 г, 5,51 ммоль) в ДМСО (20 мл) перемешивали при 110 °С в воздухе в течение 12 ч. После охлаждения до к. т. смесь гасили ледяной водой и дважды экстрагировали ЭА, объединенные экстракты дважды промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением

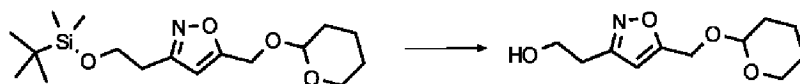
остатка, который очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (ДХМ:МеОН = 10:1, об./об.) с получением (5-бром-1-этил-1Н-пиразол-4-ил)(1-(4-фтор-2-йодфенил)-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)метанона в виде коричневого масла (700 мг, выход: 38 %). ЖХ/МС ИЭР (m/z): 490 $[M+H]^+$.

Синтез (R)-1-(2-(1-(бензилокси)этил)-4-фторфенил)-1Н-пиразол-3-карбальдегида



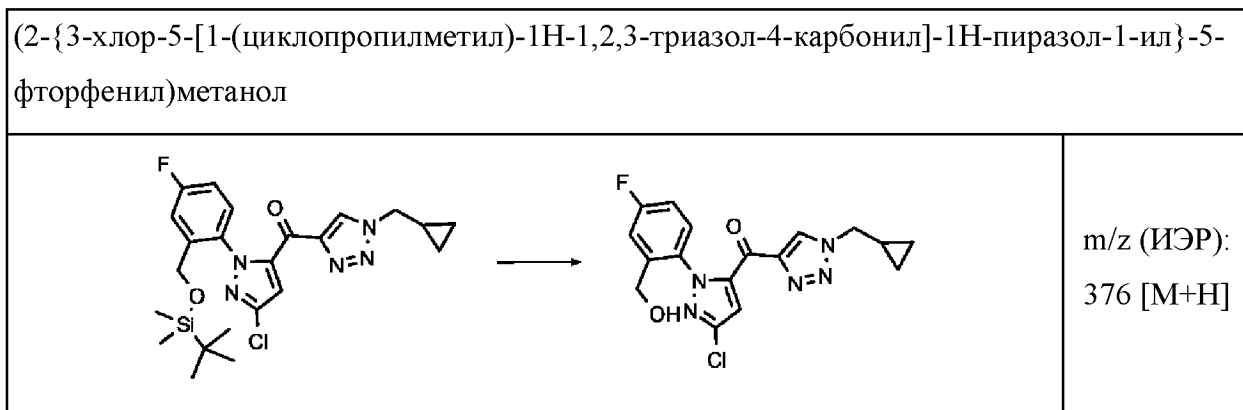
В раствор 1Н-пиразол-3-карбальдегида (2,00 г, 20,8 ммоль), (R)-2-(1-(бензилокси)этил)-4-фтор-1-йодбензола (8,10 г, 22,9 ммоль), N,N'-диметилциклогексан-1,2-диамина (592 мг, 4,20 ммоль) и K_2CO_3 (5,70 г, 41,6 ммоль) в NMP (30 мл) добавляли CuI (396 мг, 2,10 ммоль). Смесь перемешивали при 150 °С в течение 16 ч. Реакционную смесь разводили EtOAc и промывали сначала H_2O , а затем соевым раствором. Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (силикагель, 0→11 % ЭА в ПЭ) с получением (R)-1-(2-(1-(бензилокси)этил)-4-фторфенил)-1Н-пиразол-3-карбальдегида (500 мг, 7 % выход) в виде желтого масла. ЖХ/МС (ИЭР) m/z : 325 $[M+H]^+$.

Синтез 2-(5-((тетрагидро-2Н-пиран-2-илокси)метил)изоксазол-3-ил)этанола

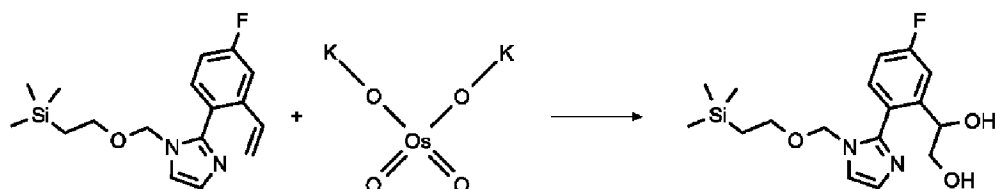


В раствор 3-{2-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]этил}-5-[(оксан-2-илокси)метил]-1,2-оксазола (3,40 г, 9,96 ммоль) в ТГФ (30 мл) каплями добавляли ТБАФ (1 М в ТГФ, 9,96 мл, 9,96 ммоль) в течение 5 мин при 0 °С. Полученный раствор перемешивали при 25 °С в течение 1 ч. Затем раствор разводили EtOAc (50 мл) и промывали насыщ. NH_4Cl (50 мл х 2). Органическую фазу концентрировали в вакууме, а остаток очищали посредством флэш-хроматографии (0→20 % МеОН в ДХМ) с получением 2-{5-[(оксан-2-илокси)метил]-1,2-оксазол-3-ил}этан-1-ола (1,8 г, 80 % выход) в виде бледно-желтого масла. ЖХ/МС (ИЭР): m/z = 228 $[M+H]^+$.

Следующие промежуточные соединения синтезировали, используя аналогичный экспериментальный протокол:

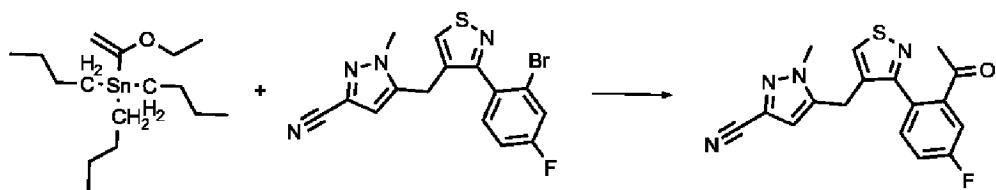


Синтез 1-[5-фтор-2-(1-{2-(триметилсилил)этоксид}метил)-1Н-имидазол-2-ил]фенил]этан-1,2-диола



В раствор 2-(2-этинил-4-фторфенил)-1-{[2-(триметилсилил)этоксид]метил}-1Н-имидазола (5,00 г, 15,5 ммоль) и пиридина (1,24 г, 15,5 ммоль) в ацетоне (50 мл) и H₂O (10 мл) добавляли NMO (7,28 г, 31,1 ммоль) и K₂OsO₄·2H₂O (60 мг, 0,16 ммоль). Реакционную смесь нагревали до рефлюкса и перемешивали в течение 18 ч. Смесь выпаривали при пониженном давлении, а остаток разделяли между EtOAc и воде. Слои разделяли, а водн. слой трижды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с элюированием ПЭ:ЭА=1:1 с получением 1-[5-фтор-2-(1-{2-(триметилсилил)этоксид]метил}-1Н-имидазол-2-ил)фенил]этан-1,2-диола (3,50 г, 63 %) в виде масла. ЖХ/МС ИЭР (m/z): 353 [M+H]⁺.

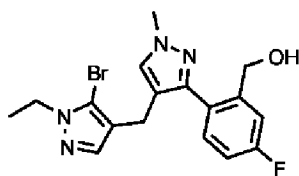
Синтез 5-((3-(2-ацетил-4-фторфенил)изотиазол-4-ил)метил)-1-метил-1Н-пиразол-3-карбонитрила



В раствор 5-((3-(2-бром-4-фторфенил)-1,2-тиазол-4-ил)метил)-1-метил-1Н-пиразол-3-карбонитрила (0,91 г, 2,4 ммоль) в толуоле (10 мл) добавляли трибутил(1-

этоксиэтилен)станнан (1,47 г, 4,08 ммоль) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,28 г, 0,24 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 100 °С в течение 18 ч в атмосфере N_2 . Эту смесь концентрировали, а затем разводили ТГФ (10 мл) и HCl (2 мл, 1 н.). Смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Реакционную смесь разводили этилацетатом (20 мл) и промывали водой (3×20 мл). Органический слой промывали соевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (от 30 % до 50 % of ЭА в ПЭ) с получением 5-((3-(2-ацетил-4-фторфенил)изотиазол-4-ил)метил)-1-метил-1Н-пиразол-3-карбонитрила (779 мг, 95 % выход) в виде бесцветного масла. ЖХ/МС (ИЭР) m/z : 341,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Синтез 2-(4-((5-бром-1-этил-1Н-пиразол-4-ил)метил)-1-метил-1Н-пиразол-3-ил)-5-фторфенил)метанола

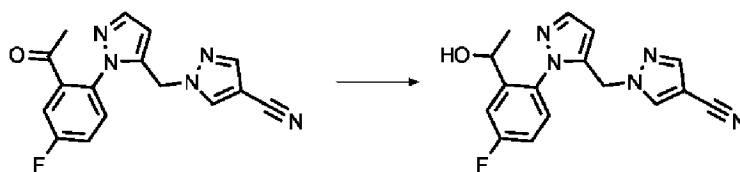


В смесь 5-бром-1-этил-4-((4-йод-1-метил-1Н-пиразол-3-ил)метил)-1Н-пиразола (200 мг, 0,510 ммоль) и 2-(1,3-диоксолан-2-ил)-4-фторфенил)триметилстаннана (184 мг, 0,560 ммоль) в ДМФ (8 мл) добавляли LiCl (43 мг, 1,0 ммоль), CuCl (100 мг, 1,01 ммоль) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (59 мг, 0,051 ммоль). Смесь трижды дегазировали N_2 и перемешивали при 100 °С в атмосфере N_2 в течение 8 ч. После охлаждения до к. т., смесь вливали в воду (50 мл) и EtOAc (20 мл). Водн. слой дважды экстрагировали EtOAc (10 мл). Объединенные экстракты промывали соевым раствором (2 x 20 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (10→25 % EtOAc в ПЭ) с получением 3-(2-(1,3-диоксолан-2-ил)-4-фторфенил)-4-((5-бром-1-этил-1Н-пиразол-4-ил)метил)-1-метил-1Н-пиразола в виде белого твердого вещества (170 мг, выход: 69 %). ЖХ/МС ИЭР (m/z): 435 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

В раствор 3-(2-(1,3-диоксолан-2-ил)-4-фторфенил)-4-((5-бром-1-этил-1Н-пиразол-4-ил)метил)-1-метил-1Н-пиразола (300 мг, 0,62 ммоль) в ТГФ (2 мл) добавляли конц. HCl (0,26 мл, 3,1 ммоль, 12 н.) при 0 °С. Смесь перемешивали при к. т. в течение 3 ч. Реакционную смесь обрабатывали насыщ. водн. раствором Na_2CO_3 (10 мл) и экстрагировали EtOAc (2 x 10 мл). Объединенные экстракты промывали соевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток растворяли в MeOH (2 мл). В этот раствор добавляли NaBH_4 (32 мг, 0,93 ммоль) при 0 °С, а

полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 3 ч. Смесь разводили водой (20 мл) и экстрагировали EtOAc (2 x 10 мл). Объединенные экстракты промывали солевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 25→50 % EtOAc в ПЭ) с получением (2-(4-((5-бром-1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил)-1-метил-1H-пиразол-3-ил)-5-фторфенил)метанола в виде бесцветного масла (190 мг, выход: 78 %). ЖХ/МС ИЭР (m/z): 393 [M+H]⁺.

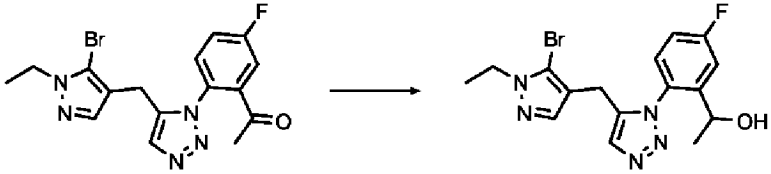
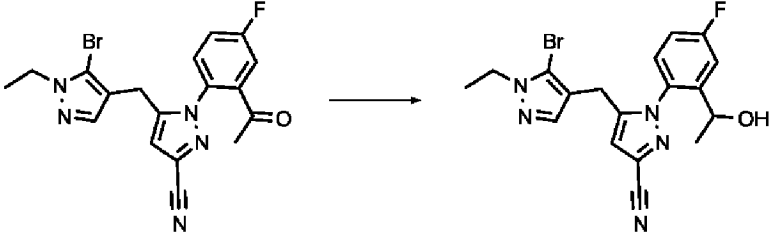
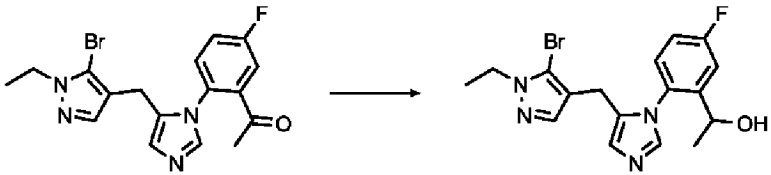
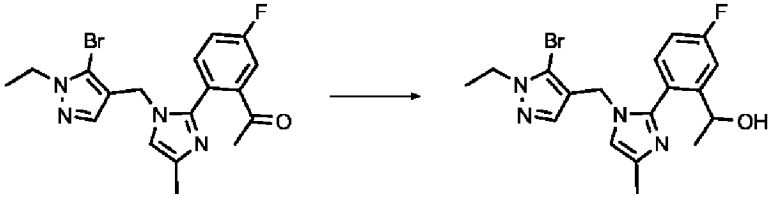
Синтез 1-((1-(4-фтор-2-(1-гидроксиэтил)фенил)-1H-пиразол-5-ил)метил)-1H-пиразол-4-карбонитрила

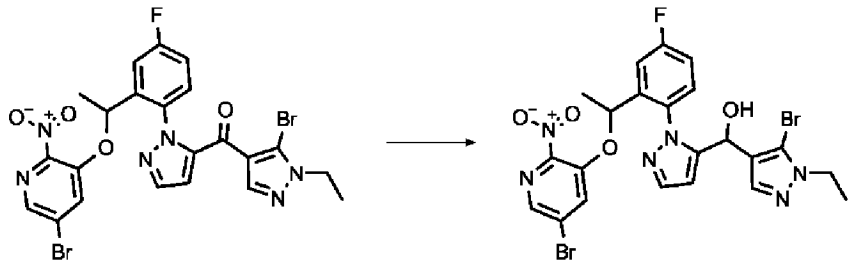
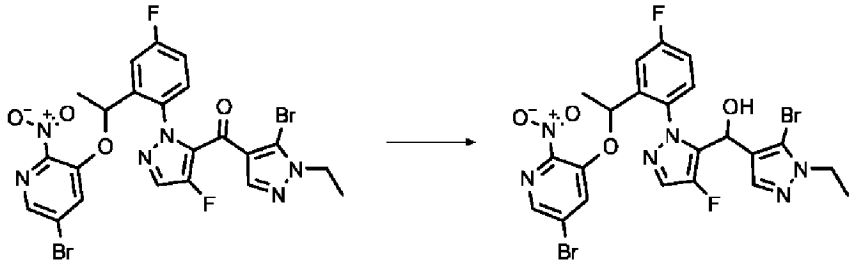
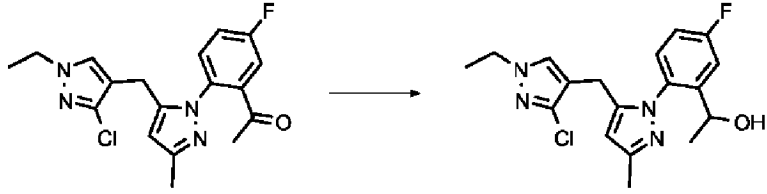
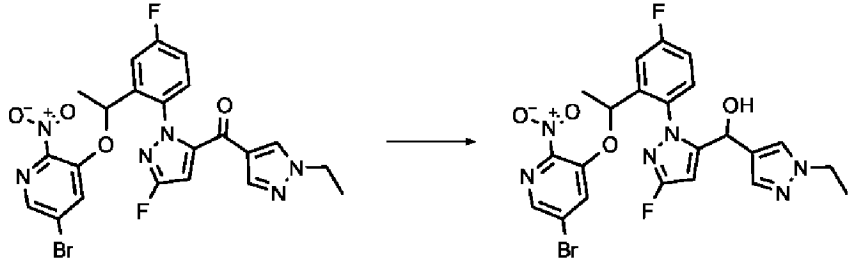


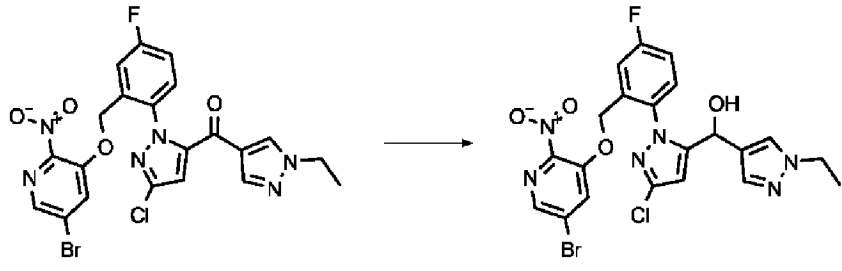
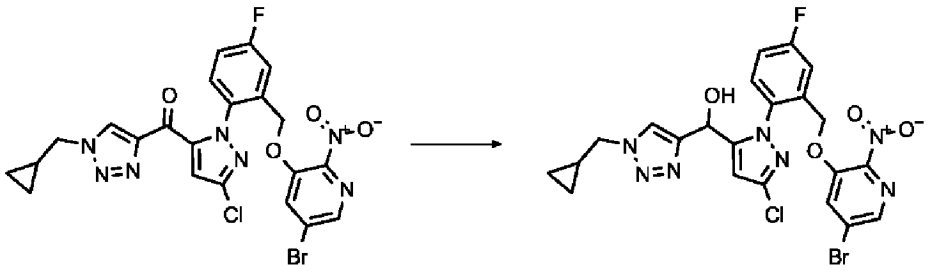
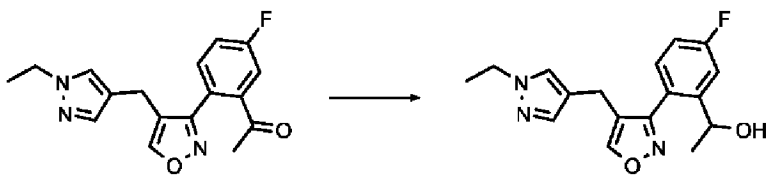
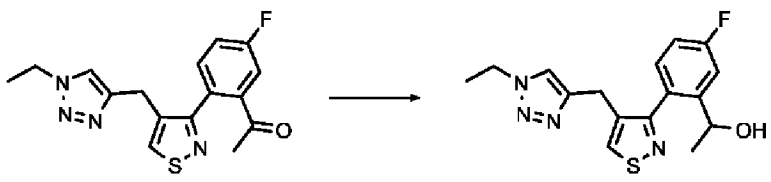
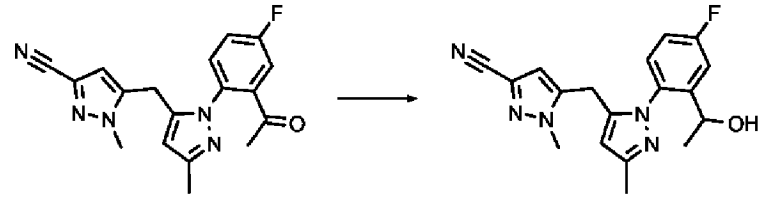
В раствор 1-((1-(2-ацетил-4-фторфенил)-1H-пиразол-5-ил)метил)-1H-пиразол-4-карбонитрила (480 мг, 1,55 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли NaBH₄ (117 мг, 3,11 ммоль) при 0 °C в атмосфере N₂. После добавления полученный раствор перемешивали при к. т. в течение 3 ч. После охлаждения до 0 °C, реакцию смесь обрабатывали ДХМ (20 мл) и водой (20 мл), органический слой отделяли, а водн. слой экстрагировали ДХМ (20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (0→100 % EtOAc в ПЭ) с получением 1-((1-(4-фтор-2-(1-гидроксиэтил)фенил)-1H-пиразол-5-ил)метил)-1H-пиразол-4-карбонитрила (380 мг, выход: 79 %) в виде бесцветного масла. ЖХ/МС ИЭР (m/z): 312 [M+H]⁺

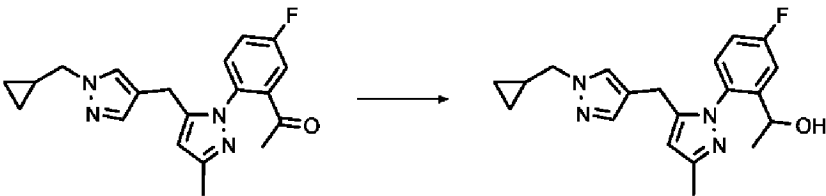
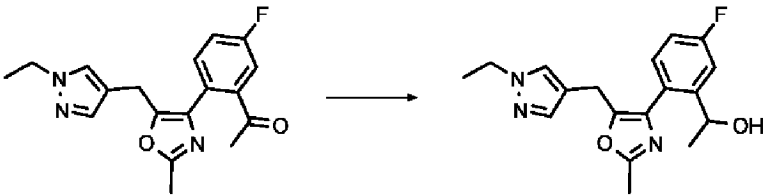
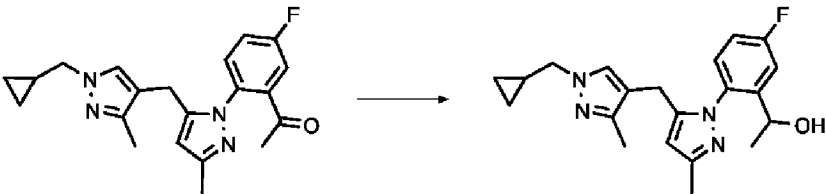
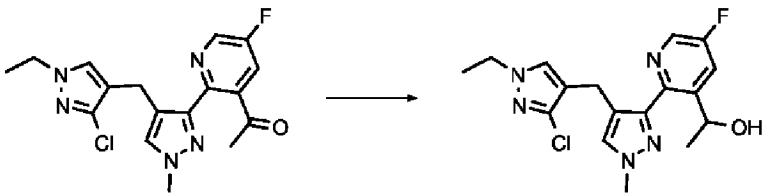
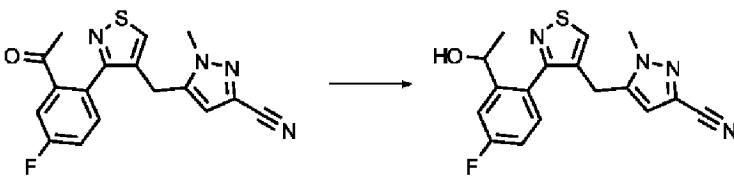
Следующие промежуточные соединения синтезировали, используя аналогичный экспериментальный протокол:

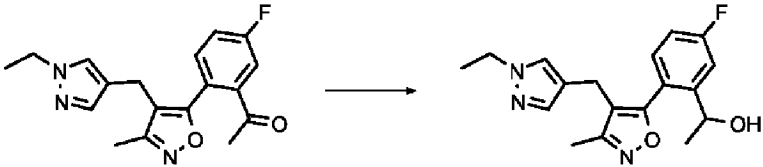
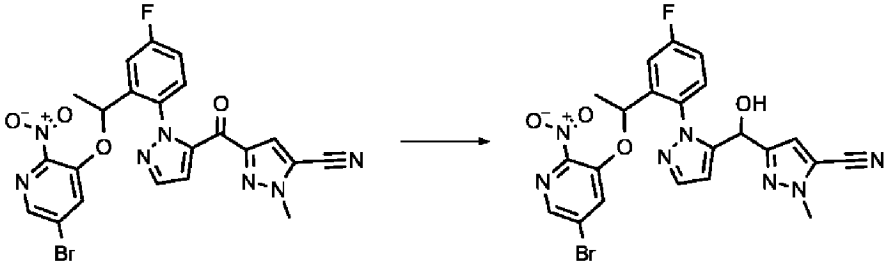
(5-бром-1-этил-1H-пиразол-4-ил)(1-(4-фтор-2-йодфенил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил)метанол	
	m/z (ИЭР): 492 [M+H] ⁺
1-(2-(5-((5-бром-1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-фторфенил)этан-1-ол	

	m/z (ИЭР): 394 [M+H]
5-((5-бром-1-этил-1Н-пиразол-4-ил)метил)-1-(4-фтор-2-(1-гидроксиэтил)фенил)-1Н-пиразол-3-карбонитрил	
	m/z (ИЭР): 418 [M+H]
1-(2-(5-((5-бром-1-этил-1Н-пиразол-4-ил)метил)-1Н-имидазол-1-ил)-5-фторфенил)этан-1-ол	
	m/z (ИЭР): 393 [M+H]
1-(2-(1-((5-бром-1-этил-1Н-пиразол-4-ил)метил)-4-метил-1Н-имидазол-2-ил)-5-фторфенил)этанол	
	m/z (ИЭР): 407 [M+H]
(5-бром-1-этил-1Н-пиразол-4-ил)(1-(2-(1-((5-бром-2-нитропиридин-3-ил)окси)этил)-4-фторфенил)-1Н-пиразол-5-ил)метанол	

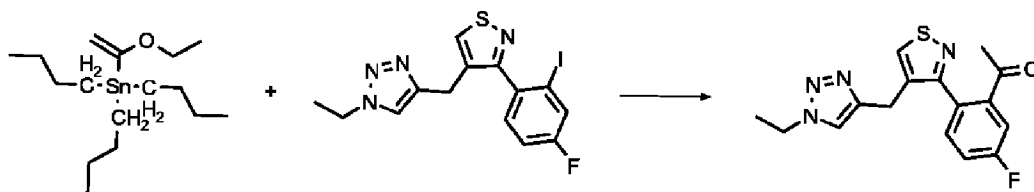
	m/z (ИЭР): 609 [M+H]
(5-бром-1-этил-1Н-пиразол-4-ил)(1-(2-(1-((5-бром-2-нитропиридин-3-ил)окси)этил)-4-фторфенил)-4-фтор-1Н-пиразол-5-ил)метанол	
	m/z (ИЭР): 627 [M+H]
1-(2-(5-((3-хлор-1-этил-1Н-пиразол-4-ил)метил)-3-метил-1Н-пиразол-1-ил)-5-фторфенил)этан-1-ол	
	m/z (ИЭР): 363 [M+H]
(1-(2-(1-((5-бром-2-нитропиридин-3-ил)окси)этил)-4-фторфенил)-3-фтор-1Н-пиразол-5-ил)(1-этил-1Н-пиразол-4-ил)метанол	
	m/z (ИЭР): 549 [M+H]
(1-(2-(((5-бром-2-нитропиридин-3-ил)окси)метил)-4-фторфенил)-3-хлор-1Н-пиразол-5-ил)(1-этил-1Н-пиразол-4-ил)метанол	

	m/z (ИЭР): 551 [M+H]
[1-(2-{[(5-бром-2-нитропиридин-3-ил)окси]метил}-4-фторфенил)-3-хлор-1Н-пиразол-5-ил][1-(циклопропилметил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил]метанол	
	m/z (ИЭР): 578 [M+H]
1-(2-{4-[(1-этил-1Н-пиразол-4-ил)метил]-1,2-оксазол-3-ил}-5-фторфенил)этан-1-ол	
	m/z (ИЭР): 316 [M+H]
1-(2-{4-[(1-этил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил]-1,2-тиазол-3-ил}-5-фторфенил)этан-1-ол	
	m/z (ИЭР): 333 [M+H]
5-((1-(4-фтор-2-(1-гидроксиэтил)фенил)-3-метил-1Н-пиразол-5-ил)метил)-1-метил-1Н-пиразол-3-карбонитрил	
	m/z (ИЭР): 340 [M+H]

1-(2-(5-((1-(циклопропилметил)-1H-пиразол-4-ил)метил)-3-метил-1H-пиразол-1-ил)-5-фторфенил)этан-1-ол		
	m/z (ИЭР): 355 [M+H]	
1-(2-(5-((1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил)-2-метилоксазол-4-ил)-5-фторфенил)этан-1-ол		
	m/z (ИЭР): 330 [M+H]	
1-(2-(5-((1-(циклопропилметил)-3-метил-1H-пиразол-4-ил)метил)-3-метил-1H-пиразол-1-ил)-5-фторфенил)этан-1-ол		
	m/z (ИЭР): 369 [M+H]	
1-(2-(4-((3-хлор-1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил)-1-метил-1H-пиразол-3-ил)-5-фторпиридин-3-ил)этан-1-ол		
	m/z (ИЭР): 364 [M+H]	
5-((3-(4-фтор-2-(1-гидроксиэтил)фенил)изотиазол-4-ил)метил)-1-метил-1H-пиразол-3-карбонитрил		
	m/z (ИЭР): 343 [M+H]	

1-(2-{4-[(1-этил-1Н-пиразол-4-ил)метил]-3-метил-1,2-оксазол-5-ил}-5-фторфенил)этан-1-ол	
	m/z (ИЭР): 330 [M+H]
3-((1-(2-(1-((5-бром-2-нитропиридин-3-ил)окси)этил)-4-фторфенил)-1Н-пиразол-5-ил)(гидрокси)метил)-1-метил-1Н-пиразол-5-карбонитрил	
	m/z (ИЭР): 542 [M+H]

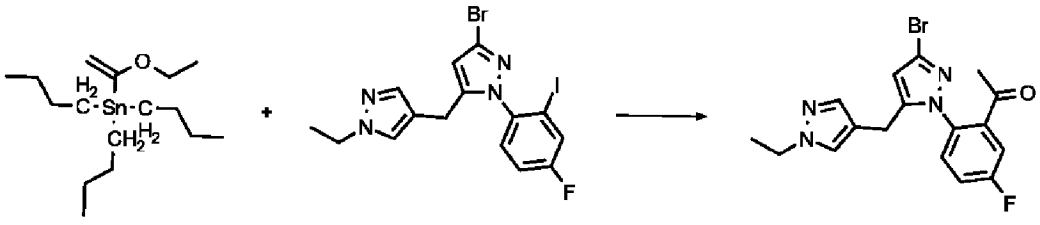
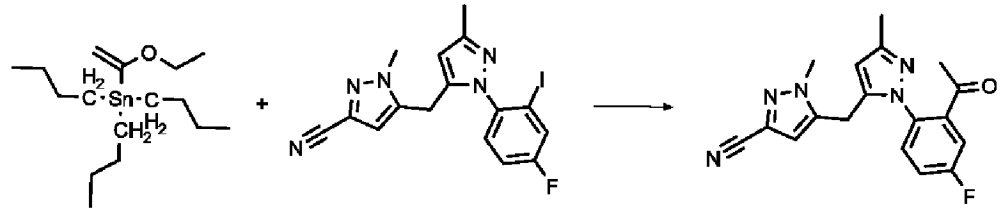
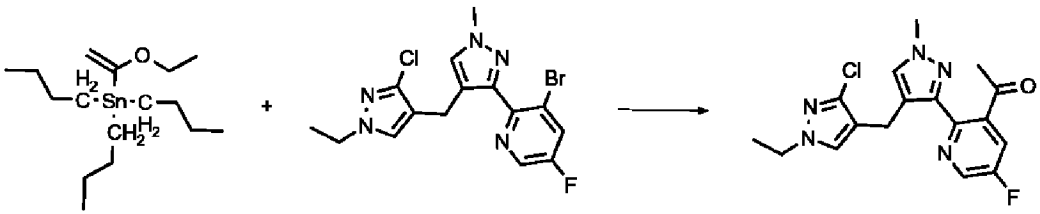
Синтез 1-(2-{4-[(1-этил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил]-1,2-тиазол-3-ил}-5-фторфенил)этан-1-она



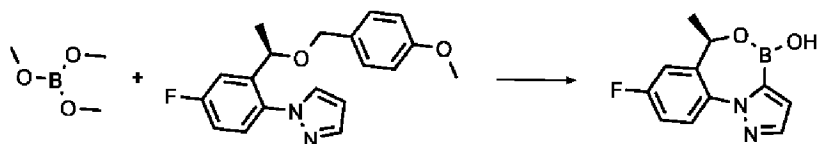
В раствор 1-этил-4-{[3-(4-фтор-2-йодфенил)-1,2-тиазол-4-ил]метил}-1Н-1,2,3-триазола (75 мг, 0,18 ммоль) в толуоле (3 мл) добавляли трибутил(1-этоксиэтилен)станнан (131 мг, 0,362 ммоль) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (21 мг, 0,018 ммоль). Смесь перемешивали при 100 °С в течение 16 ч, а затем концентрировали в вакууме. В остаток добавляли ТГФ (5 мл) и водн. HCl (1 мл, 1 М). Смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч, а затем вливали в воду (80 мл) и экстрагировали ЭА (80 мл x 3). Органический слой промывали насыщ. водн. NaCl (60 мл x 2), сушили над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме, а остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с элюированием ПЭ:ЭА = 3:1 с получением 1-(2-{4-[(1-этил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил]-1,2-тиазол-3-ил}-5-фторфенил)этан-1-она (30 мг, 50 %) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ/МС (ИЭР): $m/z = 331$ [M+H]⁺.

Следующие промежуточные соединения синтезировали, используя аналогичный

экспериментальный протокол:

1-(2-(3-бром-5-((1-этил-1Н-пиразол-4-ил)метил)-1Н-пиразол-1-ил)-5-фторфенил)этан-1-он	
	m/z (ИЭР): 391 [M+H]
5-((1-(2-ацетил-4-фторфенил)-3-метил-1Н-пиразол-5-ил)метил)-1-метил-1Н-пиразол-3-карбонитрил	
	m/z (ИЭР): 338 [M+H]
1-(2-(4-((3-хлор-1-этил-1Н-пиразол-4-ил)метил)-1-метил-1Н-пиразол-3-ил)-5-фторпиридин-3-ил)этан-1-он	
	m/z (ИЭР): 362 [M+H]

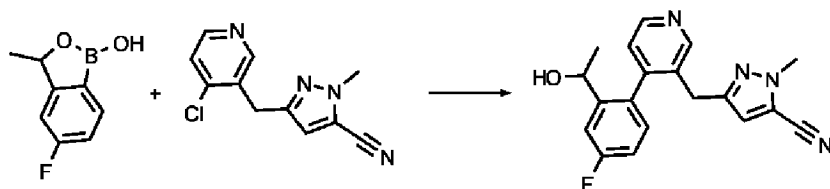
Синтез (R)-8-фтор-6-метил-4Н,6Н-бензо[е]пиразоло[5,1-с][1,4,2]оксаборепин-4-ола



ДАЛ (5,52 мл, 5,52 ммоль, 1,0 н. в ТГФ) каплями добавляли в раствор 1-{4-фтор-2-[(1R)-1-[(4-метоксифенил)метокси]этил]фенил}-1Н-пиразола (1,80 г, 5,52 ммоль) в ТГФ (80 мл) при -78 °С в течение 5 мин. После добавления смесь перемешивали при -78 °С в атмосфере N₂ в течение 1 ч. Каплями добавляли триметилборат (0,480 г, 4,60 ммоль) при -78 °С и медленно нагревали реакционную смесь до к. т. с перемешиванием в течение ночи в атмосфере N₂. Смесь вливали в ледяную воду и дважды экстрагировали EtOAc.

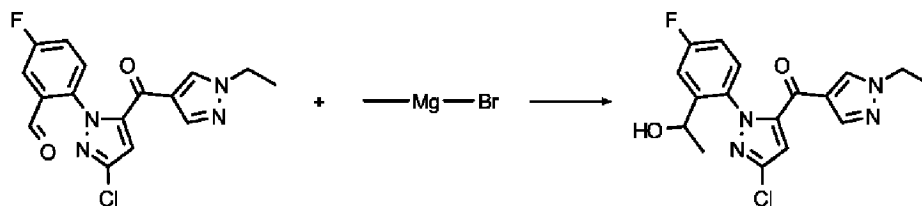
Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток растворяли в ДХМ (100 мл) с последующим добавлением ТФУ (10 мл). Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Смесь концентрировали, а остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, 1→10 % этилацетат в петролейном эфире) с получением (9R)-12-фтор-9-метил-8-окса-2,3-диаза-7-боратрицикло[8.4.0.0^{2,6}]тетрадека-1(14),3,5,10,12-пентаен-7-ола (1,1 г, 86 %) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС (ИЭР) m/z : 233 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Синтез 3-((4-(4-фтор-2-(1-гидроксиэтил)фенил)пиридин-3-ил)метил)-1-метил-1Н-пиразол-5-карбонитрила



В раствор 3-((4-хлорпиридин-3-ил)метил)-1-метил-1Н-пиразол-5-карбонитрила (100 мг, 0,258 ммоль) в ДМЭ (3 мл) добавляли 5-фтор-3-метилбензо[с][1,2]оксаборол-1(3Н)-ол (107 мг, 0,644 ммоль), X-Phos (43 мг, 0,086 ммоль), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (21 мг, 0,025 ммоль), Cs_2CO_3 (420 мг, 1,29 ммоль) и H_2O (1 мл). После дегазирования три раза N_2 смесь перемешивали при 90 °С в течение 4 ч. Смесь оставляли охлаждаться до 25 °С, а затем разводили ДХМ и воде. Органический слой отделяли, промывали солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ:ЭА = 1:3, об./об.) с получением целевого продукта в виде белого твердого вещества (60 мг, выход: 41 %). ЖХ/МС ИЭР (m/z): 337 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

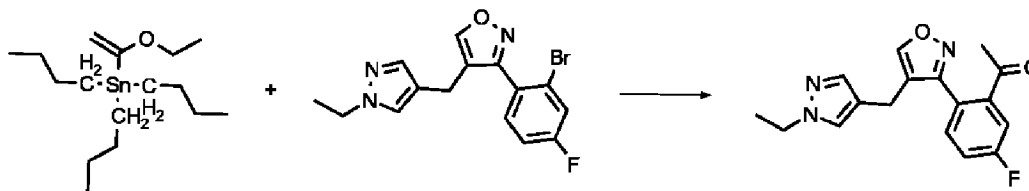
Синтез (3-хлор-1-(4-фтор-2-(1-гидроксиэтил)фенил)-1Н-пиразол-5-ил)(1-этил-1Н-пиразол-4-ил)метанона



В раствор 2-(3-хлор-5-(1-этил-1Н-пиразол-4-карбонил)-1Н-пиразол-1-ил)-5-фторбензальдегида (400 мг, 1,15 ммоль) в безводном ТГФ (20 мл) каплями добавляли бром(метил)магний (1,92 мл, 1,15 ммоль, 0,6 М в ТГФ) при -30 °С. После добавления

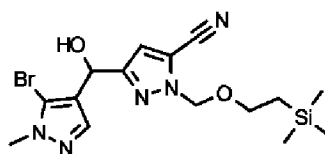
полученную смесь перемешивали при $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 0,5 ч. Реакционную смесь гасили насыщ. водн. раствором NH_4Cl (20 мл), а затем экстрагировали ЭА (20 мл). Экстракт промывали солевым раствором (20 мл) и концентрировали в вакууме с получением остатка, который очищали посредством флэш-хроматографии (0→100 % ЭА в ПЭ, об./об.) с получением (3-хлор-1-(4-фтор-2-(1-гидроксиэтил)фенил)-1H-пиразол-5-ил)(1-этил-1H-пиразол-4-ил)метанона (350 мг, 84 %) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС (ИЭР): $m/z = 363 [\text{M}+\text{H}]^+$.

Синтез 1-(2-{4-[(1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил]-1,2-оксазол-3-ил}-5-фторфенил)этан-1-она



В раствор 3-(2-бром-4-фторфенил)-4-[(1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил]-1,2-оксазола (313 мг, 0,894 ммоль) в толуоле (8 мл) добавляли $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (103 мг, 0,089 ммоль), CuI (17 мг, 0,089 ммоль) и трибутил(1-этоксипропен)станнан (484 мг, 1,34 ммоль) при к. т. Реакционную смесь трижды дегазировали в атмосфере N_2 и перемешивали при $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали, а остаток перемешивали в ТГФ (8 мл) и конц. HCl (3,6 мл) в течение 1 ч. Добавляли насыщ. водн. раствор KF (20 мл) и перемешивали реакционную смесь еще в течение 1 ч. Полученное твердое вещество фильтровали, остаток разводили EtOAc (10 мл), промывали насыщ. NaHCO_3 (10 мл) и солевым раствором (15 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали до сухости с получением неочищенного 1-(2-{4-[(1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил]-1,2-оксазол-3-ил}-5-фторфенил)этан-1-она (629 мг) в виде коричневого масла. ЖХ/МС (ИЭР) m/z : 314 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

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

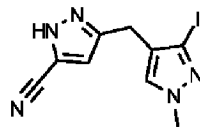


Смесь 3-[(5-бром-1-метил-1H-пиразол-4-ил)(гидрокси)метил]-1-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-1H-пиразол-5-карбальдегида (1,30 г, 3,13 ммоль), гидроксилamina гидрохлорида (0,390 г, 5,63 ммоль) и NaOAc (0,770 г, 5,63 ммоль) в EtOH

(40 мл) перемешивали при 50 °С в течение 2 ч. После охлаждения до к. т. смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток разводили ДХМ (40 мл), затем промывали водой и соевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного 3-((5-бром-1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)(гидрокси)метил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-пиразол-5-карбальдегидоксима (1,33 г, выход: 94 %). ЖХ/МС (ИЭР): m/z 430 [M+H]⁺.

В раствор 3-((5-бром-1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)(гидрокси)метил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-пиразол-5-карбальдегидоксима (1,2 г, 2,8 ммоль) в ТГФ (30 мл) при 0 °С каплями добавляли SOCl₂ (1,26 г, 10,6 ммоль). После добавления смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного 3-((5-бром-1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)(гидрокси)метил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-пиразол-5-карбонитрила (1,2 г, выход: 99 %). ЖХ/МС (ИЭР): m/z 412 [M+H]⁺.

Синтез 3-[(3-йод-1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)метил]-1*H*-пиразол-5-карбонитрила

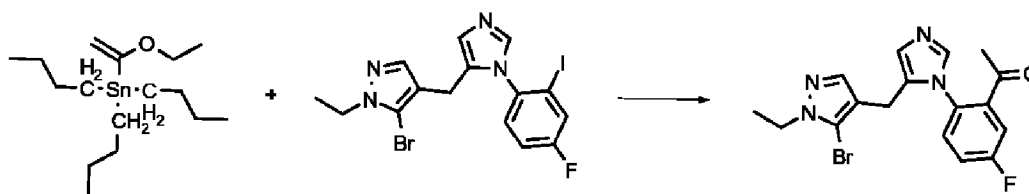


В раствор 3-(гидрокси(3-йод-1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)метил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-пиразол-5-карбонитрила (638 мг, 1,39 ммоль) в ДХМ (15 мл) добавляли Et₃SiH (0,67 мл, 4,2 ммоль) при 0 °С и ТФУ (0,41 мл, 5,6 ммоль), а затем смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали. Остаток разводили EtOAc (15 мл), промывали насыщ. NaHCO₃ (20 мл) и соевым раствором (15 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали до сухости. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (ПЭ:EtOAc = 3:1) с получением 3-((3-йод-1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)метил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-пиразол-5-карбонитрила (600 мг, выход: 97 %) в виде бесцветного масла. ЖХ/МС (ИЭР) m/z : 444,1 [M+H]⁺.

В раствор 3-((3-йод-1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)метил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-пиразол-5-карбонитрила (276 мг, 0,623 ммоль) в ДХМ (3 мл) добавляли ТФУ (3,0 мл, 40,4 ммоль), а затем смесь перемешивали при 25 °С в течение 16 ч. Смесь концентрировали, а остаток разводили CH₃CN (3 мл). В этот раствор добавляли водн. аммиак (1 мл) при 0 °С и перемешивали смесь при 25 °С в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали, разводили EtOAc (15 мл). Органический раствор промывали соевым раствором (15 мл),

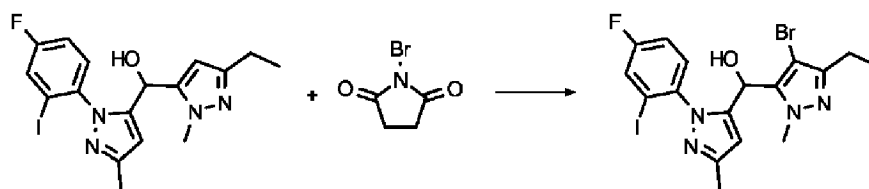
сушили над безводным Na_2SO_4 , а затем концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 50→75 % EtOAc в ПЭ) с получением 3-[(3-йод-1-метил-1H-пиразол-4-ил)метил]-1H-пиразол-5-карбонитрила (103 мг, выход: 53 % выход) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС (ИЭР) m/z : 314,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

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



В раствор 5-бром-1-этил-4-((1-(4-фтор-2-йодфенил)-1H-имидазол-5-ил)метил)-1H-пиразола (500 мг, 1,05 ммоль), трибутил(1-этоксипропил)станнана (760 мг, 2,10 ммоль) и CuI (10 мг, 0,052 ммоль) в толуоле (50 мл) добавляли $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (243 мг, 0,210 ммоль) в атмосфере N_2 . Полученную смесь перемешивали при 100 °С в атмосфере N_2 в течение 48 ч. Смесь охлаждали до к. т., затем добавляли 1 н. водн. HCl (20 мл) и ТГФ (30 мл). Полученную смесь перемешивали при к. т. еще в течение 2 ч перед нейтрализацией насыщ. Na_2CO_3 до pH 8. Органический слой отделяли, сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (0→5 % MeOH в ДХМ) с получением 1-(2-(5-((5-бром-1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил)-1H-имидазол-1-ил)-5-фторфенил)этанона (80 мг, 19 % выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХ/МС (ИЭР): m/z = 391 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

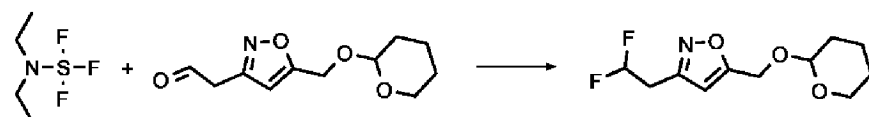
Синтез (4-бром-3-этил-1-метил-1H-пиразол-5-ил)(1-(4-фтор-2-йодфенил)-3-метил-1H-пиразол-5-ил)метанола



В перемешиваемый раствор (3-этил-1-метил-1H-пиразол-5-ил)(1-(4-фтор-2-йодфенил)-3-метил-1H-пиразол-5-ил)метанола (350 мг, 0,79 ммоль) в N,N -диметилформамиде (8 мл) добавляли раствор 1-бромпиirroлидин-2,5-диона (142 мг, 0,79 ммоль) в N,N -диметилформамиде (1 мл) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 ч. Реакционную смесь вливали в воду (10 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл x 3).

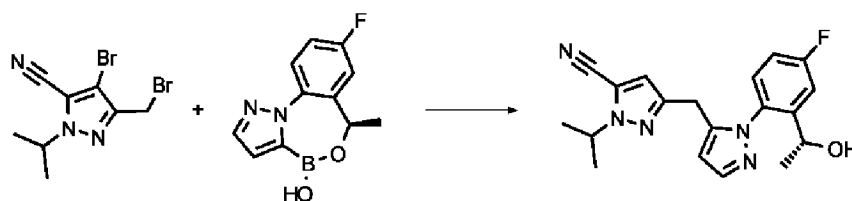
Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (30 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали до сухости. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (ПЭ:EtOAc = 1:1, об./об.) с получением (4-бром-3-этил-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)(1-(4-фтор-2-йодфенил)-3-метил-1Н-пиразол-5-ил)метанола (0,40 г, 87 % выход) в виде желтого масла. ЖХ/МС (ИЭР) (m/z): 519,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Синтез 3-(2,2-дифторэтил)-5-((тетрагидро-2Н-пиран-2-илокси)метил)изоксазола



В раствор неочищенного 2-{5-[(оксан-2-илокси)метил]-1,2-оксазол-3-ил}ацетальдегида (3,19 г, 7,50 ммоль) в сухом ДХМ (60 мл) каплями добавляли ТДАС (2,4 мл, 18 ммоль) при 0 °С в течение 5 мин. Полученную смесь перемешивали при 0 °С в течение 2 ч, затем раствор медленно вливали в холодный насыщ. водн. NaHCO_3 (100 мл) с интенсивным перемешиванием. Через 10 мин смесь дважды экстрагировали ДХМ. Объединенные экстракты промывали солевым раствором, концентрировали и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (0→40 % ЭА в ПЭ) с получением 3-(2,2-дифторэтил)-5-((тетрагидро-2Н-пиран-2-илокси)метил)изоксазола (900 мг, 49 % выход за 2 этапа) в виде бесцветного масла. ЖХ/МС (ИЭР): m/z = 248 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

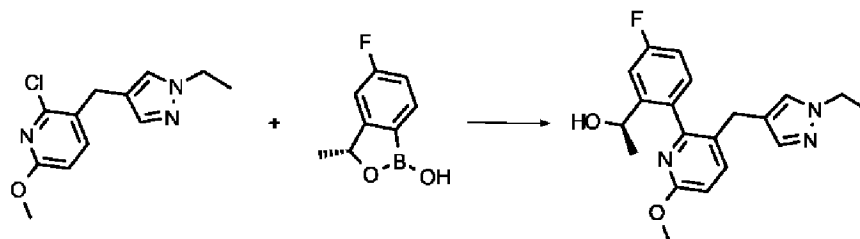
Синтез (R)-3-((1-(4-фтор-2-(1-гидроксиэтил)фенил)-1Н-пиразол-5-ил)метил)-1-изопропил-1Н-пиразол-5-карбонитрила



В раствор 4-бром-3-(бромометил)-1-изопропил-1Н-пиразол-5-карбонитрила (100 мг, 0,33 ммоль) и (R)-8-фтор-6-метил-4Н,6Н-бензо[е]пиразоло[5,1-с][1,4,2]оксазаборепин-4-ола (83 мг, 0,36 ммоль) в толуоле (10 мл) и EtOH (2 мл) добавляли фосфат калия (207 мг, 0,98 ммоль) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (38 мг, 0,03 ммоль) при к. т. Смесь трижды дегазировали в атмосфере N_2 и перемешивали при 90 °С в течение 12 ч. Реакционную смесь фильтровали, а фильтрат концентрировали до сухости. Остаток очищали посредством препаративной ТСХ (ПЭ:EtOAc = 3:1, об./об.) с получением (R)-3-((1-(4-фтор-2-(1-гидроксиэтил)фенил)-1Н-пиразол-5-ил)метил)-1-изопропил-1Н-пиразол-5-карбонитрила (20 мг, 14 % выход) в виде

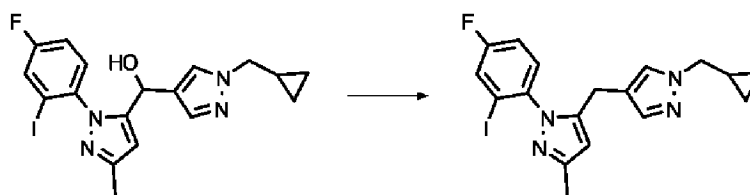
желтого масла. ЖХ/МС (ИЭР) (m/z): 354 $[M+H]^+$.

Синтез (R)-1-(2-(3-((1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил)-6-метоксипиридин-2-ил)-5-фторфенил)этан-1-ола



В раствор 2-хлор-3-[(1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил]-6-метоксипиридина (140 мг, 0,56 ммоль) и (3R)-5-фтор-3-метил-1,3-дигидро-2,1-бензоксаборол-1-ола (92 мг, 0,56 ммоль) в ТГФ (5 мл) и H₂O (1 мл) добавляли K₃PO₄ (236 мг, 1,11 ммоль). Смесь три раза дегазировали N₂, а затем добавляли [1,1'-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (36 мг, 0,056 ммоль). Смесь дегазировали снова один раз N₂ и перемешивали при 70 °С в течение ночи. После охлаждения до к. т. и концентрирования в вакууме остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 0→50 % ЭА в ПЭ) с получением (1R)-1-(2-{3-[(1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил]-6-метоксипиридин-2-ил}-5-фторфенил)этан-1-ола (140 мг, выход: 71 %) в виде желтой пены. ЖХ/МС ИЭР (m/z): 356 $[M+H]^+$.

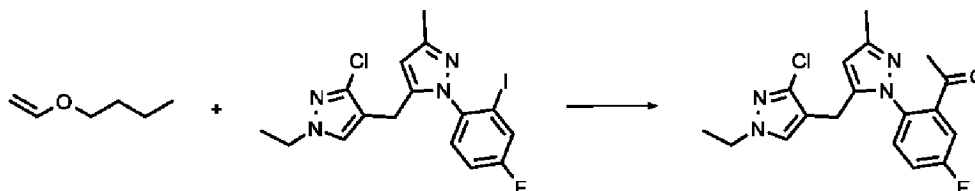
Синтез 5-((1-(циклопропилметил)-1H-пиразол-4-ил)метил)-1-(4-фтор-2-йодфенил)-3-метил-1H-пиразола



В раствор (1-(циклопропилметил)-1H-пиразол-4-ил)(1-(4-фтор-2-йодфенил)-3-метил-1H-пиразол-5-ил)метанола (460 мг, 1,02 ммоль) в CH₃CN (5 мл) добавляли йодтриметилсилан (1,45 мл, 10,2 ммоль) при к. т. Смесь перемешивали при 90 °С в течение 2 ч. После концентрирования для удаления CH₃CN полученный остаток обрабатывали EtOAc и водн. Na₂CO₃. Органический слой отделяли, концентрировали при пониженном давлении и очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (10→50 % ЭА в ПЭ) с получением 5-((1-(циклопропилметил)-1H-пиразол-4-ил)метил)-1-(4-фтор-2-йодфенил)-3-метил-1H-пиразола (300 мг, 67 % выход) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС (ИЭР):

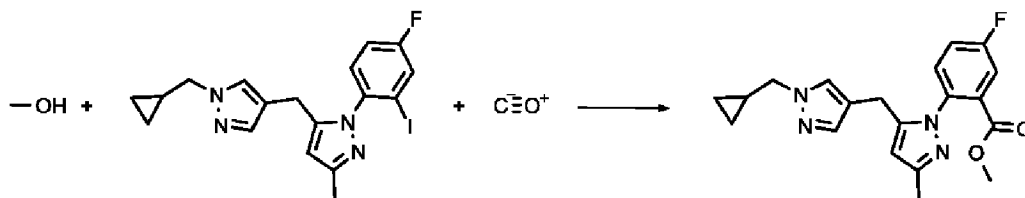
$m/z=437$ $[M+H]^+$.

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



Суспензию 5-[(3-хлор-1-этил-1Н-пиразол-4-ил)метил]-1-(4-фтор-2-йодфенил)-3-метил-1Н-пиразола (19,5 г, 43,9 ммоль) и $Pd(OAc)_2$ (247 мг, 1,10 ммоль), 1,3-бис(дифенилфосфино)пропана (905 мг, 2,19 ммоль) в 1-бутил-3-метилимидазолий тетрафторборате (150 мл) перемешивали в течение 10 мин. После того, как смесь три раза дегазировали, последовательно добавляли 1-(винилокси)бутан (21,96 г, 219,6 ммоль) и ТЭА (7,31 мл, 52,7 ммоль). Смесь перемешивали в течение 24 ч при 115 °С. Смесь охлаждали до к. т., а затем добавляли 1 н. водн. HCl . После перемешивания в течение 0,5 ч добавляли дихлорметан. Органический слой промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле с получением 1-(2-{5-[(3-хлор-1-этил-1Н-пиразол-4-ил)метил]-3-метил-1Н-пиразол-1-ил}-5-фторфенил)этан-1-она (11,1 г, выход: 70 %) в виде белой пены. ЖХ/МС (ИЭР): $m/z = 361$ $[M+H]^+$.

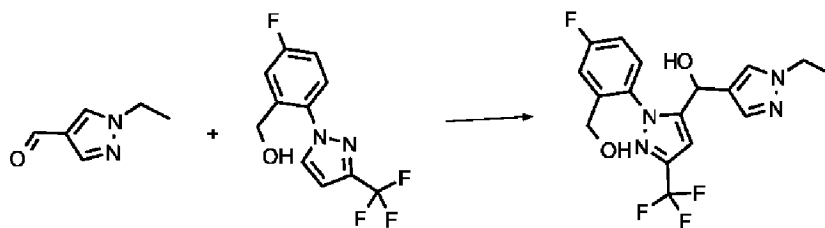
Синтез метил 2-(5-((1-(циклопропилметил)-1Н-пиразол-4-ил)метил)-3-метил-1Н-пиразол-1-ил)-5-фторбензоата



Смесь 5-{[1-(циклопропилметил)-1Н-пиразол-4-ил]метил}-1-(4-фтор-2-йодфенил)-3-метил-1Н-пиразола (340 мг, 0,779 ммоль), $MeOH$ (10 мл), $Pd(dppf)Cl_2$ (57 мг, 0,078 ммоль) и ТЭА (236 мг, 2,33 ммоль) перемешивали в течение 16 ч в условиях баллонного CO при 25 °С. Реакционную смесь концентрировали и разводили ДХМ. Этот раствор промывали солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 0→50 % ЭА

в ПЭ) с получением метил 2-(5-{[1-(циклопропилметил)-1Н-пиразол-4-ил]метил}-3-метил-1Н-пиразол-1-ил)-5-фторбензоата (280 мг, 98 %) в виде бесцветного масла. ЖХ/МС (ИЭР) m/z : 369 $[M+H]^+$.

Синтез (1-этил-1Н-пиразол-4-ил)(1-(4-фтор-2-(гидроксиметил)фенил)-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-5-ил)метанола

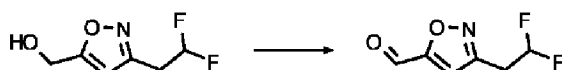


В раствор {5-фтор-2-[3-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил]фенил}метанола (260 мг, 0,990 ммоль) в сухом ТГФ (2 мл) каплями добавляли *n*-BuLi (0,990 мл, 2,49 ммоль, 2,5 М) при -78 °С в течение 5 мин. Раствор перемешивали при -70 °С в течение 1 ч. В этот раствор каплями добавляли 1-этил-1Н-пиразол-4-карбальдегид (186 мг, 1,49 ммоль) в ТГФ (2 мл). Раствор медленно нагревали до 0 °С с перемешиванием в течение 0,5 ч. Смесь вливали в холодный насыщ. NH_4Cl , а затем дважды экстрагировали ЭА. Объединенные экстракты промывали солевым раствором, концентрировали в вакууме и очищали посредством флэш-хроматографии (0→100 % EtOAc в ПЭ) с получением (1-этил-1Н-пиразол-4-ил)(1-[4-фтор-2-(гидроксиметил)фенил]-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-5-ил)метанола (270 мг, 70 %) в виде бесцветного сиропа. ЖХ/МС (ИЭР): m/z = 385 $[M+H]^+$.

Следующие промежуточные соединения синтезировали, используя аналогичный экспериментальный протокол:

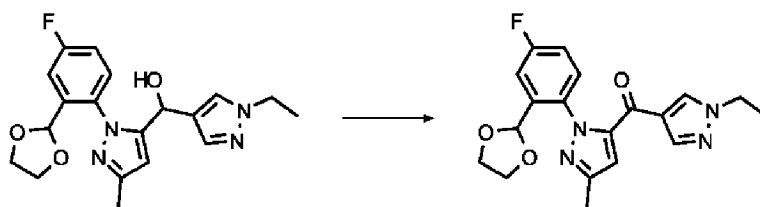
(1-{2-[(1R)-1-(бензилокси)этил]-4-фторфенил}-3-(дифторметил)-1Н-пиразол-5-ил)[3-(2,2-дифторэтил)-1-метил-1Н-пиразол-5-ил]метанол	
	m/z (ИЭР): 521 $[M+H]$

Синтез 3-(2,2-дифторэтил)изоксазол-5-карбальдегида



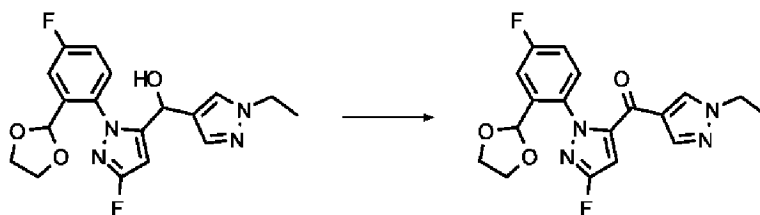
В раствор [3-(2,2-дифторэтил)-1,2-оксазол-5-ил]метанола (580 мг, 3,56 ммоль) в ДХМ (40 мл) тремя частями добавляли перйодинан Десса — Мартина (1,58 г, 3,73 ммоль) при 0 °С. Полученную смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 ч. Смесь разводили ДХМ (100 мл) и промывали насыщ. NaHCO_3 (50 мл x 2) и соевым раствором (30 мл). Органический слой концентрировали в вакууме, а остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (20 % EtOAc в ПЭ) с получением 3-(2,2-дифторэтил)-1,2-оксазол-5-карбальдегида (330 мг, 58 % за 2 этапа) в виде бледно-желтого масла. ЖХ/МС (ИЭР): $m/z = 162 [\text{M}+\text{H}]^+$.

Синтез (1-(2-(1,3-диоксолан-2-ил)-4-фторфенил)-3-метил-1Н-пиразол-5-ил)(1-этил-1Н-пиразол-4-ил)метанона



В раствор (1-(2-(1,3-диоксолан-2-ил)-4-фторфенил)-3-метил-1Н-пиразол-5-ил)(1-этил-1Н-пиразол-4-ил)метанола (2,18 г, 5,87 ммоль) в диоксане (15 мл) одной частью добавляли MnO_2 (2,01 г, 29,3 ммоль). Реакционную смесь затем нагревали до 100 °С и перемешивали при этой температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали, а фильтрат концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (0→20 % EtOAc в ПЭ) с получением (1-(2-(1,3-диоксолан-2-ил)-4-фторфенил)-3-метил-1Н-пиразол-5-ил)(1-этил-1Н-пиразол-4-ил)метанона (1,84 г, 85 % выход) в виде желтого твердого вещества. ТСХ: $R_f = 0,3$ (ПЭ/ЭА = 2:1), ЖХ/МС ИЭР (m/z): 371 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

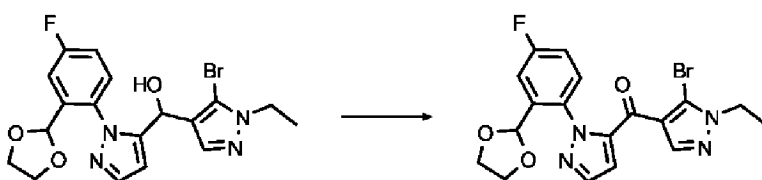
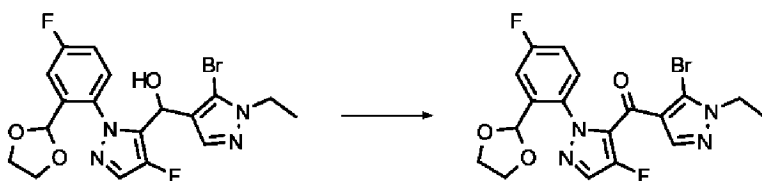
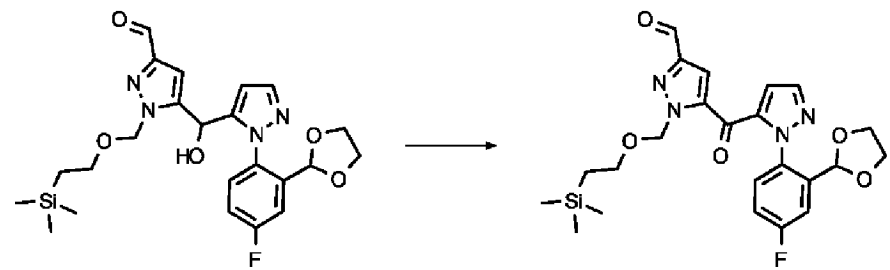
Синтез (1-(2-(1,3-диоксолан-2-ил)-4-фторфенил)-3-фтор-1Н-пиразол-5-ил)(1-этил-1Н-пиразол-4-ил)метанона



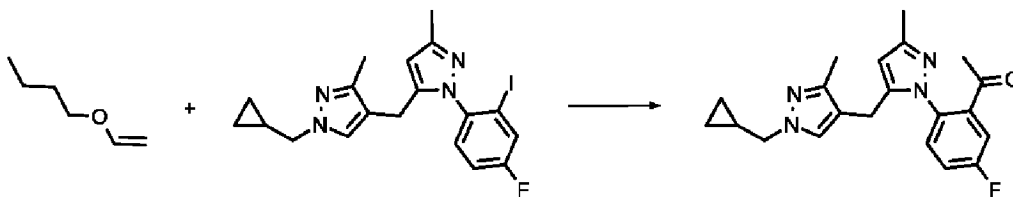
В раствор (1-(2-(1,3-диоксолан-2-ил)-4-фторфенил)-3-фтор-1Н-пиразол-5-ил)(1-этил-1Н-пиразол-4-ил)метанола (941 мг, 2,50 ммоль) в ДХМ (30 мл) добавляли перйодинан Десса — Мартина (1,59 г, 3,75 ммоль). затем смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Через 1 ч

реакционную смесь фильтровали, фильтрат концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной ТСХ (MeOH/ДХМ = 1/30, об./об.) с получением (1-(2-(1,3-диоксолан-2-ил)-4-фторфенил)-3-фтор-1*H*-пиразол-5-ил)(1-этил-1*H*-пиразол-4-ил)метанона (2,49 г, 87 %) в виде светло-желтой смолы. ЖХ/МС ИЭР (*m/z*): 375 [M+H]⁺.

Следующие промежуточные соединения синтезировали, используя аналогичный экспериментальный протокол:

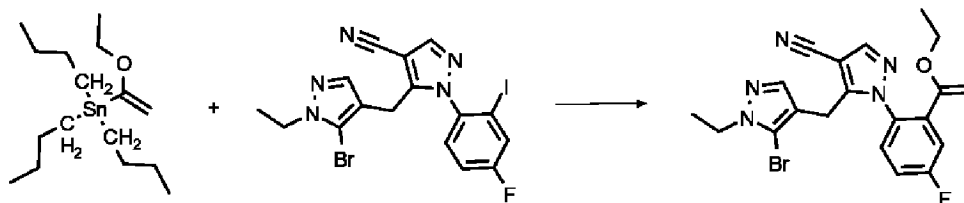
(1-(2-(1,3-диоксолан-2-ил)-4-фторфенил)-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)(5-бром-1-этил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)метанон		
		<i>m/z</i> (ИЭР): 435 [M+H]
(1-(2-(1,3-диоксолан-2-ил)-4-фторфенил)-4-фтор-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)(5-бром-1-этил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)метанон		
		<i>m/z</i> (ИЭР): 453 [M+H]
5-(1-(2-(1,3-диоксолан-2-ил)-4-фторфенил)-1 <i>H</i> -пиразол-5-карбонил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1 <i>H</i> -пиразол-3-карбальдегид		
		<i>m/z</i> (ИЭР): 487 [M+H]

Синтез 1-(2-(5-((1-(циклопропилметил)-3-метил-1*H*-пиразол-4-ил)метил)-3-метил-1*H*-пиразол-1-ил)-5-фторфенил)этан-1-она



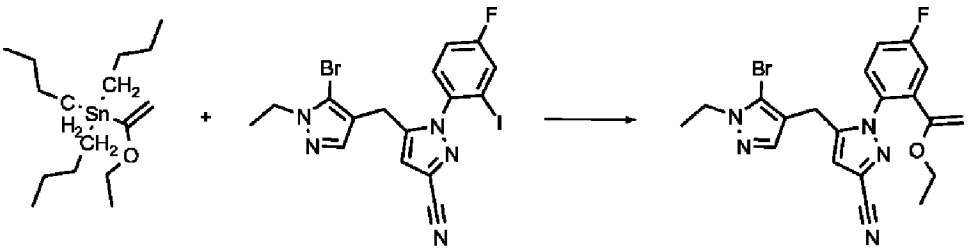
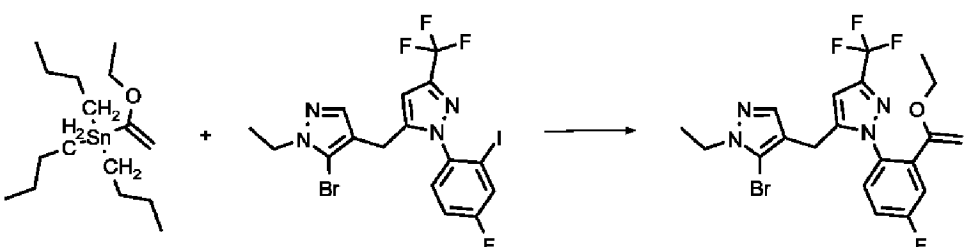
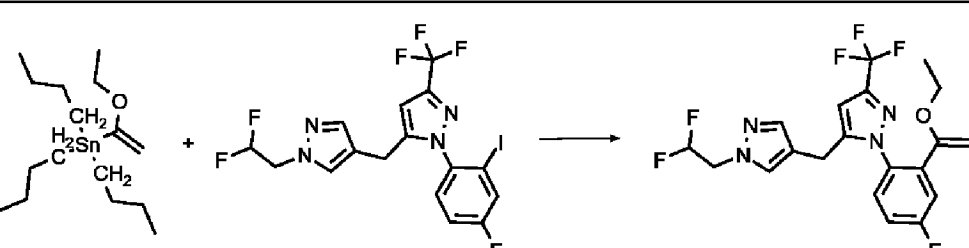
В раствор 1-(циклопропилметил)-4-((1-(4-фтор-2-йодфенил)-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил)метил)-3-метил-1*H*-пиразола (1,70 г, 3,80 ммоль) в ионной жидкости (10 мл) добавляли [3-(дифенилфосфанил)пропил]дифенилфосфан (0,08 г, 0,19 ммоль), триэтиламин (0,60 мл, 4,5 ммоль), Pd(OAc)₂ (30 мг, 0,11 ммоль) и 1-(этилокси)бутан (2,5 мл, 19 ммоль) в атмосфере N₂. Смесь трижды дегазировали в атмосфере N₂ и перемешивали при 115 °С в атмосфере N₂ в течение 24 ч. Смесь разводили EtOAc (15 мл), промывали водой (5 мл) и соевым раствором (5 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали до сухости. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (ПЭ : EtOAc = 1:1, об./об.) с получением 1-(2-(5-((1-(циклопропилметил)-3-метил-1*H*-пиразол-4-ил)метил)-3-метил-1*H*-пиразол-1-ил)-5-фторфенил)этан-1-она (300 мг, 22 %) в виде желтого масла. ЖХ/МС (ИЭР) (*m/z*): 367 [M+H]⁺.

Синтез 5-((5-бром-1-этил-1*H*-пиразол-4-ил)метил)-1-(2-(1-этоксивинил)-4-фторфенил)-1*H*-пиразол-4-карбонитрила

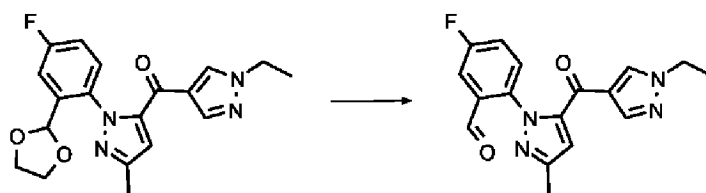


В раствор 5-((5-бром-1-этил-1*H*-пиразол-4-ил)метил)-1-(4-фтор-2-йодфенил)-1*H*-пиразол-4-карбонитрила (200 мг, 0,390 ммоль) и трибутил(1-этоксивинил)станнана (159 мг, 0,440 ммоль) в толуоле (10 мл) добавляли Pd(PPh₃)₂Cl₂ (14 мг, 0,02 ммоль) при 25 °С. Смесь три раза дегазировали N₂, а затем перемешивали при 100 °С в течение 16 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного 5-((5-бром-1-этил-1*H*-пиразол-4-ил)метил)-1-(2-(1-этоксивинил)-4-фторфенил)-1*H*-пиразол-4-карбонитрила (175 мг, выход: 100 %) в виде коричневого твердого вещества, которое без дополнительной очистки использовали для следующего этапа. ЖХ/МС (ИЭР) *m/z*: 444 [M+H]⁺

Следующие промежуточные соединения синтезировали, используя аналогичный экспериментальный протокол:

5-((5-бром-1-этил-1Н-пиразол-4-ил)метил)-1-(2-(1-этоксивинил)-4-фторфенил)-1Н-пиразол-3-карбонитрил	
	m/z (ИЭР): 444 [M+H]
5-бром-4-((1-(2-(1-этоксивинил)-4-фторфенил)-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-5-ил)метил)-1-этил-1Н-пиразол	
	m/z (ИЭР): 487 [M+H]
5-((1-(2,2-дифторэтил)-1Н-пиразол-4-ил)метил)-1-(2-(1-этоксивинил)-4-фторфенил)-3-(трифторметил)-1Н-пиразол	
	m/z (ИЭР): 445 [M+H]

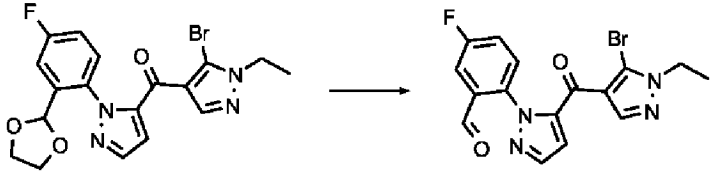
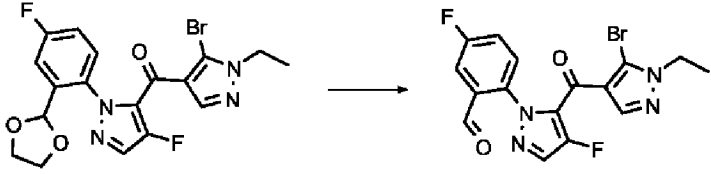
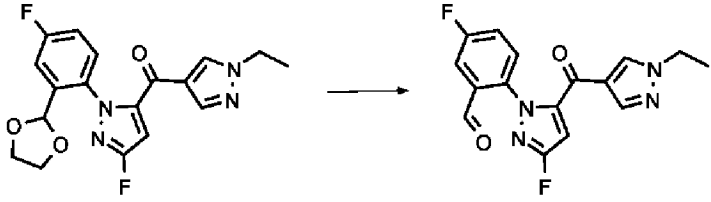
Синтез 2-(5-(1-этил-1Н-пиразол-4-карбонил)-3-метил-1Н-пиразол-1-ил)-5-фторбензальдегида



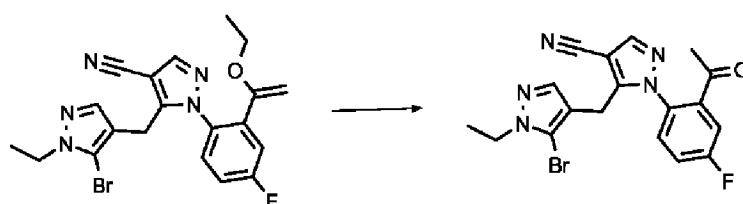
В раствор (1-(2-(1,3-диоксолан-2-ил)-4-фторфенил)-3-метил-1Н-пиразол-5-ил)(1-этил-1Н-пиразол-4-ил)метанона (1,84 г, 4,98 ммоль) в ТГФ (20 мл) и H₂O (5 мл) одной частью добавляли конц. HCl (5,0 мл) при 0 °С. Полученный раствор перемешивали при 20 °С в

течение 1 ч. Затем реакционную смесь гасили насыщ. водн. NaHCO_3 и разделяли между EtOAc и водой. Органический слой отделяли, промывали насыщ. NH_4Cl и соевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (50 % EtOAc в ПЭ, об./об.) с получением 2-(5-(1-этил-1H-пиразол-4-карбонил)-3-метил-1H-пиразол-1-ил)-5-фторбензальдегида (650 мг, 40 % выход) в виде желтого твердого вещества. ТСХ: $R_f = 0,5$ (ПЭ/ЭА = 1:1), ЖХ/МС ИЭР (m/z): 327 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Следующие промежуточные соединения синтезировали, используя аналогичный экспериментальный протокол:

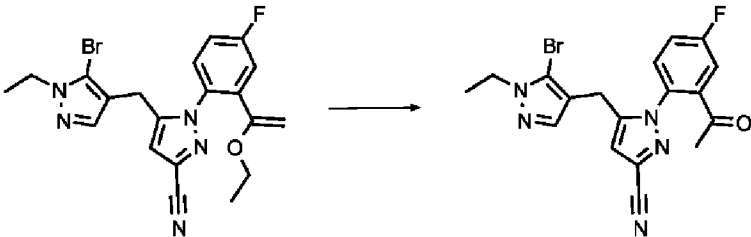
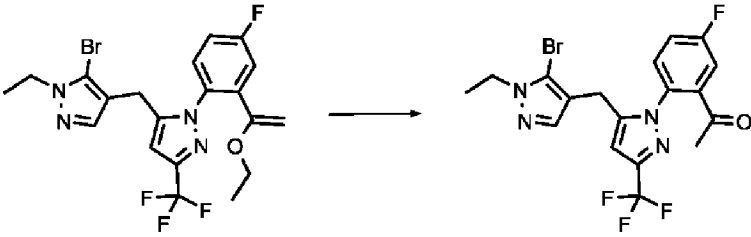
2-(5-(5-бром-1-этил-1H-пиразол-4-карбонил)-1H-пиразол-1-ил)-5-фторбензальдегид	
	m/z (ИЭР): 391 $[\text{M}+\text{H}]$
2-(5-(5-бром-1-этил-1H-пиразол-4-карбонил)-4-фтор-1H-пиразол-1-ил)-5-фторбензальдегид	
	m/z (ИЭР): 409 $[\text{M}+\text{H}]$
2-(5-(1-этил-1H-пиразол-4-карбонил)-3-фтор-1H-пиразол-1-ил)-5-фторбензальдегид	
	m/z (ИЭР): 331 $[\text{M}+\text{H}]$

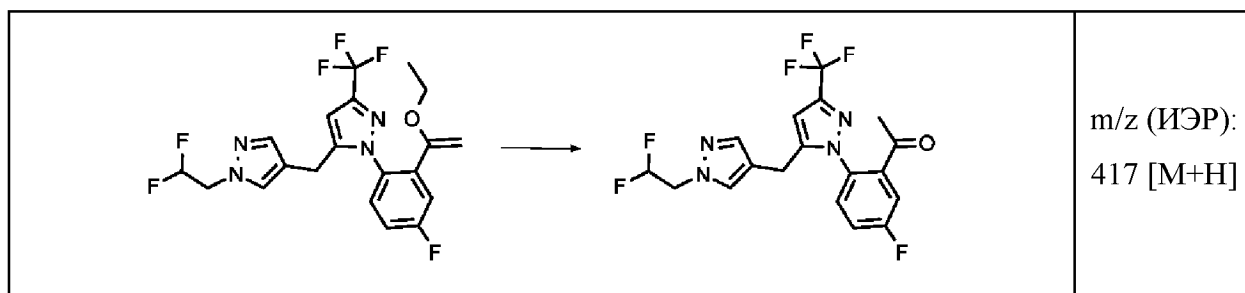
Синтез 1-(2-ацетил-4-фторфенил)-5-((5-бром-1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил)-1H-пиразол-4-карбонитрила



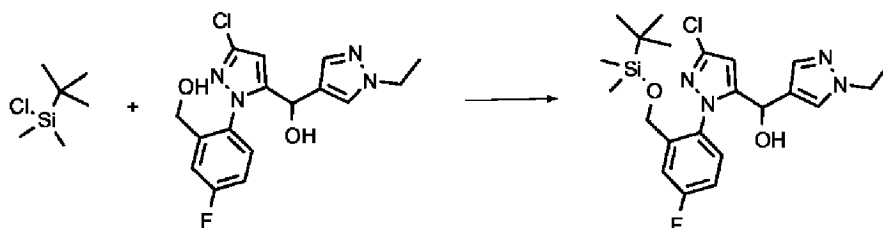
В раствор 5-((5-бром-1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил)-1-(2-(1-этоксивинил)-4-фторфенил)-1H-пиразол-4-карбонитрила (200 мг, 0,390 ммоль) в ТГФ (2 мл) добавляли водн. HCl (1 M, 2,0 мл) при 25 °C. После перемешивания при 30 °C в течение 2 ч, смесь нейтрализовали до pH 8 с помощью насыщ. водн. NaHCO₃, а затем дважды экстрагировали EtOAc. Объединенные экстракты промывали H₂O и солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (0→35 % ЭА в ПЭ) с получением 1-(2-ацетил-4-фторфенил)-5-((5-бром-1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил)-1H-пиразол-4-карбонитрила (100 мг, выход: 53 %) в виде желтого масла. ЖХ/МС (ИЭР) m/z: 416 [M+H]⁺.

Следующие промежуточные соединения синтезировали, используя аналогичный экспериментальный протокол:

1-(2-ацетил-4-фторфенил)-5-((5-бром-1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил)-1H-пиразол-3-карбонитрил	
	m/z (ИЭР): 416 [M+H]
1-(2-(5-((5-бром-1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)-5-фторфенил)этан-1-он	
	m/z (ИЭР): 459 [M+H]
1-(2-(5-((1-(2,2-дифторэтил)-1H-пиразол-4-ил)метил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)-5-фторфенил)этан-1-он	

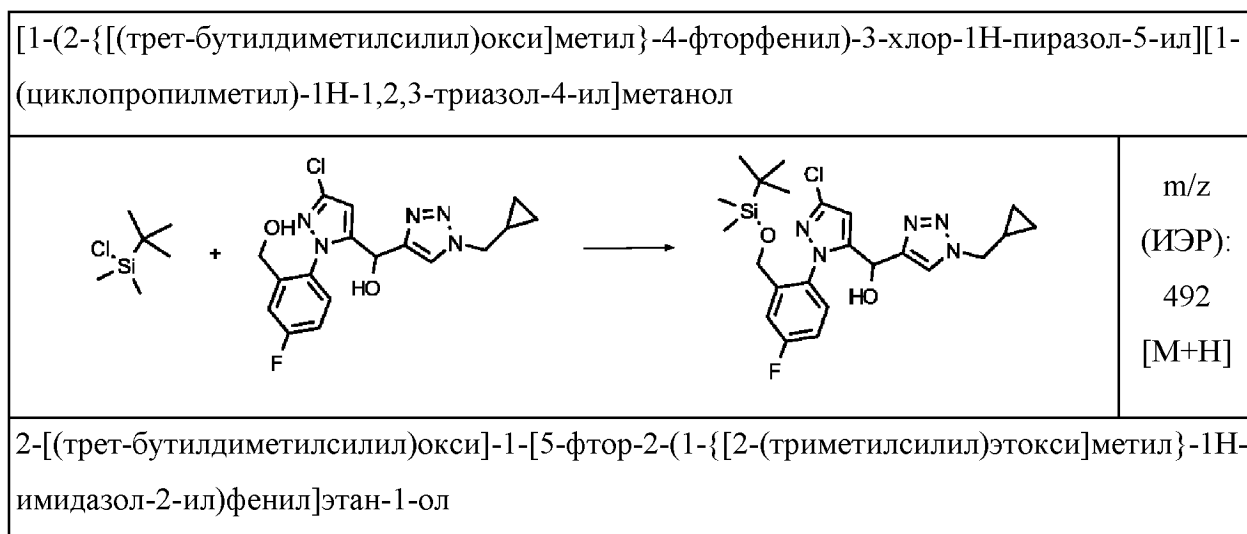


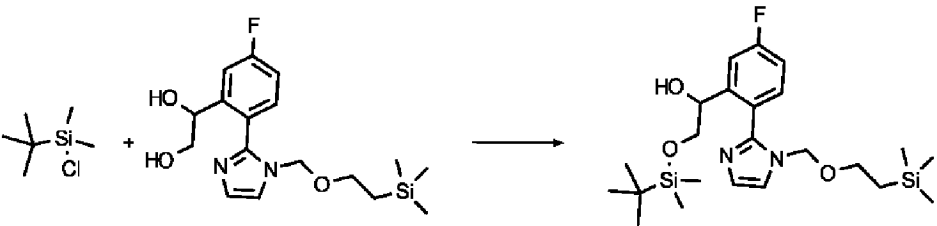
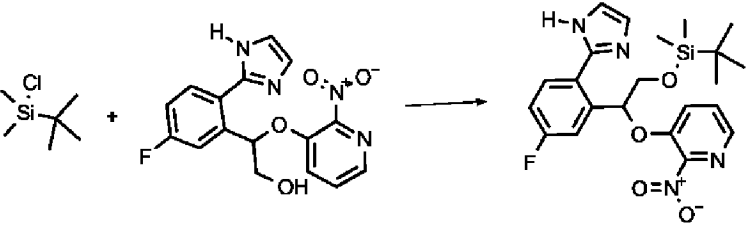
Синтез (1-(2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-фторфенил)-3-хлор-1H-пиразол-5-ил)(1-этил-1H-пиразол-4-ил)метанола



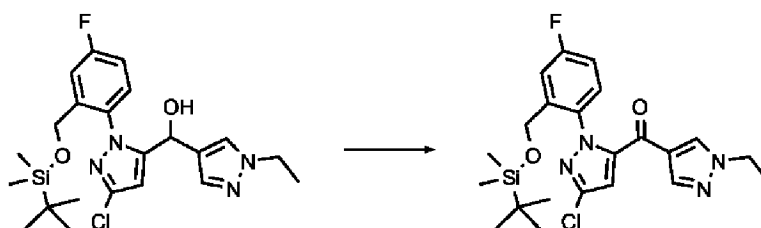
В перемешиваемый раствор (3-хлор-1-(4-фтор-2-(гидроксиметил)фенил)-1H-пиразол-5-ил)(1-этил-1H-пиразол-4-ил)метанола (19,1 г, 54,5 ммоль) и имидазола (7,40 г, 109 ммоль) в ТГФ (200 мл) каплями добавляли раствор трет-бутил(хлор)диметилсилана (7,50 г, 49,6 ммоль) в ТГФ (20 мл) при 0 °С. После добавления реакцию смесь перемешивали при к. т. в течение 18 ч. Смесь концентрировали и очищали посредством флэш-хроматографии (10→50 % EtOAc в ПЭ) с получением [1-(2-{{{трет-бутилдиметилсилил}окси}метил}-4-фторфенил)-3-хлор-1H-пиразол-5-ил](1-этил-1H-пиразол-4-ил)метанола (20,5 г, 81 % выход) в виде желтого масла. ЖХ/МС (ИЭР) (m/z): 465 [M+H]⁺.

Следующие промежуточные соединения синтезировали, используя аналогичный экспериментальный протокол:



	m/z (ИЭР): 467 [M+H]
3-{2-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]-1-[5-фтор-2-(1H-имидазол-2-ил)фенил]этокси}-2-нитропиридин	
	m/z (ИЭР): 459 [M+H]

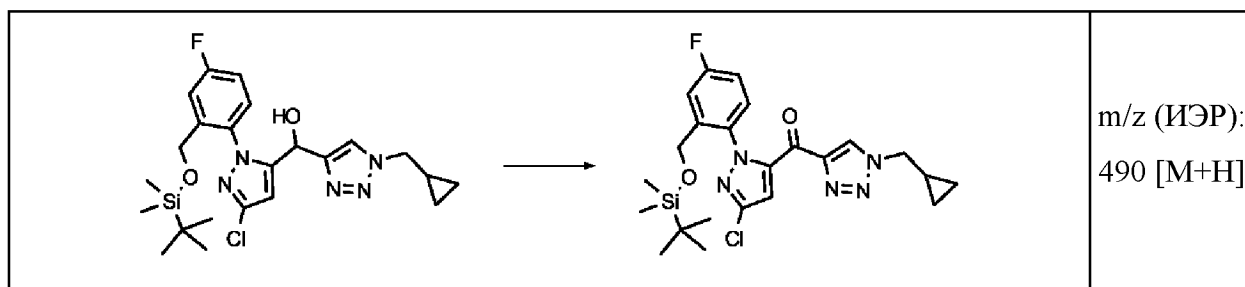
Синтез (1-(2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-фторфенил)-3-хлор-1H-пиразол-5-ил)(1-этил-1H-пиразол-4-ил)метанон



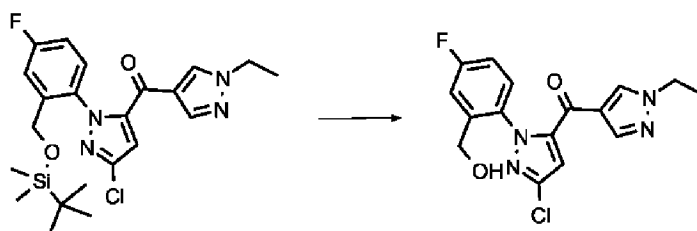
В перемешиваемый раствор [1-(2-{[(трет-бутилдиметилсилил)окси]метил}-4-фторфенил)-3-хлор-1H-пиразол-5-ил](1-этил-1H-пиразол-4-ил)метанола (20,5 г, 44,2 ммоль) в ДХМ (250 мл) добавляли MnO_2 (40,0 г, 460 ммоль). После добавления смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали с получением (1-(2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-фторфенил)-3-хлор-1H-пиразол-5-ил)(1-этил-1H-пиразол-4-ил)метанона (20,4 г, 99 % выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХ/МС (ИЭР) (m/z): 463 [M+H]⁺.

Следующие промежуточные соединения синтезировали, используя аналогичный экспериментальный протокол:

4-[1-(2-{[(трет-бутилдиметилсилил)окси]метил}-4-фторфенил)-3-хлор-1H-пиразол-5-карбонил]-1-(циклопропилметил)-1H-1,2,3-триазол

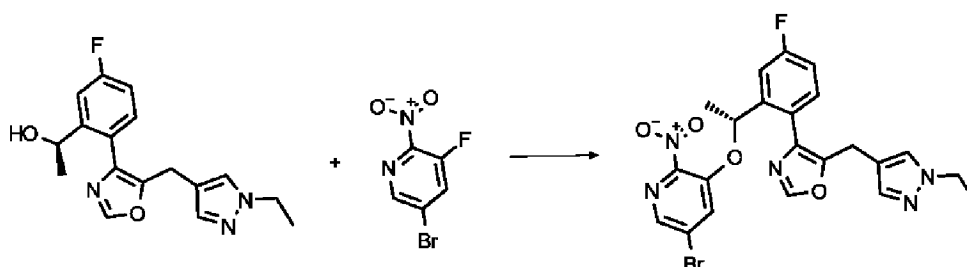


Синтез (3-хлор-1-(4-фтор-2-(гидроксиметил)фенил)-1Н-пиразол-5-ил)(1-этил-1Н-пиразол-4-ил)метанона



В перемешиваемый раствор (1-(2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-фторфенил)-3-хлор-1Н-пиразол-5-ил)(1-этил-1Н-пиразол-4-ил)метанона (20,4 г, 44,1 ммоль) в ТГФ (150 мл) добавляли ТБАФ (135 мл, 135 ммоль, 1 М в ТГФ) при к. т. Смесь перемешивали при 70 °С в течение 1,5 ч. Реакционную смесь вливали в воду (200 мл) и экстрагировали EtOAc (100 мл x 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (200 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (10→50 % EtOAc в ПЭ) с получением (3-хлор-1-(4-фтор-2-(гидроксиметил)фенил)-1Н-пиразол-5-ил)(1-этил-1Н-пиразол-4-ил)метанона (12,6 г, 82 %) в виде желтого масла. ЖХ/МС (ИЭР) (m/z): 349 [M+H]⁺.

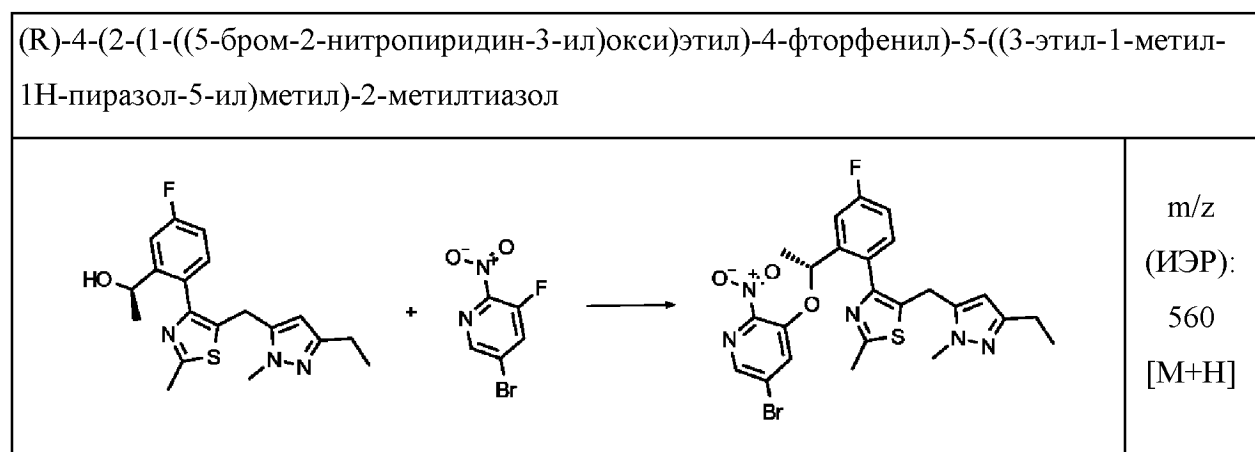
Синтез (R)-4-(2-(1-((5-бром-2-нитропиридин-3-ил)окси)этил)-4-фторфенил)-5-((1-этил-1Н-пиразол-4-ил)метил)оксазола



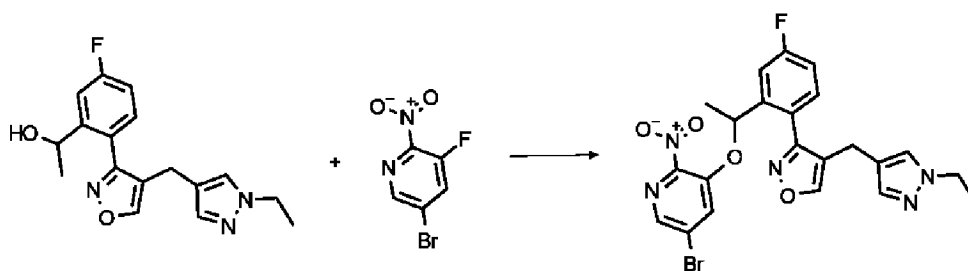
В раствор (R)-1-(2-(5-((1-этил-1Н-пиразол-4-ил)метил)оксазол-4-ил)-5-фторфенил)этан-1-ола (247 мг, 0,780 ммоль) в ТГФ (4 мл) частями добавляли NaH (47 мг, 1,2 ммоль, 60 %, в минеральном масле) при 0 °С. Полученную смесь перемешивали при 0 °С в течение 30 мин, затем добавляли 5-бром-3-фтор-2-нитропиридин (208 мг, 0,940 ммоль). Реакционную смесь

нагревали до 80 °С и продолжали перемешивание в течение 3 ч. Смесь охлаждали до к. т., гасили водой (5 мл) и экстрагировали ЭА (3 × 5 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщ. водн. NH₄Cl (5 мл) и соевым раствором (5 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (0→40 % EtOAc в ПЭ) с получением (*R*)-4-(2-(1-((5-бром-2-нитропиридин-3-ил)окси)этил)-4-фторфенил)-5-((1-этил-1*H*-пиразол-4-ил)метил)оксазола (144 мг, 36 % выход) в виде желтой смолы. ЖХ/МС ИЭР (*m/z*): 516 [M+H]⁺.

Следующие промежуточные соединения синтезировали, используя аналогичный экспериментальный протокол:

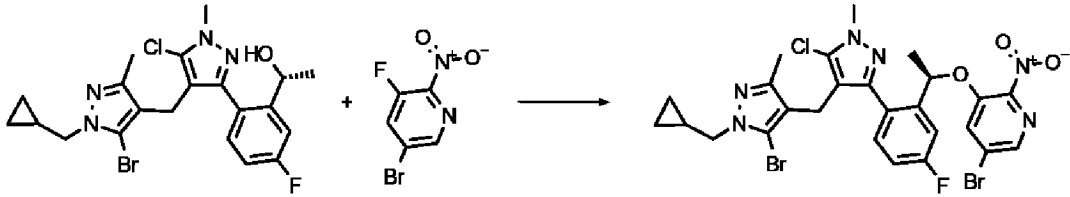
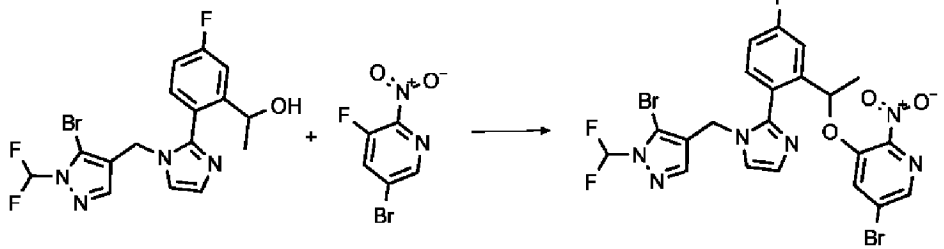
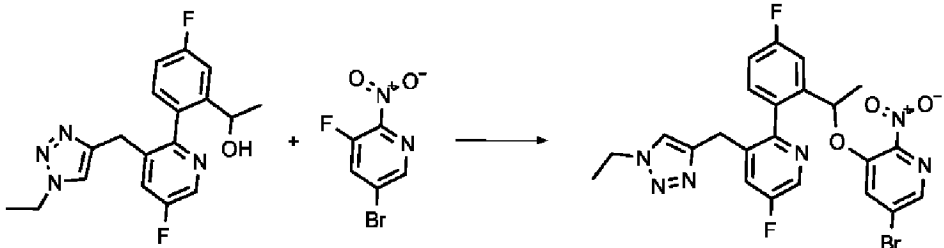


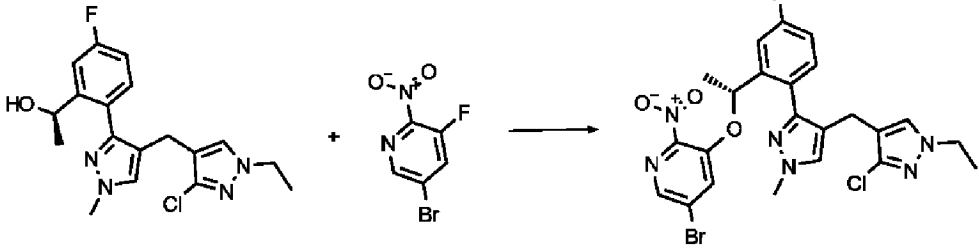
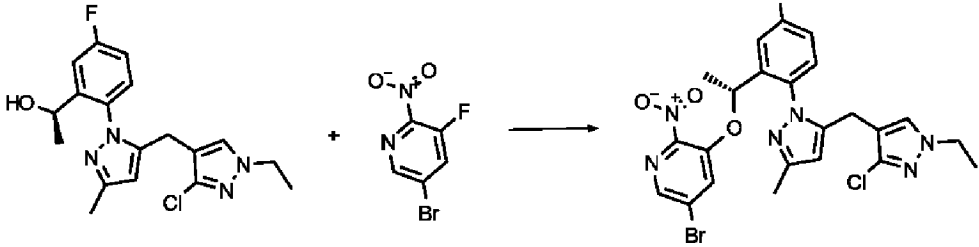
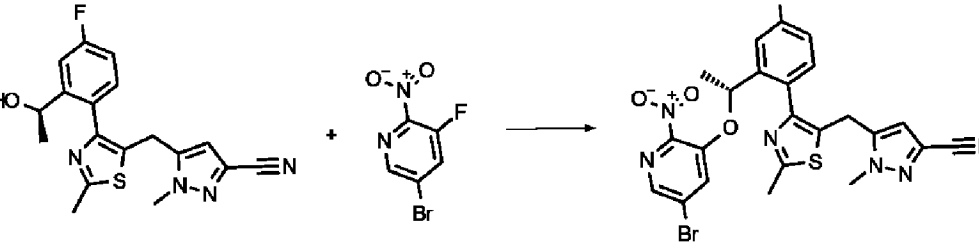
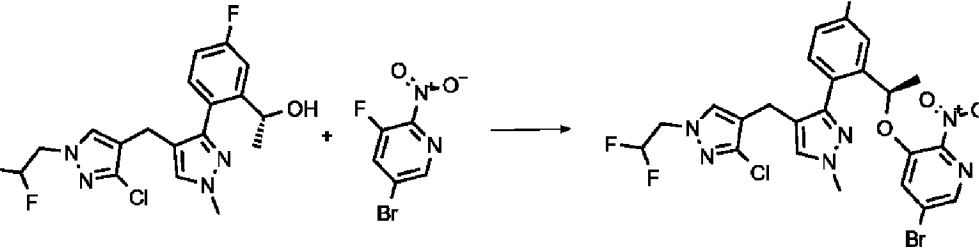
Синтез 5-бром-3-[1-(2-{4-[(1-этил-1*H*-пиразол-4-ил)метил]-1,2-оксазол-3-ил}-5-фторфенил)этокси]-2-нитропиридина

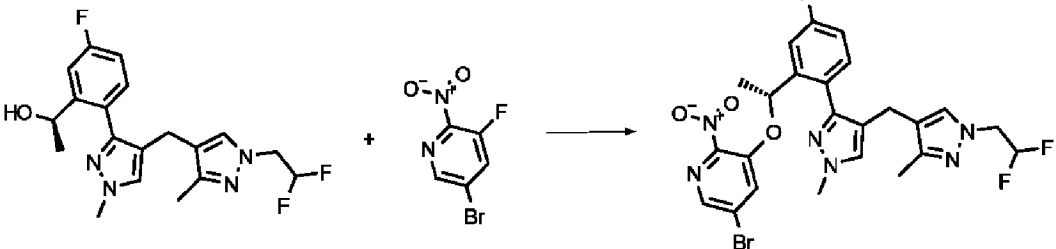
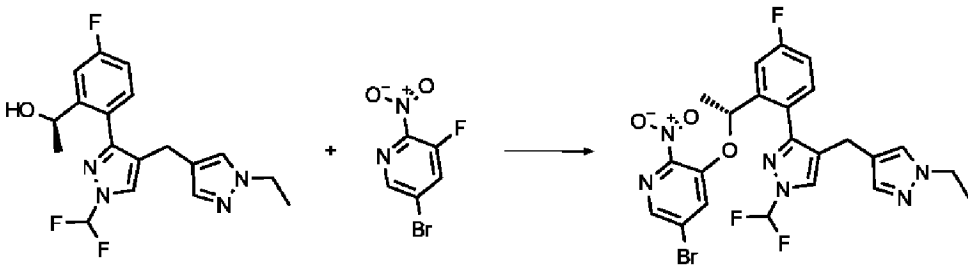
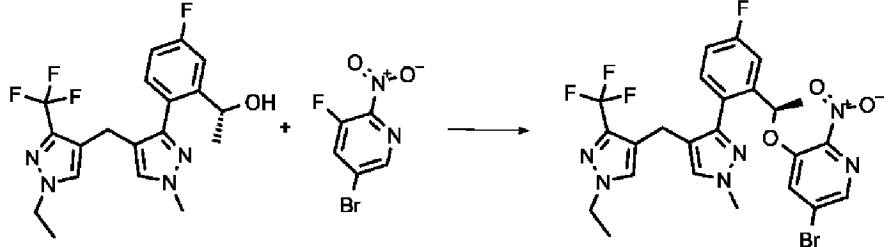
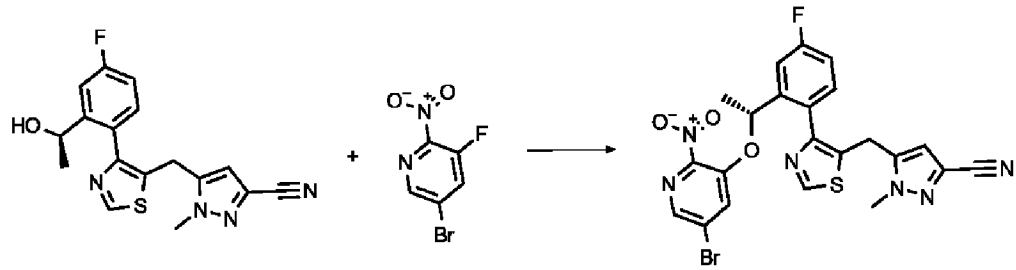


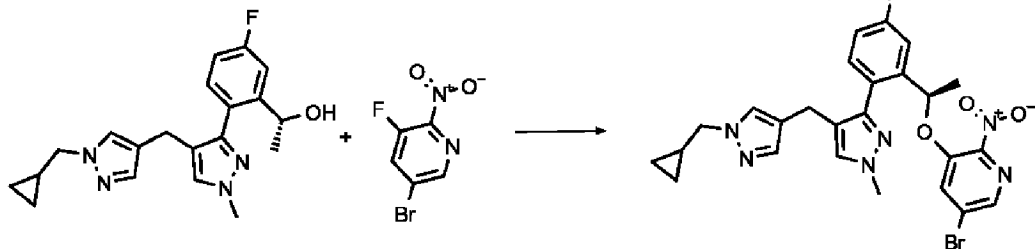
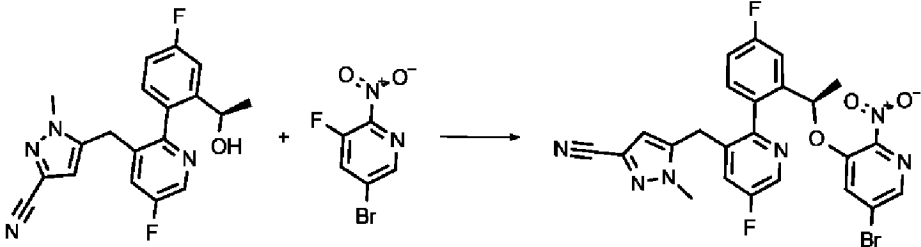
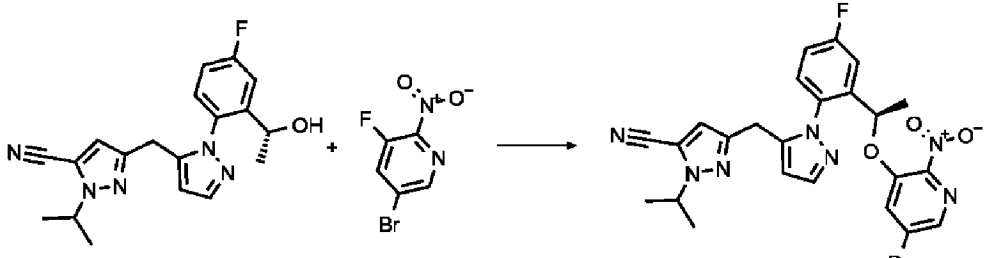
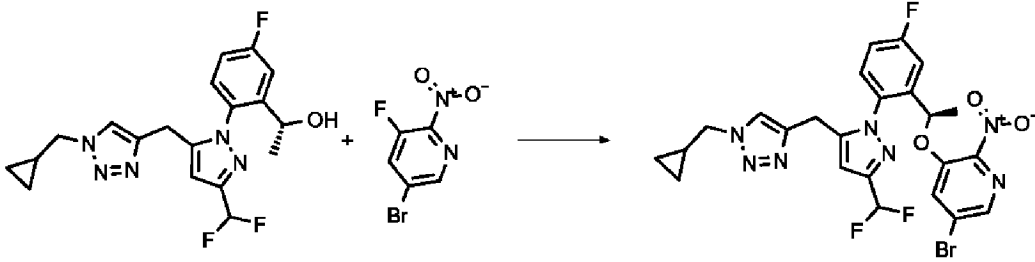
В перемешиваемый раствор 1-(2-{4-[(1-этил-1*H*-пиразол-4-ил)метил]-1,2-оксазол-3-ил}-5-фторфенил)этан-1-ола (113 мг, 0,358 ммоль) в ТГФ (4 мл) добавляли NaH (22 мг, 0,54 ммоль, 60 % в минеральном масле) при 0 °С в атмосфере N₂. После перемешивания при 0 °С в течение 50 мин каплями добавляли раствор 5-бром-3-фтор-2-нитропиридина (87 мг, 0,39 ммоль) в ТГФ (4 мл) при 0 °С. Ледяную баню удаляли и перемешивали реакционную смесь при 25 °С в течение 12 ч. Смесь гасили насыщ. водн. NH₄Cl (10 мл), экстрагировали EtOAc (10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (50 % EtOAc в ПЭ) с получением 5-бром-3-[1-

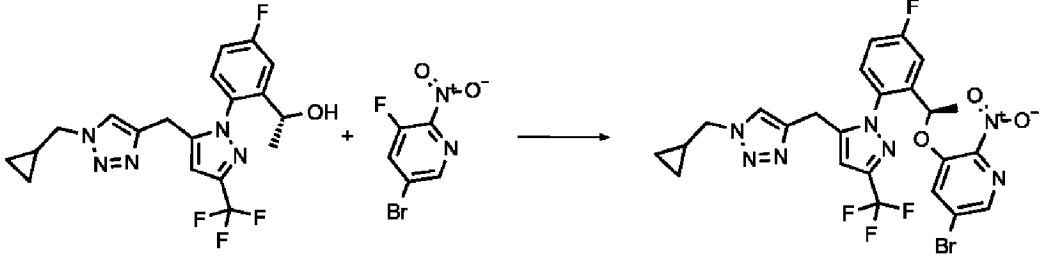
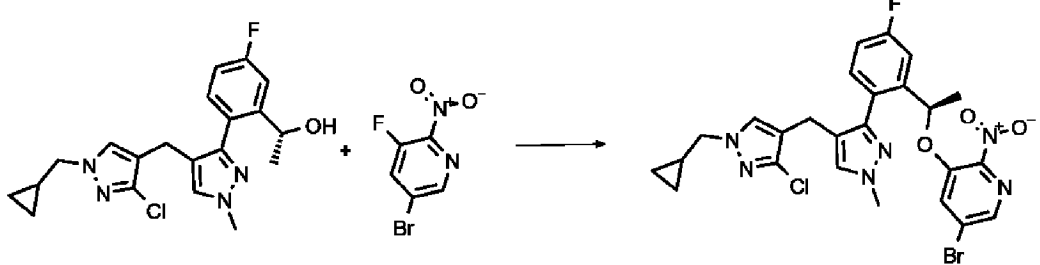
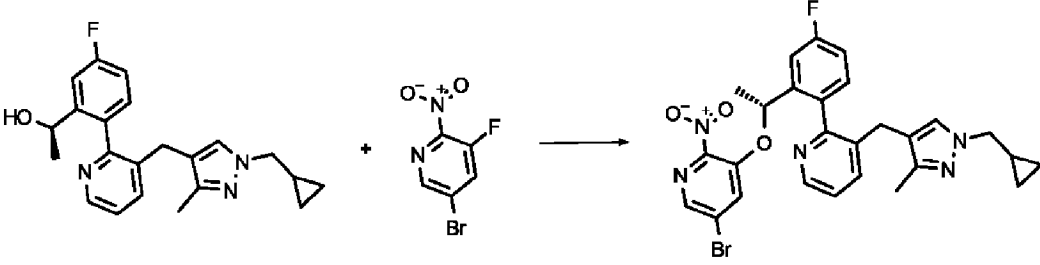
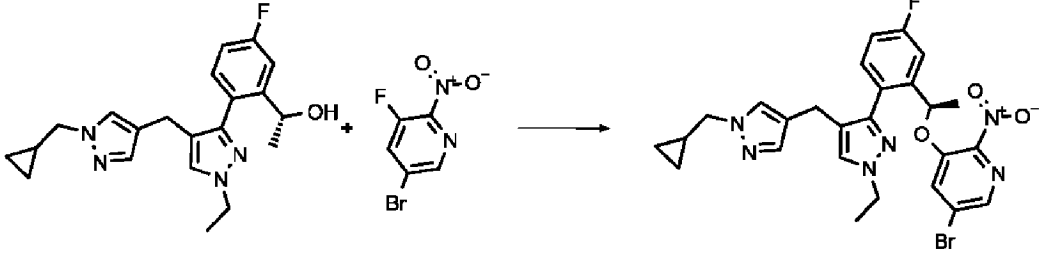
(2-{4-[(1-этил-1Н-пиразол-4-ил)метил]-1,2-оксазол-3-ил}-5-фторфенил)этокси]-2-нитропиридина (83 мг, 45 % выход) в виде желтого масла. ЖХ/МС (ИЭР) m/z : 516 $[M+H]^+$.
Следующие промежуточные соединения синтезировали, используя аналогичный экспериментальный протокол:

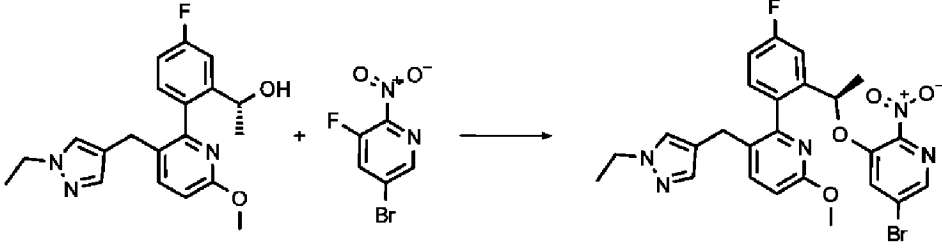
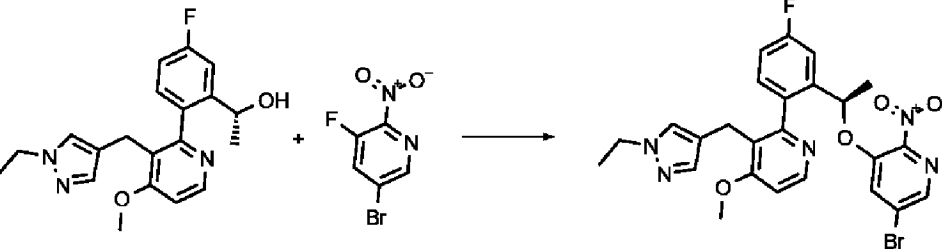
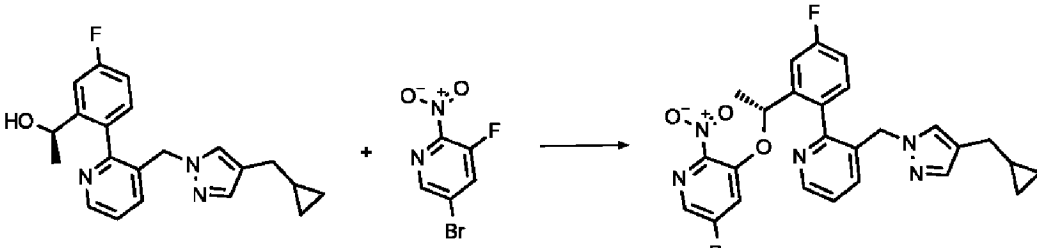
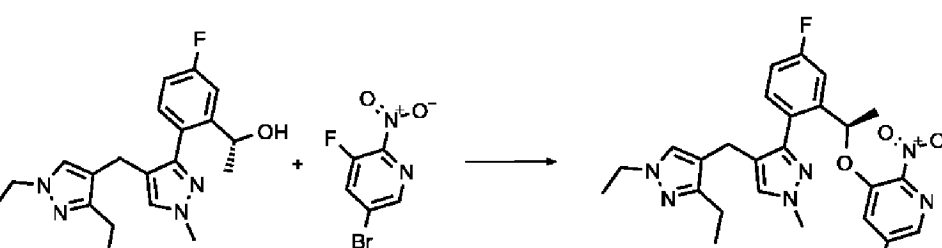
(R)-5-бром-3-(1-(2-(4-((5-бром-1-(циклопропилметил)-3-метил-1Н-пиразол-4-ил)метил)-5-хлор-1-метил-1Н-пиразол-3-ил)-5-фторфенил)этокси)-2-нитропиридин	
	m/z (ИЭР): 681 $[M+H]$
5-бром-3-(1-(2-(1-((5-бром-1-(дифторметил)-1Н-пиразол-4-ил)метил)-1Н-имидазол-2-ил)-5-фторфенил)этокси)-2-нитропиридин	
	m/z (ИЭР): 615 $[M+H]$
5-бром-3-(1-(2-(3-((1-этил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-5-фторпиридин-2-ил)-5-фторфенил)этокси)-2-нитропиридин	
	m/z (ИЭР): 545 $[M+H]$
(R)-5-бром-3-(1-(2-(4-((3-хлор-1-этил-1Н-пиразол-4-ил)метил)-1-метил-1Н-пиразол-3-ил)-5-фторфенил)этокси)-2-нитропиридин	

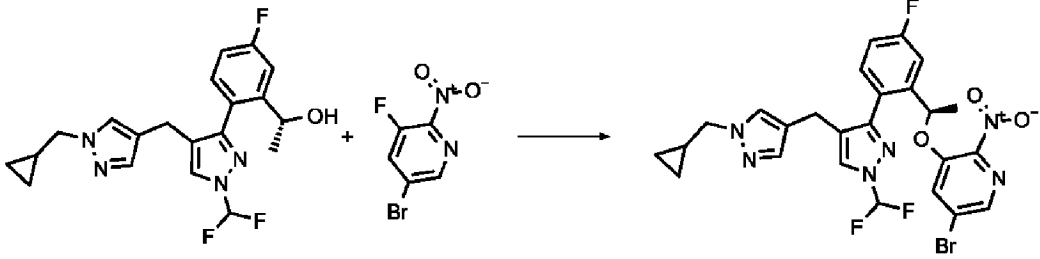
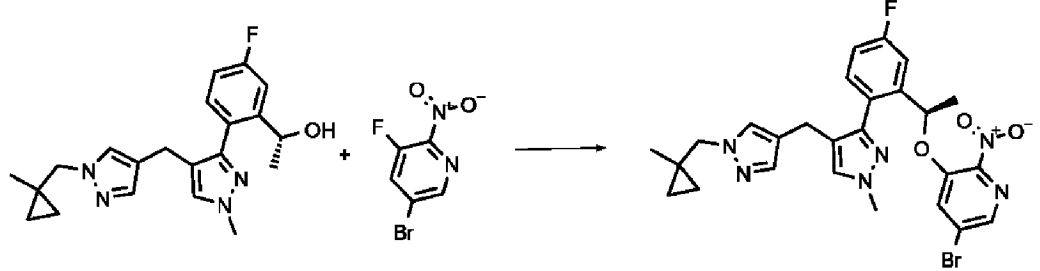
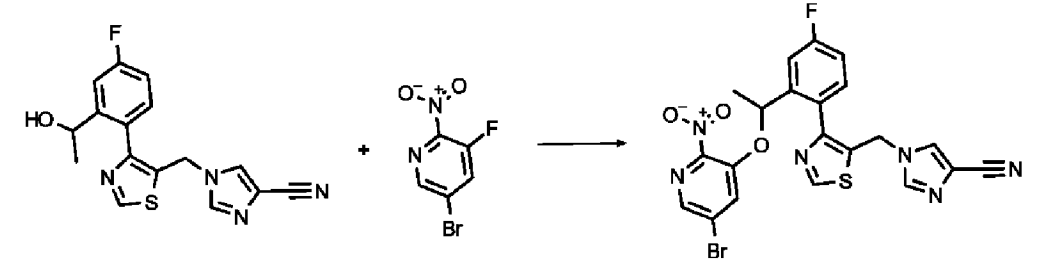
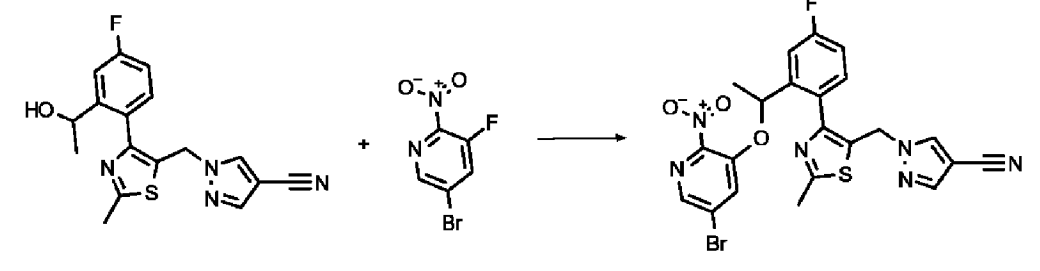
	m/z (ИЭР): 563 [M+H]
(R)-5-бром-3-(1-(2-(5-((3-хлор-1-этил-1Н-пиразол-4-ил)метил)-3-метил-1Н-пиразол-1-ил)-5-фторфенил)этокси)-2-нитропиридин	
	m/z (ИЭР): 563 [M+H]
(R)-5-((4-(2-(1-((5-бром-2-нитропиридин-3-ил)окси)этил)-4-фторфенил)-2-метилтиазол-5-ил)метил)-1-метил-1Н-пиразол-3-карбонитрил	
	m/z (ИЭР): 557 [M+H]
(R)-5-бром-3-(1-(2-(4-((3-хлор-1-(2,2-дифторэтил)-1Н-пиразол-4-ил)метил)-1-метил-1Н-пиразол-3-ил)-5-фторфенил)этокси)-2-нитропиридин	
	m/z (ИЭР): 599 [M+H]
5-бром-3-[(1R)-1-[2-(4-{[1-(2,2-дифторэтил)-3-метил-1Н-пиразол-4-ил]метил}-1-метил-1Н-пиразол-3-ил)-5-фторфенил]этокси]-2-нитропиридин	

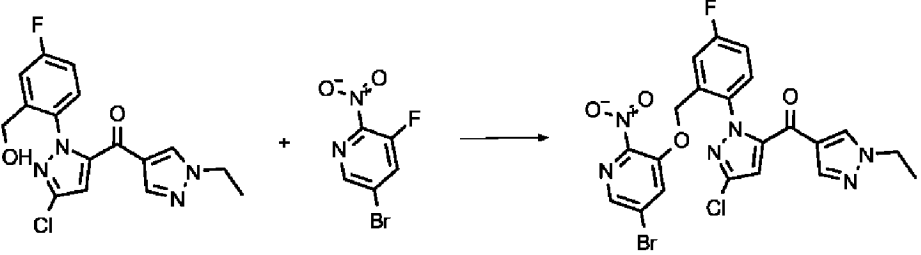
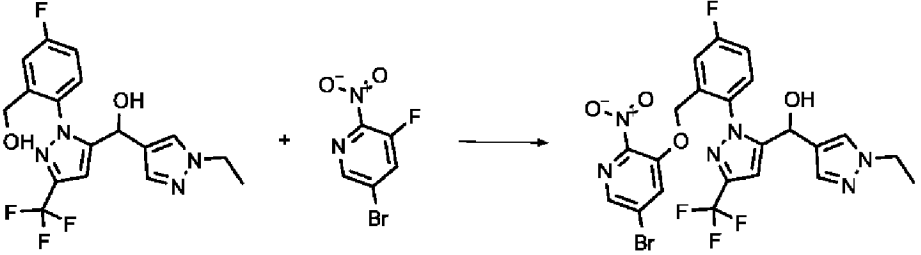
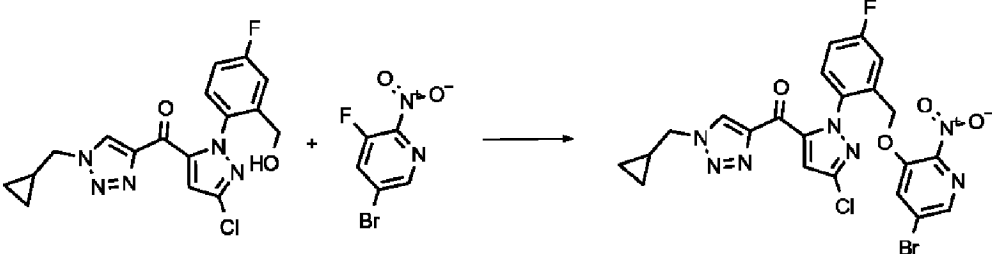
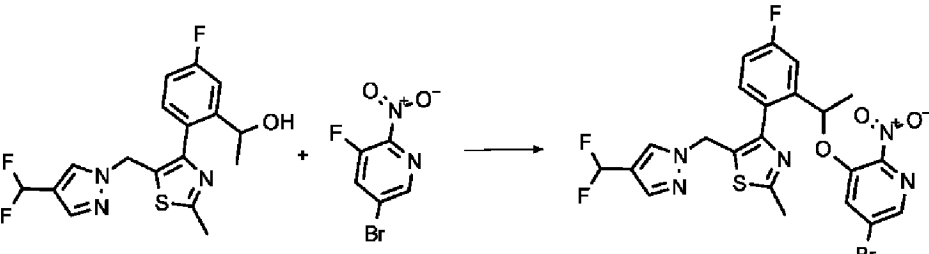
	m/z (ИЭР): 579 [M+H]
5-бром-3-[(1R)-1-{2-[1-(дифторметил)-4-[(1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил]-1H-пиразол-3-ил]-5-фторфенил}этокси]-2-нитропиридин	
	m/z (ИЭР): 565 [M+H]
(R)-5-бром-3-(1-(2-(4-((1-этил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-4-ил)метил)-1-метил-1H-пиразол-3-ил)-5-фторфенил)этокси)-2-нитропиридин	
	m/z (ИЭР): 597 [M+H]
(R)-5-((4-(2-(1-((5-бром-2-нитропиридин-3-ил)окси)этил)-4-фторфенил)тиазол-5-ил)метил)-1-метил-1H-пиразол-3-карбонитрил	
	m/z (ИЭР): 543 [M+H]
(R)-5-бром-3-(1-(2-(4-((1-(циклопропилметил)-1H-пиразол-4-ил)метил)-1-метил-1H-пиразол-3-ил)-5-фторфенил)этокси)-2-нитропиридин	

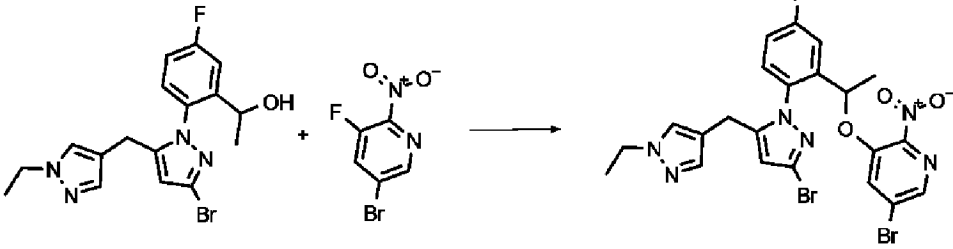
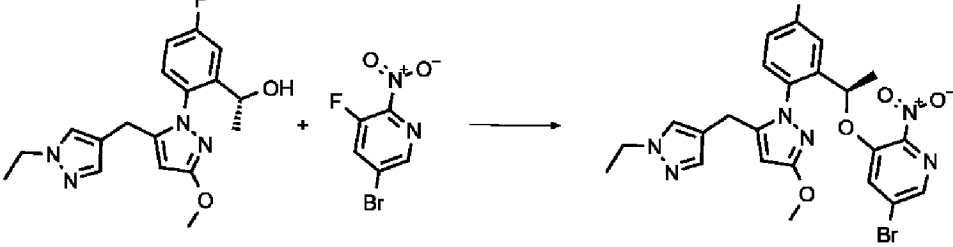
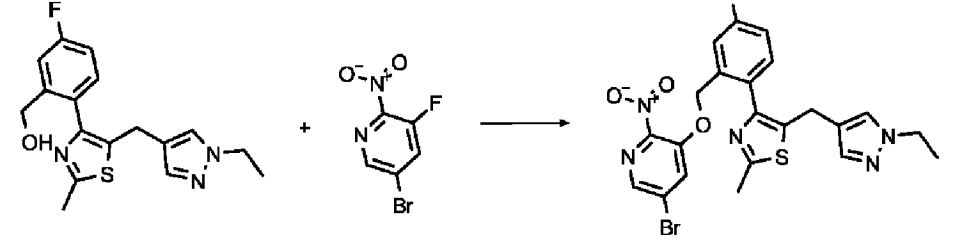
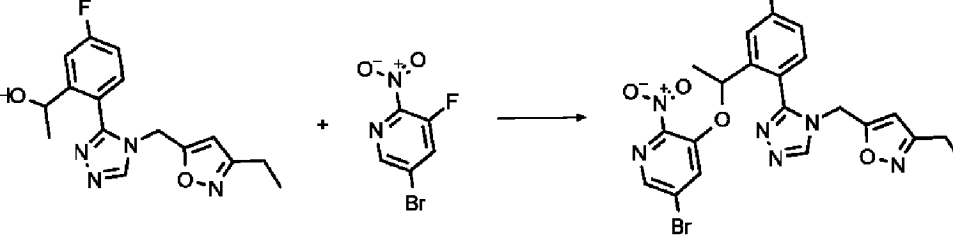
	m/z (ИЭР): 555 [M+H]
(R)-5-((2-(2-(1-((5-бром-2-нитропиридин-3-ил)окси)этил)-4-фторфенил)-5-фторпиридин-3-ил)метил)-1-метил-1H-пирозол-3-карбонитрил	
	m/z (ИЭР): 555 [M+H]
(R)-3-((1-(2-(1-((5-бром-2-нитропиридин-3-ил)окси)этил)-4-фторфенил)-1H-пирозол-5-ил)метил)-1-изопропил-1H-пирозол-5-карбонитрил	
	m/z (ИЭР): 554 [M+H]
(R)-5-бром-3-(1-(2-(5-((1-(циклопропилметил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-3-(дифторметил)-1H-пирозол-1-ил)-5-фторфенил)этокси)-2-нитропиридин	
	m/z (ИЭР): 592 [M+H]
5-бром-3-[(1R)-1-[2-(5-{[1-(циклопропилметил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил]метил}-3-(трифторметил)-1H-пирозол-1-ил)-5-фторфенил]этокси]-2-нитропиридин	

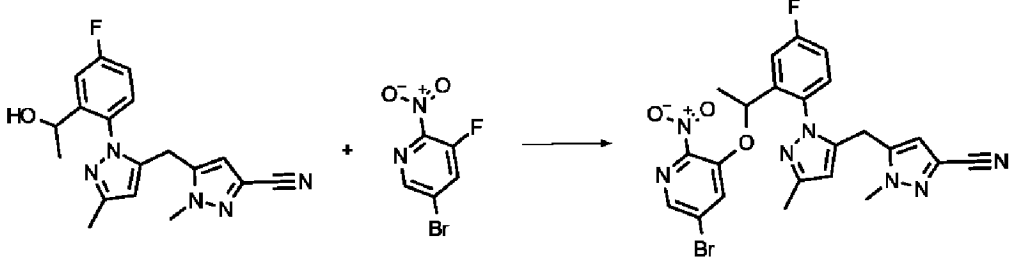
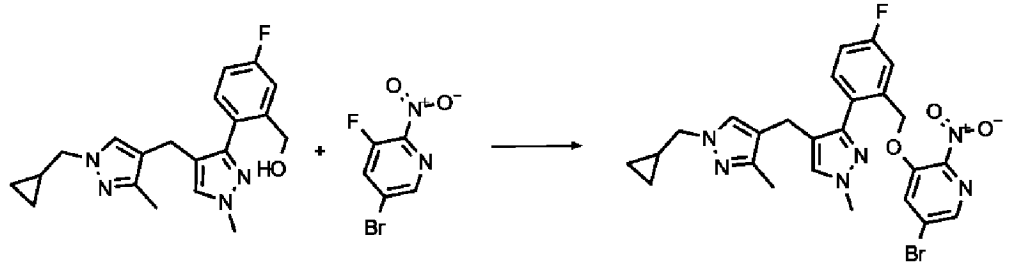
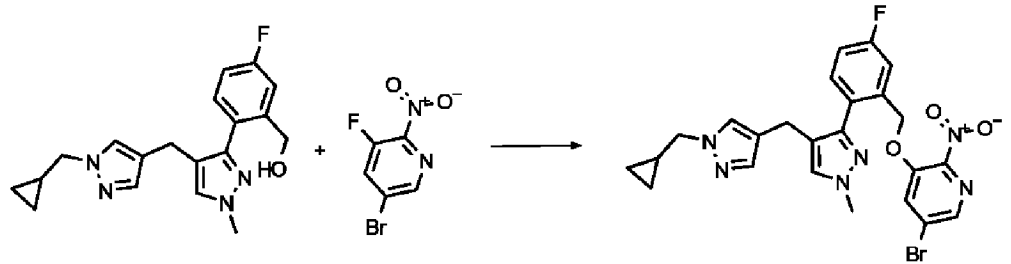
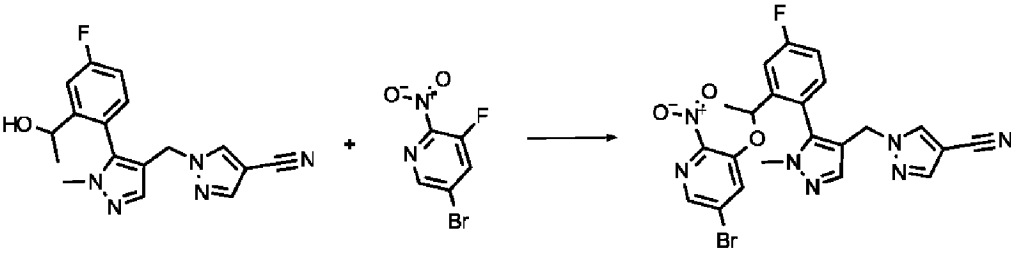
	m/z (ИЭР): 610 [M+H]
5-бром-3-[(1R)-1-[2-(4-{[3-хлор-1-(циклопропилметил)-1H-пиразол-4-ил]метил}-1-метил-1H-пиразол-3-ил)-5-фторфенил]этокси]-2-нитропиридин	
	m/z (ИЭР): 589 [M+H]
(R)-5-бром-3-(1-(2-(3-((1-(циклопропилметил)-3-метил-1H-пиразол-4-ил)метил)пиридин-2-ил)-5-фторфенил)этокси)-2-нитропиридин	
	m/z (ИЭР): 566 [M+H]
(R)-5-бром-3-(1-(2-(4-((1-(циклопропилметил)-1H-пиразол-4-ил)метил)-1-этил-1H-пиразол-3-ил)-5-фторфенил)этокси)-2-нитропиридин	
	m/z (ИЭР): 569 [M+H]
(R)-5-бром-3-(1-(2-(3-((1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил)-6-метоксипиридин-2-ил)-5-фторфенил)этокси)-2-нитропиридин	

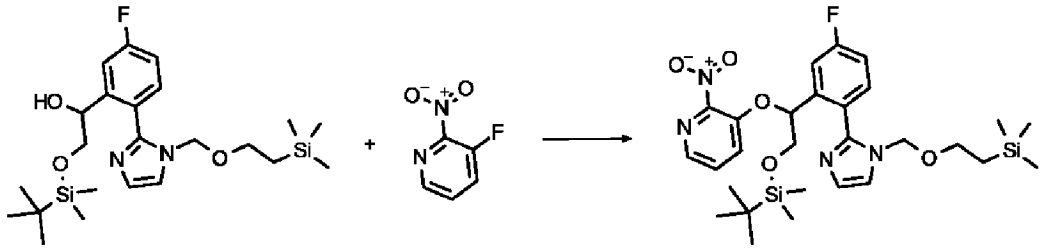
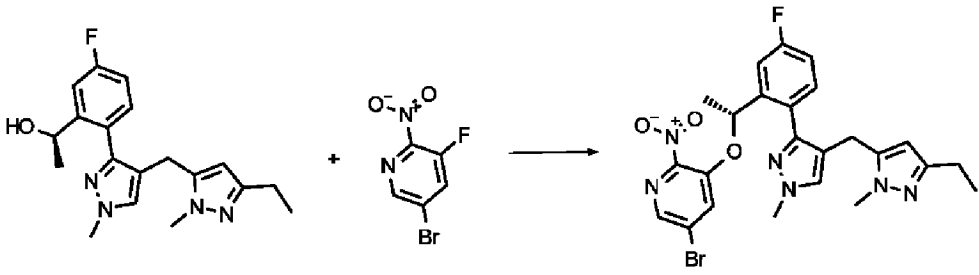
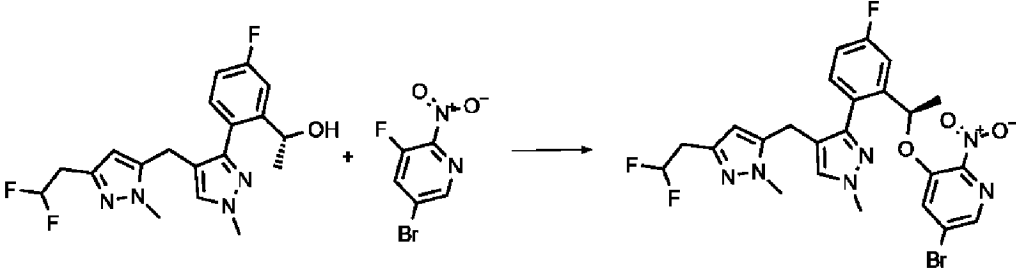
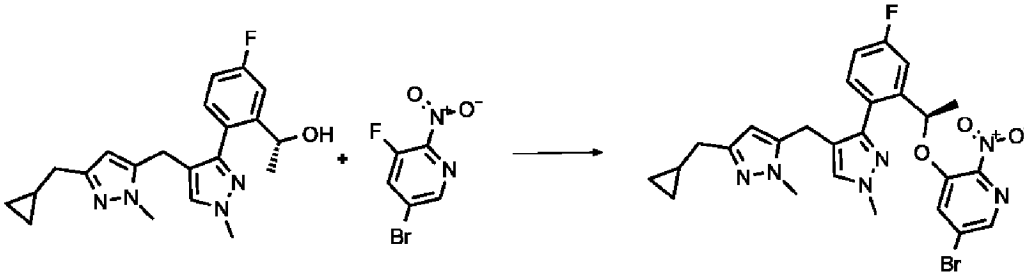
	m/z (ИЭР): 556 [M+H]
(R)-2-(2-(1-((5-бром-2-нитропиридин-3-ил)окси)этил)-4-фторфенил)-3-((1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил)-4-метоксипиридин	
	m/z (ИЭР): 556 [M+H]
(R)-5-бром-3-(1-(2-(3-((4-(циклопропилметил)-1H-пиразол-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-5-фторфенил)этокси)-2-нитропиридин	
	m/z (ИЭР): 552 [M+H]
(R)-5-бром-3-(1-(2-(4-((1,3-диэтил-1H-пиразол-4-ил)метил)-1-метил-1H-пиразол-3-ил)-5-фторфенил)этокси)-2-нитропиридин	
	m/z (ИЭР): 557 [M+H]
(R)-5-бром-3-(1-(2-(4-((1-(циклопропилметил)-1H-пиразол-4-ил)метил)-1-(диформетил)-1H-пиразол-3-ил)-5-фторфенил)этокси)-2-нитропиридин	

	m/z (ИЭР): 591 [M+H]
5-бром-3-[(1R)-1-{5-фтор-2-[1-метил-4-({1-[(1-метилциклопропил)метил]-1H-пиразол-4-ил}метил)-1H-пиразол-3-ил]фенил}этокси]-2-нитропиридин	
	m/z (ИЭР): 569 [M+H]
1-((4-(2-(1-(5-бром-2-нитропиридин-3-илокси)этил)-4-фторфенил)тиазол-5-ил)метил)-1H-имидазол-4-карбонитрил	
	m/z (ИЭР): 529 [M+H]
1-((4-(2-(1-((5-бром-2-нитропиридин-3-ил)окси)этил)-4-фторфенил)-2-метилтиазол-5-ил)метил)-1H-пиразол-4-карбонитрил	
	m/z (ИЭР): 543 [M+H]
(1-(2-(((5-бром-2-нитропиридин-3-ил)окси)метил)-4-фторфенил)-3-хлор-1H-пиразол-5-ил)(1-этил-1H-пиразол-4-ил)метанон	

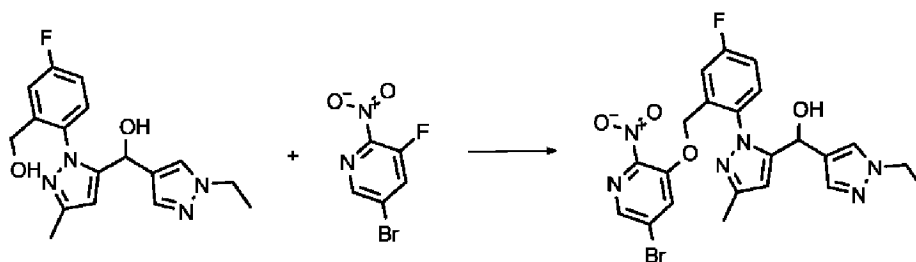
	m/z (ИЭР): 549 [M+H]
(1-(2-((5-бром-2-нитропиридин-3-илокси)метил)-4-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-ил)(1-этил-1H-пиразол-4-ил)метанол	
	m/z (ИЭР): 585 [M+H]
5-бром-3-[(2-{3-хлор-5-[1-(циклопропилметил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбонил]-1H-пиразол-1-ил}-5-фторфенил)метокси]-2-нитропиридин	
	m/z (ИЭР): 576 [M+H]
4-(2-(1-((5-бром-2-нитропиридин-3-ил)окси)этил)-4-фторфенил)-5-((4-(дифторметил)-1H-пиразол-1-ил)метил)-2-метилтиазол	
	m/z (ИЭР): 568 [M+H]
5-бром-3-(1-(2-(3-бром-5-((1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил)-1H-пиразол-1-ил)-5-фторфенил)этокси)-2-нитропиридин	

	m/z (ИЭР): 593 [M+H]
5-бром-3-[(1R)-1-(2-{5-[(1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил]-3-метокси-1H-пиразол-1-ил}-5-фторфенил)этокси]-2-нитропиридин	
	m/z (ИЭР): 545 [M+H]
5-бром-3-[(2S)-1-(2-{5-[(1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил]-2-метил-1,3-тиазол-4-ил}-5-фторфенил)метокси]-2-нитропиридин	
	m/z (ИЭР): 532 [M+H]
5-бром-3-[1-(2-{4-[(3-этил-1,2-оксазол-5-ил)метил]-4H-1,2,4-триазол-3-ил}-5-фторфенил)этокси]-2-нитропиридин	
	m/z (ИЭР): 517 [M+H]
5-((1-(2-(1-((5-бром-2-нитропиридин-3-ил)окси)этил)-4-фторфенил)-3-метил-1H-пиразол-5-ил)метил)-1-метил-1H-пиразол-3-карбонитрил	

	m/z (ИЭР): 540 [M+H]
5-бром-3-((2-(4-((1-(циклопропилметил)-3-метил-1Н-пиразол-4-ил)метил)-1-метил-1Н-пиразол-3-ил)-5-фторбензил)окси)-2-нитропиридин	
	m/z (ИЭР): 555 [M+H]
5-бром-3-((2-(4-((1-(циклопропилметил)-1Н-пиразол-4-ил)метил)-1-метил-1Н-пиразол-3-ил)-5-фторбензил)окси)-2-нитропиридин	
	m/z (ИЭР): 541 [M+H]
1-((5-(2-(1-((5-бром-2-нитропиридин-3-ил)окси)этил)-4-фторфенил)-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)метил)-1Н-пиразол-4-карбонитрил	
	m/z (ИЭР): 526 [M+H]
3-{2-[трет-бутилдиметилсилил)окси]-1-[5-фтор-2-(1-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-1Н-имидазол-2-ил)фенил]этокси}-2-нитропиридин	

	m/z (ИЭР): 589 [M+H]
(R)-5-бром-3-(1-(2-(4-((3-этил-1-метил-1H-пиразол-5-ил)метил)-1-метил-1H-пиразол-3-ил)-5-фторфенил)этокси)-2-нитропиридин	
	m/z (ИЭР): 543 [M+H]
(R)-5-бром-3-(1-(2-(4-((3-(2,2-дифторэтил)-1-метил-1H-пиразол-5-ил)метил)-1-метил-1H-пиразол-3-ил)-5-фторфенил)этокси)-2-нитропиридин	
	m/z (ИЭР): 579 [M+H]
(R)-5-бром-3-(1-(2-(4-((3-(циклопропилметил)-1-метил-1H-пиразол-5-ил)метил)-1-метил-1H-пиразол-3-ил)-5-фторфенил)этокси)-2-нитропиридин	
	m/z (ИЭР): 569 [M+H]

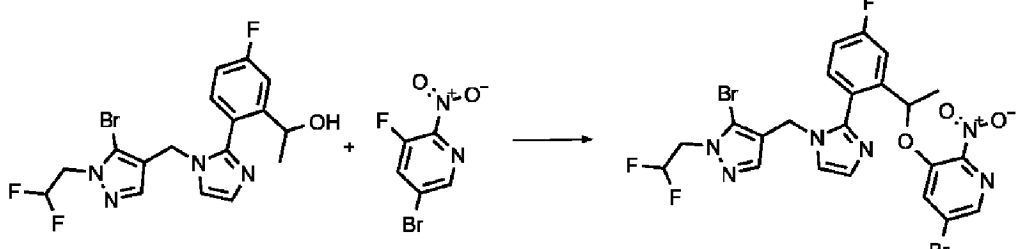
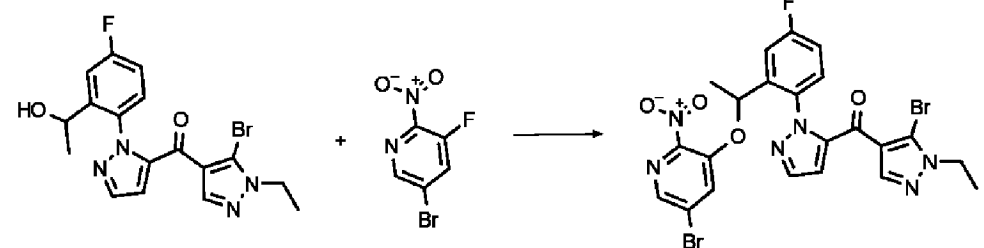
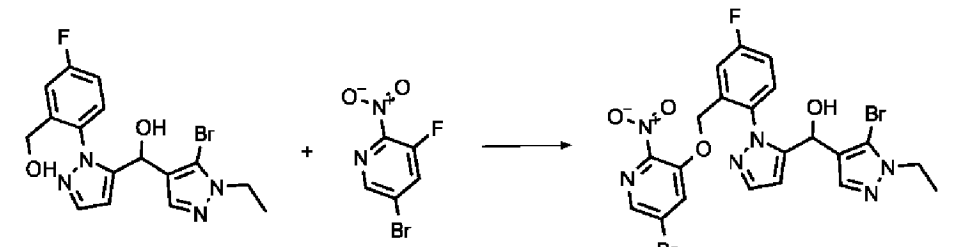
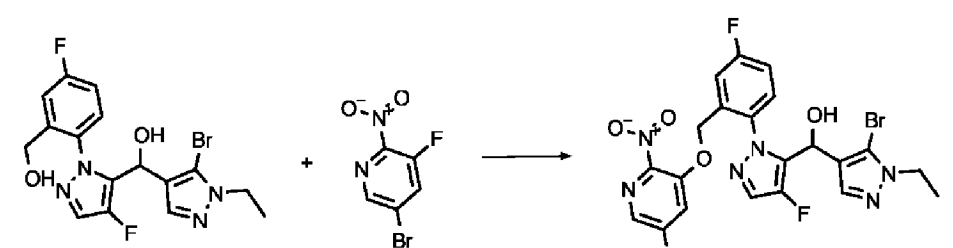
Синтез (1-(2-(((5-бром-2-нитропиридин-3-ил)окси)метил)-4-фторфенил)-3-метил-1H-пиразол-5-ил)(1-этил-1H-пиразол-4-ил)метанола

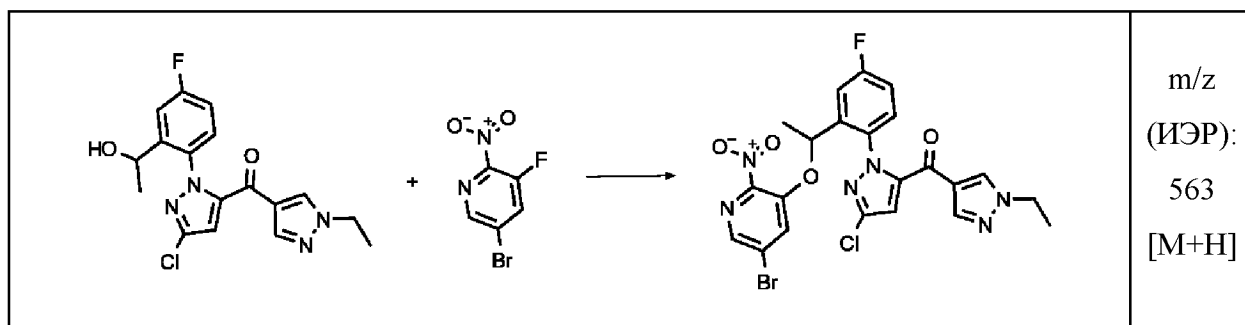


Смесь (1-этил-1H-пиразол-4-ил)(1-(4-фтор-2-(гидроксиметил)фенил)-3-метил-1H-пиразол-5-ил)метанола (320 мг, 0,99 ммоль), 5-бром-3-фтор-2-нитропиридина (241 мг, 1,09 ммоль), Cs_2CO_3 (968 мг, 2,97 ммоль) и сухого ТГФ (15 мл) перемешивали при 60 °С в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит, а фильтрат разделяли между EtOAc и водой. Органический слой отделяли, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (15→40 % EtOAc в ПЭ) с получением (1-(2-(((5-бром-2-нитропиридин-3-ил)окси)метил)-4-фторфенил)-3-метил-1H-пиразол-5-ил)(1-этил-1H-пиразол-4-ил)метанола (210 мг, 40 % выход) в виде желтого твердого вещества. ТСХ: $R_f = 0,3$ (ПЭ/ЭА = 1/1). ЖХ/МС ИЭР (m/z): 531 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

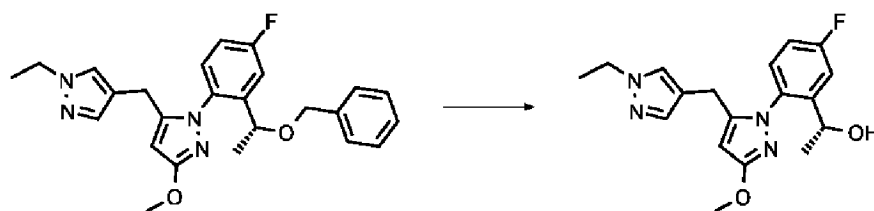
Следующие промежуточные соединения синтезировали, используя аналогичный экспериментальный протокол:

5-бром-3-(1-(2-(5-(((5-бром-1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-фторфенил)этокси)-2-нитропиридин		
		m/z (ИЭР): 594 $[\text{M}+\text{H}]$
5-бром-3-(1-(2-(1-(((5-бром-1-(2,2-дифторэтил)-1H-пиразол-4-ил)метил)-1H-имидазол-2-ил)-5-фторфенил)этокси)-2-нитропиридин		

	m/z (ИЭР): 629 [M+H]
(5-бром-1-этил-1Н-пиразол-4-ил)(1-(2-(1-((5-бром-2-нитропиридин-3-ил)окси)этил)-4-фторфенил)-1Н-пиразол-5-ил)метанол	
	m/z (ИЭР): 607 [M+H]
(5-бром-1-этил-1Н-пиразол-4-ил)(1-(2-(((5-бром-2-нитропиридин-3-ил)окси)метил)-4-фторфенил)-1Н-пиразол-5-ил)метанол	
	m/z (ИЭР): 595 [M+H]
(5-бром-1-этил-1Н-пиразол-4-ил)(1-(2-(((5-бром-2-нитропиридин-3-ил)окси)метил)-4-фторфенил)-4-фтор-1Н-пиразол-5-ил)метанол	
	m/z (ИЭР): 613 [M+H]
(1-(2-(1-(5-бром-2-нитропиридин-3-илокси)этил)-4-фторфенил)-3-хлор-1Н-пиразол-5-ил)(1-этил-1Н-пиразол-4-ил)метанол	

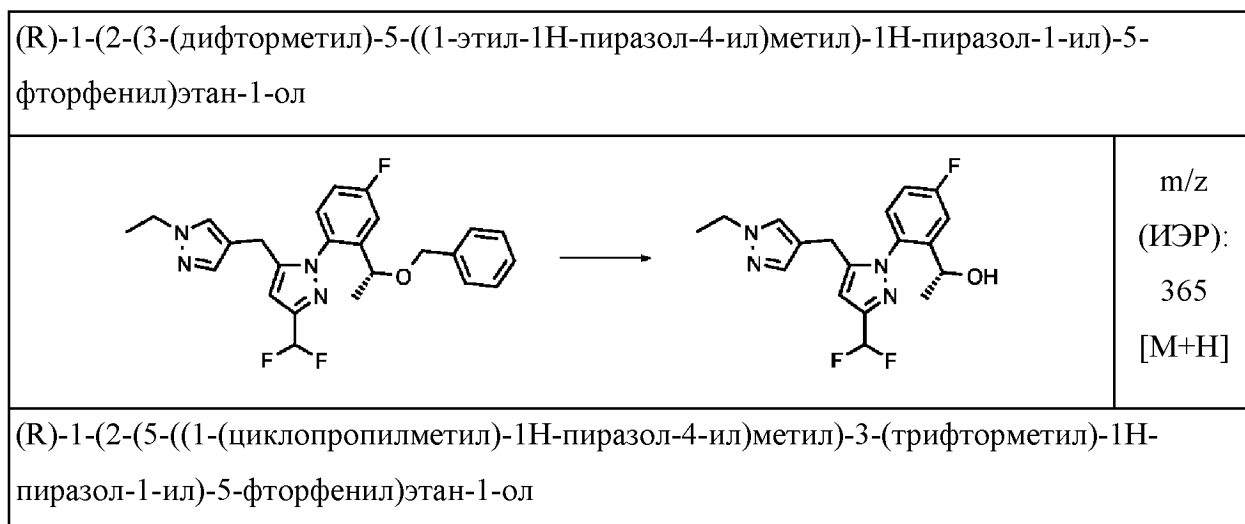


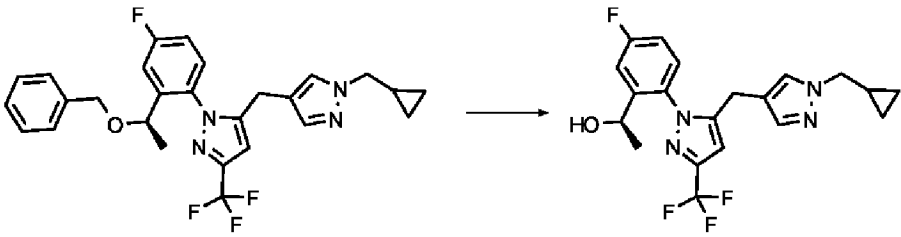
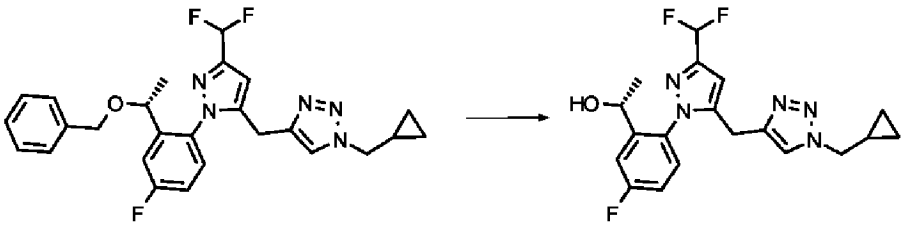
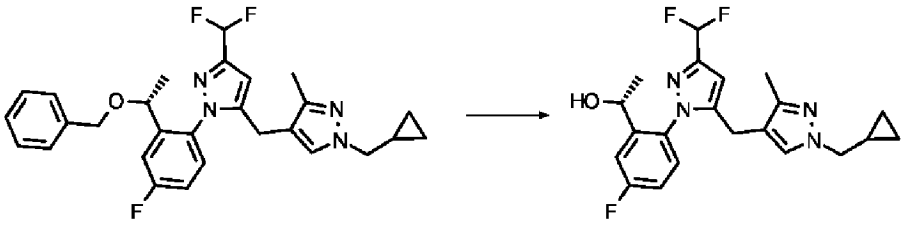
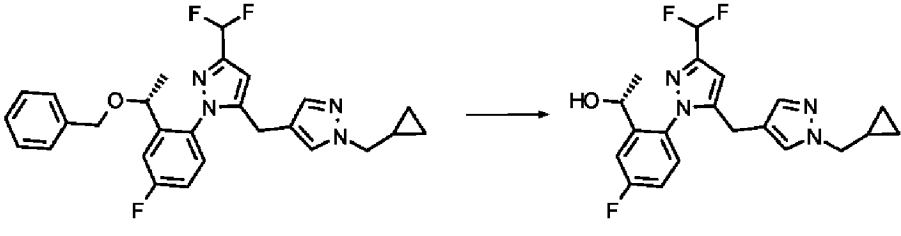
Синтез (1R)-1-(2-{5-[(1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил]-3-метокси-1H-пиразол-1-ил}-5-фторфенил)этан-1-ола

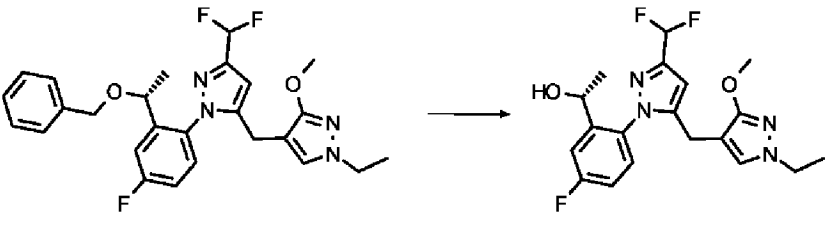
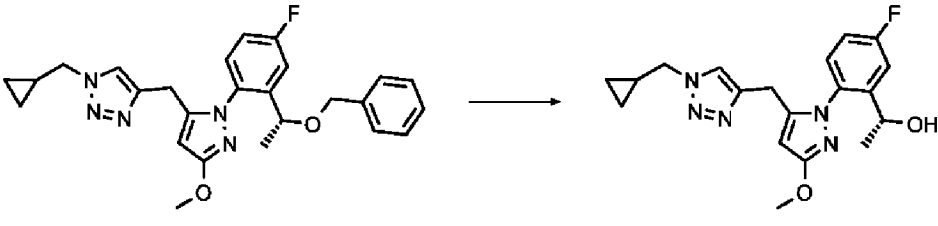
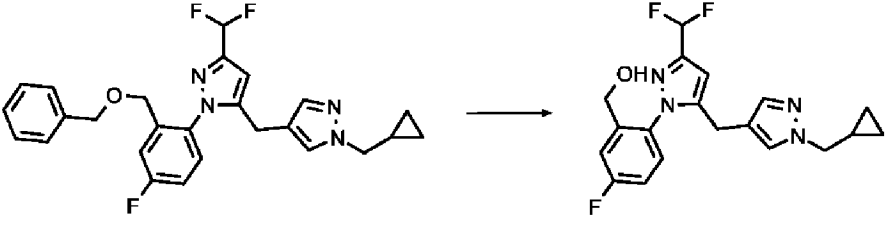
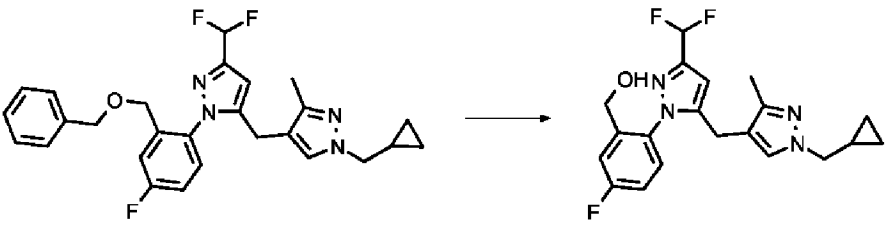


Смесь 1-{2-[(1R)-1-(бензилокси)этил]-4-фторфенил}-5-[(1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил]-3-метокси-1H-пиразола (350 мг, 0,81 ммоль) и Pd/C (30 мг, 10 % масс.) в MeOH (20 мл) перемешивали в течение 12 ч при 50 °C в атмосфере H₂. Реакционную смесь охлаждали, а затем фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, а остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (0→80 % EtOAc в ПЭ) с получением (1R)-1-(2-{5-[(1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил]-3-метокси-1H-пиразол-1-ил}-5-фторфенил)этан-1-ола (220 мг, 79 %) в виде бесцветного масла. ЖХ/МС (ИЭР): m/z = 345 [M+H]⁺.

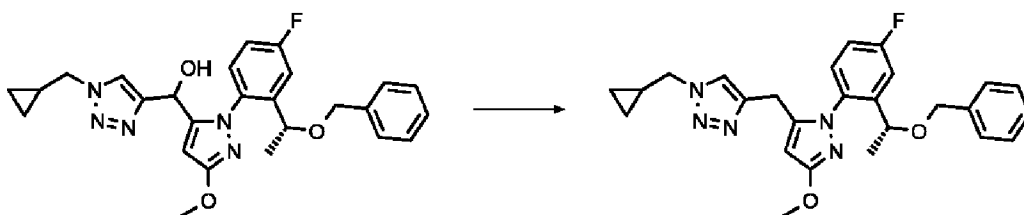
Следующие промежуточные соединения синтезировали, используя аналогичный экспериментальный протокол:



	m/z (ИЭР): 409 [M+H]
(R)-1-(2-(5-((1-(циклопропилметил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-3-(дифторметил)-1H-пиразол-1-ил)-5-фторфенил)этан-1-ол	
	m/z (ИЭР): 392 [M+H]
(R)-1-(2-(5-((1-(циклопропилметил)-3-метил-1H-пиразол-4-ил)метил)-3-(дифторметил)-1H-пиразол-1-ил)-5-фторфенил)этан-1-ол	
	m/z (ИЭР): 405 [M+H]
(R)-1-(2-(5-((1-(циклопропилметил)-1H-пиразол-4-ил)метил)-3-(дифторметил)-1H-пиразол-1-ил)-5-фторфенил)этан-1-ол	
	m/z (ИЭР): 391 [M+H]
(R)-1-(2-(3-(дифторметил)-5-((1-этил-3-метокси-1H-пиразол-4-ил)метил)-1H-пиразол-1-ил)-5-фторфенил)этан-1-ол	

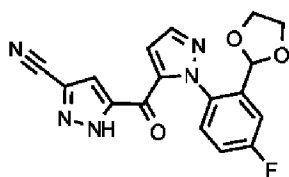
	m/z (ИЭР): 395 [M+H]
(R)-1-(2-(5-((1-(циклопропилметил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-3-метокси-1H-пиразол-1-ил)-5-фторфенил)этан-1-ол	
	m/z (ИЭР): 372 [M+H]
(2-(5-((1-(циклопропилметил)-1H-пиразол-4-ил)метил)-3-(диформетил)-1H-пиразол-1-ил)-5-фторфенил)метанол	
	m/z (ИЭР): 377 [M+H]
(2-(5-((1-(циклопропилметил)-3-метил-1H-пиразол-4-ил)метил)-3-(диформетил)-1H-пиразол-1-ил)-5-фторфенил)метанол	
	m/z (ИЭР): 391 [M+H]

Синтез (R)-4-((1-(2-(1-(бензилокси)этил)-4-фторфенил)-3-метокси-1H-пиразол-5-ил)метил)-1-(циклопропилметил)-1H-1,2,3-триазола



В перемешиваемый раствор (1-(2-((1R)-1-(бензилокси)этил)-4-фторфенил)-3-метокси-1H-пиразол-5-ил)(1-(циклопропилметил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метанола (652 мг, 1,37 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли ТФУ (1,56 г, 13,7 ммоль) и ТЭС (1,58 г, 13,7 ммоль) при к. т. Реакционную смесь перемешивали при 45 °С в течение 12 ч, концентрировали, а остаток разводили EtOAc (10 мл). Полученный раствор промывали насыщ. NaHCO₃ (10 мл) и соевым раствором (15 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали до сухости. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ:ЭА = 2:1) с получением (R)-4-((1-(2-(1-(бензилокси)этил)-4-фторфенил)-3-метокси-1H-пиразол-5-ил)метил)-1-(циклопропилметил)-1H-1,2,3-триазола (541 мг, 86 % выход) в виде желтого масла. ЖХ/МС (ИЭР) (m/z): 462,2 [M+H]⁺.

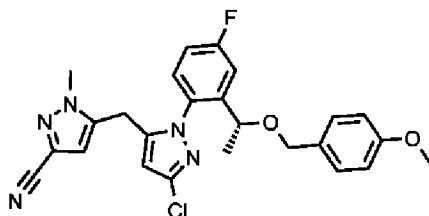
Синтез 5-(1-(2-(1,3-диоксолан-2-ил)-4-фторфенил)-1H-пиразол-5-карбонил)-1H-пиразол-3-карбонитрила



В раствор гидроксиламмония гидрохлорида (0,250 г, 3,60 ммоль) в EtOH (10 мл) добавляли ацетат натрия (0,300 г, 3,66 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при к. т. в течение 30 мин. В эту смесь затем добавляли раствор 5-(1-(2-(1,3-диоксолан-2-ил)-4-фторфенил)-1H-пиразол-5-карбонил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-3-карбальдегида (1,00 г, 2,05 ммоль) в EtOH (10 мл) и продолжали перемешивание при к. т. в течение 1 ч. Реакционную смесь вливали в ледяную воду (50 мл), а затем экстрагировали ЭА (2 × 30 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (20 мл) и соевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением неочищенного альдоксима. В этот остаток в ДХМ (10 мл) добавляли SOCl₂ (0,98 г, 8,2 ммоль) при 0 °С и перемешивали реакционную смесь при к. т. в течение 1 ч. Смесь вливали в ледяную воду (10 мл), а затем экстрагировали ЭА (2 × 5 мл). Объединенные органические фазы промывали соевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали, и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством препаративной ТСХ (25 % EtOAc в ПЭ) с получением 5-(1-(2-(1,3-диоксолан-2-ил)-4-фторфенил)-1H-пиразол-5-карбонил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-3-карбонитрила (0,55 г, 55 % выход за 2 этапа) в виде желтого масла. ЖХ/МС ИЭР (m/z): 484 [M+H]⁺.

В раствор 5-(1-(2-(1,3-диоксолан-2-ил)-4-фторфенил)-1*H*-пиразол-5-карбонил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-пиразол-3-карбонитрила (600 мг, 1,24 ммоль) в ТГФ (5 мл), добавляли ТБАФ (1,0 М в ТГФ, 5,00 мл, 5,00 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при 70 °С в течение 3 ч. Смесь концентрировали в вакууме, а остаток очищали посредством флэш-хроматографии (0→25 % EtOAc в ПЭ) с получением 5-(1-(2-(1,3-диоксолан-2-ил)-4-фторфенил)-1*H*-пиразол-5-карбонил)-1*H*-пиразол-3-карбонитрила (350 мг, 80 %) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС ИЭР (*m/z*): 354 [M+H]⁺.

Синтез (R)-5-((3-хлор-1-(4-фтор-2-((R)-1-((4-метоксибензил)окси)этил)фенил)-1*H*-пиразол-5-ил)метил)-1-метил-1*H*-пиразол-3-карбонитрила

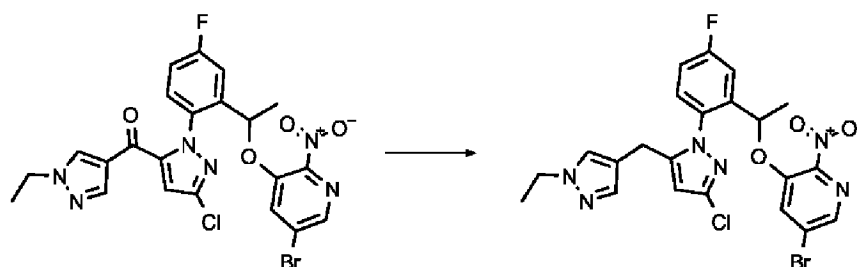


В раствор 5-((3-хлор-1-(4-фтор-2-((R)-1-((4-метоксибензил)окси)этил)фенил)-1*H*-пиразол-5-ил)(гидрокси)метил)-1-метил-1*H*-пиразол-3-карбонитрила (600 мг, 1,21 ммоль) и ДИПЭА (1,0 мл, 6,05 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляли MsCl (415 мг, 3,63 ммоль) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Реакционную смесь медленно вливали в ледяную воду и дважды экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили (MgSO₄) и концентрировали с получением неочищенного (3-хлор-1-(4-фтор-2-((R)-1-((4-метоксибензил)окси)этил)фенил)-1*H*-пиразол-5-ил)(3-циано-1-метил-1*H*-пиразол-5-ил)метил метансульфоната (680 мг, 98 %) в виде желтого масла.

В раствор (3-хлор-1-(4-фтор-2-((R)-1-((4-метоксибензил)окси)этил)фенил)-1*H*-пиразол-5-ил)(3-циано-1-метил-1*H*-пиразол-5-ил)метил метансульфоната (680 мг, 1,18 ммоль) в ЭА (20 мл) добавляли Pd/C (126 мг, 10 % масс.). Реакционную смесь три раза дегазировали H₂. Затем реакционную смесь перемешивали при к. т. в атмосфере H₂ (15 фунт/кв. дюйм) в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали через целит, а фильтрат концентрировали. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (силикагель, 0→15 % этилацетат в петролейном эфире) с получением (R)-5-((3-хлор-1-(4-фтор-2-((R)-1-((4-метоксибензил)окси)этил)фенил)-1*H*-пиразол-5-ил)метил)-1-метил-1*H*-пиразол-3-карбонитрила (330 мг, 58 %) в виде желтого масла. ЖХ/МС ИЭР (*m/z*): 480 [M+H]⁺.

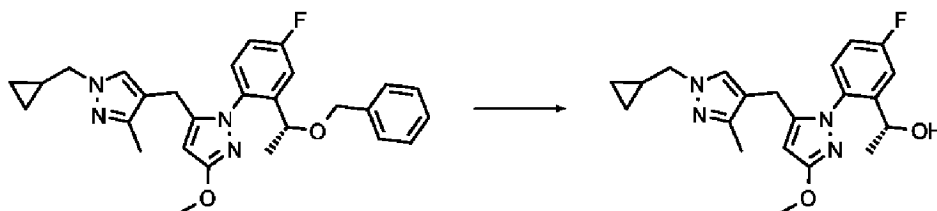
Синтез 5-бром-3-(1-(2-(3-хлор-5-((1-этил-1*H*-пиразол-4-ил)метил)-1*H*-пиразол-1-ил)-5-

фторфенил)этоксипиридина



В раствор (1-(2-(1-(5-бром-2-нитропиридин-3-илокси)этил)-4-фторфенил)-3-хлор-1H-пиразол-5-ил)(1-этил-1H-пиразол-4-ил)метанона (390 мг, 0,69 ммоль) в ТФУ (5 мл) добавляли Et_3SiH (1,1 мл, 6,9 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 25 °С в течение 1 ч. После концентрирования в вакууме остаток разделяли между ДХМ (10 мл) и насыщ. водн. NaHCO_3 (10 мл). Органический слой отделяли, промывали солевым раствором (10 мл) и концентрировали в вакууме с получением неочищенного 5-бром-3-(1-(2-(3-хлор-5-((1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил)-1H-пиразол-1-ил)-5-фторфенил)этоксипиридина (300 мг, 7 %) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС (ИЭР): $m/z = 549$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

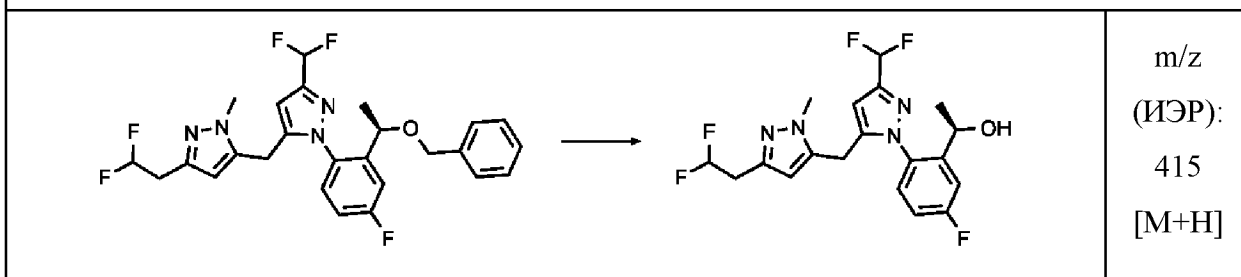
Синтез (R)-1-(2-(5-((1-(циклопропилметил)-3-метил-1H-пиразол-4-ил)метил)-3-метокси-1H-пиразол-1-ил)-5-фторфенил)этан-1-ола



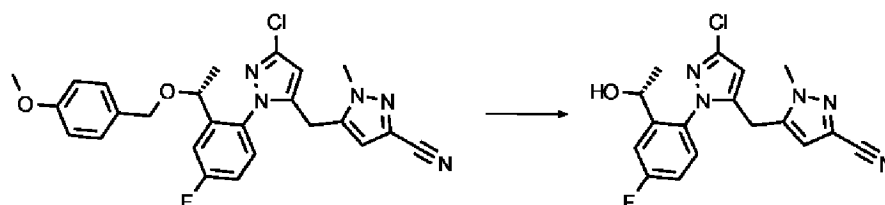
В раствор (R)-1-(2-(1-(бензилокси)этил)-4-фторфенил)-5-((1-(циклопропилметил)-3-метил-1H-пиразол-4-ил)метил)-3-метокси-1H-пиразола (610 мг, 1,24 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли Pd/C (100 мг, 10 % масс.) при к. т. Смесь трижды дегазировали в атмосфере H_2 и перемешивали при к. т. в течение 12 ч в атмосфере H_2 . Смесь фильтровали, а фильтрат концентрировали до сухости. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ:ЭА = 1:1) с получением (R)-1-(2-(5-((1-(циклопропилметил)-3-метил-1H-пиразол-4-ил)метил)-3-метокси-1H-пиразол-1-ил)-5-фторфенил)этан-1-ола (228 мг, 39 % выход) в виде желтого масла. ЖХ/МС (ИЭР) (m/z): 385,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Следующие промежуточные соединения синтезировали, используя аналогичный экспериментальный протокол:

(R)-1-(2-(5-((3-(2,2-дифторэтил)-1-метил-1H-пиразол-5-ил)метил)-3-(дифторметил)-1H-пиразол-1-ил)-5-фторфенил)этан-1-ол



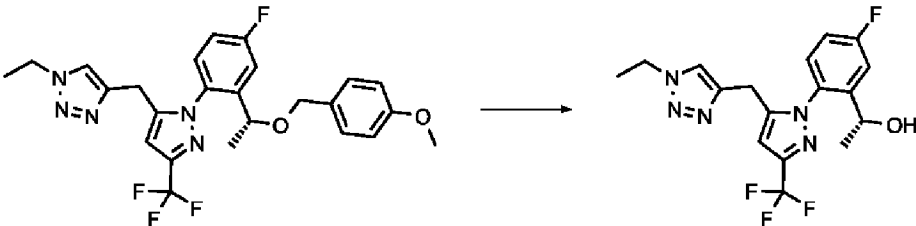
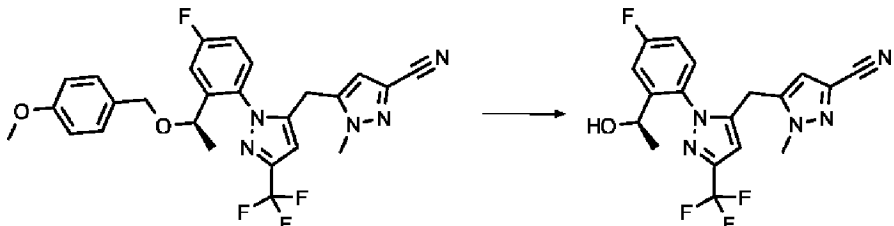
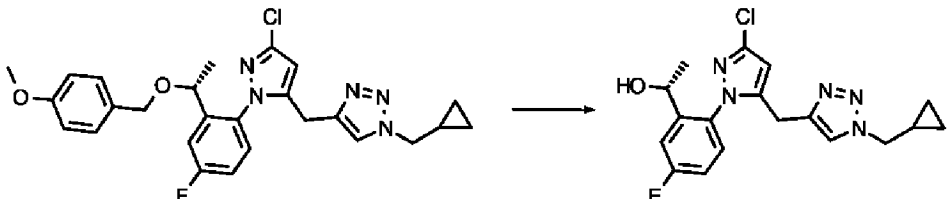
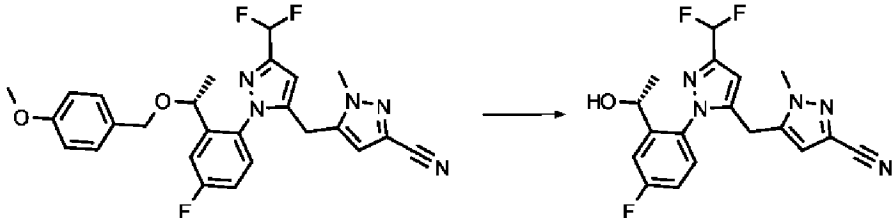
Синтез (R)-5-((3-хлор-1-(4-фтор-2-(1-гидроксиэтил)фенил)-1H-пиразол-5-ил)метил)-1-метил-1H-пиразол-3-карбонитрила



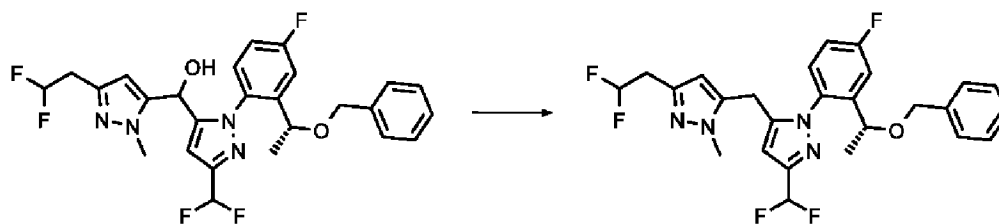
В раствор (R)-5-((3-хлор-1-(4-фтор-2-(1-((4-метоксибензил)окси)этил)фенил)-1H-пиразол-5-ил)метил)-1-метил-1H-пиразол-3-карбонитрила (330 мг, 0,680 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли ТФУ (1 мл) при к. т. и перемешивали реакционную смесь при к. т. в течение 30 мин. Затем реакционную смесь медленно вливали в насыщ. NaHCO_3 и дважды экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили (MgSO_4) и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 0→30 % EtOAc в петролейном эфире) с получением (R)-5-((3-хлор-1-(4-фтор-2-(1-гидроксиэтил)фенил)-1H-пиразол-5-ил)метил)-1-метил-1H-пиразол-3-карбонитрила (215 мг, 87 %) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС ИЭР (m/z): 360 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Следующие промежуточные соединения синтезировали, используя аналогичный экспериментальный протокол:

(1R)-1-(2-{5-[(1-этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил]}-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил}-5-фторфенил)этан-1-ол

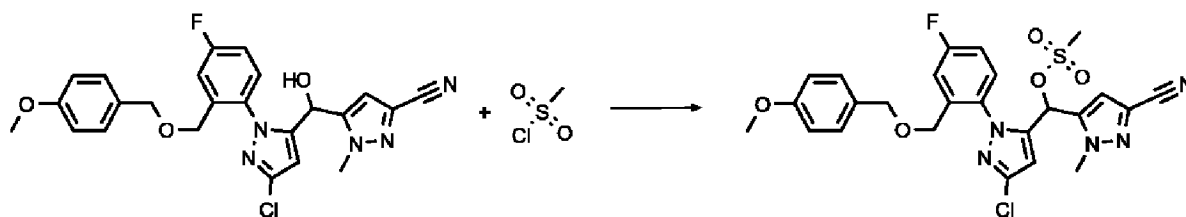
	m/z (ИЭР): 384 [M+H]
(R)-5-((1-(4-фтор-2-(1-гидроксиэтил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-ил)метил)-1-метил-1H-пиразол-3-карбонитрил	
	m/z (ИЭР): 394 [M+H]
(R)-1-(2-(3-хлор-5-((1-(циклопропилметил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-1H-пиразол-1-ил)-5-фторфенил)этан-1-ол	
	m/z (ИЭР): 376 [M+H]
(R)-5-((3-(дифторметил)-1-(4-фтор-2-(1-гидроксиэтил)фенил)-1H-пиразол-5-ил)метил)-1-метил-1H-пиразол-3-карбонитрил	
	m/z (ИЭР): 376 [M+H]

Синтез 1-{2-[(1R)-1-(бензилокси)этил]-4-фторфенил}-5-{[3-(2,2-дифторэтил)-1-метил-1H-пиразол-5-ил]метил}-3-(дифторметил)-1H-пиразола



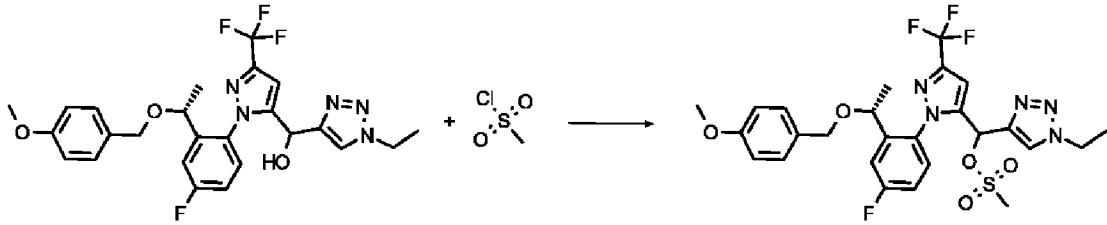
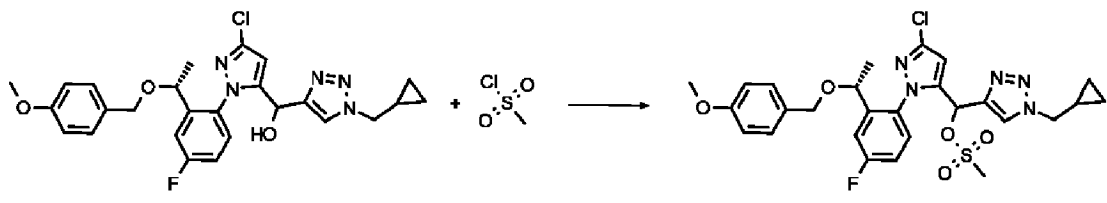
В раствор (1-{2-[(1R)-1-(бензилокси)этил]-4-фторфенил}-3-(дифторметил)-1H-пиразол-5-ил)[3-(2,2-дифторэтил)-1-метил-1H-пиразол-5-ил]метанола (0,45 г, 0,86 ммоль) в ДХМ (8 мл) каплями добавляли SOCl_2 (0,20 мл, 2,8 ммоль) при 0 °С. Смесь перемешивали к. т. в течение 1 ч, а затем концентрировали. Остаток растворяли в уксусной кислоте (4 мл), а затем добавляли порошок Zn (0,50 г, 7,6 ммоль) при 0 °С. Смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч, а затем фильтровали. Фильтрат концентрировали, остаток разводили насыщ. водн. NaHCO_3 , а затем экстрагировали ЭА (20 мл $\times$ 2). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (25 % EtOAc в ПЭ) с получением 1-{2-[(1R)-1-(бензилокси)этил]-4-фторфенил}-5-{[3-(2,2-дифторэтил)-1-метил-1H-пиразол-5-ил]метил}-3-(дифторметил)-1H-пиразола (0,35 г, 76 % выход) в виде бесцветного масла. ЖХ/МС (ИЭР) m/z : 505 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Синтез (3-хлор-1-(4-фтор-2-(((4-метоксибензил)окси)метил)фенил)-1H-пиразол-5-ил)(3-циано-1-метил-1H-пиразол-5-ил)метилметансульфоната

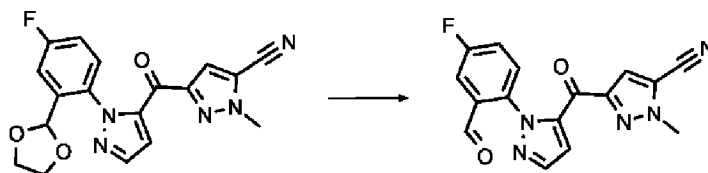


В раствор 5-((3-хлор-1-(4-фтор-2-(((4-метоксибензил)окси)метил)фенил)-1H-пиразол-5-ил)(гидрокси)метил)-1-метил-1H-пиразол-3-карбонитрила (550 мг, 1,10 ммоль) и ДИПЭА (442 мг, 3,40 ммоль) в ДХМ (8 мл) добавляли MsCl (261 мг, 2,20 ммоль) в атмосфере N_2 при 0 °С. После перемешивания при 0 °С в течение 2 ч реакционную смесь экстрагировали ЭА. Объединенную органическую фазу промывали насыщ. водн. NaCl , сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением неочищенного (3-хлор-1-(4-фтор-2-(((4-метоксибензил)окси)метил)фенил)-1H-пиразол-5-ил)(3-циано-1-метил-1H-пиразол-5-ил)метил метансульфоната (700 мг) в виде желтого масла. ЖХ/МС (ИЭР) m/z : 560 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Следующие промежуточные соединения синтезировали, используя аналогичный

экспериментальный протокол:

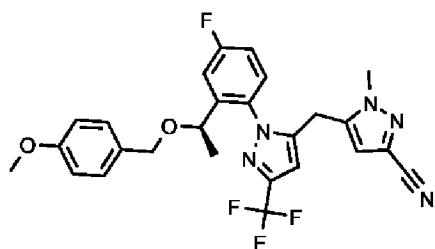
(1-этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)(1-(4-фтор-2-((R)-1-((4-метоксибензил)окси)этил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-ил)метилметансульфонат	
	m/z (ИЭР): 598 [M+H]
(3-хлор-1-(4-фтор-2-((R)-1-((4-метоксибензил)окси)этил)фенил)-1H-пиразол-5-ил)(1-(циклопропилметил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метилметансульфонат	
	m/z (ИЭР): 590 [M+H]

Синтез 3-(1-(4-фтор-2-формилфенил)-1H-пиразол-5-карбонил)-1-метил-1H-пиразол-5-карбонитрила



В раствор 3-(1-(2-(1,3-диоксолан-2-ил)-4-фторфенил)-1H-пиразол-5-карбонил)-1-метил-1H-пиразол-5-карбонитрила (155 мг, 0,420 ммоль) в ацетоне (3 мл) добавляли хлорид железа (21 мг, 0,13 ммоль), затем смесь перемешивали при к. т. в течение 4 ч. Через 4 ч реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии (0→40 % EtOAc в ПЭ) с получением 3-(1-(4-фтор-2-формилфенил)-1H-пиразол-5-карбонил)-1-метил-1H-пиразол-5-карбонитрила (98 мг, 72 %) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС ИЭР (m/z): 324 [M+H]⁺.

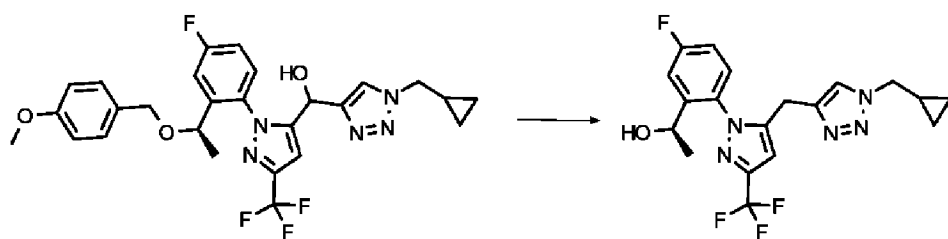
Синтез (R)-5-((1-(4-фтор-2-(1-((4-метоксибензил)окси)этил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-ил)метил)-1-метил-1H-пиразол-3-карбонитрила



В раствор 5-((1-(4-фтор-2-((R)-1-((4-метоксибензил)окси)этил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-ил)(гидроксиметил)-1-метил-1H-пиразол-3-карбонитрила (800 мг, 1,51 ммоль) и ДИПЭА (976 мг, 7,55 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляли MsCl (519 мг, 4,53 ммоль) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч, а затем медленно вливали в ледяную воду и дважды экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным MgSO_4 и концентрировали с получением неочищенного (3-циано-1-метил-1H-пиразол-5-ил)(1-(4-фтор-2-((R)-1-((4-метоксибензил)окси)этил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-ил)метил метансульфоната (900 мг, 98 %) в виде желтого масла.

В раствор (3-циано-1-метил-1H-пиразол-5-ил)(1-(4-фтор-2-((R)-1-((4-метоксибензил)окси)этил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-ил)метил метансульфоната (900 мг, 1,48 ммоль) в ЭА (20 мл) добавляли Pd/C (100 мг, 0,94 ммоль, 10 % масс.). Смесь три раза дегазировали H_2 и перемешивали при к. т. в атмосфере H_2 (15 фунт/кв. дюйм) в течение ночи. Смесь фильтровали через целит, а фильтрат концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 0→20 % этилацетат в петролейном эфире) с получением (R)-5-((1-(4-фтор-2-(1-((4-метоксибензил)окси)этил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-ил)метил)-1-метил-1H-пиразол-3-карбонитрила (350 мг, 46 %) в виде желтого масла. ЖХ/МС ИЭР (m/z): 514 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

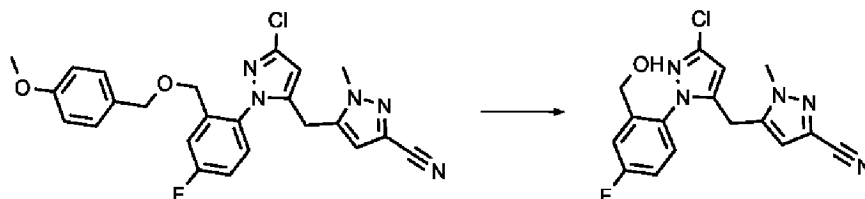
Синтез (1R)-1-[2-(5-{[1-(циклопропилметил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил]метил}-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)-5-фторфенил]этан-1-ола



В раствор [1-(циклопропилметил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил](1-{4-фтор-2-[(1R)-1-[(4-

метоксифенил)метокси]этил]фенил}-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-ил)метанола (400 мг, 0,730 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли ТЭА (0,10 мл, 0,73 ммоль) и MsCl (84 мг, 0,73 ммоль) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при к. т. Смесь разводили водой (10 мл) и экстрагировали ДХМ (3×10 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в EtOAc (20 мл) и в этот раствор добавляли Pd/C (40 мг, 10 % масс.). Смесь перемешивали при 1 атм. H_2 при к. т. в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (0→5 % MeOH в ДХМ) с получением (1*R*)-1-[2-(5-{[1-(циклопропилметил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил]метил}-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил)-5-фторфенил]этан-1-ола (75 мг, 25 %) в виде бесцветного масла. ЖХ/МС (ИЭР) (m/z): 410 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

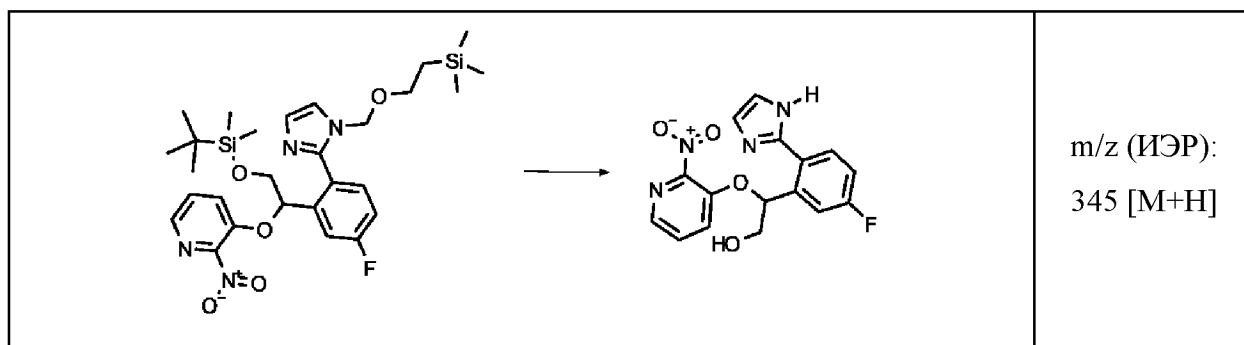
Синтез 5-((3-хлор-1-(4-фтор-2-(гидроксиметил)фенил)-1*H*-пиразол-5-ил)метил)-1-метил-1*H*-пиразол-3-карбонитрила



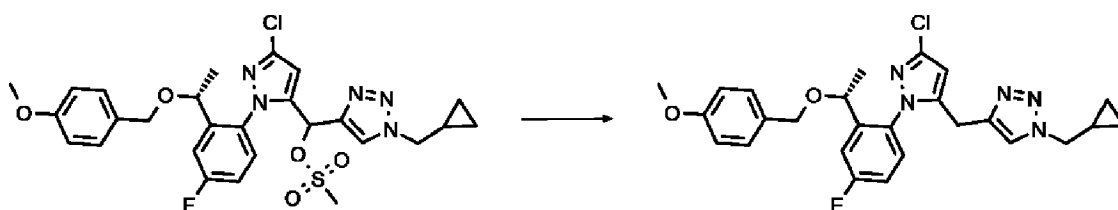
Раствор 5-((3-хлор-1-(4-фтор-2-(((4-метоксибензил)окси)метил)фенил)-1*H*-пиразол-5-ил)метил)-1-метил-1*H*-пиразол-3-карбонитрила (150 мг, 0,320 ммоль) в ДХМ (5 мл) и ТФУ (0,5 мл) перемешивали при 25 °С в течение 0,5 ч. Смесь разводили NaHCO_3 и EtOAc . Слои разделяли, а органическую фазу промывали H_2O , солевым раствором. Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали, после чего концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (силикагель, 0-40 % ЭА в ПЭ) с получением 5-((3-хлор-1-(4-фтор-2-(гидроксиметил)фенил)-1*H*-пиразол-5-ил)метил)-1-метил-1*H*-пиразол-3-карбонитрила (110 мг, 99 % выход) в виде желтого масла. ЖХ/МС (ИЭР) m/z : 346 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Следующие промежуточные соединения синтезировали, используя аналогичный экспериментальный протокол:

2-[5-фтор-2-(1*H*-имидазол-2-ил)фенил]-2-[(2-нитропиридин-3-ил)окси]этан-1-ол

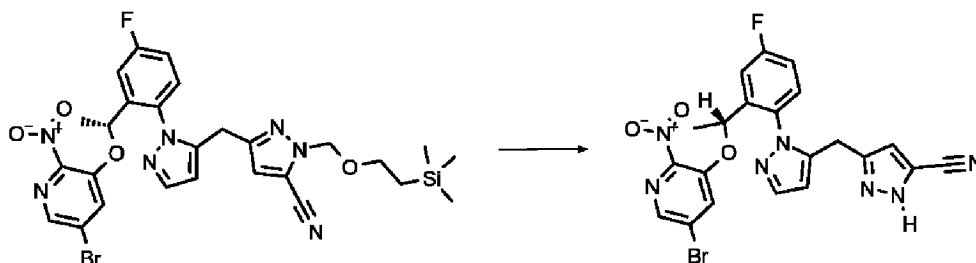


Синтез (R)-4-((3-хлор-1-(4-фтор-2-(1-((4-метоксибензил)окси)этил)фенил)-1H-пиразол-5-ил)метил)-1-(циклопропилметил)-1H-1,2,3-триазола



В раствор неочищенного (3-хлор-1-(4-фтор-2-((R)-1-((4-метоксибензил)окси)этил)фенил)-1H-пиразол-5-ил)(1-(циклопропилметил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил метансульфоната (690 мг, 1,17 ммоль) в ДХМ (8 мл) добавляли Pd/C (100 мг, 10 % масс.) и EtOAc (80 мл). Полученную смесь три раза дегазировали H_2 , а затем перемешивали при 40 °C при 1 атм. H_2 в течение ночи. Смесь фильтровали через целит, а фильтрат концентрировали и очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с получением (R)-4-((3-хлор-1-(4-фтор-2-(1-(4-метоксибензилокси)этил)фенил)-1H-пиразол-5-ил)метил)-1-(циклопропилметил)-1H-1,2,3-триазола (250 мг, 43 %) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС (ИЭР) m/z : 496 [M+H]⁺.

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



В раствор (R)-3-((1-(2-(1-((5-бром-2-нитропиридин-3-ил)окси)этил)-4-фторфенил)-1H-пиразол-5-ил)метил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-5-карбонитрила (230 мг, 0,40 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли ТФУ (5 мл) при к. т. Смесь перемешивали

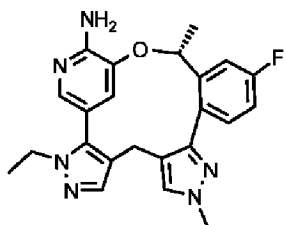
при к. т. в течение ночи, а затем концентрировали с получением неочищенного (R)-3-((1-(2-(1-((5-бром-2-нитропиридин-3-ил)окси)этил)-4-фторфенил)-1H-пиразол-5-ил)метил)-1H-пиразол-5-карбонитрила (180 мг, 98 %) в виде желтого масла. ЖХ/МС ИЭР (m/z): 512 [M+H]⁺.

Соединения

Пример 1 (метод А):

Название: (19R)-3-этил-16-фтор-10,19-диметил-20-оксо-3,4,10,11,23-

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, CDCl₃) δ 7,58 (с, 1H), 7,51 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,30 (дд, J = 10,7, 3,5 Гц, 2H), 7,12 (дд, J = 8,5, 5,8 Гц, 1H), 7,00 (тд, J = 8,3, 2,7 Гц, 1H), 6,52 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 5,41 (м, 1H), 4,78 (с, 2H), 4,14 (кд, J = 7,1, 1,5 Гц, 2H), 3,91 (с, 3H), 3,61 (д, J = 16,1 Гц, 1H), 2,96 (д, J = 15,7 Гц, 1H), 1,80 (д, J = 6,3 Гц, 3H), 1,41 (т, J = 7,2 Гц, 3H).

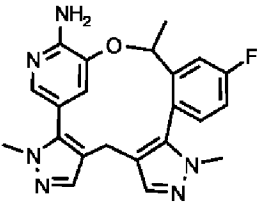
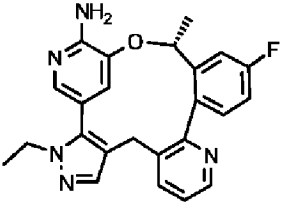
ЖХМС: Метод D; t_R: 1,54 мин; m/z: 419 [M+H]

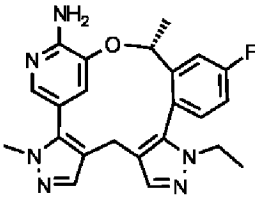
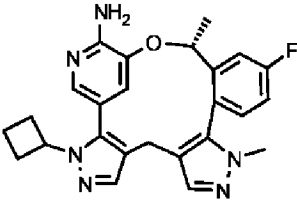
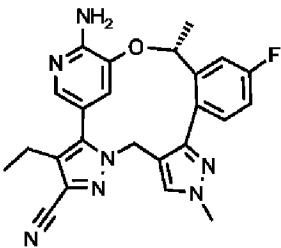
В раствор 4-[(5-бром-1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил]-3-йод-1-метил-1H-пиразола (500 мг, 1,27 ммоль) и 5-бром-3-[(1R)-1-[5-фтор-2-(триметилстаннил)фенил]этокси]пиридин-2-амин (1,2 г, 2,53 ммоль) в ДМФ (5 мл) добавляли AsPh₃ (775 мг, 2,53 ммоль), CuI (4 мг, 0,03 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (116 мг, 0,127 ммоль). Смесь перемешивали в атмосфере N₂ при 100 °С в течение ночи. Смесь концентрировали в вакууме для удаления ДМФ, а остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (0→100 % EtOAc в ПЭ) с получением (R)-5-бром-3-(1-(2-(4-[(5-бром-1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил]-1-метил-1H-пиразол-3-ил)-5-фторфенил)этокси)пиридин-2-амин (300 мг, 41 % выход) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ/МС ИЭР (m/z): 577 [M+H]⁺

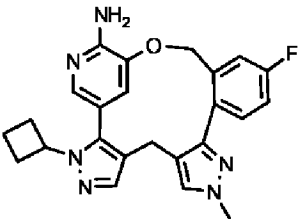
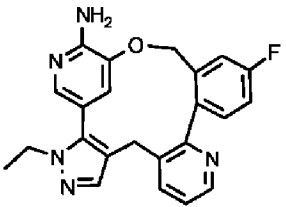
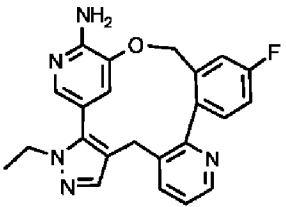
В смесь 5-бром-3-[(1R)-1-(2-{4-[(5-бром-1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил]-1-метил-1H-пиразол-3-ил}-5-фторфенил)этокси]пиридин-2-амин (250 мг, 0,432 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (329 мг, 1,3 ммоль), Pd(OAc)₂ (19 мг, 0,086 ммоль) и cataCXium A (62 мг, 0,17 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли раствор водн. NaOH (2,0 М, 0,43 мл, 0,86 ммоль). Смесь дважды продували N₂, а затем перемешивали при 80 °С в течение 12 ч. После охлаждения до к. т., смесь фильтровали

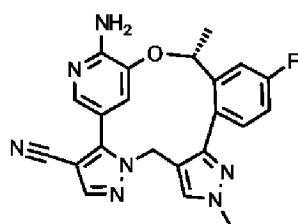
через целит, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток разводили ДХМ (50 мл), промывали водой и солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (Gemini 5 мкм C18 250*21,2 мм, MeCN в H_2O + 0,1 % МК) с получением целевого продукта (19 мг, 10 % выход) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС ИЭР (m/z): 419 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Следующие соединения получали аналогичным образом:

Пример 2		16-фтор-3,11,19-триметил-20-оксо-3,4,10,11,23-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
		¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,81 (дд, J = 10,3, 2,7 Гц, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,55 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 7,37 (с, 1H), 7,27 (тд, J = 8,4, 2,7 Гц, 1H), 7,20–7,14 (м, 1H), 6,48 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 6,13 (с, 2H), 5,08–4,95 (м, 1H), 3,75 (с, 3H), 3,67 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 3,58 (с, 3H), 2,62 (д, J = 15,4 Гц, 1H), 1,79 (д, J = 6,2 Гц, 3H).
		ЖХМС, метод C; t_R : 0,98 мин; m/z : 405 $[\text{M}+\text{H}]$
Пример 3		(20R)-3-этил-17-фтор-20-метил-21-оксо-3,4,12,24-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
		¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,55–8,50 (м, 1H), 7,89 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,69 (дд, J = 10,4, 2,7 Гц, 1H), 7,47–7,42 (м, 2H), 7,22 (дд, J = 8,5, 5,9 Гц, 1H), 7,15 (тд, J = 8,4, 2,7 Гц, 1H), 6,14 (с, 2H), 6,01 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 5,12 (д, J = 4,4 Гц, 1H), 4,06 (тт, J = 13,9, 7,0 Гц, 2H), 3,83 (д, J = 15,7 Гц, 1H), 3,09 (д, J = 15,5 Гц, 1H), 1,74 (д, J = 6,2 Гц, 3H), 1,28 (т, J = 7,2 Гц, 3H).
		ЖХМС, метод C; t_R : 1,06 мин; m/z : 416 $[\text{M}+\text{H}]$
Пример 4		(19R)-11-этил-16-фтор-3,19-диметил-20-оксо-3,4,10,11,23-

		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 ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,82 (дд, J = 10,3, 2,8 Гц, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,55 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,40 (с, 1H), 7,27 (тд, J = 8,3, 2,8 Гц, 1H), 7,19 (дд, J = 8,5, 5,9 Гц, 1H), 6,49 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 6,14 (с, 2H), 4,99 (дд, J = 6,4, 2,1 Гц, 1H), 3,90 (дт, J = 14,3, 7,1 Гц, 1H), 3,75 (с, 3H), 3,71 (дд, J = 13,8, 7,1 Гц, 1H), 3,55 (д, J = 15,6 Гц, 1H), 2,62 (д, J = 15,4 Гц, 1H), 1,77 (д, J = 6,1 Гц, 3H), 1,25 (с, 3H). ЖХМС, метод С; t_R: 1,07 мин; m/z: 419 [M+H]
Пример 5		(19R)-3-циклобутил-16-фтор-11,19-диметил-20-оксо-3,4,10,11,23-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 ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,82 (дд, J = 10,3, 2,6 Гц, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,38 (с, 1H), 7,35 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 7,25 (тд, J = 8,4, 2,8 Гц, 1H), 7,16 (дд, J = 8,5, 5,9 Гц, 1H), 6,46 (с, 1H), 6,14 (с, 2H), 5,10–4,97 (м, 1H), 4,82–4,69 (м, 1H), 3,57 (с, 3H), 3,52 (с, 1H), 2,65 (д, J = 9,6 Гц, 1H), 2,61 (д, J = 2,6 Гц, 1H), 2,47–2,38 (м, 2H), 2,12–2,04 (м, 1H), 1,78 (д, J = 6,2 Гц, 3H), 1,76–1,66 (м, 2H). ЖХМС, метод С; t_R: 1,18 мин; m/z: 445 [M+H]
Пример 6		(19R)-22-амино-3-этил-16-фтор-10,19-диметил-20-оксо-5,6,10,11,23-пентаазапентацикло[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-4-карбонитрил ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,85 (с, 1H), 7,76 (д, J = 10,2 Гц, 1H), 7,41 (с, 1H), 7,15 (д, J = 6,4 Гц, 2H), 6,33 (с, 1H), 6,28 (с, 2H), 5,47–5,37 (м, 1H), 5,32 (д, J = 15,9 Гц, 1H), 4,26 (д, J = 15,7 Гц, 1H), 3,89 (с, 3H), 2,41–2,28 (м, 2H),

Пример 7		1,73 (д, J = 6,2 Гц, 3H), 1,08 (т, J = 7,5 Гц, 3H).
		ЖХМС, метод F; t _R : 1,08 мин; m/z: 444 [M+H]
		3-циклобутил-16-фтор-10-метил-20-оксо-3,4,10,11,23-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
Пример 8		1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,68–7,61 (м, 2H), 7,56 (с, 1H), 7,31 (с, 1H), 7,21–7,15 (м, 2H), 6,28 (с, 1H), 6,12 (с, 2H), 5,08 (дд, J = 26,2, 13,1 Гц, 2H), 4,77–4,67 (м, 1H), 3,83 (с, 3H), 3,61 (д, J = 16,2 Гц, 1H), 2,73 (д, J = 14,7 Гц, 1H), 2,70–2,64 (м, 1H), 2,44–2,36 (м, 2H), 2,10–2,03 (м, 1H), 1,77–1,65 (м, 2H).
		ЖХМС, метод I; t _R : 1,16 мин; m/z: 431 [M+H]
		3-этил-17-фтор-21-оксо-3,4,12,24-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
Пример 8		1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,51 (д, J = 3,5 Гц, 1H), 7,90 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,66 (дд, J = 10,1, 2,5 Гц, 1H), 7,50–7,40 (м, 2H), 7,28–7,13 (м, 2H), 6,15 (с, 2H), 6,03 (с, 1H), 5,21 (д, J = 13,3 Гц, 1H), 4,87 (д, J = 14,1 Гц, 1H), 4,07 (к, J = 7,1 Гц, 2H), 3,87 (д, J = 15,6 Гц, 1H), 3,13 (д, J = 15,4 Гц, 1H), 1,29 (т, J = 7,2 Гц, 3H).
		ЖХМС, метод F; t _R : 0,79 мин; m/z: 402 [M+H]
		3-этил-17-фтор-21-оксо-3,4,12,24-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

Пример 9 (метод В):

Название: (19R)-22-амино-16-фтор-10,19-диметил-20-оксо-

5,6,10,11,23-

пентаазапентацикло[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-3-карбонитрил

ЯМР: 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,16 (с, 1H), 7,83 (с, 1H),

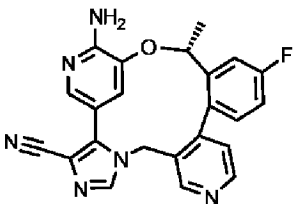
7,71 (д, $J = 9,9$ Гц, 1H), 7,61 (д, $J = 1,9$ Гц, 1H), 7,21–7,17 (м, 2H), 6,48–6,41 (м, 3H), 5,41–5,32 (м, 2H), 4,27 (д, $J = 15,8$ Гц, 1H), 3,89 (с, 3H), 1,74 (д, $J = 6,2$ Гц, 3H).

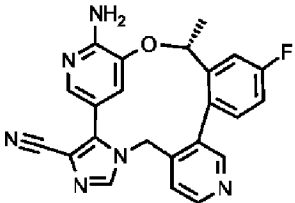
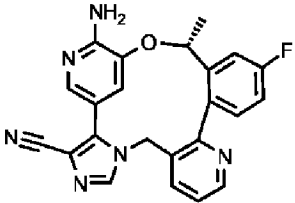
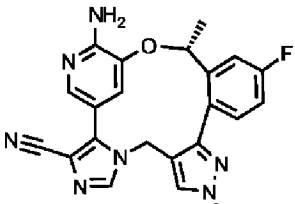
ЖХМС: Метод D; t_R : 1,72 мин; m/z : 416 [M+H]

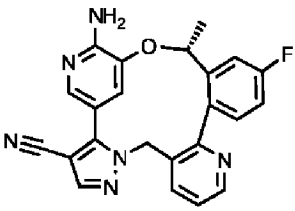
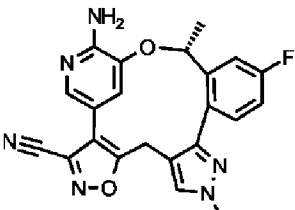
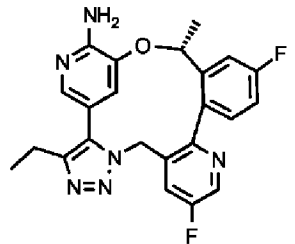
В раствор 1-((3-йод-1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)метил)-1*H*-пиразол-4-карбонитрила (600 мг, 1,92 ммоль) и (*R*)-5-бром-3-(1-(5-фтор-2-(триметилстаннил)фенил)этокси)пиридин-2-амин (1,36 г, 2,87 ммоль) в ДМФ (10 мл) добавляли AsPh₃ (586 мг, 1,92 ммоль), CuI (4 мг, 0,02 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (150 мг, 0,190 ммоль). Смесь трижды дегазировали N₂, а затем перемешивали при 100 °С в течение ночи. После концентрирования при пониженном давлении остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (0→100 % ЭА в ПЭ) с получением (*R*)-1-((3-(2-(1-((2-амино-5-бромпиридин-3-ил)окси)этил)-4-фторфенил)-1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)метил)-1*H*-пиразол-4-карбонитрила (80 мг, 8,4 %) в виде бледно-желтого твердого вещества. ЖХ/МС ИЭР (m/z): 496 [M+H]⁺

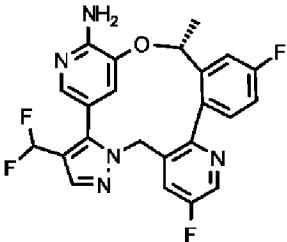
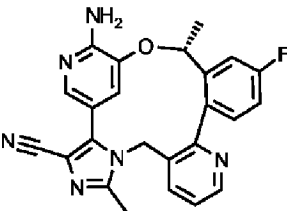
В раствор (*R*)-1-((3-(2-(1-((2-амино-5-бромпиридин-3-ил)окси)этил)-4-фторфенил)-1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)метил)-1*H*-пиразол-4-карбонитрила (80 мг, 0,16 ммоль) в 2-метил-2-бутаноле (5 мл) добавляли KOAc (79 мг, 0,80 ммоль), cataCXium A (23 мг, 0,60 ммоль) и Pd(OAc)₂ (7 мг, 0,03 ммоль). Смесь трижды дегазировали N₂, а затем перемешивали в герметично закрытой пробирке при 120 °С в течение ночи. После концентрирования при пониженном давлении, остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (Gemini 5 мкм C18 250*21,2 мм, MeCN в H₂O + 0,1 % МК) с получением целевого продукта (10 мг, 15 % выход) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС ИЭР (m/z): 416 [M+H]⁺.

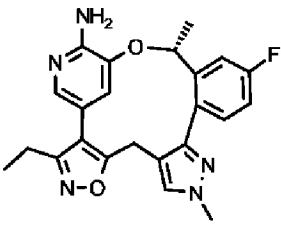
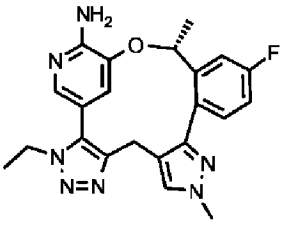
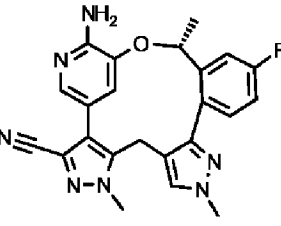
Следующие соединения получали аналогичным образом:

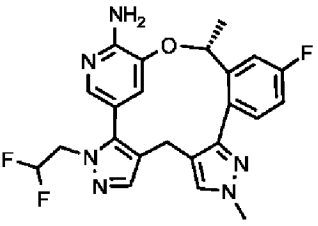
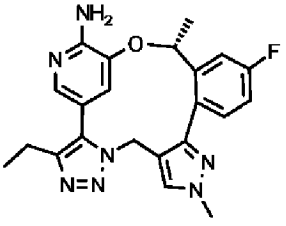
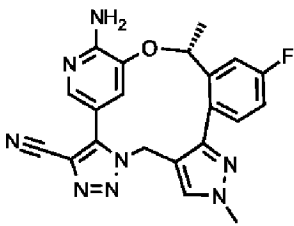
Пример 10		(20R)-23-амино-17-фтор-20-метил-21-оксо-4,6,10,24-тетраазапентацикло[20.3.1.0^{2,6}.0^{8,13}.0^{14,19}]гексакоза-1(25),2,4,8(13),9,11,14,16,18,22(26),23-ундекаен-3-карбонитрил ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,80 (с, 1H), 8,65 (д, $J = 4,9$ Гц, 1H), 8,54 (с, 1H), 7,73 (дд, $J = 10,3, 2,3$ Гц, 1H), 7,61 (д, $J = 1,9$ Гц, 1H), 7,37 (д, $J = 5,0$ Гц, 1H), 7,26–7,17 (м, 2H), 6,43 (с, 2H), 6,17 (д, $J = 1,7$ Гц, 1H), 5,56 (д, $J = 16,2$ Гц, 1H), 5,20 (д, $J = 4,6$ Гц, 1H), 4,34 (д, $J = 16,1$ Гц, 1H),

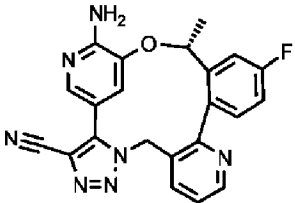
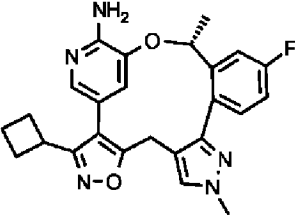
		1,82 (д, J = 6,2 Гц, 3H).
		ЖХМС, метод С; t_R : 1,03 мин; m/z: 413 [M+H]
Пример 11		(20R)-23-амино-17-фтор-20-метил-21-оксо-4,6,11,24-тетраазапентацикло[20.3.1.0 ² , ⁶ .0 ⁸ , ¹³ .0 ¹⁴ , ¹⁹]гексакоза-1(25),2,4,8(13),9,11,14,16,18,22(26),23-ундекаен-3-карбонитрил
		1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,73 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 8,54 (с, 1H), 8,47 (с, 1H), 7,75–7,70 (м, 1H), 7,61 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 7,53 (д, J = 5,3 Гц, 1H), 7,27–7,22 (м, 2H), 6,47 (с, 2H), 6,05 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 5,49 (д, J = 16,5 Гц, 1H), 5,17–5,09 (м, 1H), 4,30 (д, J = 16,2 Гц, 1H), 1,83 (д, J = 6,3 Гц, 3H).
		ЖХМС, метод С; t_R : 0,96 мин; m/z: 413 [M+H]
Пример 12		(20R)-23-амино-17-фтор-20-метил-21-оксо-4,6,12,24-тетраазапентацикло[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
		1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,75–8,65 (м, 1H), 8,47 (с, 1H), 7,99 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,70 (дд, J = 10,3, 2,5 Гц, 1H), 7,66–7,52 (м, 2H), 7,21 (тд, J = 8,5, 2,5 Гц, 2H), 6,42 (с, 2H), 6,09 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 5,54 (д, J = 16,1 Гц, 1H), 5,15 (д, J = 4,7 Гц, 1H), 4,35 (д, J = 16,0 Гц, 1H), 1,77 (д, J = 6,2 Гц, 3H).
		ЖХМС, метод С; t_R : 0,95 мин; m/z: 413 [M+H]
Пример 13		(19R)-22-амино-16-фтор-10,19-диметил-20-оксо-4,6,10,11,23-пентаазапентацикло[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-3-карбонитрил
		1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,28 (с, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,70 (дд, J = 10,3, 2,3 Гц, 1H), 7,55 (д, J = 1,7 Гц, 1H),

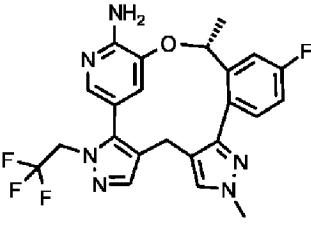
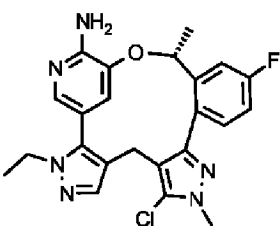
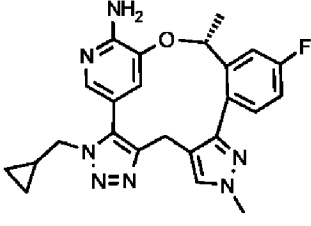
		7,21–7,11 (м, 2H), 6,37 (с, 3H), 5,42–5,30 (м, 2H), 4,01 (д, J = 15,8 Гц, 1H), 3,90 (с, 3H), 1,73 (д, J = 6,2 Гц, 3H).
		ЖХМС, метод С; t_R : 0,93 мин; m/z: 416 [M+H]
Пример 14		(20R)-23-амино-17-фтор-20-метил-21-оксо-5,6,12,24-тетраазапентацикло[20.3.1.0 ² , ⁶ .0 ⁸ , ¹³ .0 ¹⁴ , ¹⁹]гексакоза-1(25),2,4,8(13),9,11,14,16,18,22(26),23-ундекаен-3-карбонитрил
		1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,62 (дд, J = 4,7, 1,4 Гц, 1H), 8,18 (с, 1H), 8,05 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 7,64 (дд, J = 10,3, 2,7 Гц, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,49 (дд, J = 8,0, 4,7 Гц, 1H), 7,23 (дд, J = 8,5, 5,8 Гц, 1H), 7,16–7,05 (м, 1H), 6,45 (с, 2H), 6,09 (с, 1H), 5,55 (д, J = 16,1 Гц, 1H), 5,09 (д, J = 4,5 Гц, 1H), 4,49 (д, J = 16,0 Гц, 1H), 1,70 (д, J = 6,2 Гц, 3H)
		ЖХМС, метод С; t_R : 1,29 мин; m/z: 413 [M+H]
Пример 15		(19R)-22-амино-16-фтор-10,19-диметил-5,20-диоксо-4,10,11,23-тетраазапентацикло[19.3.1.0 ² , ⁶ .0 ⁸ , ¹² .0 ¹³ , ¹⁸]пентакоза-1(24),2(6),3,8,11,13(18),14,16,21(25),22-декаен-3-карбонитрил
		1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,84 (с, 1H), 7,64 (д, J = 9,7 Гц, 1H), 7,61 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,23 (д, J = 7,4 Гц, 2H), 6,31–6,16 (м, 3H), 5,26 (д, J = 4,9 Гц, 1H), 4,27 (д, J = 16,2 Гц, 1H), 3,88 (с, 3H), 3,31 (д, 1H), 1,73 (д, J = 6,3 Гц, 3H).
		ЖХМС, метод Н; t_R : 1,06 мин; m/z: 417 [M+H]
Пример 16		(20R)-3-этил-10,17-дифтор-20-метил-21-оксо-4,5,6,12,24-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-23-амин
		1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,72 (д, J = 2,7 Гц, 1H),

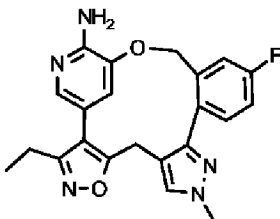
		7,79–7,71 (м, 2H), 7,45 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,30 (дд, J = 8,6, 5,8 Гц, 1H), 7,22–7,16 (м, 1H), 6,28 (с, 2H), 6,12 (с, 1H), 5,85 (д, J = 16,2 Гц, 1H), 5,24–5,15 (м, 1H), 4,53 (д, J = 15,6 Гц, 1H), 2,62 (к, J = 7,5 Гц, 2H), 1,73 (д, J = 6,1 Гц, 3H), 1,18 (т, J = 7,5 Гц, 3H).
		ЖХМС, метод F; t_R : 1,06 мин; m/z: 435 [M+H]
Пример 17		(20R)-3-(дифторметил)-10,17-дифтор-20-метил-21-оксо-5,6,12,24-тетраазапентацикло[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-23-амин
		1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,70 (д, J = 2,8 Гц, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,91 (дд, J = 9,6, 2,6 Гц, 1H), 7,76 (дд, J = 10,4, 2,7 Гц, 1H), 7,45 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 7,27 (дд, J = 8,5, 5,8 Гц, 1H), 7,18 (тд, J = 8,4, 2,7 Гц, 1H), 7,04–6,71 (м, 1H), 6,36 (с, 2H), 6,21 (с, 1H), 5,54 (д, J = 16,1 Гц, 1H), 5,22 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 4,49 (д, J = 16,3 Гц, 1H), 1,74 (д, J = 6,2 Гц, 3H).
		ЖХМС, метод F; t_R : 1,34 мин; m/z: 456 [M+H]
Пример 18		(20R)-23-амино-17-фтор-5,20-диметил-21-оксо-4,6,12,24-тетраазапентацикло[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
		1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,71 (д, J = 4,4 Гц, 1H), 7,68 (с, 2H), 7,56 (т, J = 2,9 Гц, 2H), 7,38 (дд, J = 8,6, 5,7 Гц, 1H), 7,27–7,18 (м, 1H), 6,40 (с, 2H), 6,07 (с, 1H), 5,50 (д, J = 16,7 Гц, 1H), 5,03 (с, 1H), 4,23 (д, J = 17,2 Гц, 1H), 2,64 (с, 3H), 1,74 (д, J = 6,2 Гц, 3H).
		ЖХМС, метод F; t_R : 0,88 мин; m/z: 427 [M+H]

Пример 19		(19R)-3-этил-16-фтор-10,19-диметил-5,20-диокса-4,10,11,23-тетраазапентацикло[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 ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,76 (с, 1H), 7,67 (д, J = 10,2 Гц, 1H), 7,44 (с, 1H), 7,19 (д, J = 7,1 Гц, 2H), 6,21 (с, 1H), 5,94 (с, 2H), 5,28 (д, J = 4,6 Гц, 1H), 3,98 (д, J = 16,0 Гц, 1H), 3,89–3,83 (м, 3H), 3,15 (д, J = 15,7 Гц, 1H), 2,78–2,64 (м, 1H), 2,63–2,54 (м, 1H), 1,71 (д, J = 6,3 Гц, 3H), 1,11 (т, J = 7,5 Гц, 3H). ЖХМС, метод F; t_R: 0,70 мин; m/z: 420 [M+H]
Пример 20		(19R)-3-этил-16-фтор-10,19-диметил-20-оксо-3,4,5,10,11,23-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 ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,68 (дд, J = 10,3, 2,5 Гц, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,54 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 7,24–7,14 (м, 2H), 6,25 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 6,22 (с, 2H), 5,36–5,28 (м, 1H), 4,29 (кд, J = 7,1, 4,0 Гц, 2H), 3,93 (д, J = 15,6 Гц, 1H), 3,85 (с, 3H), 2,96 (д, J = 15,4 Гц, 1H), 1,72 (д, J = 6,2 Гц, 3H), 1,34 (т, J = 7,3 Гц, 3H). ЖХМС, метод G; t_R: 2,25 мин; m/z: 420 [M+H]
Пример 21		(19R)-22-амино-16-фтор-5,10,19-триметил-20-оксо-4,5,10,11,23-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 ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,89 (с, 1H), 7,66 (дд, J = 9,8, 1,3 Гц, 1H), 7,50 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,25–7,17 (м, 2H), 6,27 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 6,04 (с, 2H), 5,29–5,18 (м,

		1H), 4,14 (с, 3H), 4,04 (д, J = 16,5 Гц, 1H), 3,88 (с, 3H), 3,03 (д, J = 16,4 Гц, 1H), 1,72 (д, J = 6,2 Гц, 3H).
		ЖХМС, метод G; t_R : 2,88 мин; m/z: 430 [M+H]
Пример 22		(19R)-3-(2,2-дифторэтил)-16-фтор-10,19-диметил-20-оксо-3,4,10,11,23-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
		1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,70 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 7,60 (с, 1H), 7,45 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 7,18–7,09 (м, 2H), 6,41 (дт, J = 55,3, 4,1 Гц, 1H), 6,27 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 6,23–6,11 (м, 2H), 5,42–5,24 (м, 1H), 4,56–4,31 (м, 2H), 3,86 (с, 3H), 3,62 (д, J = 15,6 Гц, 1H), 2,72 (д, J = 14,5 Гц, 1H), 1,71 (д, J = 6,2 Гц, 3H).
		ЖХМС, метод F; t_R : 0,89 мин; m/z: 455 [M+H]
Пример 23		(19R)-3-этил-16-фтор-10,19-диметил-20-оксо-4,5,6,10,11,23-гексаазапентацикло[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
		1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 7,82 (с, 1H), 7,73 (д, J = 10,6 Гц, 1H), 7,41 (с, 1H), 7,22–7,17 (м, 2H), 6,31 (с, 1H), 6,21 (с, 2H), 5,62 (д, J = 15,7 Гц, 1H), 5,38 (д, J = 6,5 Гц, 1H), 4,26 (д, J = 15,7 Гц, 1H), 3,88 (с, 3H), 2,56 (дд, J = 7,6, 2,7 Гц, 2H), 1,72 (д, J = 6,2 Гц, 3H), 1,14 (т, J = 7,5 Гц, 3H).
		ЖХМС, метод F; t_R : 0,65 мин; m/z: 420 [M+H]
Пример 24		(19R)-22-амино-16-фтор-10,19-диметил-20-оксо-4,5,6,10,11,23-гексаазапентацикло[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-3-карбонитрил
		1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,92 (с, 1H), 7,70 (дд, J =

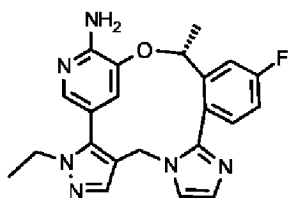
		10,3, 2,3 Гц, 1H), 7,67 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 7,27–7,18 (м, 2H), 6,60 (с, 2H), 6,44 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 5,85 (д, J = 16,1 Гц, 1H), 5,40–5,32 (м, 1H), 4,43 (д, J = 15,9 Гц, 1H), 3,90 (с, 3H), 1,75 (д, J = 6,3 Гц, 3H).
		ЖХМС, метод F; t_R : 1,09 мин; m/z: 417 [M+H]
Пример 25		(20R)-23-амино-17-фтор-20-метил-21-оксо-4,5,6,12,24-пентаазапентацикло[20.3.1.0 ^{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
		1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,73 (д, J = 3,3 Гц, 1H), 8,00 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,70 (дд, J = 9,5, 2,2 Гц, 2H), 7,59 (дд, J = 8,0, 4,7 Гц, 1H), 7,36 (дд, J = 8,5, 5,8 Гц, 1H), 7,24 (тд, J = 8,4, 2,6 Гц, 1H), 6,68 (с, 2H), 6,17 (с, 1H), 6,08 (д, J = 15,9 Гц, 1H), 5,15 (д, J = 4,1 Гц, 1H), 4,70 (д, J = 16,1 Гц, 1H), 1,78 (д, J = 6,2 Гц, 3H).
		ЖХМС, метод I; t_R : 1,16 мин; m/z: 414 [M+H]
Пример 26		(19R)-3-циклобутил-16-фтор-10,19-диметил-5,20-диокса-4,10,11,23-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
		1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,76 (с, 1H), 7,65 (д, J = 10,1 Гц, 1H), 7,30 (с, 1H), 7,19 (д, J = 7,1 Гц, 2H), 6,20 (с, 1H), 5,92 (с, 2H), 5,26 (к, J = 8,0 Гц, 1H), 3,98 (д, J = 15,7 Гц, 1H), 3,88 (с, 3H), 3,14 (д, J = 15,8 Гц, 1H), 2,40–2,28 (м, 2H), 2,28–2,18 (м, 1H), 2,14–2,02 (м, 2H), 1,97 (дд, J = 19,4, 7,2 Гц, 1H), 1,82 (кд, J = 12,2, 8,8 Гц, 1H), 1,71 (д, J = 6,3 Гц, 3H).
		ЖХМС, метод F; t_R : 0,83 мин; m/z: 446 [M+H]
Пример 27		(19R)-16-фтор-10,19-диметил-3-(2,2,2-трифторэтил)-20-оксо-3,4,10,11,23-

		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 ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,76 (с, 1H), 7,70 (д, J = 9,9 Гц, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,45 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 7,14 (д, J = 7,2 Гц, 2H), 6,24 (с, 1H), 6,17 (с, 2H), 5,32 (д, J = 4,6 Гц, 1H), 4,98 (дт, J = 17,4, 8,7 Гц, 1H), 4,88–4,75 (м, 1H), 3,85 (с, 3H), 3,62 (д, J = 15,4 Гц, 1H), 2,71 (д, J = 15,4 Гц, 1H), 1,71 (д, J = 6,2 Гц, 3H). ЖХМС, метод F; t_R: 0,76 мин; m/z: 473 [M+H]
Пример 28		(19R)-9-хлор-3-этил-16-фтор-10,19-диметил-20-оксо-3,4,10,11,23-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 ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,72 (д, J = 10,1 Гц, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,39 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,16–7,11 (м, 2H), 6,35 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 6,09 (с, 2H), 5,47 (дд, J = 6,4, 1,8 Гц, 1H), 3,98 (к, J = 7,1 Гц, 2H), 3,81 (с, 3H), 3,63 (д, J = 15,7 Гц, 1H), 2,91 (д, J = 15,7 Гц, 1H), 1,72 (д, J = 6,2 Гц, 3H), 1,26 (т, J = 7,2 Гц, 3H). ЖХМС, метод F; t_R: 0,66 мин; m/z: 453 [M+H]
Пример 29		(19R)-3-(циклопропилметил)-16-фтор-10,19-диметил-20-оксо-3,4,5,10,11,23-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 ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,68 (дд, J = 10,4, 2,5 Гц, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,56 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,22–7,13 (м, 2H), 6,24 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 6,21 (с, 2H), 5,32 (кд, J = 6,3, 2,1 Гц, 1H), 4,15 (кд, J = 14,5, 7,0 Гц, 2H), 3,91 (д, J = 15,5 Гц, 1H), 3,85 (с, 3H), 2,96 (д, J = 15,4 Гц, 1H), 1,71 (д, J = 6,2 Гц, 3H), 1,11 (ддт, J = 10,5, 7,5, 3,8 Гц, 1H), 0,49–0,38

		(м, 2H), 0,33–0,26 (м, 1H), 0,16 (дк, J = 9,7, 4,6 Гц, 1H).
		ЖХМС, метод F; t _R : 1,12 мин; m/z: 446 [M+H]
Пример 30		3-этил-16-фтор-10-метил-5,20-диокса-4,10,11,23-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
		1H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 7,51 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,46 (с, 1H), 7,37 (дд, J = 9,3, 2,4 Гц, 1H), 7,16 (дд, J = 8,4, 5,7 Гц, 1H), 7,07 (тд, J = 8,2, 2,5 Гц, 1H), 6,44 (с, 1H), 5,16 (к, J = 13,6 Гц, 2H), 4,93 (шир. с, 2H), 3,99 (д, J = 15,7 Гц, 1H), 3,94 (с, 3H), 3,40 (д, J = 15,6 Гц, 1H), 2,83–2,61 (м, 2H), 1,24 (т, J = 7,5 Гц, 3H).
		ЖХМС, метод F; t _R : 0,86 мин; m/z: 406 [M+H]

Пример 31 (метод C):

Название: (19R)-3-этил-16-фтор-19-метил-20-оксо-3,4,8,11,23-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



ЯМР: 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,88 (с, 1H), 7,75 (дд, J = 10,4, 2,8 Гц, 1H), 7,48 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,38 (дд, J = 8,6, 5,7 Гц, 1H), 7,26 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,21 (тд, J = 8,5, 2,9 Гц, 1H), 7,10 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 6,20 (с, 2H), 5,65 (с, 1H), 5,52 (к, J = 7,4, 6,5 Гц, 1H), 5,01 (д, J = 14,7 Гц, 1H), 4,19 (д, J = 14,7 Гц, 1H), 4,14–3,99 (м, 2H), 1,74 (д, J = 6,2 Гц, 3H), 1,28 (т, J = 7,2 Гц, 3H).

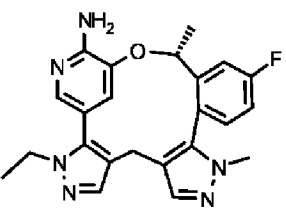
ЖХМС: Метод D; t_R: 2,21 мин; m/z: 405 [M+H]

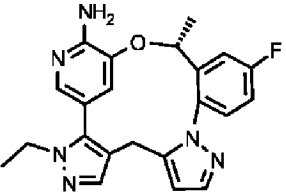
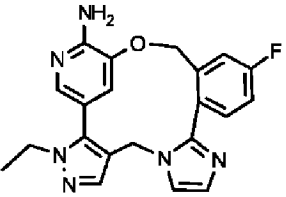
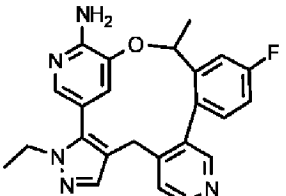
В раствор 5-бром-3-(1-(2-(1-((5-бром-1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил)-1H-имидазол-2-ил)-5-фторфенил)этокс)-2-нитропиридина (560 мг, 0,94 ммоль) в EtOH (10 мл) и воде (2,5 мл) добавляли порошок железа (263 мг, 4,71 ммоль) и NH₄Cl (504 мг, 9,42 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 75 °С в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, а остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, 0→50 % EtOAc в ПЭ) с получением 5-бром-3-(1-(2-(1-((5-бром-1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил)-1H-

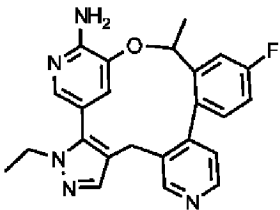
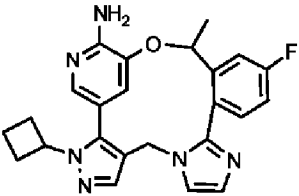
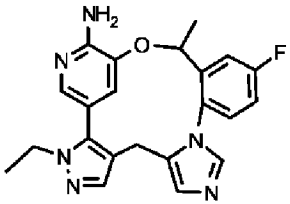
имидазол-2-ил)-5-фторфенил)этокси)пиридин-2-амин (421 мг, 79 % выход) в виде коричневого твердого вещества. ЖХ/МС ИЭР (m/z): 563 $[M+H]^+$.

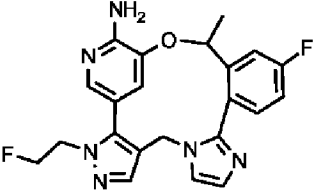
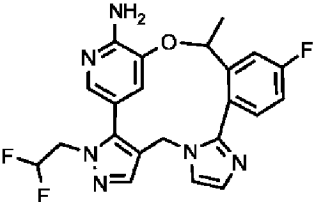
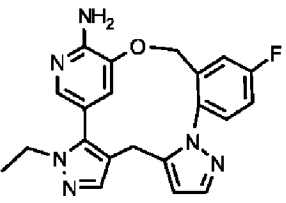
В раствор 5-бром-3-(1-(2-(1-((5-бром-1-этил-1Н-пиразол-4-ил)метил)-1Н-имидазол-2-ил)-5-фторфенил)этокси)пиридин-2-амин (338 мг, 0,600 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (456 мг, 1,80 ммоль), $Pd(OAc)_2$ (27 мг, 0,12 ммоль) и *cataCXium A* (54 мг, 0,15 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли раствор водн. NaOH (2,0 М, 0,60 мл, 1,2 ммоль). Смесь трижды дегазировали N_2 , а затем перемешивали при 75 °С в течение 3 ч. После охлаждения до к. т., смесь фильтровали, а фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток разводили ЭА, промывали водой и солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, 0→90 % EtOAc в ПЭ) с получением рацемического продукта в виде белого твердого вещества. Его дополнительно очищали посредством хиральной СЖХ (ChiralCel OJ 21,2 мм × 250 мм 5 мкм, 20 % MeOH + 0,1 % водн. NH_3 в CO_2 , эутомер t_R : 4,90 мин, дистомер t_R : 4,68 мин) с получением эутомера в виде белого твердого вещества (25 мг, выход: 10 %). ЖХ/МС ИЭР (m/z): 405 $[M+H]^+$.

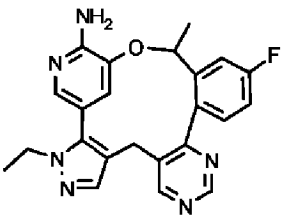
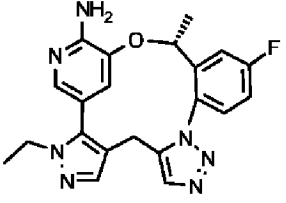
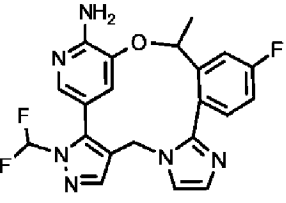
Следующие соединения получали аналогичным образом:

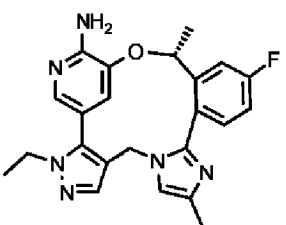
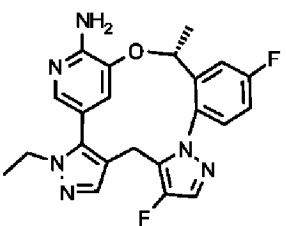
Пример 32		(19R)-3-этил-16-фтор-11,19-диметил-20-оксо-3,4,10,11,23-пентаазапентацикло[19.3.1.0^{2,6}.0^{8,12}.0^{13,18}]пентакоза-1(24),2(6),4,8(12),9,13,15,17,21(25),22-декаен-22-амин ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,83 (дд, J = 10,3, 2,8 Гц, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,47 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,38 (с, 1H), 7,28–7,24 (м, 1H), 7,17 (дд, J = 8,5, 5,9 Гц, 1H), 6,48 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 6,23 (с, 2H), 5,05 (дд, J = 6,4, 2,1 Гц, 1H), 4,11–4,00 (м, 2H), 3,57 (с, 3H), 3,52 (с, 1H), 2,61 (д, J = 15,4 Гц, 1H), 1,79 (д, J = 6,1 Гц, 3H), 1,26 (т, J = 7,2 Гц, 3H). ЖХМС, метод C; t_R: 0,97 мин; m/z: 419 $[M+H]$
Пример 33		(19R)-3-этил-16-фтор-19-метил-20-оксо-3,4,11,12,23-пентаазапентацикло[19.3.1.0^{2,6}.0^{8,12}.0^{13,18}]пентакоза-

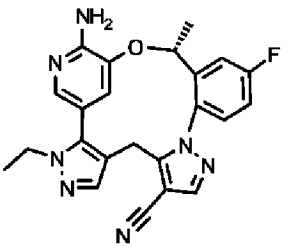
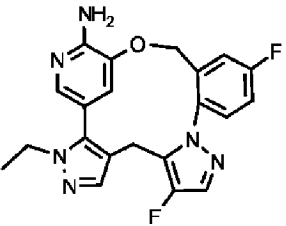
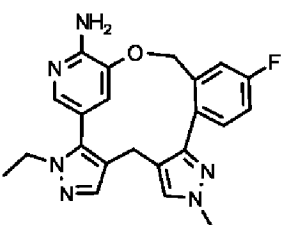
		1(24),2(6),4,8,10,13,15,17,21(25),22-декаен-22-амин
		¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,83 (д, J = 10,2 Гц, 1H), 7,67 (д, J = 6,1 Гц, 2H), 7,49 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 7,39–7,34 (м, 1H), 7,27 (т, J = 7,1 Гц, 1H), 6,24 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 6,19 (с, 2H), 6,03 (с, 1H), 5,14 (д, J = 6,9 Гц, 1H), 4,07 (т, J = 6,9 Гц, 2H), 3,91 (с, 1H), 2,92 (д, J = 16,0 Гц, 1H), 1,71 (д, J = 6,2 Гц, 3H), 1,29 (т, J = 7,2 Гц, 3H).
		ЖХМС, метод D; t _R : 3,35 мин; m/z: 405 [M+H]
Пример 34		3-этил-16-фтор-20-оксо-3,4,8,11,23-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
		¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,89 (с, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,49 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,45–7,40 (м, 1H), 7,26 (т, J = 2,4 Гц, 2H), 7,09 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 6,21 (с, 2H), 5,63 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 5,27 (с, 1H), 5,16 (д, J = 13,2 Гц, 1H), 5,05 (д, J = 14,7 Гц, 1H), 4,24 (д, J = 14,6 Гц, 1H), 4,08 (дд, J = 7,2, 3,3 Гц, 2H), 1,30 (т, J = 7,2 Гц, 3H).
		ЖХМС, метод B; t _R : 2,40 мин; m/z: 391 [M+H]
Пример 35		3-этил-17-фтор-20-метил-21-оксо-3,4,11,24-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
		¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,57 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 8,37 (с, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,73 (дд, J = 10,4, 2,2 Гц, 1H), 7,47 (т, J = 4,1 Гц, 2H), 7,23–7,17 (м, 2H), 6,16 (с, 2H), 5,98 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 5,13 (к, J = 6,7 Гц, 1H), 4,12–4,03 (м, 2H), 3,77 (д, J = 15,7 Гц, 1H), 3,06 (д, J = 15,6 Гц, 1H), 1,80 (д, J = 6,3 Гц, 3H), 1,28 (т, J = 7,2 Гц, 3H).
		ЖХМС, метод C; t _R : 0,96 мин; m/z: 416 [M+H]
		3-этил-17-фтор-20-метил-21-оксо-3,4,10,24-

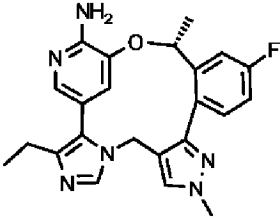
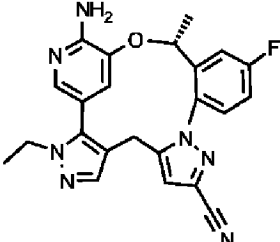
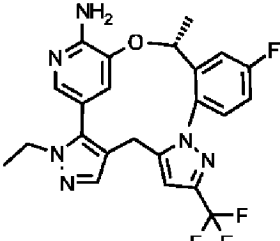
Пример 36		тетраазапентацикло[20.3.1.0^{2,6}.0^{8,13}.0^{14,19}]гексакоза-1(25),2(6),4,8(13),9,11,14,16,18,22(26),23-ундекаен-23-амин ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,71 (с, 1H), 8,47 (д, J = 4,9 Гц, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,72 (д, J = 9,8 Гц, 1H), 7,47 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,26–7,14 (м, 3H), 6,15 (с, 2H), 6,06 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 5,21–5,11 (м, 1H), 4,07 (м, 2H), 3,83 (д, J = 15,7 Гц, 1H), 3,05 (д, J = 15,6 Гц, 1H), 1,79 (д, J = 6,2 Гц, 3H), 1,28 (т, J = 7,2 Гц, 3H). ЖХМС, метод C; t_R: 0,80 мин; m/z: 416 [M+H]
Пример 37		3-циклобутил-16-фтор-19-метил-20-оксо-3,4,8,11,23-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 ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,92 (с, 1H), 7,75 (дд, J = 10,3, 2,8 Гц, 1H), 7,38 (дд, J = 8,5, 5,7 Гц, 1H), 7,35 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,26 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,21 (тд, J = 8,4, 2,8 Гц, 1H), 7,09 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 6,21 (с, 2H), 5,63 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 5,57–5,48 (м, 1H), 5,02 (д, J = 14,8 Гц, 1H), 4,78 (р, J = 8,3 Гц, 1H), 4,18 (д, J = 14,7 Гц, 1H), 2,65 (р, J = 10,2 Гц, 1H), 2,48–2,36 (м, 2H), 2,16–2,03 (м, 1H), 1,80–1,65(м, 5H). ЖХМС, метод D; t_R: 2,67 мин; m/z: 431 [M+H]
Пример 38		3-этил-16-фтор-19-метил-20-оксо-3,4,10,12,23-пентаазапентацикло[19.3.1.0^{2,6}.0^{8,12}.0^{13,18}]пентакоза-1(24),2(6),4,8,10,13,15,17,21(25),22-декаен-22-амин ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,86–7,81 (м, 2H), 7,65 (с, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,41–7,28 (м, 2H), 6,81 (с, 1H), 6,20 (шир. с, 3H), 5,18–5,09 (м, 1H), 4,14–4,01 (м, 2H), 3,77 (д, J = 16,7 Гц, 1H), 2,73 (д, J = 16,2 Гц, 1H), 1,78 (д, J = 6,3 Гц, 3H), 1,29 (т, J = 7,2 Гц, 3H).

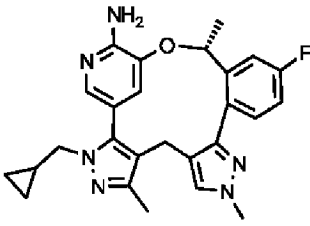
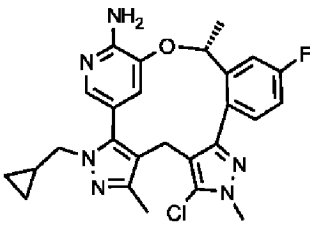
		ЖХМС, метод D; t_R : 1,94 мин; m/z : 405 [M+H]
Пример 39		16-фтор-3-(2-фторэтил)-19-метил-20-оксо-3,4,8,11,23-пентаазапентацикло[19.3.1.0 ^{2,6} .0 ^{8,12} .0 ^{13,18}]пентакоза-1(24),2(6),4,9,11,13,15,17,21(25),22-декаен-22-амин
		¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,97 (с, 1H), 7,79–7,72 (м, 1H), 7,49 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 7,38 (дд, J = 8,6, 5,7 Гц, 1H), 7,28 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,24–7,19 (м, 1H), 7,11 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 6,22 (с, 2H), 5,66 (с, 1H), 5,51 (с, 1H), 5,04 (д, J = 14,8 Гц, 1H), 4,81 (ддд, J = 31,2, 18,1, 4,4 Гц, 2H), 4,40–4,35 (м, 2H), 4,22 (с, 1H), 1,75 (д, J = 6,3 Гц, 3H).
		ЖХМС, метод C; t_R : 1,16 мин; m/z : 423 [M+H]
Пример 40		3-(2,2-дифторэтил)-16-фтор-19-метил-20-оксо-3,4,8,11,23-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
		¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,01 (с, 1H), 7,76 (дд, J = 10,3, 2,8 Гц, 1H), 7,50 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 7,38 (дд, J = 8,6, 5,7 Гц, 1H), 7,28 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,22 (тд, J = 8,5, 2,8 Гц, 1H), 7,11 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 6,52–6,20 (м, 3H), 5,64 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 5,58–5,47 (м, 1H), 5,04 (д, J = 14,8 Гц, 1H), 4,51 (кд, J = 14,8, 4,0 Гц, 2H), 4,21 (д, J = 14,7 Гц, 1H), 1,74 (д, J = 6,2 Гц, 3H).
		ЖХМС, метод D; t_R : 0,60 мин; m/z : 441 [M+H]
Пример 41		3-этил-16-фтор-20-оксо-3,4,11,12,23-пентаазапентацикло[19.3.1.0 ^{2,6} .0 ^{8,12} .0 ^{13,18}]пентакоза-1(24),2(6),4,8,10,13,15,17,21(25),22-декаен-22-амин
		¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 7,77 (дд, J = 9,4, 2,9 Гц, 1H), 7,66 (д, J = 2,3 Гц, 2H), 7,50 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 7,40 (дд, J = 8,8, 5,2 Гц, 1H), 7,31 (тд, J = 8,4, 3,0 Гц, 1H), 6,22 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 6,19 (с, 2H), 6,00 (д, J = 1,8 Гц, 1H),

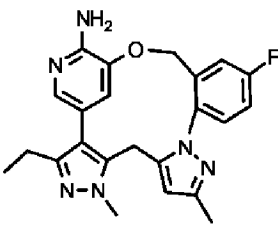
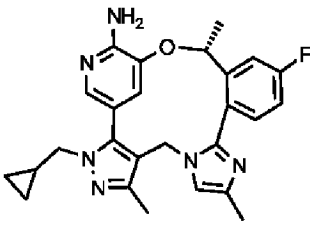
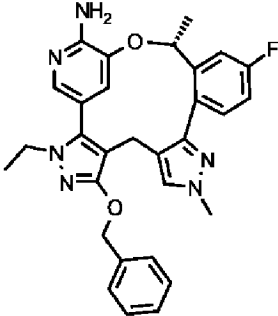
		5,14 (д, J = 13,5 Гц, 1H), 4,90 (д, J = 13,6 Гц, 1H), 4,07 (кд, J = 7,0, 3,7 Гц, 2H), 3,91 (д, J = 16,2 Гц, 1H), 2,95 (д, J = 16,1 Гц, 1H), 1,29 (т, J = 7,2 Гц, 3H).
		ЖХМС, метод D; t_R : 2,82 мин; m/z: 391 [M+H]
Пример 42		3-этил-17-фтор-20-метил-21-оксо-3,4,10,12,24-пентаазапентацикло[20.3.1.0 ² , 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
		1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,10 (с, 1H), 8,92 (с, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,76 (дд, J = 10,4, 2,6 Гц, 1H), 7,45 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,29–7,15 (м, 2H), 6,15 (с, 2H), 6,07 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 5,37–5,23 (м, 1H), 4,13–3,98 (м, 2H), 3,93 (д, J = 15,7 Гц, 1H), 3,04 (д, J = 15,6 Гц, 1H), 1,75 (д, J = 6,2 Гц, 3H), 1,27 (т, J = 7,2 Гц, 3H).
		ЖХМС, метод C; t_R : 0,97 мин; m/z: 417 [M+H]
Пример 43		(19R)-3-этил-16-фтор-19-метил-20-оксо-3,4,10,11,12,23-гексаазапентацикло[19.3.1.0 ² , ⁶ .0 ⁸ , ¹² .0 ¹³ , ¹⁸]пентакоза-1(24),2(6),4,8,10,13,15,17,21(25),22-декаен-22-амин
		1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,79–7,75 (м, 2H), 7,72 (с, 1H), 7,48 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,39 (дд, J = 8,8, 5,0 Гц, 1H), 7,28 (ддд, J = 8,8, 7,7, 2,9 Гц, 1H), 6,09 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 5,20 (дд, J = 6,4, 1,9 Гц, 1H), 4,59 (с, 2H), 4,16 (ддт, J = 21,3, 14,1, 7,1 Гц, 2H), 4,03 (д, J = 17,2 Гц, 1H), 3,16 (д, J = 16,4 Гц, 1H), 1,83 (д, J = 6,3 Гц, 3H), 1,36 (т, J = 7,2 Гц, 3H).
		ЖХМС, метод C; t_R : 0,87 мин; m/z: 406 [M+H]
Пример 44		3-(дифторметил)-16-фтор-19-метил-20-оксо-3,4,8,11,23-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
		1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,29 (с, 1H), 7,75 (дд, J =

		10,3, 2,7 Гц, 1H), 7,68–7,66 (т, 1H), 7,42 (с, 1H), 7,39 (дд, J = 8,6, 5,8 Гц, 1H), 7,31 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,23 (тд, J = 8,4, 2,7 Гц, 1H), 7,13 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 6,38 (с, 2H), 5,67 (с, 1H), 5,57–5,49 (м, 1H), 5,10 (д, J = 14,8 Гц, 1H), 4,23 (д, J = 14,7 Гц, 1H), 1,75 (д, J = 6,3 Гц, 3H).
		ЖХМС, метод С; t_R : 2,56 мин; m/z : 427 [M+H]
Пример 45		(19R)-3-этил-16-фтор-10,19-диметил-20-оксо-3,4,8,11,23-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
		¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 7,84 (с, 1H), 7,74 (дд, J = 10,4, 2,8 Гц, 1H), 7,47 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,34 (дд, J = 8,6, 5,8 Гц, 1H), 7,22–7,17 (м, 1H), 6,96 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 6,19 (с, 2H), 5,73 (с, 1H), 5,56 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 4,93 (д, J = 14,6 Гц, 1H), 4,13–4,04 (м, 3H), 2,14 (д, J = 1,0 Гц, 3H), 1,74 (д, J = 6,2 Гц, 3H), 1,29 (т, J = 7,2 Гц, 3H).
		ЖХМС, метод D; t_R : 2,04 мин; m/z : 419 [M+H]
Пример 46		(19R)-3-этил-9,16-дифтор-19-метил-20-оксо-3,4,11,12,23-пентаазапентацикло[19.3.1.0 ² , ⁶ .0 ⁸ , ¹² .0 ¹³ , ¹⁸]пентакоза-1(24),2(6),4,8,10,13,15,17,21(25),22-декаен-22-амин
		¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 7,85 (дд, J = 9,8, 2,9 Гц, 1H), 7,79 (д, J = 3,9 Гц, 1H), 7,58 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 7,49 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,35 (дд, J = 8,7, 5,2 Гц, 1H), 7,27 (тд, J = 8,4, 2,9 Гц, 1H), 6,20 (с, 2H), 6,17 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 5,31 (к, J = 6,0 Гц, 1H), 4,09–3,99 (м, 3H), 2,96 (д, J = 16,3 Гц, 1H), 1,72 (д, J = 6,2 Гц, 3H), 1,29 (т, J = 7,2 Гц, 3H).
		ЖХМС, метод G; t_R : 3,35 мин; m/z : 423 [M+H]
Пример 47		(19R)-22-амино-3-этил-16-фтор-19-метил-20-оксо-3,4,11,12,23-

		пентаазапентацикло[19.3.1.0 ² , ⁶ .0 ⁸ , ¹² .0 ¹³ , ¹⁸]пентакоза-1(24),2(6),4,8,10,13,15,17,21(25),22-декаен-9-карбонитрил
		¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,30 (с, 1H), 7,90 (дд, J = 9,8, 2,9 Гц, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,48 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,44 (дд, J = 8,8, 5,1 Гц, 1H), 7,34–7,29 (м, 1H), 6,23 (с, 2H), 6,11 (с, 1H), 5,29 (д, J = 5,4 Гц, 1H), 4,21 (д, J = 16,5 Гц, 1H), 4,12–4,02 (м, 2H), 3,12 (д, J = 16,2 Гц, 1H), 1,71 (д, J = 6,2 Гц, 3H), 1,31 (т, J = 7,2 Гц, 3H).
		ЖХМС, метод F; t _R : 0,96 мин; m/z: 430 [M+H]
Пример 48		3-этил-9,16-дифтор-20-оксо-3,4,11,12,23-пентаазапентацикло[19.3.1.0 ² , ⁶ .0 ⁸ , ¹² .0 ¹³ , ¹⁸]пентакоза-1(24),2(6),4,8,10,13,15,17,21(25),22-декаен-22-амин
		¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 7,79 (дд, J = 9,9, 3,3 Гц, 2H), 7,59 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,51 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 7,39 (дд, J = 8,9, 5,3 Гц, 1H), 7,32 (тд, J = 8,2, 2,9 Гц, 1H), 6,20 (с, 2H), 6,16 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 5,16 (д, J = 13,5 Гц, 1H), 5,07 (д, J = 13,6 Гц, 1H), 4,13–4,00 (м, 3H), 3,00 (д, J = 16,3 Гц, 1H), 1,31 (т, J = 7,2 Гц, 3H).
		ЖХМС, метод G; t _R : 2,93 мин; m/z: 409 [M+H]
Пример 49		3-этил-16-фтор-10-метил-20-оксо-3,4,10,11,23-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
		¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 7,65 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,58 (д, J = 10,7 Гц, 2H), 7,44 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 7,18 (д, J = 7,2 Гц, 2H), 6,29 (с, 1H), 6,09 (с, 2H), 5,08 (дд, J = 28,5, 13,6 Гц, 2H), 4,02 (д, J = 7,3 Гц, 2H), 3,84 (с, 3H), 3,63–3,61 (м, 1H), 2,72 (с, 1H), 1,28 (т, J = 7,2 Гц, 3H)
		ЖХМС, метод F; t _R : 0,81 мин; m/z: 405 [M+H]
		(19R)-3-этил-16-фтор-10,19-диметил-20-оксо-

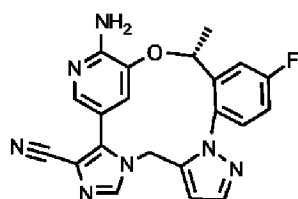
Пример 50		4,6,10,11,23- пентаазапентацикло[19.3.1.0^{2,6}.0^{8,12}.0^{13,18}]пентакоза- 1(24),2,4,8,11,13,15,17,21(25),22-декаен-22-амин ¹HЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,95 (с, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,73 (дд, J = 10,4, 2,5 Гц, 1H), 7,30 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 7,19–7,08 (м, 2H), 6,28 (с, 1H), 5,98 (с, 2H), 5,45–5,33 (м, 1H), 5,19 (д, J = 15,8 Гц, 1H), 3,90 (с, 3H), 3,89 (д, J=15,7 Гц, 1H), 2,46–2,31 (м, 2H), 1,72 (д, J = 6,1 Гц, 3H), 1,09 (т, J = 7,6 Гц, 3H). ЖХМС, метод I; t_R: 0,99 мин; m/z: 419 [M+H]
Пример 51		(19R)-22-амино-3-этил-16-фтор-19-метил-20-оксо- 3,4,11,12,23- пентаазапентацикло[19.3.1.0^{2,6}.0^{8,12}.0^{13,18}]пентакоза- 1(24),2(6),4,8,10,13,15,17,21(25),22-декаен-10- карбонитрил ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,52 (с, 1H), 7,46 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 7,14 (т, J = 8,7 Гц, 2H), 6,99–6,92 (м, 2H), 6,65 (с, 1H), 6,01 (к, J = 6,4 Гц, 1H), 5,89 (с, 2H), 4,45 (д, J = 16,8 Гц, 1H), 4,25–4,11 (м, 2H), 3,80 (д, J = 17,0 Гц, 1H), 1,99 (д, J = 6,6 Гц, 3H), 1,31 (т, J = 6,7 Гц, 3H). ЖХМС, метод H; t_R: 0,67 мин; m/z: 430 [M+H]
Пример 52		(19R)-3-этил-16-фтор-19-метил-10-(трифторметил)-20- оксо-3,4,11,12,23- пентаазапентацикло[19.3.1.0^{2,6}.0^{8,12}.0^{13,18}]пентакоза- 1(24),2(6),4,8,10,13,15,17,21(25),22-декаен-22-амин ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,91 (дд, J = 9,8, 2,9 Гц, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,55–7,49 (м, 2H), 7,33 (тд, J = 8,3, 2,9 Гц, 1H), 6,73 (с, 1H), 6,25 (с, 2H), 6,04 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 5,08 (д, J = 4,9 Гц, 1H), 4,13–4,02 (м, 2H), 3,96 (д, J = 16,5 Гц, 1H), 2,93 (д, J = 16,2 Гц, 1H), 1,71 (д, J = 6,2 Гц, 3H), 1,30

		(т, J = 7,2 Гц, 3H).
		ЖХМС, метод Н; t _R : 1,29 мин; m/z: 473 [M+H]
Пример 53		(19R)-3-(циклопропилметил)-16-фтор-5,10,19-триметил-20-оксо-3,4,10,11,23-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
		1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,69 (д, J = 10,3 Гц, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,42 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,17–7,11 (м, 2H), 6,29 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 6,15 (с, 2H), 5,31 (м, 1H), 3,92–3,87 (м, 1H), 3,86 (с, 3H), 3,73 (дд, J = 14,4, 7,4 Гц, 1H), 3,48 (д, J = 15,8 Гц, 1H), 2,66 (д, J = 15,6 Гц, 1H), 2,33 (с, 3H), 1,70 (д, J = 6,3 Гц, 3H), 1,08 (м, 1H), 0,47–0,31 (м, 2H), 0,22 (тд, J = 9,1, 4,8 Гц, 1H), 0,05 (тд, J = 9,3, 5,1 Гц, 1H).
		ЖХМС, метод Н; t _R : 0,88 мин; m/z: 459 [M+H]
Пример 54		(19R)-9-хлор-3-(циклопропилметил)-16-фтор-5,10,19-триметил-20-оксо-3,4,10,11,23-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
		1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,55 (дд, J = 10,0, 2,6 Гц, 1H), 7,37 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 7,29 (дд, J = 8,6, 5,7 Гц, 1H), 7,15 (тд, J = 8,4, 2,7 Гц, 1H), 6,88 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 5,79–5,71 (м, 1H), 4,00 (дд, J = 14,7, 6,3 Гц, 1H), 3,95–3,86 (м, 4H), 3,71 (д, J = 16,3 Гц, 1H), 3,17–3,10 (м, 1H), 2,46 (с, 3H), 1,89 (д, J = 6,4 Гц, 3H), 1,13–1,02 (м, 1H), 0,51–0,38 (м, 2H), 0,26 (дт, J = 8,7, 5,0 Гц, 1H), 0,11–0,03 (м, 1H).
		ЖХМС, метод F; t _R : 1,14 мин; m/z: 493 [M+H]
Пример 55		3-этил-16-фтор-5,10-диметил-20-оксо-4,5,11,12,23-пентаазапентацикло[19.3.1.0 ² , ⁶ .0 ⁸ , ¹² .0 ¹³ , ¹⁸]пентакоза-1(24),2(6),3,8,10,13,15,17,21(25),22-декаен-22-амин

		¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,74 (дд, J = 9,4, 2,8 Гц, 1H), 7,41–7,35 (м, 2H), 7,35–7,28 (м, 1H), 6,13 (с, 1H), 6,01 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 5,80 (с, 2H), 5,13 (д, J = 13,5 Гц, 1H), 4,92 (д, J = 14,1 Гц, 1H), 4,19 (д, J = 16,7 Гц, 1H), 3,96 (с, 3H), 3,13 (д, J = 16,6 Гц, 1H), 2,56 (дд, J = 15,1, 7,6 Гц, 2H), 2,22 (с, 3H), 1,12 (т, J = 7,5 Гц, 3H). ЖХМС, метод F; t_R: 0,45 мин; m/z: 419 [M+H]
Пример 56		(19R)-3-(циклопропилметил)-16-фтор-5,10,19-триметил-20-оксо-3,4,8,11,23-пентаазапентацiclo[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 ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,57 (с, 1H), 7,48 (с, 1H), 7,37 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,15 (д, J = 9,9 Гц, 1H), 7,10–7,05 (м, 2H), 6,14 (с, 2H), 5,83 (д, J = 6,0 Гц, 1H), 4,84 (д, J = 14,8 Гц, 1H), 4,51 (д, J = 14,8 Гц, 1H), 3,42 (дд, J = 14,3, 6,1 Гц, 1H), 2,92 (дд, J = 13,9, 7,9 Гц, 1H), 2,09 (с, 3H), 2,02 (с, 3H), 1,23 (д, J = 6,1 Гц, 3H), 0,38 (с, 1H), 0,06–0,01 (м, 2H), -0,22–0,33 (м, 2H). ЖХМС, метод K; t_R: 1,13 мин; m/z: 459 [M+H]
Пример 57		(19R)-5-(бензилокси)-3-этил-16-фтор-10,19-диметил-20-оксо-3,4,10,11,23-пентаазапентацiclo[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 ЖХМС, метод M; t_R: 3,35 мин; m/z: 525 [M+H]

Пример 58 (метод D):

Название: (19R)-22-амино-16-фтор-19-метил-20-оксо-4,6,11,12,23-пентаазапентацiclo[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]пентакоза-1(24),2,4,8,10,13,15,17,21(25),22-декаен-3-карбонитрил



ЯМР: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,35 (с, 1H), 7,89–7,76 (м, 2H), 7,60 (д, $J = 1,7$ Гц, 1H), 7,41 (дд, $J = 8,7, 5,2$ Гц, 1H), 7,35–7,26 (м, 1H), 6,58 (с, 1H), 6,46 (шир. с, 2H), 6,02 (с, 1H), 5,63 (д, $J = 16,7$ Гц, 1H), 5,28–5,17 (м, 1H), 4,27 (д, $J = 16,7$ Гц, 1H), 1,74 (д, $J = 6,1$ Гц, 3H).

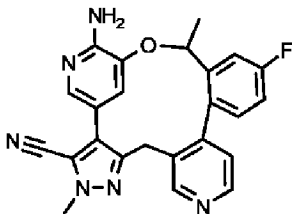
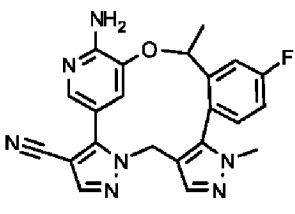
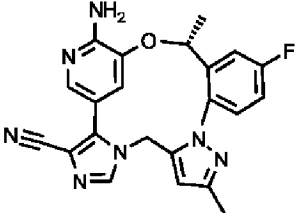
ЖХМС: Метод С; t_R : 1,04 мин; m/z : 402 $[\text{M}+\text{H}]^+$

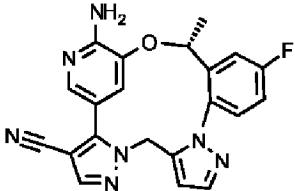
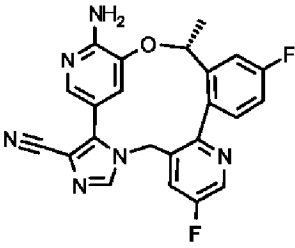
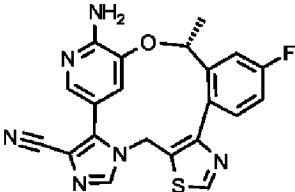
В раствор 1- $\{[1-(2-\{1-[(5\text{-бром-2-нитропиридин-3-ил)окси]этил}\}-4\text{-фторфенил})-1\text{H-пиразол-5-ил}]\text{метил}\}-1\text{H-имидазол-4-карбонитрила}$ (140 мг, 0,27 ммоль) в EtOH (6 мл) и H_2O (2 мл) добавляли хлорид аммония (188 мг, 3,51 ммоль) и порошок железа (153 мг, 3,51 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80 °С в течение 1 ч. Смесь фильтровали, а фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток разделяли между ледяной водой и EtOAc. Органический слой отделяли, промывали солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (силикагель, 0→20 % MeOH в ДХМ) с получением 1- $\{[1-(2-\{1-[(2\text{-амино-5-бромпиридин-3-ил)окси]этил}\}-4\text{-фторфенил})-1\text{H-пиразол-5-ил}]\text{метил}\}-1\text{H-имидазол-4-карбонитрила}$ (81 мг, выход: 61 %) в виде желтого твердого вещества. ЖХ/МС (ИЭР) m/z : 482 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

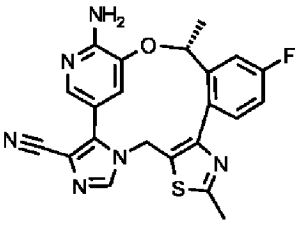
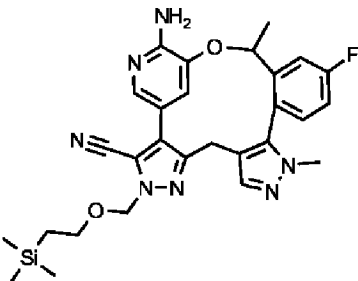
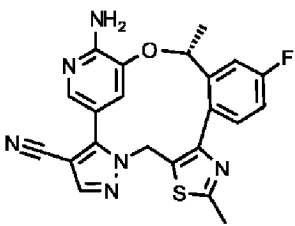
В раствор 1- $\{[1-(2-\{1-[(2\text{-амино-5-бромпиридин-3-ил)окси]этил}\}-4\text{-фторфенил})-1\text{H-пиразол-5-ил}]\text{метил}\}-1\text{H-имидазол-4-карбонитрила}$ (100 мг, 0,21 ммоль) в 2-метил-2-бутаноле (5 мл) добавляли ацетат калия (122 мг, 1,24 ммоль), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (19 мг, 0,080 ммоль) и cataCXium A (31 мг, 0,080 ммоль). Смесь трижды дегазировали в атмосфере N_2 и перемешивали реакционную смесь при 120 °С в течение 16 ч. Смесь разводили водой и экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством препаративной ТСХ (10 % MeOH в ДХМ) с последующей хиральной СЖХ (ChiralPak AS-H 4,6*250 мм, 4→40 % MeOH + 0,05 % ДЭА в CO_2 в течение 8,5 мин) с получением целевого продукта (эвтомер: t_R 5,25 мин, 5,4 мг; дистомер: t_R 5,85 мин, 7,6 мг) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС (ИЭР) m/z : 402 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

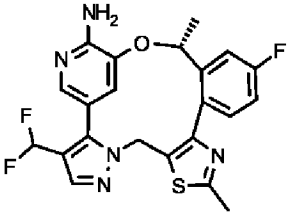
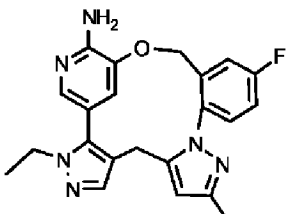
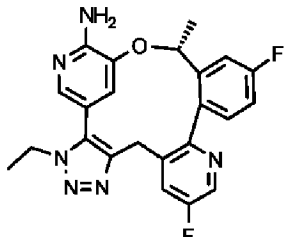
Следующие соединения получали аналогичным образом:

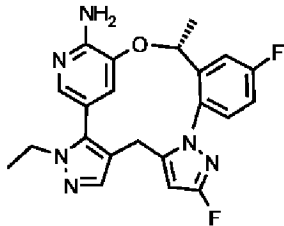
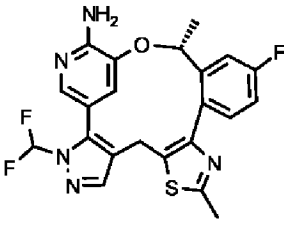
Пример 59	23-амино-17-фтор-4,20-диметил-21-оксо-4,5,10,24-тетраазапентацикло[20.3.1.0 ^{2,6} .0 ^{8,13} .0 ^{14,19}]гексакоза-1(25),2,5,8(13),9,11,14,16,18,22(26),23-ундекаен-3-

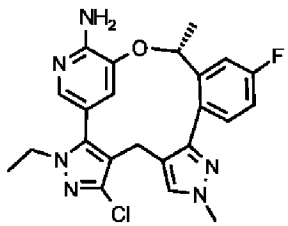
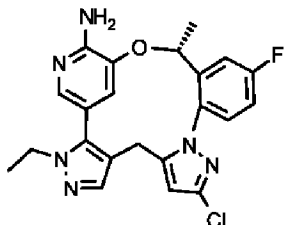
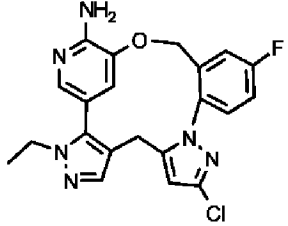
		карбонитрил
		¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,70 (с, 1H), 8,54 (д, J = 4,9 Гц, 1H), 7,67 (дд, J = 10,2, 2,7 Гц, 1H), 7,55 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 7,36–7,17 (м, 3H), 6,14 (с, 2H), 6,06 (с, 1H), 5,11–5,02 (м, 1H), 4,13 (д, J = 15,6 Гц, 1H), 4,07 (с, 3H), 3,3 (д, 1H), 1,80 (д, J = 6,2 Гц, 3H)
		ЖХМС, метод А; t _R : 1,14 мин; m/z: 427 [M+H]
Пример 60		22-амино-16-фтор-11,19-диметил-20-оксо-5,6,10,11,23-пентаазапентацикло[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
		¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,17 (с, 1H), 7,84 (дд, J = 10,3, 2,6 Гц, 1H), 7,64 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,30 (тд, J = 8,3, 2,6 Гц, 1H), 7,22 (дд, J = 8,5, 5,9 Гц, 1H), 6,64 (с, 1H), 6,51 (с, 2H), 5,32 (д, J = 15,9 Гц, 1H), 5,18–5,05 (м, 1H), 4,22 (д, J = 15,8 Гц, 1H), 3,62 (с, 3H), 1,81 (д, J = 6,1 Гц, 3H).
		ЖХМС, метод С; t _R : 1,17 мин; m/z: 416 [M+H]
Пример 61		(19R)-22-амино-16-фтор-10,19-диметил-20-оксо-4,6,11,12,23-пентаазапентацикло[19.3.1.0 ² , ⁶ .0 ⁸ , ¹² .0 ¹³ , ¹⁸]пентакоза-1(24),2,4,8,10,13,15,17,21(25),22-декаен-3-карбонитрил
		¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,16 (с, 1H), 7,86 (д, J = 10,0 Гц, 1H), 7,47 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 7,35 (д, J = 6,8 Гц, 2H), 6,24 (с, 1H), 5,96 (с, 3H), 5,45 (д, J = 14,7 Гц, 1H), 5,00 (с, 1H), 4,62 (д, J = 14,5 Гц, 1H), 2,07 (с, 3H), 1,65 (д, J = 6,4 Гц, 3H).
		ЖХМС, метод С; t _R : 0,91 мин; m/z: 416 [M+H]

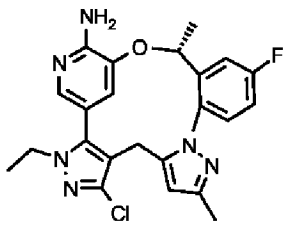
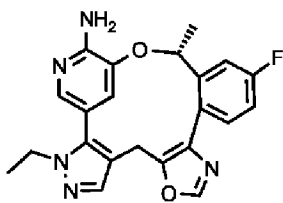
Пример 62		(19R)-22-амино-16-фтор-19-метил-20-оксо-5,6,11,12,23-пентаазапентацикло[19.3.1.0^{2,6}.0^{8,12}.0^{13,18}]пентакоза-1(24),2,4,8,10,13,15,17,21(25),22-декаен-3-карбонитрил ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,22 (с, 1H), 7,86–7,81 (м, 2H), 7,66–7,63 (м, 1H), 7,50–7,44 (м, 1H), 7,36–7,27 (м, 1H), 6,58–6,55 (м, 2H), 6,46–6,44 (м, 1H), 6,08–6,06 (м, 1H), 5,70–5,64 (м, 1H), 5,31–5,14 (м, 1H), 4,55–4,49 (м, 1H), 1,75 (с, 3H). ЖХМС, метод D; t_R: 1,26 мин; m/z: 402 [M+H]
Пример 63		(20R)-23-амино-10,17-дифтор-20-метил-21-оксо-4,6,12,24-тетраазапентацикло[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 ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,79 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 8,53 (с, 1H), 7,96 (дд, J = 9,5, 2,6 Гц, 1H), 7,78 (дд, J = 10,3, 2,4 Гц, 1H), 7,65 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 7,31–7,22 (м, 2H), 6,50 (с, 2H), 6,21 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 5,61 (д, J = 16,4 Гц, 1H), 5,25 (д, J = 6,0 Гц, 1H), 4,37 (д, J = 15,7 Гц, 1H), 1,81 (д, J = 6,2 Гц, 3H). ЖХМС, метод C; t_R: 1,20 мин; m/z: 431 [M+H]
Пример 64		(19R)-22-амино-16-фтор-19-метил-20-оксо-9-тиа-4,6,11,23-тетраазапентацикло[19.3.1.0^{2,6}.0^{8,12}.0^{13,18}]пентакоза-1(24),2,4,8(12),10,13(18),14,16,21(25),22-декаен-3-карбонитрил ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,26 (с, 1H), 8,37 (с, 1H), 7,73 (д, J = 9,8 Гц, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,22 (с, 2H), 6,41

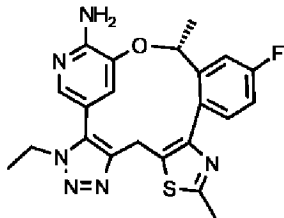
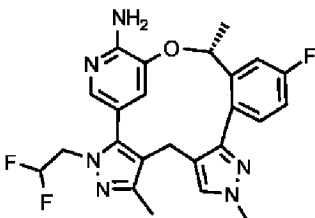
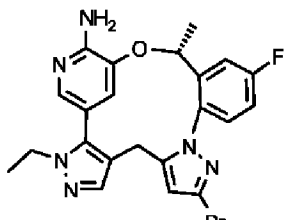
		(с, 2H), 6,26 (с, 1H), 5,73 (д, J = 16,0 Гц, 1H), 5,14 (с, 1H), 4,49 (д, J = 16,3 Гц, 1H), 1,73 (д, J = 5,4 Гц, 3H).
		ЖХМС, метод С; t_R : 1,06 мин; m/z: 419 [M+H]
Пример 65		(19R)-22-амино-16-фтор-10,19-диметил-20-оксо-9- тия-4,6,11,23- тетраазапентацикло[19.3.1.0 ² , ⁶ .0 ⁸ , ¹² .0 ¹³ , ¹⁸]пентакоза- 1(24),2,4,8(12),10,13(18),14,16,21(25),22-декаен-3- карбонитрил
		1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,34 (с, 1H), 7,73 (д, J = 9,6 Гц, 1H), 7,55 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 7,20 (д, J = 7,2 Гц, 2H), 6,40 (д, J = 4,6 Гц, 3H), 5,67 (д, J = 16,1 Гц, 1H), 5,23 (д, J = 5,8 Гц, 1H), 4,42 (д, J = 16,1 Гц, 1H), 2,70 (с, 3H), 1,73 (д, J = 6,2 Гц, 3H).
		ЖХМС, метод С; t_R : 0,95 мин; m/z: 433 [M+H]
Пример 66		22-амино-16-фтор-11,19-диметил-4-{[2- (триметилсилил)этокси]метил}-20-оксо- 4,5,10,11,23- пентаазапентацикло[19.3.1.0 ² , ⁶ .0 ⁸ , ¹² .0 ¹³ , ¹⁸]пентакоза- 1(24),2,5,8(12),9,13,15,17,21(25),22-декаен-3- карбонитрил
		ЖХМС, метод С; t_R : 1,56 мин; m/z: 546 [M+H]
Пример 67		(19R)-22-амино-16-фтор-10,19-диметил-20-оксо-9- тия-5,6,11,23- тетраазапентацикло[19.3.1.0 ² , ⁶ .0 ⁸ , ¹² .0 ¹³ , ¹⁸]пентакоза- 1(24),2,4,8(12),10,13,15,17,21(25),22-декаен-3- карбонитрил
		1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,12 (с, 1H), 7,66 (дд, J = 10,3, 2,6 Гц, 1H), 7,55 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 7,19–7,10 (м, 2H), 6,45–6,39 (м, 3H), 5,57 (д, J = 16,1 Гц, 1H), 5,15 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 4,59 (д, J = 16,1 Гц, 1H), 2,62

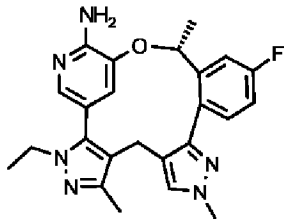
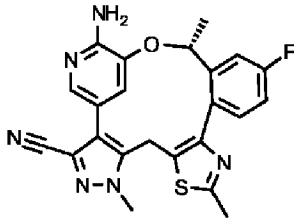
		(с, 3H), 1,67 (д, J = 6,2 Гц, 3H).
		ЖХМС, метод В; t_R : 2,53 мин; m/z: 433 [M+H]
Пример 68		(19R)-3-(дифторметил)-16-фтор-10,19-диметил-20-оксо-9-тия-5,6,11,23-тетраазапентацикло[19.3.1.0 ² , ⁶ .0 ⁸ , ¹² .0 ¹³ , ¹⁸]пентакоза-1(24),2,4,8(12),10,13,15,17,21(25),22-декаен-22-амин
		1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,86 (с, 1H), 7,78 (дд, J = 10,3, 2,6 Гц, 1H), 7,43 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 7,26–7,15 (м, 2H), 6,89 (т, J = 55 Гц, 1H), 6,42 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 6,33 (с, 2H), 5,57 (д, J = 16,0 Гц, 1H), 5,30–5,20 (м, 1H), 4,60 (д, J = 16,0 Гц, 1H), 2,68 (с, 3H), 1,73 (д, J = 6,2 Гц, 3H).
		ЖХМС, метод F; t_R : 1,24 мин; m/z: 458 [M+H]
Пример 69		3-этил-16-фтор-10-метил-20-оксо-3,4,11,12,23-пентаазапентацикло[19.3.1.0 ² , ⁶ .0 ⁸ , ¹² .0 ¹³ , ¹⁸]пентакоза-1(24),2(6),4,8,10,13,15,17,21(25),22-декаен-22-амин
		1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 7,74 (дд, J = 9,4, 2,9 Гц, 1H), 7,64 (с, 1H), 7,50 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,37–7,26 (м, 2H), 6,18 (с, 2H), 6,10 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 6,02 (с, 1H), 5,13 (д, J = 13,5 Гц, 1H), 4,98 (д, J = 13,2 Гц, 1H), 4,07 (кд, J = 7,0, 2,9 Гц, 2H), 3,86 (д, J = 16,2 Гц, 1H), 2,89 (д, J = 16,0 Гц, 1H), 2,19 (с, 3H), 1,31 (т, J = 7,2 Гц, 3H).
		ЖХМС, метод H; t_R : 0,89 мин; m/z: 405 [M+H]
Пример 70		(20R)-3-этил-10,17-дифтор-20-метил-21-оксо-3,4,5,12,24-пентаазапентацикло[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
		1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,59 (д, J = 2,8 Гц,

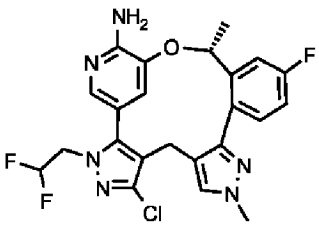
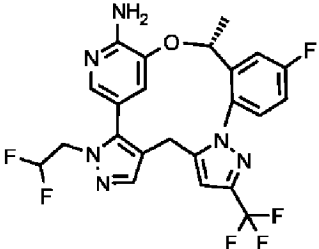
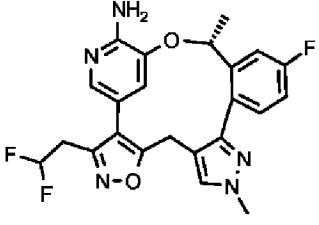
		1H), 7,67 (ддд, J = 14,7, 9,9, 2,8 Гц, 2H), 7,59 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 7,29 (дд, J = 8,6, 5,8 Гц, 1H), 7,22–7,16 (м, 1H), 6,29 (с, 2H), 6,00 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 5,13 (д, J = 4,2 Гц, 1H), 4,34 (кд, J = 7,0, 2,9 Гц, 2H), 4,20 (д, J = 15,6 Гц, 1H), 3,25 (с, 1H), 1,72 (д, J = 6,2 Гц, 3H), 1,36 (т, J = 7,3 Гц, 3H). ЖХМС, метод F; t_R: 0,90 мин; m/z: 435 [M+H]
Пример 71		(19R)-3-этил-10,16-дифтор-19-метил-20-оксо-3,4,11,12,23-пентаазапентацикло[19.3.1.0^{2,6}.0^{8,12}.0^{13,18}]пентакоза-1(24),2(6),4,8,10,13,15,17,21(25),22-декаен-22-амин 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,84 (дд, J = 9,8, 2,9 Гц, 1H), 7,65 (с, 1H), 7,50 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,42 (дд, J = 8,8, 5,2 Гц, 1H), 7,27 (тд, J = 8,3, 3,0 Гц, 1H), 6,26–6,16 (м, 3H), 6,03 (д, J = 5,4 Гц, 1H), 5,30 (к, J = 5,9 Гц, 1H), 4,15–4,00 (м, 2H), 3,88 (д, J = 16,2 Гц, 1H), 2,85 (дд, J = 16,2, 1,8 Гц, 1H), 1,70 (д, J = 6,2 Гц, 3H), 1,29 (т, J = 7,2 Гц, 3H). ЖХМС, метод F; t_R: 1,09 мин; m/z: 423 [M+H]
Пример 72		(19R)-3-(дифторметил)-16-фтор-10,19-диметил-20-оксо-9-тия-3,4,11,23-тетраазапентацикло[19.3.1.0^{2,6}.0^{8,12}.0^{13,18}]пентакоза-1(24),2(6),4,8(12),10,13,15,17,21(25),22-декаен-22-амин 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,97 (с, 1H), 7,72 (дд, J = 10,3, 2,6 Гц, 1H), 7,64 (т, J = 56 Гц, 1H), 7,41 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 7,23–7,13 (м, 2H), 6,34 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 6,32 (с, 2H), 5,23–5,16 (м, 1H), 4,02 (д, J = 15,7 Гц, 1H), 3,18 (д, J = 15,6 Гц, 1H), 2,64 (с, 3H), 1,71 (д, J = 6,2 Гц, 3H).

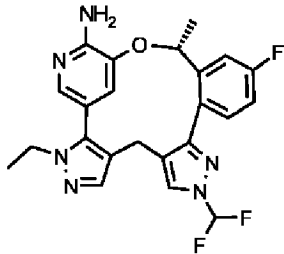
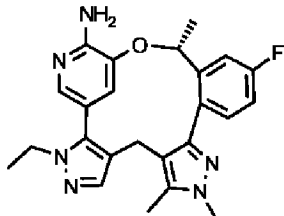
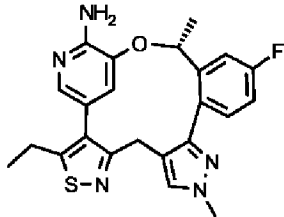
		ЖХМС, метод F; t_R : 1,19 мин; m/z : 458 [M+H]
Пример 73		(19R)-5-хлор-3-этил-16-фтор-10,19-диметил-20-оксо-3,4,10,11,23-пентаазапентацикло[19.3.1.0 ² , ⁶ .0 ⁸ , ¹² .0 ¹³ , ¹⁸]пентакоза-1(24),2(6),4,8,11,13,15,17,21(25),22-декаен-22-амин
		¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,71 (дд, J = 10,4, 2,4 Гц, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,47 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,22–7,09 (м, 2H), 6,32–6,15 (м, 3H), 5,36–5,24 (м, 1H), 4,07–3,92 (м, 2H), 3,87 (с, 3H), 3,54 (д, J = 15,9 Гц, 1H), 2,70 (д, J = 15,6 Гц, 1H), 1,71 (д, J = 6,2 Гц, 3H), 1,27 (т, J = 7,2 Гц, 3H).
		ЖХМС, метод H; t_R : 1,06 мин; m/z : 453 [M+H]
Пример 74		(19R)-10-хлор-3-этил-16-фтор-19-метил-20-оксо-3,4,11,12,23-пентаазапентацикло[19.3.1.0 ² , ⁶ .0 ⁸ , ¹² .0 ¹³ , ¹⁸]пентакоза-1(24),2(6),4,8,10,13,15,17,21(25),22-декаен-22-амин
		¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,93 (дд, J = 9,8, 2,9 Гц, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,56 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,49 (дд, J = 8,8, 5,2 Гц, 1H), 7,35 (тд, J = 8,3, 3,0 Гц, 1H), 6,42 (с, 1H), 6,31 (с, 2H), 6,19 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 5,29 (д, J = 4,9 Гц, 1H), 4,12 (тq, J = 14,3, 7,1 Гц, 2H), 3,95 (д, J = 16,5 Гц, 1H), 2,92 (д, J = 16,1 Гц, 1H), 1,77 (д, J = 6,2 Гц, 3H), 1,35 (т, J = 7,2 Гц, 3H).
		ЖХМС, метод H; t_R : 1,14 мин; m/z : 439 [M+H]
Пример 75		10-хлор-3-этил-16-фтор-20-оксо-3,4,11,12,23-пентаазапентацикло[19.3.1.0 ² , ⁶ .0 ⁸ , ¹² .0 ¹³ , ¹⁸]пентакоза-1(24),2(6),4,8,10,13,15,17,21(25),22-декаен-22-амин
		¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,80 (дд, J = 9,4, 2,9 Гц, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,52 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 7,46 (дд, J = 8,8, 5,2 Гц, 1H), 7,34 (тд, J = 8,4, 2,9 Гц, 1H), 6,35 (с,

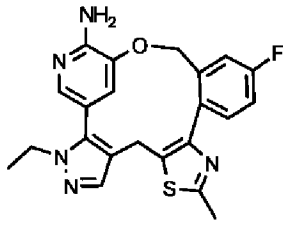
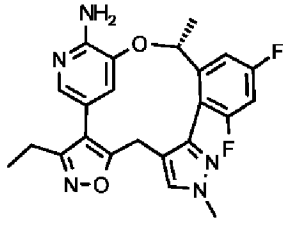
		1H), 6,23 (с, 2H), 6,14 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 5,08 (дд, J = 80,5, 13,8 Гц, 2H), 4,15–3,99 (м, 2H), 3,92 (д, J = 16,3 Гц, 1H), 2,91 (д, J = 16,1 Гц, 1H), 1,31 (т, J = 7,2 Гц, 3H).
		ЖХМС, метод F; t_R : 1,03 мин; m/z: 425 [M+H]
Пример 76		(19R)-5-хлор-3-этил-16-фтор-10,19-диметил-20-оксо-3,4,11,12,23-пентаазапентацикло[19.3.1.0 ² , ⁶ .0 ⁸ , ¹² .0 ¹³ , ¹⁸]пентакоза-1(24),2(6),4,8,10,13,15,17,21(25),22-декаен-22-амин
		1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 7,81 (дд, J = 9,8, 3,0 Гц, 1H), 7,53 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,39 (дд, J = 8,7, 5,2 Гц, 1H), 7,25 (тд, J = 8,3, 3,0 Гц, 1H), 6,31 (с, 2H), 6,10 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 6,06 (с, 1H), 5,22 (д, J = 6,6 Гц, 1H), 4,06 (кд, J = 7,0, 3,4 Гц, 2H), 3,81 (д, J = 16,4 Гц, 1H), 2,86 (д, J = 16,3 Гц, 1H), 2,22 (с, 3H), 1,72 (д, J = 6,2 Гц, 3H), 1,30 (т, J = 7,2 Гц, 3H).
		ЖХМС, метод J; t_R : 2,70 мин; m/z: 453 [M+H]
Пример 77		(19R)-3-этил-16-фтор-19-метил-9,20-диокса-3,4,11,23-тетраазапентацикло[19.3.1.0 ² , ⁶ .0 ⁸ , ¹² .0 ¹³ , ¹⁸]пентакоза-1(24),2(6),4,8(12),10,13,15,17,21(25),22-декаен-22-амин
		1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,38 (с, 1H), 7,79 (дд, J = 10,4, 2,7 Гц, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,43 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,20 (дд, J = 8,5, 6,0 Гц, 1H), 7,16 (тд, J = 8,4, 2,6 Гц, 1H), 6,27 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 6,13 (с, 2H), 5,33 (кд, J = 6,5, 5,8, 1,3 Гц, 1H), 4,06–3,94 (м, 2H), 3,89 (д, J = 15,9 Гц, 1H), 3,17 (д, J = 15,9 Гц, 1H), 1,72 (д, J = 6,2 Гц, 3H), 1,26 (т, J = 7,2 Гц, 3H).
		ЖХМС, метод G; t_R : 2,34 мин; m/z: 406 [M+H]

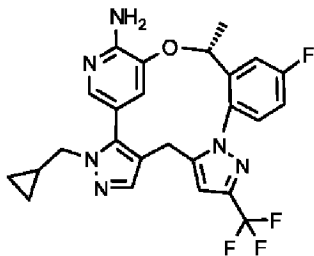
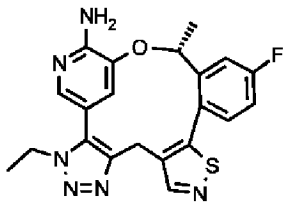
Пример 78		(19R)-3-этил-16-фтор-10,19-диметил-20-оксо-9-тиа-3,4,5,11,23-пентаазапентацикло[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]пентакоза-1(24),2(6),4,8(12),10,13,15,17,21(25),22-декаен-22-амин ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,70 (дд, J = 10,3, 2,7 Гц, 1H), 7,57 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 7,27 (дд, J = 8,5, 5,9 Гц, 1H), 7,18 (тд, J = 8,4, 2,7 Гц, 1H), 6,27 (с, 3H), 5,19–5,11 (м, 1H), 4,37–4,26 (м, 2H), 4,23 (д, J = 15,7 Гц, 1H), 3,40 (т, J = 10,7 Гц, 1H), 2,64 (с, 3H), 1,71 (д, J = 6,2 Гц, 3H), 1,33 (т, J = 7,3 Гц, 3H). ЖХМС, метод F; t_R: 0,94 мин; m/z: 437 [M+H]
Пример 79		(19R)-3-(2,2-дифторэтил)-16-фтор-5,10,19-триметил-20-оксо-3,4,10,11,23-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 ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,70 (д, J = 10,4 Гц, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,42 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 7,15 (д, J = 7,1 Гц, 2H), 6,46–6,32 (м, 1H), 6,27 (с, 1H), 6,14 (с, 2H), 5,36–5,23 (м, 1H), 4,44–4,24 (м, 2H), 3,86 (с, 3H), 3,51 (д, J = 15,9 Гц, 1H), 2,67 (д, J = 15,7 Гц, 1H), 2,35 (с, 3H), 1,70 (д, J = 6,2 Гц, 3H). ЖХМС, метод F; t_R: 0,91 мин; m/z: 469 [M+H]
Пример 80		(19R)-10-бром-3-этил-16-фтор-19-метил-20-оксо-3,4,11,12,23-пентаазапентацикло[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 ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,85 (дд, J = 9,8, 2,9 Гц, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,50 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 7,40 (дд, J = 8,7, 5,2 Гц, 1H), 7,28 (тд, J = 8,4, 3,0 Гц, 1H), 6,40 (с,

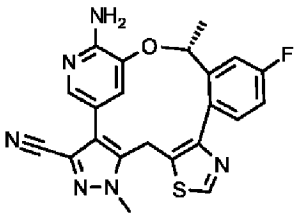
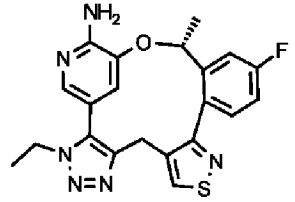
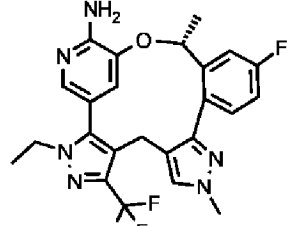
		1H), 6,22 (с, 2H), 6,11 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 5,21 (к, J = 6,4 Гц, 1H), 4,14–3,98 (м, 2H), 3,90 (д, J = 16,4 Гц, 1H), 2,87 (д, J = 16,1 Гц, 1H), 1,72 (д, J = 6,2 Гц, 3H), 1,29 (т, J = 7,2 Гц, 3H).
		ЖХМС, метод F; t_R : 1,11 мин; m/z: 483 [M+H]
Пример 81		(19R)-3-этил-16-фтор-5,10,19-триметил-20-оксо-3,4,10,11,23-пентаазапентацикло[19.3.1.0 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
		1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,69 (д, J = 10,3 Гц, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,39 (с, 1H), 7,15 (д, J = 6,1 Гц, 2H), 6,28 (с, 1H), 6,07 (с, 2H), 5,29 (д, J = 4,7 Гц, 1H), 3,97–3,89 (м, 2H), 3,85 (с, 3H), 3,48 (д, J = 15,7 Гц, 1H), 2,65 (д, J = 15,6 Гц, 1H), 2,32 (с, 3H), 1,70 (д, J = 6,2 Гц, 3H), 1,23 (д, J = 7,1 Гц, 3H).
		ЖХМС, метод H; t_R : 0,91 мин; m/z: 433 [M+H]
Пример 82		(19R)-22-амино-16-фтор-5,10,19-триметил-20-оксо-9-тиа-4,5,11,23-тетраазапентацикло[19.3.1.0 ² , ⁶ .0 ⁸ , ¹² .0 ¹³ , ¹⁸]пентакоза-1(24),2(6),3,8(12),10,13,15,17,21(25),22-декаен-3-карбонитрил
		1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,68 (дд, J = 10,2, 1,9 Гц, 1H), 7,52 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,29–7,19 (м, 2H), 6,30 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 6,10 (с, 2H), 5,17–5,04 (м, 1H), 4,44 (д, J = 16,5 Гц, 1H), 4,11 (с, 3H), 3,49 (д, J = 9,2 Гц, 1H), 2,69 (с, 3H), 1,72 (д, J = 6,2 Гц, 3H).
		ЖХМС, метод F; t_R : 0,93 мин; m/z: 447 [M+H]
Пример 83		(19R)-5-хлор-3-(2,2-дифторэтил)-16-фтор-10,19-диметил-20-оксо-3,4,10,11,23-пентаазапентацикло[19.3.1.0 ² , ⁶ .0 ⁸ , ¹² .0 ¹³ , ¹⁸]пентакоза-

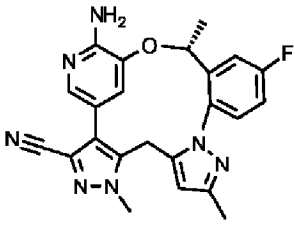
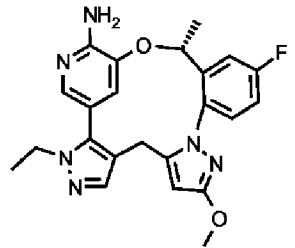
		1(24),2(6),4,8,11,13,15,17,21(25),22-декаен-22-амин
		¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 7,70 (дд, J = 10,4, 2,6 Гц, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,49 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,20–7,12 (м, 2H), 6,50–6,19 (м, 4H), 5,31 (дд, J = 6,4, 2,1 Гц, 1H), 4,52–4,37 (м, 2H), 3,87 (с, 3H), 3,56 (д, J = 15,7 Гц, 1H), 2,71 (д, J = 15,6 Гц, 1H), 1,71 (д, J = 6,2 Гц, 3H).
		ЖХМС, метод F; t _R : 0,99 мин; m/z: 489 [M+H]
Пример 84		(19R)-3-(2,2-дифторэтил)-16-фтор-19-метил-10-(трифторметил)-20-оксо-3,4,11,12,23-пентаазапентацикло[19.3.1.0 ^{2,6} .0 ^{8,12} .0 ^{13,18}]пентакоза-1(24),2(6),4,8,10,13,15,17,21(25),22-декаен-22-амин
		¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 7,73 (с, 1H), 7,62 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 7,39 (дд, J = 9,0, 2,8 Гц, 1H), 7,20–7,05 (м, 2H), 6,53 (с, 1H), 6,24 (тт, J = 4, 56 Гц, 1H), 6,19 (д, J < 4 Гц, 1H), 5,23–5,11 (м, 1H), 4,95 (шир. с, 2H), 4,54–4,38 (м, 2H), 3,83 (д, J = 16,3 Гц, 1H), 3,22 (д, J = 16,2 Гц, 1H), 1,81 (д, J = 6,3 Гц, 3H).
		ЖХМС, метод F; t _R : 1,16 мин; m/z: 509 [M+H]
Пример 85		(19R)-3-(2,2-дифторэтил)-16-фтор-10,19-диметил-5,20-диокса-4,10,11,23-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
		¹ H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,73 (с, 1H), 7,55 (дд, J = 9,9, 2,7 Гц, 1H), 7,41 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 7,29 (дд, J = 8,6, 5,7 Гц, 1H), 7,18 (тд, J = 8,4, 2,7 Гц, 1H), 6,70 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 6,18 (тт, J = 4, 52 Гц, 1H), 5,61–5,52 (м, 1H), 4,16 (д, J = 15,9 Гц, 1H), 3,95 (с, 3H), 3,44 (д, J = 15,9 Гц, 1H), 3,35 (д, J = 4,4 Гц, 1H), 3,26 (д, J = 4,4 Гц, 1H), 1,88 (д, J = 6,3 Гц, 3H).
		ЖХМС, метод F; t _R : 0,96 мин; m/z: 456 [M+H]

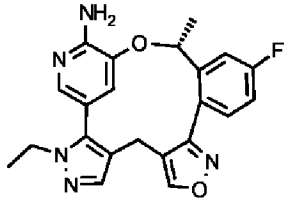
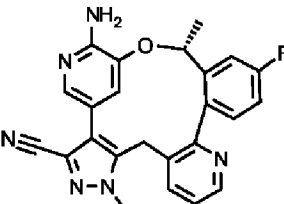
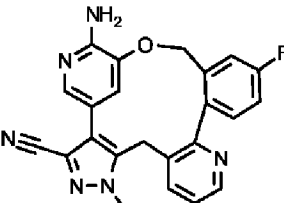
Пример 86		(19R)-10-(дифторметил)-3-этил-16-фтор-19-метил-20-оксо-3,4,10,11,23-пентаазапентацикло[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]пентакоза-1(24),2(6),4,8,11,13,15,17,21(25),22-декаен-22-амин ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,97 (т, J = 56 Гц, 1H), 7,88 (с, 2H), 7,72 (д, J = 9,7 Гц, 1H), 7,39 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,17–7,10 (м, 2H), 6,26 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 6,13 (с, 2H), 5,34 (д, J = 4,6 Гц, 1H), 4,14 (д, J = 16,2 Гц, 1H), 4,01 (дт, J = 10,4, 7,0 Гц, 2H), 3,41 (с, 1H), 1,82 (д, J = 6,3 Гц, 3H), 1,23 (т, J = 7,1 Гц, 3H). ЖХМС, метод F; t_R: 1,05 мин; m/z: 455 [M+H]
Пример 87		(19R)-3-этил-16-фтор-9,10,19-триметил-20-оксо-3,4,10,11,23-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 ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,69–7,62 (м, 2H), 7,37 (т, J = 5,4 Гц, 1H), 7,14–7,02 (м, 2H), 6,39 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 6,04 (с, 2H), 5,45 (дд, J = 8,6, 4,0 Гц, 1H), 3,99 (к, J = 7,2 Гц, 2H), 3,74 (с, 3H), 3,62 (д, J = 15,6 Гц, 1H), 2,92 (д, J = 15,5 Гц, 1H), 2,25 (с, 3H), 1,72 (д, J = 6,2 Гц, 3H), 1,26 (т, J = 7,2 Гц, 3H). ЖХМС, метод F; t_R: 0,89 мин; m/z: 433 [M+H]
Пример 88		(19R)-3-этил-16-фтор-10,19-диметил-20-оксо-4-тиа-5,10,11,23-тетраазапентацикло[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 ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,79–7,70 (м, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,33 (с, 1H), 7,15 (д, J = 6,1 Гц, 2H), 6,25 (с, 1H), 5,97 (с, 2H), 5,36 (д, J = 5,1 Гц, 1H), 3,89–3,81 (м, 4H), 3,00 (д, J = 14,6 Гц, 1H), 2,87 (дд, J = 15,6, 7,6 Гц,

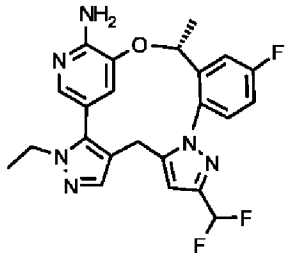
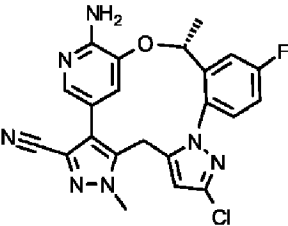
		1H), 2,76 (дд, J = 15,6, 7,6 Гц, 1H), 1,71 (д, J = 6,2 Гц, 3H), 1,18 (т, J = 7,5 Гц, 3H).
		ЖХМС, метод F; t_R : 0,78 мин; m/z: 436 [M+H]
Пример 89		3-этил-16-фтор-10-метил-20-оксо-9-тиа-3,4,11,23-тетраазапентацiclo[19.3.1.0 ² , ⁶ .0 ⁸ , ¹² .0 ¹³ , ¹⁸]пентакоза-1(24),2(6),4,8(12),10,13,15,17,21(25),22-декаен-22-амин
		1H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 7,58 (с, 1H), 7,54 (с, 1H), 7,35 (дд, J = 9,3, 2,4 Гц, 1H), 7,15 (дд, J = 8,4, 5,7 Гц, 1H), 7,07–6,98 (м, 1H), 6,56 (с, 1H), 5,21 (д, J = 13,2 Гц, 1H), 5,03 (д, J = 12,8 Гц, 1H), 4,87 (с, 2H), 4,16 (дт, J = 7,3, 5,8 Гц, 2H), 3,88 (д, J = 15,9 Гц, 1H), 3,44 (д, J = 15,8 Гц, 1H), 2,69 (с, 3H), 1,42 (т, J = 7,2 Гц, 3H).
		ЖХМС, метод F; t_R : 0,58 мин; m/z: 422 [M+H]
Пример 90		(19R)-3-этил-14,16-дифтор-10,19-диметил-5,20-диокса-4,10,11,23-тетраазапентацiclo[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
		1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,80 (с, 1H), 7,61 (дд, J = 9,8, 1,6 Гц, 1H), 7,48 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 7,29 (тд, J = 9,3, 2,5 Гц, 1H), 6,24 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 5,99 (с, 2H), 5,25 (к, J = 6,2 Гц, 1H), 3,94 (д, J = 16,0 Гц, 1H), 3,90 (с, 3H), 3,09 (д, J = 14,2 Гц, 1H), 2,80–2,56 (м, 2H), 1,69 (д, J = 6,2 Гц, 3H), 1,12 (т, J = 7,5 Гц, 3H).
		ЖХМС, метод F; t_R : 0,98 мин; m/z: 438 [M+H]
Пример 91		(19R)-3-(циклопропилметил)-16-фтор-19-метил-10-(трифторметил)-20-оксо-3,4,11,12,23-пентаазапентацiclo[19.3.1.0 ² , ⁶ .0 ⁸ , ¹² .0 ¹³ , ¹⁸]пентакоза-1(24),2(6),4,8,10,13,15,17,21(25),22-декаен-22-амин
		1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,92 (дд, J = 9,8, 2,9 Гц,

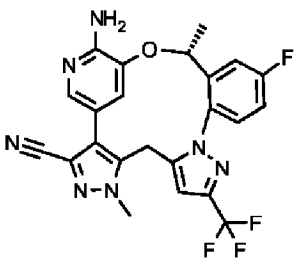
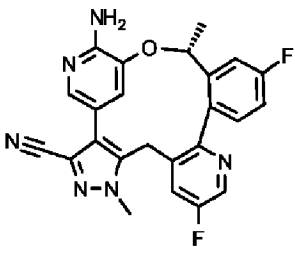
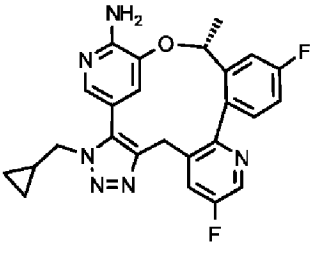
Пример 92		1H), 7,71 (с, 1H), 7,56–7,49 (м, 2H), 7,33 (тд, J = 8,3, 2,9 Гц, 1H), 6,76 (с, 1H), 6,27 (с, 2H), 6,04 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 5,09 (д, J = 4,7 Гц, 1H), 4,08–3,83 (м, 3H), 2,93 (д, J = 16,2 Гц, 1H), 1,71 (д, J = 6,2 Гц, 3H), 1,18–1,07 (м, 1H), 0,50–0,34 (м, 2H), 0,27 (тд, J = 9,0, 4,8 Гц, 1H), 0,17–0,06 (м, 1H).
		ЖХМС, метод Н; t_R : 1,47 мин; m/z : 499 [M+H]
		3-этил-16-фтор-10-(трифторметил)-20-оксо-3,4,11,12,23-пентаазапентацикло[19.3.1.0^{2,6}.0^{8,12}.0^{13,18}]пентакоза-1(24),2(6),4,8,10,13,15,17,21(25),22-декаен-22-амин 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,84 (дд, J = 9,4, 2,9 Гц, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,58–7,50 (м, 2H), 7,38 (тд, J = 8,4, 2,9 Гц, 1H), 6,72 (с, 1H), 6,25 (с, 2H), 6,04 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 5,22 (д, J = 13,6 Гц, 1H), 4,86 (д, J = 13,6 Гц, 1H), 4,14–4,03 (м, 2H), 3,99 (д, J = 16,3 Гц, 1H), 2,97 (д, J = 16,1 Гц, 1H), 1,32 (т, J = 7,2 Гц, 3H).
Пример 93		(19R)-3-этил-16-фтор-19-метил-20-оксо-11-тиа-3,4,5,10,23-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
		1H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,67 (с, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,36 (дд, J = 9,4, 2,3 Гц, 1H), 7,14 (ддд, J = 14,0, 11,3, 7,4 Гц, 2H), 6,50 (с, 1H), 5,41 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 4,89 (с, 2H), 4,39 (дт, J = 13,9, 6,8 Гц, 2H), 4,22 (д, J = 15,5 Гц, 1H), 3,40 (д, J = 15,4 Гц, 1H), 1,79 (д, J = 6,3 Гц, 3H), 1,49 (т, J = 7,3 Гц, 3H).
		ЖХМС, метод Н; t_R : 0,89 мин; m/z : 423 [M+H]

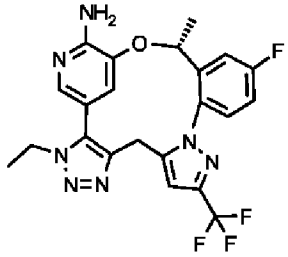
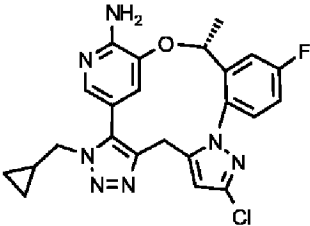
Пример 94		(19R)-22-амино-16-фтор-5,19-диметил-20-оксо-9-тиа-4,5,11,23-тетраазапентацикло[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]пентакоза-1(24),2(6),3,8(12),10,13,15,17,21(25),22-декаен-3-карбонитрил ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,25 (с, 1H), 7,71 (дд, J = 10,2, 2,3 Гц, 1H), 7,53 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,32–7,21 (м, 2H), 6,16 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 6,11 (с, 2H), 5,06–4,97 (м, 1H), 4,53 (д, J = 16,6 Гц, 1H), 4,15 (с, 3H), 3,58 (д, J = 16,2 Гц, 1H), 1,73 (д, J = 6,2 Гц, 3H). ЖХМС, метод F; t_R: 0,69 мин; m/z: 433 [M+H]
Пример 95		(19R)-3-этил-16-фтор-19-метил-20-оксо-10-тиа-3,4,5,11,23-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 ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,84 (д, J = 0,9 Гц, 1H), 7,74 (дд, J = 10,3, 2,6 Гц, 1H), 7,57 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,33 (дд, J = 8,6, 5,8 Гц, 1H), 7,24 (тд, J = 8,4, 2,7 Гц, 1H), 6,29 (с, 2H), 5,86 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 5,12 (д, J = 4,6 Гц, 1H), 4,37–4,26 (м, 2H), 4,11 (д, J = 16,6 Гц, 1H), 3,18 (д, J = 15,5 Гц, 1H), 1,74 (д, J = 6,2 Гц, 3H), 1,35 (т, J = 7,3 Гц, 3H). ЖХМС, метод A; t_R: 1,15 мин; m/z: 423 [M+H]
Пример 96		(19R)-3-этил-16-фтор-10,19-диметил-5-(трифторметил)-20-оксо-3,4,10,11,23-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 ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,71 (дд, J = 10,4, 2,6 Гц, 1H), 7,51–7,45 (м, 2H), 7,22–7,11 (м, 2H), 6,31–6,20 (м, 3H), 5,36 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 4,15–4,09 (м, 2H), 3,87

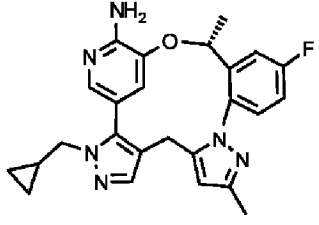
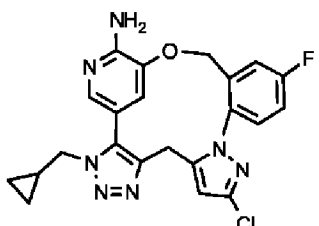
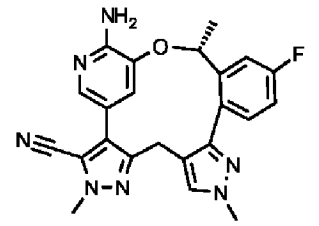
		(с, 3H), 3,68 (с, 1H), 2,79 (д, J = 15,7 Гц, 1H), 1,72 (д, J = 6,2 Гц, 3H), 1,30 (т, J = 7,2 Гц, 3H).
		ЖХМС, метод F; t_R : 1,23 мин; m/z: 487 [M+H]
Пример 97		(19R)-22-амино-16-фтор-5,10,19-триметил-20-оксо-4,5,11,12,23-пентаазапентацикло[19.3.1.0 ² , ⁶ .0 ⁸ , ¹² .0 ¹³ , ¹⁸]пентакоза-1(24),2(6),3,8,10,13,15,17,21(25),22-декаен-3-карбонитрил
		1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,66–7,57 (м, 2H), 7,37 (дд, J = 8,7, 5,1 Гц, 1H), 7,26–7,17 (м, 1H), 6,29–6,21 (м, 2H), 5,30–5,20 (м, 1H), 4,33–4,26 (м, 1H), 4,17 (с, 3H), 3,42 (д, J = 16,9 Гц, 1H), 2,32 (с, 3H), 1,83 (д, J = 6,3 Гц, 3H).
		ЖХМС, метод F; t_R : 0,73 мин; m/z: 430 [M+H]
Пример 98		(19R)-3-этил-16-фтор-10-метокси-19-метил-20-оксо-3,4,11,12,23-пентаазапентацикло[19.3.1.0 ² , ⁶ .0 ⁸ , ¹² .0 ¹³ , ¹⁸]пентакоза-1(24),2(6),4,8,10,13,15,17,21(25),22-декаен-22-амин
		1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,80 (дд, J = 9,8, 2,9 Гц, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,49 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 7,34 (дд, J = 8,7, 5,2 Гц, 1H), 7,23 (тд, J = 8,4, 3,0 Гц, 1H), 6,26–6,13 (м, 3H), 5,70 (с, 1H), 5,31 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 4,16–3,99 (м, 2H), 3,84 (д, J = 16,4 Гц, 1H), 3,79 (с, 3H), 2,84 (д, J = 16,0 Гц, 1H), 1,72 (д, J = 6,2 Гц, 3H), 1,29 (т, J = 7,2 Гц, 3H).
		ЖХМС, метод F; t_R : 0,71 мин; m/z: 435 [M+H]
Пример 99		(19R)-3-этил-16-фтор-19-метил-10,20-диокса-3,4,11,23-тетраазапентацикло[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

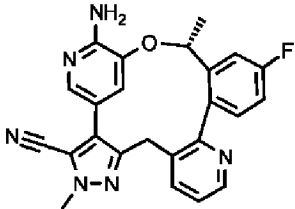
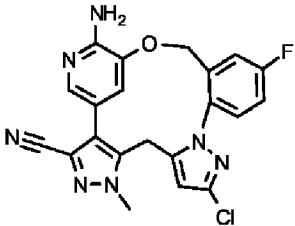
		1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,92 (с, 1H), 7,86–7,81 (м, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,45 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 7,29 (дд, J = 15,0, 4,2 Гц, 2H), 6,18 (с, 3H), 5,35–5,29 (м, 1H), 4,08–3,97 (м, 2H), 3,68 (д, J = 15,5 Гц, 1H), 2,57 (д, J = 15,8 Гц, 1H), 1,72 (д, J = 6,3 Гц, 3H), 1,27 (д, J = 7,2 Гц, 3H). ЖХМС, метод С; t_R: 1,05 мин; m/z: 406 [M+H]
Пример 100		(20R)-23-амино-17-фтор-5,20-диметил-21-оксо-4,5,12,24-тетраазапентацикло[20.3.1.0^{2,6}.0^{8,13}.0^{14,19}]гексакоза-1(25),2(6),3,8(13),9,11,14,16,18,22(26),23-ундекаен-3-карбонитрил 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,64 (д, J = 4,6 Гц, 1H), 7,69 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 7,65 (дд, J = 10,3, 2,7 Гц, 1H), 7,56 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 7,49 (дд, J = 8,0, 4,7 Гц, 1H), 7,34 (дд, J = 8,5, 5,8 Гц, 1H), 7,23 (тд, J = 8,5, 2,7 Гц, 1H), 6,09 (с, 2H), 6,02 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 5,01–4,91 (м, 1H), 4,43 (д, J = 16,6 Гц, 1H), 4,20 (с, 3H), 3,39 (д, J = 16,6 Гц, 1H), 1,74 (д, J = 6,2 Гц, 3H). ЖХМС, метод G; t_R: 3,05 мин; m/z: 427 [M+H]
Пример 101		23-амино-17-фтор-5-метил-21-оксо-4,5,12,24-тетраазапентацикло[20.3.1.0^{2,6}.0^{8,13}.0^{14,19}]гексакоза-1(25),2(6),3,8(13),9,11,14,16,18,22(26),23-ундекаен-3-карбонитрил 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,61 (д, J = 4,7 Гц, 1H), 7,68 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,61 (дд, J = 9,8, 2,6 Гц, 1H), 7,57 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 7,48 (дд, J = 8,0, 4,7 Гц, 1H), 7,37 (дд, J = 8,6, 5,7 Гц, 1H), 7,27 (тд, J = 8,5, 2,8 Гц, 1H), 6,09 (с, 2H), 6,03 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 5,23 (д, J = 13,6 Гц, 1H), 4,71 (д, J = 13,7 Гц, 1H), 4,47 (д, J =

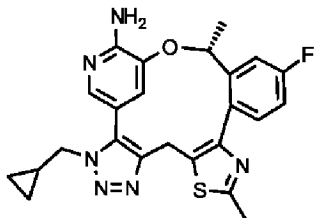
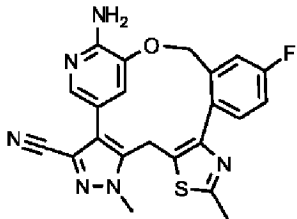
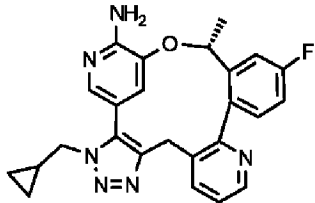
		16,6 Гц, 1H), 4,20 (с, 3H), 3,42–3,41 (м, 1H).
		ЖХМС, метод С; t_R : 1,32 мин; m/z : 413 [M+H]
Пример 102		(19R)-10-(дифторметил)-3-этил-16-фтор-19-метил-20-оксо-3,4,11,12,23-пентаазапентацикло[19.3.1.0 ² , ⁶ .0 ⁸ , ¹² .0 ¹³ , ¹⁸]пентакоза-1(24),2(6),4,8,10,13,15,17,21(25),22-декаен-22-амин
		1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,89 (дд, J = 9,8, 2,9 Гц, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,54–7,43 (м, 2H), 7,35–7,27 (м, 1H), 7,04 (т, J = 52 Гц, 1H), 6,50 (с, 1H), 6,25 (с, 2H), 6,02 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 5,11 (д, J = 5,0 Гц, 1H), 4,07 (дт, J = 13,5, 6,8 Гц, 2H), 3,93 (д, J = 16,3 Гц, 1H), 2,91 (д, J = 16,1 Гц, 1H), 1,71 (д, J = 6,2 Гц, 3H), 1,29 (т, J = 7,2 Гц, 3H).
		ЖХМС, метод H; t_R : 1,14 мин; m/z : 455 [M+H]
Пример 103		(19R)-22-амино-10-хлор-16-фтор-5,19-диметил-20-оксо-4,5,11,12,23-пентаазапентацикло[19.3.1.0 ² , ⁶ .0 ⁸ , ¹² .0 ¹³ , ¹⁸]пентакоза-1(24),2(6),3,8,10,13,15,17,21(25),22-декаен-3-карбонитрил
		1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 7,82 (дд, J = 9,6, 2,9 Гц, 1H), 7,53 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,47 (дд, J = 8,8, 5,1 Гц, 1H), 7,36 (тд, J = 8,3, 3,0 Гц, 1H), 6,70 (с, 1H), 6,18 (с, 2H), 6,06 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 5,21–5,13 (м, 1H), 4,43 (д, J = 17,1 Гц, 1H), 4,12 (с, 3H), 3,22 (д, J = 17,0 Гц, 1H), 1,71 (д, J = 6,2 Гц, 3H).
		ЖХМС, метод F; t_R : 1,12 мин; m/z : 450 [M+H]
Пример 104		(19R)-22-амино-16-фтор-5,19-диметил-10-(трифторметил)-20-оксо-4,5,11,12,23-пентаазапентацикло[19.3.1.0 ² , ⁶ .0 ⁸ , ¹² .0 ¹³ , ¹⁸]пентакоза-1(24),2(6),3,8,10,13,15,17,21(25),22-декаен-3-

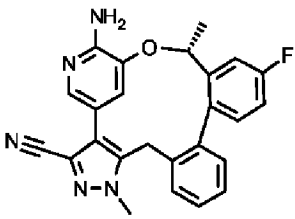
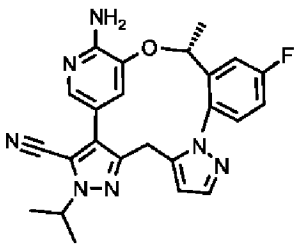
		карбонитрил ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,87 (дд, J = 9,7, 2,9 Гц, 1H), 7,61–7,50 (м, 2H), 7,41 (тд, J = 8,4, 2,9 Гц, 1H), 7,10 (с, 1H), 6,21 (с, 2H), 5,97 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 5,08–4,96 (м, 1H), 4,51 (д, J = 17,3 Гц, 1H), 4,16 (с, 3H), 3,30 (д, J = 17,1 Гц, 1H), 1,72 (д, J = 6,2 Гц, 3H). ЖХМС, метод F; t_R: 1,24 мин; m/z: 484 [M+H]
Пример 105		(20R)-23-амино-10,17-дифтор-5,20-диметил-21-оксо-4,5,12,24-тетраазапентацикло[20.3.1.0²,⁶.0⁸,¹³.0¹⁴,¹⁹]гексакоза-1(25),2(6),3,8(13),9,11,14,16,18,22(26),23-ундекаен-3-карбонитрил ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,67 (д, J = 2,6 Гц, 1H), 7,66 (дд, J = 10,3, 2,7 Гц, 1H), 7,55 (д, J = 1,9 Гц, 2H), 7,32 (дд, J = 8,5, 5,8 Гц, 1H), 7,24 (тд, J = 8,4, 2,7 Гц, 1H), 6,11 (с, 2H), 6,01 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 5,05–4,92 (м, 1H), 4,47 (д, J = 16,7 Гц, 1H), 4,19 (с, 3H), 3,33 (с, 1H), 1,72 (д, J = 6,2 Гц, 3H). ЖХМС, метод F; t_R: 0,78 мин; m/z: 445 [M+H]
Пример 106		(20R)-3-(циклопропилметил)-10,17-дифтор-20-метил-21-оксо-3,4,5,12,24-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 ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,59 (д, J = 2,8 Гц, 1H), 7,73–7,64 (м, 2H), 7,62 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,29 (дд, J = 8,5, 5,8 Гц, 1H), 7,18 (тд, J = 8,4, 2,7 Гц, 1H), 6,29 (с, 2H), 6,00 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 5,14 (дд, J = 6,3, 1,7 Гц, 1H), 4,29–4,13 (м, 3H), 3,28 (дд, J = 15,6, 1,5 Гц, 1H), 1,72 (д, J = 6,2 Гц, 3H), 1,16 (тт, J = 10,1, 3,8 Гц, 1H),

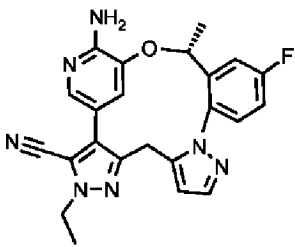
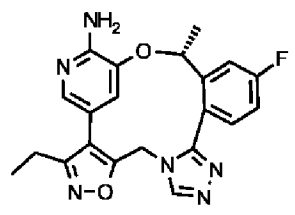
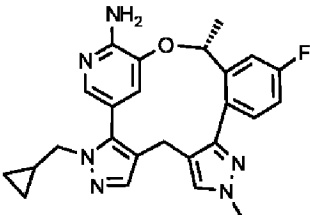
		0,50–0,39 (м, 2H), 0,36–0,29 (м, 1H), 0,23–0,15 (м, 1H).
		ЖХМС, метод F; t_R : 1,16 мин; m/z : 461 [M+H]
Пример 107		(19R)-3-этил-16-фтор-19-метил-10-(трифторметил)-20-оксо-3,4,5,11,12,23-гексаазапентацикло[19.3.1.0 ² , ⁶ .0 ⁸ , ¹² .0 ¹³ , ¹⁸]пентакоза-1(24),2(6),4,8,10,13,15,17,21(25),22-декаен-22-амин
		¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,89 (дд, J = 9,7, 2,9 Гц, 1H), 7,65–7,58 (м, 2H), 7,37 (тд, J = 8,4, 2,9 Гц, 1H), 6,65 (с, 1H), 6,39 (с, 2H), 5,99 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 5,10 (д, J = 5,0 Гц, 1H), 4,34 (ддд, J = 26,3, 14,2, 7,1 Гц, 3H), 3,21 (д, J = 16,2 Гц, 1H), 1,72 (д, J = 6,2 Гц, 3H), 1,37 (т, J = 7,3 Гц, 3H).
		ЖХМС, метод F; t_R : 1,32 мин; m/z : 474 [M+H]
Пример 108		(19R)-10-хлор-3-(циклопропилметил)-16-фтор-19-метил-20-оксо-3,4,5,11,12,23-гексаазапентацикло[19.3.1.0 ² , ⁶ .0 ⁸ , ¹² .0 ¹³ , ¹⁸]пентакоза-1(24),2(6),4,8,10,13,15,17,21(25),22-декаен-22-амин
		¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,84 (дд, J = 9,8, 2,9 Гц, 1H), 7,64 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,50 (дд, J = 8,8, 5,2 Гц, 1H), 7,32 (тд, J = 8,3, 3,0 Гц, 1H), 6,35 (с, 2H), 6,31 (с, 1H), 6,10 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 5,25 (к, J = 6,0 Гц, 1H), 4,30–4,15 (м, 3H), 3,14 (д, J = 16,1 Гц, 1H), 1,72 (д, J = 6,2 Гц, 3H), 1,21–1,12 (м, 1H), 0,53–0,40 (м, 2H), 0,32 (дт, J = 7,6, 4,7 Гц, 1H), 0,20 (дк, J = 9,9, 4,8 Гц, 1H).
		ЖХМС, метод F; t_R : 1,26 мин; m/z : 466 [M+H]
Пример 109		(19R)-3-(циклопропилметил)-16-фтор-10,19-диметил-20-оксо-3,4,11,12,23-пентаазапентацикло[19.3.1.0 ² , ⁶ .0 ⁸ , ¹² .0 ¹³ , ¹⁸]пентакоза-1(24),2(6),4,8,10,13,15,17,21(25),22-декаен-22-амин

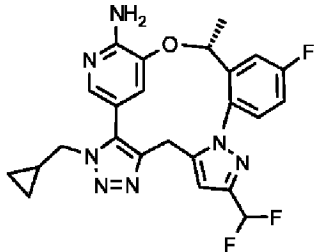
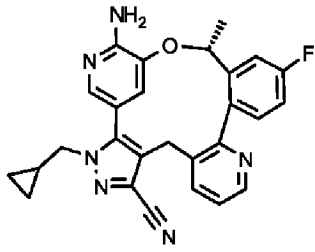
		1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,80 (дд, J = 9,8, 3,0 Гц, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,50 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 7,30 (дд, J = 8,7, 5,2 Гц, 1H), 7,25 (дд, J = 8,1, 2,8 Гц, 1H), 6,19 (с, 2H), 6,10 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 6,04 (с, 1H), 5,21 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 4,03–3,98 (м, 1H), 3,88 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 3,84 (д, J = 5,8 Гц, 1H), 2,84 (д, J = 16,0 Гц, 1H), 2,19 (с, 3H), 1,70 (д, J = 6,2 Гц, 3H), 1,11 (с, 1H), 0,40 (ддд, J = 16,7, 8,9, 4,7 Гц, 2H), 0,25 (дд, J = 9,2, 4,6 Гц, 1H), 0,09 (дд, J = 9,2, 4,6 Гц, 1H). ЖХМС, метод F; t_R: 1,07 мин; m/z: 445 [M+H]
Пример 110		10-хлор-3-(циклопропилметил)-16-фтор-20-оксо-3,4,5,11,12,23-гексаазапентацикло[19.3.1.0^{2,6}.0^{8,12}.0^{13,18}]пентакоза-1(24),2(6),4,8,10,13,15,17,21(25),22-декаен-22-амин 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,78 (дд, J = 9,4, 3,0 Гц, 1H), 7,67 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 7,54 (дд, J = 8,8, 5,1 Гц, 1H), 7,41–7,34 (м, 1H), 6,37 (с, 2H), 6,31 (с, 1H), 6,10 (с, 1H), 5,21 (д, J = 13,6 Гц, 1H), 4,99 (д, J = 13,7 Гц, 1H), 4,30–4,18 (м, 3H), 3,19 (д, J = 16,1 Гц, 1H), 1,19 (м, 1H), 0,54–0,42 (м, 2H), 0,37–0,30 (м, 1H), 0,23 (дд, J = 8,6, 4,0 Гц, 1H). ЖХМС, метод F; t_R: 1,19 мин; m/z: 452 [M+H]
Пример 111		(19R)-22-амино-16-фтор-4,10,19-триметил-20-оксо-4,5,10,11,23-пентаазапентацикло[19.3.1.0^{2,6}.0^{8,12}.0^{13,18}]пентакоза-1(24),2,5,8,11,13,15,17,21(25),22-декаен-3-карбонитрил 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,64 (дд, J = 10,3, 2,6 Гц, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,50 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,26–7,16 (м, 2H), 6,32 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 6,08 (с, 2H), 5,32–5,18 (м,

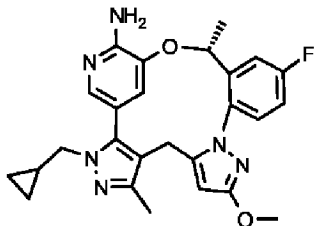
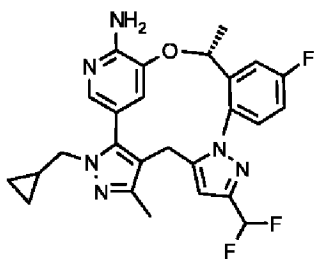
		1H), 4,00 (с, 3H), 3,93–3,84 (м, 4H), 2,98 (д, J = 15,3 Гц, 1H), 1,72 (д, J = 6,2 Гц, 3H).
		ЖХМС, метод F; t_R : 0,84 мин; m/z: 430 [M+H]
Пример 112		(20R)-23-амино-17-фтор-4,20-диметил-21-оксо-4,5,12,24-тетраазапентацикло[20.3.1.0 ^{2,6} .0 ^{8,13} .0 ^{14,19}]гексакоза-1(25),2,5,8(13),9,11,14,16,18,22(26),23-ундекаен-3-карбонитрил
		1H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8,63 (д, J = 4,7 Гц, 1H), 7,95 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,49 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 7,39–7,31 (м, 2H), 7,21–7,17 (м, 1H), 7,14–7,10 (м, 1H), 6,41 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 5,24–5,15 (м, 1H), 4,17–4,09 (м, 4H), 3,57 (д, J = 15,5 Гц, 1H), 1,92 (д, J = 6,3 Гц, 3H).
		ЖХМС, метод H; t_R : 0,99 мин; m/z: 427 [M+H]
Пример 113		22-амино-10-хлор-16-фтор-5-метил-20-оксо-4,5,11,12,23-пентаазапентацикло[19.3.1.0 ^{2,6} .0 ^{8,12} .0 ^{13,18}]пентакоза-1(24),2(6),3,8,10,13,15,17,21(25),22-декаен-3-карбонитрил
		1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,75 (дд, J = 9,4, 2,9 Гц, 1H), 7,57 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,51 (дд, J = 8,8, 5,2 Гц, 1H), 7,45–7,37 (м, 1H), 6,69 (с, 1H), 6,17 (с, 2H), 6,07 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 5,23 (д, J = 13,8 Гц, 1H), 4,91 (д, J = 14,2 Гц, 1H), 4,47 (д, J = 17,2 Гц, 1H), 4,14 (с, 3H), 3,29–3,26 (м, 1H).
		ЖХМС, метод H; t_R : 1,05 мин; m/z: 436 [M+H]
Пример 114		(19R)-3-(циклопропилметил)-16-фтор-10,19-диметил-20-оксо-9-тиа-3,4,5,11,23-пентаазапентацикло[19.3.1.0 ^{2,6} .0 ^{8,12} .0 ^{13,18}]пентакоза-1(24),2(6),4,8(12),10,13,15,17,21(25),22-декаен-22-

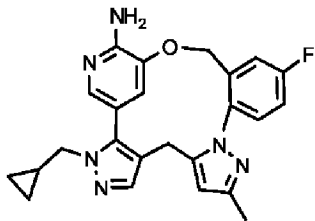
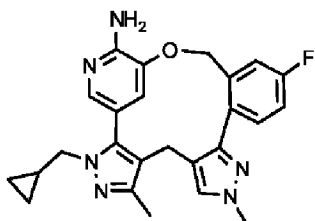
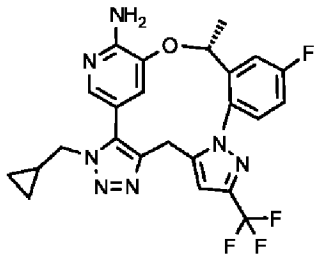
		амин
		¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,52–7,42 (м, 2H), 7,10 (дд, J = 8,4, 5,9 Гц, 1H), 7,02 (тд, J = 8,4, 2,7 Гц, 1H), 6,23 (с, 1H), 5,06 (д, J = 5,0 Гц, 1H), 4,10–3,94 (м, 3H), 3,28 (с, 1H), 2,45 (с, 3H), 1,55 (д, J = 6,2 Гц, 3H), 0,98–0,89 (м, 1H), 0,32–0,21 (м, 2H), 0,12 (дд, J = 9,6, 6,0 Гц, 1H), 0,05–0,05 (м, 1H).
		ЖХМС, метод F; t_R : 1,08 мин; m/z: 463 [M+H]
Пример 115		22-амино-16-фтор-5,10-диметил-20-оксо-9-тиа-4,5,11,23-тетраазапентацикло[19.3.1.0 ^{2,6} .0 ^{8,12} .0 ^{13,18}]пентакоза-1(24),2(6),3,8(12),10,13,15,17,21(25),22-декаен-3-карбонитрил
		¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,63 (д, J = 9,2 Гц, 1H), 7,54 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 7,35–7,25 (м, 2H), 6,33 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 6,10 (с, 2H), 5,23 (д, J = 13,2 Гц, 1H), 4,83 (д, J = 12,6 Гц, 1H), 4,47 (д, J = 16,4 Гц, 1H), 4,12 (с, 3H), 3,54 (д, J = 14,7 Гц, 1H), 2,68 (с, 3H).
		ЖХМС, метод F; t_R : 0,94 мин; m/z: 433 [M+H]
Пример 116		(20R)-3-(циклопропилметил)-17-фтор-20-метил-21-оксо-3,4,5,12,24-пентаазапентацикло[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
		¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,57 (дд, J = 4,6, 1,4 Гц, 1H), 7,95 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 7,69 (дд, J = 10,4, 2,7 Гц, 1H), 7,63 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,47 (дд, J = 7,9, 4,7 Гц, 1H), 7,30 (дд, J = 8,5, 5,8 Гц, 1H), 7,18 (тд, J = 8,4, 2,7 Гц, 1H), 6,28 (с, 2H), 6,00 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 5,17–5,07 (м, 1H), 4,29–4,13 (м, 3H), 3,28 (с, 1H), 1,75 (д, J = 6,2

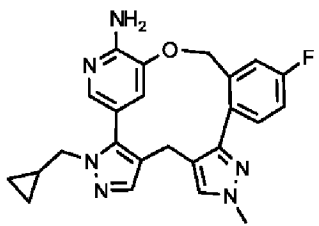
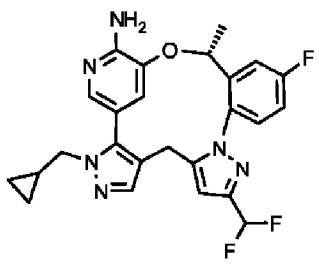
		Гц, 3H), 1,14 (с, 1H), 0,49–0,38 (м, 2H), 0,34–0,27 (м, 1H), 0,18 (дд, J = 8,5, 4,0 Гц, 1H).
		ЖХМС, метод F; t_R : 0,99 мин; m/z: 443 [M+H]
Пример 117		(20R)-23-амино-17-фтор-5,20-диметил-21-оксо-4,5,24-триазапентацикло[20.3.1.0 ^{2,6} .0 ^{8,13} .0 ^{14,19}]гексакоза-1(25),2(6),3,8(13),9,11,14,16,18,22(26),23-ундекаен-3-карбонитрил
		1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,62 (дд, J = 10,3, 2,7 Гц, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,50–7,45 (м, 1H), 7,42 (т, J = 7,4 Гц, 1H), 7,33–7,26 (м, 2H), 7,22 (т, J = 7,2 Гц, 2H), 6,13 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 6,07 (с, 2H), 4,98 (д, J = 6,7 Гц, 1H), 4,30 (д, J = 16,7 Гц, 1H), 4,18 (с, 3H), 3,36 (с, 1H), 1,77 (д, J = 6,3 Гц, 3H).
		ЖХМС, метод H; t_R : 1,32 мин; m/z: 426 [M+H]
Пример 118		(19R)-22-амино-16-фтор-19-метил-4-(пропан-2-ил)-20-оксо-4,5,11,12,23-пентаазапентацикло[19.3.1.0 ^{2,6} .0 ^{8,12} .0 ^{13,18}]пентакоза-1(24),2,5,8,10,13,15,17,21(25),22-декаен-3-карбонитрил
		1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,82–7,69 (м, 2H), 7,56 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,48 (дд, J = 8,8, 5,2 Гц, 1H), 7,37–7,25 (м, 1H), 6,21 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 6,16 (с, 2H), 5,98 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 5,20–5,04 (м, 1H), 4,84–4,67 (м, 1H), 4,21 (д, J = 16,1 Гц, 1H), 3,23 (д, J = 15,9 Гц, 1H), 1,73 (д, J = 6,2 Гц, 3H), 1,55 (дд, J = 8,3, 6,7 Гц, 6H).
		ЖХМС, метод F; t_R : 1,18 мин; m/z: 444 [M+H]
Пример 119		(19R)-22-амино-4-этил-16-фтор-19-метил-20-оксо-4,5,11,12,23-пентаазапентацикло[19.3.1.0 ^{2,6} .0 ^{8,12} .0 ^{13,18}]пентакоза-

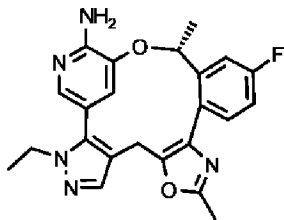
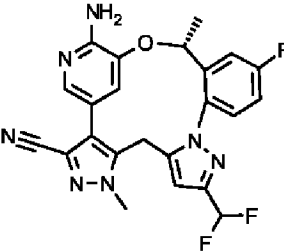
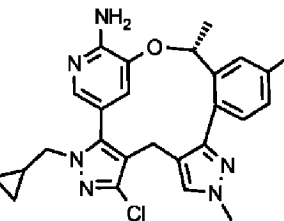
		1(24),2,5,8,10,13,15,17,21(25),22-декаен-3-карбонитрил
		¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,77 (дд, J = 9,7, 2,9 Гц, 1H), 7,74 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,55 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,49 (дд, J = 8,8, 5,2 Гц, 1H), 7,32 (тд, J = 8,3, 3,0 Гц, 1H), 6,24 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 6,17 (с, 2H), 5,99 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 5,17–5,04 (м, 1H), 4,35 (к, J = 7,2 Гц, 2H), 4,21 (д, J = 16,3 Гц, 1H), 3,23 (д, J = 15,9 Гц, 1H), 1,73 (д, J = 6,2 Гц, 3H), 1,48 (т, J = 7,3 Гц, 3H).
		ЖХМС, метод F; t_R : 1,02 мин; m/z: 430 [M+H]
Пример 120		(19R)-3-этил-16-фтор-19-метил-5,20-диокса-4,8,10,11,23-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
		¹ H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,74 (с, 1H), 7,70 (дд, J = 10,0, 2,7 Гц, 1H), 7,53–7,38 (м, 2H), 7,26 (тд, J = 8,2, 2,7 Гц, 1H), 5,86 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 5,57–5,50 (м, 1H), 5,47 (д, J = nce15,6 Гц, 1H), 4,79 (д, J = 15,6 Гц, 1H), 2,87–2,61 (м, 2H), 1,88 (д, J = 6,3 Гц, 4H), 1,26–1,14 (м, 4H).
		ЖХМС, метод F; t_R : 0,85 мин; m/z: 407 [M+H]
Пример 121		(19R)-3-(циклопропилметил)-16-фтор-10,19-диметил-20-оксо-3,4,10,11,23-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
		¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,68 (д, J = 9,9 Гц, 1H), 7,58 (д, J = 10,2 Гц, 2H), 7,45 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 7,16–7,09 (м, 2H), 6,27 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 6,07 (с, 2H), 5,32 (д, J = 4,6 Гц, 1H), 3,95 (дд, J = 14,4, 6,1 Гц, 1H), 3,86–3,77 (м, 4H), 3,58 (д, J = 15,6 Гц, 1H), 2,70 (д, J = 15,4

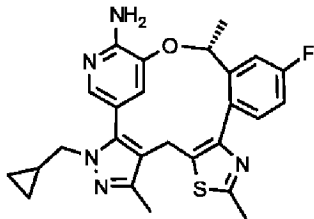
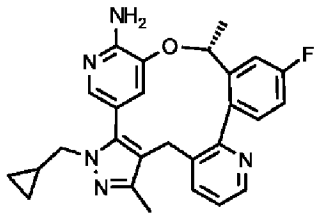
		Гц, 1H), 1,70 (д, J = 6,2 Гц, 3H), 1,13–1,01 (м, 1H), 0,44–0,32 (м, 2H), 0,23 (тд, J = 9,1, 4,9 Гц, 1H), 0,06 (тд, J = 9,2, 5,0 Гц, 1H).
		ЖХМС, метод F; t_R : 0,79 мин; m/z: 445 [M+H]
Пример 122		(19R)-3-(циклопропилметил)-10-(дифторметил)-16-фтор-19-метил-20-оксо-3,4,5,11,12,23-гексаазапентацикло[19.3.1.0^{2,6}.0^{8,12}.0^{13,18}]пентакоза-1(24),2(6),4,8,10,13,15,17,21(25),22-декаен-22-амин ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,86 (дд, J = 9,9, 2,9 Гц, 1H), 7,65 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,55 (дд, J = 8,8, 5,1 Гц, 1H), 7,37–7,30 (м, 1H), 7,04 (т, J = 54,6 Гц, 1H), 6,45 (с, 1H), 6,36 (с, 2H), 5,98 (с, 1H), 5,13 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 4,30 (с, 1H), 4,22 (дд, J = 12,3, 7,0 Гц, 2H), 3,17 (с, 1H), 1,72 (д, J = 6,2 Гц, 3H), 1,17 (с, 1H), 0,50–0,43 (м, 2H), 0,36–0,30 (м, 1H), 0,20 (с, 1H).
		ЖХМС, метод H; t_R : 1,12 мин; m/z: 482 [M+H]
Пример 123		(20R)-23-амино-3-(циклопропилметил)-17-фтор-20-метил-21-оксо-3,4,12,24-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-5-карбонитрил ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,63 (дд, J = 4,6, 1,2 Гц, 1H), 7,65 (дд, J = 10,3, 2,7 Гц, 1H), 7,61 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 7,57 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,48 (дд, J = 8,0, 4,7 Гц, 1H), 7,35 (дд, J = 8,5, 5,8 Гц, 1H), 7,24 (тд, J = 8,4, 2,7 Гц, 1H), 6,07 (с, 2H), 6,01 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 4,97–4,90 (м, 1H), 4,45 (д, J = 16,8 Гц, 1H), 4,40 (д, J = 7,1 Гц, 2H), 3,38 (д, J = 16,7 Гц, 1H), 1,73 (д, J = 6,2 Гц, 3H), 1,43–1,36 (м, 1H), 0,63–0,41 (м, 4H).
		ЖХМС, метод F; t_R : 1,08 мин; m/z: 467 [M+H]

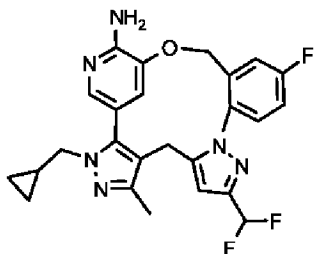
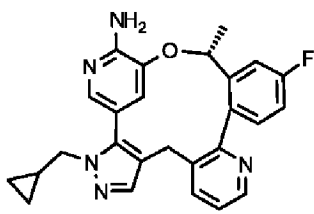
Пример 124		(19R)-3-(циклопропилметил)-16-фтор-10-метокси-5,19-диметил-20-оксо-3,4,11,12,23-пентаазапентацикло[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]пентакоза-1(24),2(6),4,8,10,13,15,17,21(25),22-декаен-22-амин ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,78 (дд, J = 9,8, 3,0 Гц, 1H), 7,47 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 7,35 (дд, J = 8,7, 5,3 Гц, 1H), 7,26–7,17 (м, 1H), 6,22 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 6,15 (с, 2H), 5,67 (с, 1H), 5,32–5,22 (м, 1H), 3,95 (дд, J = 14,4, 6,0 Гц, 1H), 3,84–3,69 (м, 5H), 2,30 (с, 3H), 2,78 (д, J = 16,3 Гц, 1H), 1,71 (д, J = 6,2 Гц, 3H), 1,13–1,03 (м, 1H), 0,49–0,29 (м, 2H), 0,28–0,17 (м, 1H), 0,10–0,00 (м, 1H). ЖХМС, метод F; t_R: 1,17 мин; m/z: 475 [M+H]
Пример 125		(19R)-3-(циклопропилметил)-10-(дифторметил)-16-фтор-5,19-диметил-20-оксо-3,4,11,12,23-пентаазапентацикло[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 ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,67 (дд, J = 9,5, 2,9 Гц, 1H), 7,48 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,38 (дд, J = 8,7, 5,1 Гц, 1H), 7,24–7,16 (м, 1H), 6,79 (т, J = 56 Гц, 1H), 6,44 (с, 1H), 6,24 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 5,23 (д, J = 4,4 Гц, 1H), 4,04 (дд, J = 14,6, 6,1 Гц, 1H), 3,94–3,86 (м, 2H), 3,08 (д, J = 16,6 Гц, 1H), 2,45 (с, 3H), 1,80 (д, J = 6,3 Гц, 3H), 1,12 (с, 1H), 0,46 (дд, J = 19,1, 10,8 Гц, 2H), 0,27 (дд, J = 9,6, 4,7 Гц, 1H), 0,08 (дд, J = 9,8, 4,6 Гц, 1H). ЖХМС, метод H; t_R: 1,39 мин; m/z: 495 [M+H]
Пример 126		3-(циклопропилметил)-16-фтор-10-метил-20-оксо-3,4,11,12,23-пентаазапентацикло[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

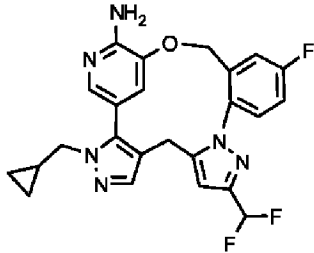
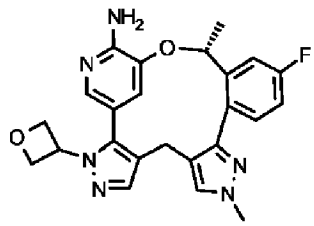
		1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,75 (дд, J = 9,5, 2,8 Гц, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,53 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,37–7,24 (м, 2H), 6,18 (с, 2H), 6,10 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 6,04 (с, 1H), 5,13 (д, J = 13,5 Гц, 1H), 4,98 (д, J = 14,3 Гц, 1H), 4,02 (дд, J = 14,4, 6,1 Гц, 1H), 3,93–3,78 (м, 2H), 2,95–2,83 (м, 1H), 2,20 (с, 3H), 1,18–1,05 (м, 1H), 0,49–0,34 (м, 2H), 0,32–0,21 (м, 1H), 0,18–0,07 (м, 1H). ЖХМС, метод F; t_R: 0,68 мин; m/z: 431 [M+H]
Пример 127		3-(циклопропилметил)-16-фтор-5,10-диметил-20-оксо-3,4,10,11,23-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 1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,54 (д, J = 7,6 Гц, 2H), 7,42 (с, 1H), 7,26–7,20 (м, 1H), 7,11 (дд, J = 9,7, 7,3 Гц, 1H), 6,48 (с, 1H), 5,17 (с, 2H), 3,99–3,94 (м, 1H), 3,92 (с, 3H), 3,89–3,85 (м, 1H), 3,59 (с, 1H), 2,91 (д, J = 15,8 Гц, 1H), 2,44 (с, 3H), 1,06 (с, 1H), 0,49–0,43 (м, 1H), 0,37 (д, J = 4,7 Гц, 1H), 0,24 (дд, J = 9,8, 4,8 Гц, 1H), 0,06–0,02 (м, 1H). ЖХМС, метод F; t_R: 0,93 мин; m/z: 445 [M+H]
Пример 128		(19R)-3-(циклопропилметил)-16-фтор-19-метил-10-(трифторметил)-20-оксо-3,4,5,11,12,23-гексаазапентацикло[19.3.1.0^{2,6}.0^{8,12}.0^{13,18}]пентакоза-1(24),2(6),4,8,10,13,15,17,21(25),22-декаен-22-амин 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,89 (дд, J = 9,7, 2,9 Гц, 1H), 7,65 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,60 (дд, J = 8,8, 5,2 Гц, 1H), 7,37 (тд, J = 8,3, 2,9 Гц, 1H), 6,67 (с, 1H), 6,38 (с, 2H), 6,01 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 5,11 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 4,31 (д, J = 15,9 Гц, 1H), 4,22 (ддд, J = 21,9, 14,6, 7,6 Гц, 2H), 3,22 (д, J = 16,2 Гц, 1H), 1,72 (д, J = 6,2 Гц, 1H),

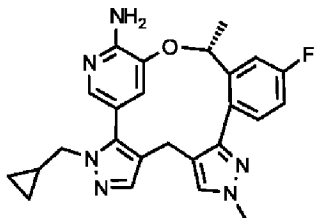
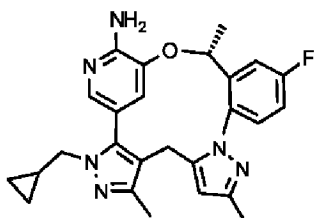
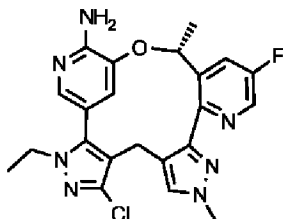
		3H), 1,18 (м, 1H), 0,56–0,38 (м, 2H), 0,33 (дд, J = 8,7, 4,1 Гц, 1H), 0,21 (дд, J = 8,8, 4,1 Гц, 1H).
		ЖХМС, метод G; t_R : 2,92 мин; m/z: 500 [M+H]
Пример 129		3-(циклопропилметил)-16-фтор-10-метил-20-оксо-3,4,10,11,23-пентаазапентацикло[19.3.1.0 ^{2,6} .0 ^{8,12} .0 ^{13,18}]пентакоза-1(24),2(6),4,8,11,13,15,17,21(25),22-декаен-22-амин
		1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 7,64 (д, J = 9,5 Гц, 1H), 7,58 (д, J = 1,8 Гц, 2H), 7,47 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 7,17 (д, J = 6,7 Гц, 2H), 6,28 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 6,08 (с, 2H), 5,07 (к, J = 13,1 Гц, 2H), 3,96 (дд, J = 14,4, 6,1 Гц, 1H), 3,84 (с, 3H), 3,79 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 3,59 (д, J = 15,4 Гц, 1H), 2,74 (д, J = 15,4 Гц, 1H), 1,07 (д, J = 15,5 Гц, 1H), 0,40 (ддд, J = 15,9, 8,8, 4,9 Гц, 2H), 0,24 (дт, J = 9,0, 4,9 Гц, 1H), 0,09 (дд, J = 8,8, 4,4 Гц, 1H).
		ЖХМС, метод F; t_R : 0,99 мин; m/z: 431 [M+H]
Пример 130		(19R)-3-(циклопропилметил)-10-(дифторметил)-16-фтор-19-метил-20-оксо-3,4,11,12,23-пентаазапентацикло[19.3.1.0 ^{2,6} .0 ^{8,12} .0 ^{13,18}]пентакоза-1(24),2(6),4,8,10,13,15,17,21(25),22-декаен-22-амин
		1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,88 (дд, J = 9,8, 2,9 Гц, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,53 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 7,46 (дд, J = 8,7, 5,2 Гц, 1H), 7,31 (тд, J = 8,5, 2,9 Гц, 1H), 7,10 (т, J = 54,7 Гц, 1H), 6,52 (с, 1H), 6,24 (с, 2H), 6,03 (с, 1H), 5,11 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 3,94 (ддд, J = 39,9, 14,4, 7,8 Гц, 3H), 2,91 (д, J = 16,2 Гц, 1H), 1,72 (д, J = 6,2 Гц, 3H), 1,11 (д, J = 6,0 Гц, 1H), 0,48–0,35 (м, 2H), 0,26 (дд, J = 9,1, 4,2 Гц, 1H), 0,10 (дд, J = 9,2, 4,5 Гц, 1H).
		ЖХМС, метод F; t_R : 1,49 мин; m/z: 481 [M+H]
		(19R)-3-этил-16-фтор-10,19-диметил-9,20-диокса-

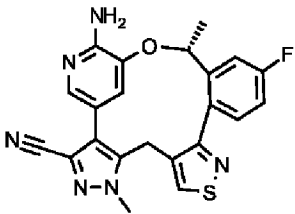
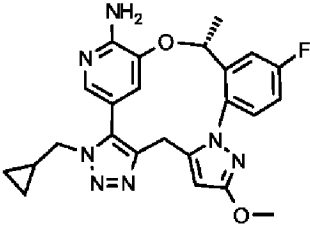
Пример 131		3,4,11,23-тетраазапентацикло[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]пентакоза-1(24),2(6),4,8(12),10,13,15,17,21(25),22-декаен-22-амин ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,87 (с, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,68–7,56 (м, 2H), 7,36 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 6,91 (тд, J = 8,4, 2,8 Гц, 1H), 6,02 (с, 2H), 5,90 (с, 1H), 4,25 (д, J = 16,1 Гц, 1H), 3,98 (дт, J = 13,5, 6,9 Гц, 2H), 3,51 (д, J = 16,5 Гц, 1H), 2,42 (с, 3H), 1,67 (д, J = 6,1 Гц, 3H), 1,25 (т, J = 7,2 Гц, 3H). ЖХМС, метод F; t_R: 0,79 мин; m/z: 420 [M+H]
Пример 132		(19R)-22-амино-10-(диформетил)-16-фтор-5,19-диметил-20-оксо-4,5,11,12,23-пентаазапентацикло[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]пентакоза-1(24),2(6),3,8,10,13,15,17,21(25),22-декаен-3-карбонитрил ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,84 (д, J = 6,8 Гц, 1H), 7,55 (д, J = 1,8 Гц, 2H), 7,39 (тд, J = 8,3, 3,0 Гц, 1H), 7,07 (т, J = 54,4 Гц, 1H), 6,82 (с, 1H), 6,17 (с, 2H), 5,96 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 5,06 (д, J = 5,0 Гц, 1H), 4,49 (д, J = 17,2 Гц, 1H), 4,15 (с, 3H), 3,26 (с, 1H), 1,72 (д, J = 6,2 Гц, 3H). ЖХМС, метод F; t_R: 0,95 мин; m/z: 466 [M+H]
Пример 133		(19R)-5-хлор-3-(циклопропилметил)-16-фтор-10,19-диметил-20-оксо-3,4,10,11,23-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 ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,70 (дд, J = 10,3, 2,5 Гц, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,49 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,22–7,11 (м, 2H), 6,26 (с, 1H), 6,21 (с, 2H), 5,32 (д, J = 6,2 Гц, 1H),

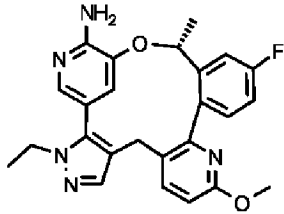
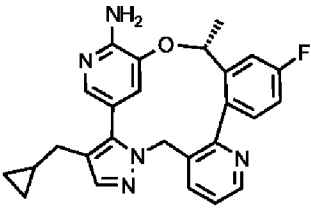
		3,95 (дд, J = 14,4, 6,2 Гц, 1H), 3,87 (с, 3H), 3,82–3,75 (м, 1H), 3,54 (д, J = 15,6 Гц, 1H), 2,74–2,67 (м, 1H), 1,71 (д, J = 6,3 Гц, 3H), 1,09 (с, 1H), 0,50–0,34 (м, 2H), 0,25 (дд, J = 9,3, 4,4 Гц, 1H), 0,12–0,04 (м, 1H).
		ЖХМС, метод F; t_R : 1,35 мин; m/z: 479 [M+H]
Пример 134		(19R)-3-(циклопропилметил)-16-фтор-5,10,19-триметил-20-оксо-9-тия-3,4,11,23-тетраазапентацикло[19.3.1.0.0 ^{2,6} .0 ^{8,12} .0 ^{13,18}]пентакоза-1(24),2(6),4,8(12),10,13,15,17,21(25),22-декаен-22-амин
		¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,65 (дд, J = 10,3, 2,6 Гц, 1H), 7,37 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 7,17–7,05 (м, 2H), 6,22 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 6,05 (с, 2H), 5,12–5,04 (м, 1H), 3,84 (дд, J = 14,4, 6,0 Гц, 1H), 3,75 (д, J = 15,9 Гц, 1H), 3,68 (дд, J = 14,4, 7,4 Гц, 1H), 3,03 (д, J = 15,9 Гц, 1H), 2,57 (с, 3H), 2,23 (с, 3H), 1,64 (д, J = 6,2 Гц, 3H), 1,06–0,94 (м, 1H), 0,39–0,25 (м, 2H), 0,17–0,10 (м, 1H), -0,01 (дк, J = 9,6, 4,9 Гц, 1H).
		ЖХМС, метод F; t_R : 0,90 мин; m/z: 476 [M+H]
Пример 135		(20R)-3-(циклопропилметил)-17-фтор-5,20-диметил-21-оксо-3,4,12,24-тетраазапентацикло[20.3.1.0.0 ^{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
		¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,60–8,49 (м, 1H), 7,68 (дд, J = 10,3, 2,5 Гц, 2H), 7,48–7,42 (м, 2H), 7,27 (дд, J = 8,5, 5,8 Гц, 1H), 7,15 (тд, J = 8,4, 2,7 Гц, 1H), 6,11 (с, 2H), 6,02 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 5,04 (д, J = 4,6 Гц, 1H), 3,99 (дд, J = 14,3, 5,9 Гц, 1H), 3,79 (дд, J = 14,6, 7,4 Гц, 2H), 3,02 (д, J = 15,9 Гц, 1H), 2,39 (с, 3H), 1,72 (д,

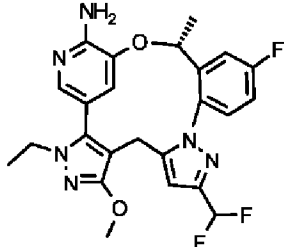
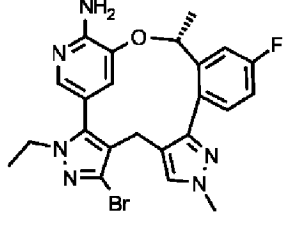
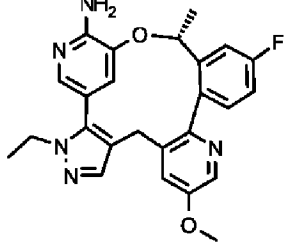
		$J = 6,2 \text{ Гц, 3H}), 1,13-1,04 \text{ (м, 1H)}, 0,45-0,31 \text{ (м, 2H)}, 0,22 \text{ (тд, } J = 9,2, 5,0 \text{ Гц, 1H)}, 0,06 \text{ (тд, } J = 9,2, 5,0 \text{ Гц, 1H)}.$ ЖХМС, метод Н; t_R: 0,93 мин; m/z: 456 $[M+H]$
Пример 136		3-(циклопропилметил)-10-(дифторметил)-16-фтор-5-метил-20-оксо-3,4,11,12,23-пентаазапентацикло[19.3.1.0^{2,6}.0^{8,12}.0^{13,18}]пентакоза-1(24),2(6),4,8,10,13,15,17,21(25),22-декаен-22-амин $^1\text{H ЯМР (400 МГц, MeOD)} \delta 7,68 \text{ (дд, } J = 9,2, 2,9 \text{ Гц, 1H)}, 7,50 \text{ (д, } J = 1,8 \text{ Гц, 1H)}, 7,41 \text{ (дд, } J = 8,8, 5,0 \text{ Гц, 1H)}, 7,25 \text{ (дд, } J = 7,9, 3,0 \text{ Гц, 1H)}, 6,79 \text{ (т, } J = 54,9 \text{ Гц, 1H)}, 6,44 \text{ (с, 1H)}, 6,20 \text{ (д, } J = 1,8 \text{ Гц, 1H)}, 5,19 \text{ (д, } J = 13,8 \text{ Гц, 1H)}, 5,02 \text{ (д, } J = 15,0 \text{ Гц, 1H)}, 4,03 \text{ (д, } J = 6,2 \text{ Гц, 1H)}, 3,92 \text{ (т, } J = 11,4 \text{ Гц, 2H)}, 3,12 \text{ (д, } J = 16,4 \text{ Гц, 1H)}, 2,45 \text{ (с, 3H)}, 1,12 \text{ (с, 1H)}, 0,47 \text{ (д, } J = 20,9 \text{ Гц, 2H)}, 0,27 \text{ (с, 1H)}, 0,10 \text{ (дт, } J = 9,9, 5,0 \text{ Гц, 1H)}.$ ЖХМС, метод Н; t_R: 1,07 мин; m/z: 481 $[M+H]$
Пример 137		(20R)-3-(циклопропилметил)-17-фтор-20-метил-21-оксо-3,4,12,24-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 $^1\text{H ЯМР (400 МГц, ДМСО)} \delta 8,55-8,51 \text{ (м, 1H)}, 7,91 \text{ (д, } J = 7,2 \text{ Гц, 1H)}, 7,77 \text{ (с, 1H)}, 7,69 \text{ (дд, } J = 10,4, 2,7 \text{ Гц, 1H)}, 7,49 \text{ (д, } J = 1,7 \text{ Гц, 1H)}, 7,45 \text{ (дд, } J = 7,9, 4,7 \text{ Гц, 1H)}, 7,23-7,11 \text{ (м, 2H)}, 6,14 \text{ (с, 2H)}, 6,01 \text{ (д, } J = 1,5 \text{ Гц, 1H)}, 5,13 \text{ (д, } J = 6,4 \text{ Гц, 1H)}, 4,02 \text{ (дд, } J = 14,4, 6,0 \text{ Гц, 1H)}, 3,91-3,78 \text{ (м, 2H)}, 3,09 \text{ (д, } J = 15,4 \text{ Гц, 1H)}, 1,74 \text{ (д, } J = 6,2 \text{ Гц, 3H)}, 1,14-1,04 \text{ (м, 1H)}, 0,46-0,31 \text{ (м, 2H)}, 0,23 \text{ (дд, } J = 9,1, 4,2 \text{ Гц, 1H)}, 0,07 \text{ (дт, } J = 9,4,$

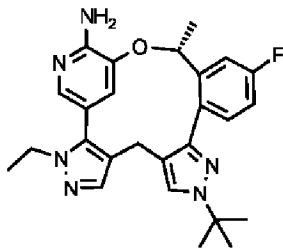
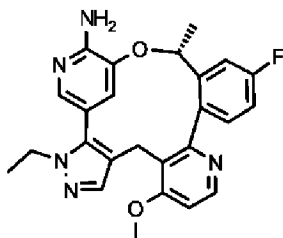
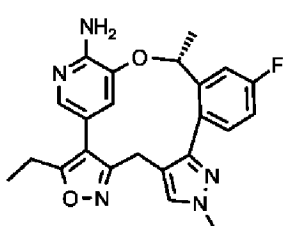
		4,7 Гц, 1H).
		ЖХМС, метод К; t_R : 1,05 мин; m/z : 442 [M+H]
Пример 138		3-(циклопропилметил)-10-(дифторметил)-16-фтор-20-оксо-3,4,11,12,23-пентаазапентацикло[19.3.1.0 ^{2,6} .0 ^{8,12} .0 ^{13,18}]пентакоза-1(24),2(6),4,8,10,13,15,17,21(25),22-декаен-22-амин
		¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,82 (дд, J = 9,4, 2,9 Гц, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,55 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,49 (дд, J = 8,8, 5,2 Гц, 1H), 7,39–7,31 (м, 1H), 7,03 (т, J = 54,6 Гц, 1H), 6,51 (с, 1H), 6,25 (с, 2H), 6,02 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 5,18 (д, J = 13,6 Гц, 1H), 4,89 (д, J = 14,4 Гц, 1H), 4,06–3,84 (м, 3H), 2,95 (д, J = 16,1 Гц, 1H), 1,20–1,07 (м, 1H), 0,51–0,35 (м, 2H), 0,27 (тд, J = 9,0, 4,9 Гц, 1H), 0,12 (тд, J = 9,2, 5,0 Гц, 1H).
		ЖХМС, метод Н; t_R : 0,97 мин; m/z : 467 [M+H]
Пример 139		(19R)-16-фтор-10,19-диметил-3-(оксетан-3-ил)-20-оксо-3,4,10,11,23-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
		¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,75 (с, 1H), 7,68 (д, J = 10,1 Гц, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,24 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 7,17–7,12 (м, 2H), 6,27 (с, 1H), 6,15 (с, 2H), 5,47 (т, J = 7,1 Гц, 1H), 5,32 (д, J = 4,7 Гц, 1H), 4,95–4,89 (м, 2H), 4,87 (т, J = 6,4 Гц, 1H), 4,64 (дд, J = 7,6, 6,1 Гц, 1H), 3,85 (д, J = 4,9 Гц, 3H), 3,62 (д, J = 15,7 Гц, 1H), 2,71 (д, J = 15,4 Гц, 1H), 1,70 (д, J = 6,2 Гц, 3H).
		ЖХМС, метод L; t_R : 2,03 мин; m/z : 447 [M+H]
Пример 140		(19R)-3-(циклопропилметил)-10-этил-16-фтор-19-метил-20-оксо-3,4,10,11,23-пентаазапентацикло[19.3.1.0 ^{2,6} .0 ^{8,12} .0 ^{13,18}]пентакоза-

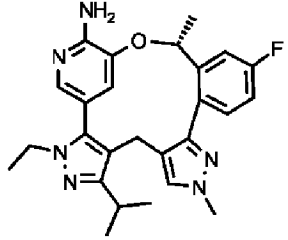
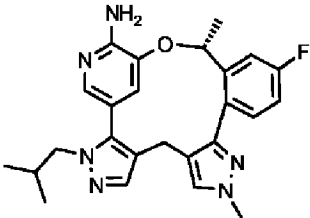
		1(24),2(6),4,8,11,13,15,17,21(25),22-декаен-22-амин ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,69 (дд, J = 10,3, 2,0 Гц, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,45 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 7,19–7,09 (м, 2H), 6,25 (с, 1H), 6,07 (с, 2H), 5,28 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 4,14 (к, J = 7,2 Гц, 2H), 3,96 (дд, J = 14,2, 6,0 Гц, 1H), 3,81 (дд, J = 14,4, 7,3 Гц, 1H), 3,59 (д, J = 15,6 Гц, 1H), 2,72 (д, J = 15,5 Гц, 1H), 1,71 (д, J = 6,2 Гц, 3H), 1,37 (т, J = 7,2 Гц, 3H), 1,08 (т, J = 11,7 Гц, 1H), 0,39 (дд, J = 24,4, 8,6 Гц, 2H), 0,26–0,18 (м, 1H), 0,08 (т, J = 9,1 Гц, 1H). ЖХМС, метод F; t_R: 1,10 мин; m/z: 459 [M+H]
Пример 141		(19R)-3-(циклопропилметил)-16-фтор-5,10,19-триметил-20-оксо-3,4,11,12,23-пентаазапентацикло[19.3.1.0^{2,6}.0^{8,12}.0^{13,18}]пентакоза-1(24),2(6),4,8,10,13,15,17,21(25),22-декаен-22-амин ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,79 (дд, J = 9,8, 2,9 Гц, 1H), 7,47 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 7,32 (дд, J = 8,7, 5,3 Гц, 1H), 7,23 (тд, J = 8,3, 2,9 Гц, 1H), 6,15 (с, 2H), 6,11 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 6,02 (с, 1H), 5,18 (д, J = 4,7 Гц, 1H), 3,94 (дд, J = 14,4, 6,0 Гц, 1H), 3,83–3,71 (м, 2H), 2,80 (д, J = 16,2 Гц, 1H), 2,32 (с, 3H), 2,20 (с, 3H), 1,70 (д, J = 6,2 Гц, 3H), 1,14–1,03 (м, 1H), 0,45–0,32 (м, 2H), 0,27–0,18 (м, 1H), 0,12–0,03 (м, 1H). ЖХМС, метод H; t_R: 1,04 мин; m/z: 459 [M+H]
Пример 142		(19R)-5-хлор-3-этил-16-фтор-10,19-диметил-20-оксо-3,4,10,11,14,23-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 ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,46 (д, J = 2,8 Гц, 1H), 8,12 (дд, J = 9,3, 2,8 Гц, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,45 (с, 1H),

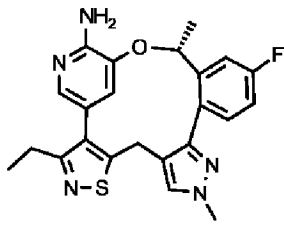
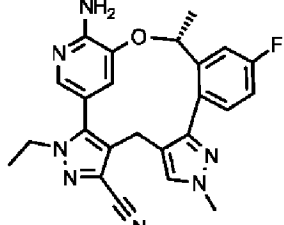
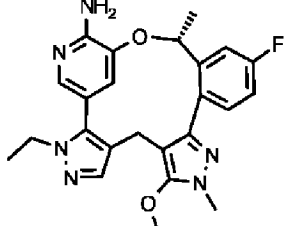
		6,48 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 5,61–5,44 (м, 1H), 4,19–3,98 (м, 2H), 3,95 (с, 3H), 3,71 (д, J = 16,0 Гц, 1H), 2,87 (д, J = 16,0 Гц, 1H), 1,86 (д, J = 6,3 Гц, 3H), 1,31 (т, J = 7,2 Гц, 3H).
		ЖХМС, метод Н; t _R : 1,02 мин; m/z: 454 [M+H]
Пример 143		(19R)-22-амино-16-фтор-5,19-диметил-20-оксо-10-тиа-4,5,11,23-тетраазапентацикло[19.3.1.0 ² , ⁶ .0 ⁸ , ¹² .0 ¹³ , ¹⁸]пентакоза-1(24),2(6),3,8,11,13,15,17,21(25),22-декаен-3-карбонитрил
		¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,11 (с, 1H), 7,71 (дд, J = 10,3, 2,5 Гц, 1H), 7,52 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 7,38–7,22 (м, 2H), 6,10 (с, 2H), 5,87 (с, 1H), 5,07–4,93 (м, 1H), 4,39–4,24 (д, J = 16,7 Гц, 1H), 4,19 (с, 3H), 3,27 (д, J = 16,7 Гц, 1H), 1,74 (т, J = 6,1 Гц, 3H).
		ЖХМС, метод К; t _R : 1,09 мин; m/z: 433 [M+H]
Пример 144		(19R)-3-(циклопропилметил)-16-фтор-10-метокси-19-метил-20-оксо-3,4,5,11,12,23-гексаазапентацикло[19.3.1.0 ² , ⁶ .0 ⁸ , ¹² .0 ¹³ , ¹⁸]пентакоза-1(24),2(6),4,8,10,13,15,17,21(25),22-декаен-22-амин
		¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,78 (дд, J = 9,7, 2,9 Гц, 1H), 7,63 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 7,41 (дд, J = 8,7, 5,2 Гц, 1H), 7,32–7,19 (м, 1H), 6,31 (с, 2H), 6,17 (с, 1H), 5,68 (с, 1H), 5,39–5,28 (м, 1H), 4,32–4,10 (м, 3H), 3,79 (с, 3H), 3,11 (д, J = 16,0 Гц, 1H), 1,73 (д, J = 6,2 Гц, 3H), 1,22–1,07 (м, 1H), 0,52–0,37 (м, 2H), 0,34–0,26 (м, 1H), 0,23–0,12 (м, 1H).
		ЖХМС, метод F; t _R : 1,07 мин; m/z: 462 [M+H]
Пример 145		(20R)-3-этил-17-фтор-11-метокси-20-метил-21-оксо-3,4,12,24-

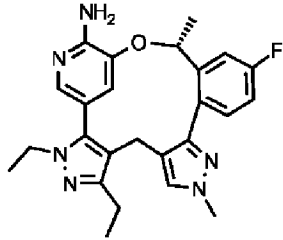
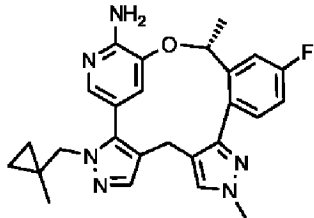
		тетраазапентацикло[20.3.1.0^{2,6}.0^{8,13}.0^{14,19}]гексакоза-1(25),2(6),4,8(13),9,11,14,16,18,22(26),23-ундекаен-23-амин ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,78 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,69 (дд, J = 10,4, 2,7 Гц, 1H), 7,45 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,21 (дд, J = 8,5, 5,9 Гц, 1H), 7,14 (тд, J = 8,5, 2,7 Гц, 1H), 6,88 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 6,17 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 6,12 (с, 2H), 5,27 (д, J = 6,3 Гц, 1H), 4,09–4,00 (м, 2H), 3,82 (с, 3H), 3,73 (д, J = 15,4 Гц, 1H), 3,06 (д, J = 15,3 Гц, 1H), 1,78 (д, J = 6,2 Гц, 3H), 1,26 (т, J = 7,2 Гц, 3H). ЖХМС, метод Н; t_R: 1,13 мин; m/z: 446 [M+H]
Пример 146		(20R)-3-(циклопропилметил)-17-фтор-20-метил-21-оксо-5,6,12,24-тетраазапентацикло[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-23-амин ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,64 (дд, J = 4,7, 1,4 Гц, 1H), 8,22 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,72 (дд, J = 10,4, 2,6 Гц, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,51 (дд, J = 8,0, 4,7 Гц, 1H), 7,40 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,26 (дд, J = 8,5, 5,8 Гц, 1H), 7,15 (тд, J = 8,4, 2,7 Гц, 1H), 6,14 (с, 2H), 6,05 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 5,41 (д, J = 16,0 Гц, 1H), 5,15 (дд, J = 6,3, 1,7 Гц, 1H), 4,45 (д, J = 15,9 Гц, 1H), 2,29 (ддд, J = 39,9, 15,2, 6,7 Гц, 2H), 1,75 (д, J = 6,2 Гц, 3H), 0,92–0,78 (м, 1H), 0,47–0,32 (м, 2H), 0,15–0,03 (м, 2H). ЖХМС, метод Н; t_R: 1,23 мин; m/z: 442 [M+H]
Пример 147		(19R)-10-(дифторметил)-3-этил-16-фтор-5-метокси-19-метил-20-оксо-3,4,11,12,23-пентаазапентацикло[19.3.1.0^{2,6}.0^{8,12}.0^{13,18}]пентакоза-

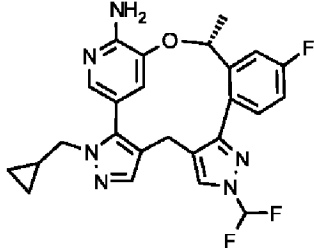
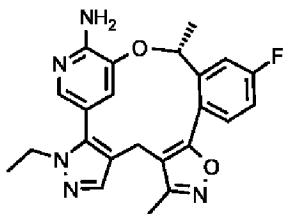
		1(24),2(6),4,8,10,13,15,17,21(25),22-декаен-22-амин ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,86 (дд, J = 9,8, 2,9 Гц, 1H), 7,54–7,47 (м, 2H), 7,34–7,27 (м, 1H), 7,04 (т, J = 54,6 Гц, 1H), 6,47 (с, 2H), 6,41 (с, 1H), 6,06 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 5,10 (с, 1H), 3,94 (м, 5H), 3,79 (д, J = 16,5 Гц, 1H), 2,77 (д, J = 16,2 Гц, 1H), 1,71 (д, J = 6,2 Гц, 3H), 1,26 (т, J = 7,1 Гц, 3H). ЖХМС, метод Н; t_R: 1,42 мин; m/z: 485 [M+H]
Пример 148		(19R)-5-бром-3-этил-16-фтор-10,19-диметил-20-оксо-3,4,10,11,23-пентаазапентацикло[19.3.1.0^{2,6},⁸,¹².0¹³,¹⁸]пентакоза-1(24),2(6),4,8,11,13,15,17,21(25),22-декаен-22-амин ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,70 (д, J = 10,6 Гц, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,47 (с, 1H), 7,17 (т, J = 7,4 Гц, 2H), 6,28 (м, 3H), 5,33 (с, 1H), 4,07–3,96 (м, 2H), 3,87 (с, 3H), 3,51 (д, J = 15,8 Гц, 1H), 2,71 (д, J = 15,5 Гц, 1H), 1,71 (д, J = 6,3 Гц, 3H), 1,27 (т, J = 7,2 Гц, 3H). ЖХМС, метод К; t_R: 1,15 мин; m/z: 497 [M+H]
Пример 149		(20R)-3-этил-17-фтор-10-метокси-20-метил-21-оксо-3,4,12,24-тетраазапентацикло[20.3.1.0^{2,6},⁸,¹³.0¹⁴,¹⁹]гексакоза-1(25),2(6),4,8(13),9,11,14,16,18,22(26),23-ундекаен-23-амин ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,28 (д, J = 2,8 Гц, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,66 (дд, J = 10,4, 2,6 Гц, 1H), 7,46 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,36 (д, J = 2,6 Гц, 1H), 7,18–7,09 (м, 2H), 6,13 (с, 2H), 6,03 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 5,14 (д, J = 4,5 Гц, 1H), 4,06 (к, J = 7,1 Гц, 2H), 3,86 (с, 3H), 3,80 (д, J = 15,6 Гц, 1H), 3,06 (д, J = 15,4 Гц, 1H), 1,73 (д, J = 6,2 Гц, 3H), 1,29 (т, J = 7,2 Гц, 3H).

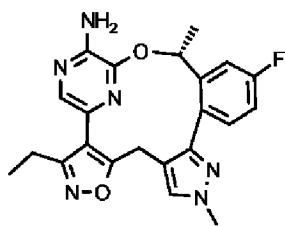
		ЖХМС, метод F; t_R : 1,32 мин; m/z : 446 [M+H]
Пример 150		(19R)-10-трет-бутил-3-этил-16-фтор-19-метил-20-оксо-3,4,10,11,23-пентаазапентацикло[19.3.1.0 ^{2,6} .0 ^{8,12} .0 ^{13,18}]пентакоза-1(24),2(6),4,8,11,13,15,17,21(25),22-декаен-22-амин
		¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,71 (дд, J = 10,4, 2,6 Гц, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,42 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,16 (ддд, J = 11,0, 8,5, 4,4 Гц, 2H), 6,23 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 6,09 (с, 2H), 5,21 (д, J = 4,7 Гц, 1H), 4,00 (к, J = 7,2 Гц, 2H), 3,61 (д, J = 15,7 Гц, 1H), 2,77 (д, J = 15,4 Гц, 1H), 1,71 (д, J = 6,3 Гц, 3H), 1,53 (с, 9H), 1,29 (т, J = 7,2 Гц, 3H).
		ЖХМС, метод F; t_R : 1,02 мин; m/z : 461 [M+H]
Пример 151		(20R)-3-этил-17-фтор-9-метокси-20-метил-21-оксо-3,4,12,24-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
		¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,41 (с, 1H), 7,68–7,63 (м, 2H), 7,40 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,05–7,08 (м, 3H), 6,31 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 6,08 (с, 2H), 5,47 (д, J = 6,3 Гц, 1H), 3,98 (к, J = 7,2 Гц, 2H), 3,94 (с, 3H), 3,87 (д, J = 15,0 Гц, 1H), 3,19 (д, J = 14,9 Гц, 1H), 1,79 (д, J = 6,2 Гц, 3H), 1,26 (с, 3H).
		ЖХМС, метод K; t_R : 0,60 мин; m/z : 446 [M+H]
Пример 152		(19R)-3-этил-16-фтор-10,19-диметил-4,20-диоксо-5,10,11,23-тетраазапентацикло[19.3.1.0 ^{2,6} .0 ^{8,12} .0 ^{13,18}]пентакоза-1(24),2,5,8,11,13,15,17,21(25),22-декаен-22-амин
		¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,72–7,66 (м, 1H), 7,66

		(с, 1H), 7,32 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,26–7,11 (м, 2H), 6,21 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 5,98 (с, 2H), 5,33 (дт, J = 6,4, 3,2 Гц, 1H), 3,92 (с, 1H), 3,88 (с, 3H), 2,91 (д, J = 15,0 Гц, 1H), 2,80–2,66 (м, 2H), 1,72 (д, J = 6,3 Гц, 3H), 1,17 (т, J = 7,6 Гц, 3H). ЖХМС, метод F; t_R: 0,98 мин; m/z: 420 [M+H]
Пример 153		(19R)-3-этил-16-фтор-10,19-диметил-5-(пропан-2-ил)-20-оксо-3,4,10,11,23-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 ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,67 (дд, J = 10,4, 2,5 Гц, 1H), 7,48 (с, 2H), 7,21 (дд, J = 10,6, 4,4 Гц, 2H), 6,48 (с, 1H), 5,42 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 3,98 (дд, J = 14,5, 7,3 Гц, 2H), 3,87 (с, 3H), 3,60 (д, J = 16,1 Гц, 1H), 3,20–3,13 (м, 1H), 2,70 (д, J = 16,0 Гц, 1H), 1,74 (д, J = 6,2 Гц, 3H), 1,44 (д, J = 6,8 Гц, 3H), 1,23 (д, J = 7,3 Гц, 6H). ЖХМС, метод I; t_R: 1,32 мин; m/z: 461 [M+H]
Пример 154		(19R)-16-фтор-10,19-диметил-3-(2-метилпропил)-20-оксо-3,4,10,11,23-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 ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,70 (д, J = 10,3 Гц, 1H), 7,57 (д, J = 2,8 Гц, 2H), 7,42 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 7,16–7,10 (м, 2H), 6,25 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 6,06 (с, 2H), 5,31 (д, J = 4,7 Гц, 1H), 3,88–3,78 (м, 5H), 3,57 (д, J = 15,6 Гц, 1H), 2,69 (д, J = 15,4 Гц, 1H), 1,99 (д, J = 6,9 Гц, 1H), 1,70 (д, J = 6,3 Гц, 3H), 0,74 (д, J = 6,7 Гц, 3H), 0,61 (д, J = 6,6 Гц, 3H). ЖХМС, метод H; t_R: 0,76 мин; m/z: 447 [M+H]

Пример 155		(19R)-3-этил-16-фтор-10,19-диметил-20-оксо-5-тиа-4,10,11,23-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 ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,52 (дд, J = 6,3, 3,7 Гц, 2H), 7,47 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,28 (д, J = 5,7 Гц, 1H), 7,13 (с, 1H), 6,69 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 5,34–5,28 (м, 1H), 3,93 (с, 3H), 3,85 (д, J = 16,0 Гц, 1H), 3,14 (д, J = 15,9 Гц, 1H), 3,05 (д, J = 7,5 Гц, 2H), 1,82 (д, J = 6,3 Гц, 3H), 1,44 (т, J = 7,5 Гц, 3H). ЖХМС, метод К; t_R: 1,25 мин; m/z: 436 [M+H]
Пример 156		(19R)-22-амино-3-этил-16-фтор-10,19-диметил-20-оксо-3,4,10,11,23-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-5-карбонитрил ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,71 (дд, J = 10,4, 2,6 Гц, 1H), 7,64 (с, 1H), 7,53 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,27–7,10 (м, 2H), 6,34–6,20 (м, 3H), 5,38–5,27 (м, 1H), 4,20–4,10 (м, 2H), 3,88 (с, 3H), 3,71 (д, J = 15,9 Гц, 1H), 2,83 (д, J = 15,7 Гц, 1H), 1,72 (д, J = 6,2 Гц, 3H), 1,31 (т, J = 7,2 Гц, 3H). ЖХМС, метод F; t_R: 1,13 мин; m/z: 444 [M+H]
Пример 157		(19R)-3-этил-16-фтор-9-метокси-10,19-диметил-20-оксо-3,4,10,11,23-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 ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,72–7,65 (м, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,40 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 7,12 (дд, J = 7,5, 2,4 Гц, 2H), 6,39 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 6,06 (с, 2H), 5,55–

		5,45 (м, 1H), 4,09–3,94 (м, 2H), 3,72 (с, 3H), 3,66 (с, 3H), 3,61 (д, J = 15,7 Гц, 1H), 2,74 (д, J = 15,6 Гц, 1H), 1,71 (д, J = 6,2 Гц, 3H), 1,22 (т, J = 7,2 Гц, 3H).
		ЖХМС, метод К; t_R : 0,79 мин; m/z: 449 [M+H]
Пример 158		(19R)-3,5-диэтил-16-фтор-10,19-диметил-20-оксо-3,4,10,11,23-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
		1H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 7,50 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 7,30 (дд, J = 9,8, 2,6 Гц, 1H), 7,24 (с, 1H), 7,14 (дд, J = 8,5, 5,8 Гц, 1H), 7,00 (тд, J = 8,3, 2,7 Гц, 1H), 6,51 (с, 1H), 5,40 (дд, J = 8,5, 4,0 Гц, 1H), 4,81 (с, 2H), 4,09 (тт, J = 13,7, 7,0 Гц, 2H), 3,92 (с, 3H), 3,54 (д, J = 15,9 Гц, 1H), 2,90 (д, J = 15,9 Гц, 1H), 2,82 (к, J = 7,6 Гц, 2H), 1,79 (д, J = 6,3 Гц, 3H), 1,38 (дд, J = 13,2, 7,3 Гц, 6H).
		ЖХМС, метод К; t_R : 1,08 мин; m/z: 447 [M+H]
Пример 159		(19R)-16-фтор-10,19-диметил-3-[(1-метилциклопропил)метил]-20-оксо-3,4,10,11,23-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
		1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,69 (д, J = 10,2 Гц, 1H), 7,58 (д, J = 7,7 Гц, 2H), 7,42 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 7,16–7,08 (м, 2H), 6,26 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 6,07 (с, 2H), 5,31 (д, J = 4,6 Гц, 1H), 4,09 (д, J = 14,3 Гц, 1H), 3,85 (с, 3H), 3,82 (д, J = 14,3 Гц, 1H), 3,57 (д, J = 15,6 Гц, 1H), 2,70 (д, J = 15,4 Гц, 1H), 1,70 (д, J = 6,2 Гц, 3H), 0,73 (с, 3H), 0,50 (дт, J = 9,4, 4,7 Гц, 1H), 0,25–0,17 (м, 1H), 0,15–0,03 (м, 2H).
		ЖХМС, метод F; t_R : 0,96 мин; m/z: 459 [M+H]
		(19R)-3-(циклопропилметил)-10-(дифторметил)-16-

Пример 160		фтор-19-метил-20-оксо-3,4,10,11,23- 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
		¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 7,78–7,71 (м, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,41 (д, J = 9,5 Гц, 1H), 7,13 (дд, J = 13,8, 11,1 Гц, 2H), 6,94 (д, J = 59,4 Гц, 1H), 6,73 (с, 1H), 5,18 (д, J = 6,0 Гц, 1H), 4,96 (с, 2H), 4,13 (дд, J = 14,2, 6,1 Гц, 1H), 3,92 (дд, J = 14,3, 7,0 Гц, 1H), 3,55 (д, J = 15,7 Гц, 1H), 2,90 (д, J = 15,7 Гц, 1H), 1,81–1,73 (м, 3H), 1,78 м, 1H), 0,53 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 0,32 (д, J = 4,2 Гц, 1H), 0,18 (с, 1H).
		ЖХМС, метод К; t _R : 1,22 мин; m/z: 481 [M+H]
Пример 161		(19R)-3-этил-16-фтор-9,19-диметил-11,20-диокса- 3,4,10,23- 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
		¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,89 (дд, J = 10,2, 2,2 Гц, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,42 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 7,33–7,19 (м, 2H), 6,49 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 6,15 (с, 2H), 5,28–5,12 (м, 1H), 4,09–3,89 (м, 2H), 3,69 (д, J = 15,7 Гц, 1H), 2,94 (д, J = 15,6 Гц, 1H), 2,27 (с, 3H), 1,76 (д, J = 6,2 Гц, 3H), 1,26 (т, J = 7,2 Гц, 3H).
		ЖХМС, метод F; t _R : 1,01 мин; m/z: 420 [M+H]

Пример 162 (метод E):

Название: (19R)-3-этил-16-фтор-10,19-диметил-5,20-диокса-
4,10,11,23,25-

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

ЯМР: ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,61 (дд, J = 10,1, 2,3 Гц,

1H), 7,58 (с, 1H), 7,54 (с, 1H), 7,17 (м, 2H), 6,53 (с, 2H), 5,71–5,60 (м, 1H), 3,82 (с, 3H), 3,77 (д, J = 15,5 Гц, 1H), 3,23 (д, J = 15,1 Гц, 1H), 2,77 (дк, J = 14,9, 7,4 Гц, 1H), 2,63 (дк, J = 15,1, 7,5 Гц, 1H), 1,60 (д, J = 6,6 Гц, 3H), 1,14 (т, J = 7,5 Гц, 3H).

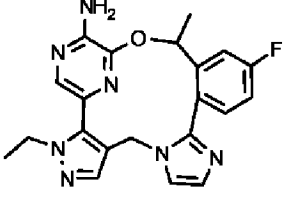
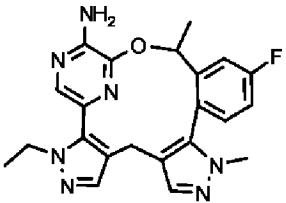
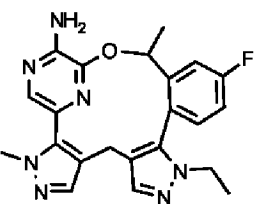
ЖХМС: Метод F; t_R : 1,15 мин; m/z: 421 [M+H]

В раствор (1R)-1-(2-{4-[(3-этил-1,2-оксазол-5-ил)метил]-1-метил-1H-пиразол-3-ил}-5-фторфенил)этан-1-ола (0,12 г, 0,36 ммоль) в ТГФ (7 мл) добавляли NaNH (70 мг, 1,8 ммоль, 60 % в минеральном масле) при 0 °С. После перемешивания при 0 °С в течение 1 ч добавляли раствор 5-бром-3-хлорпиразин-2-амин (75 мг, 0,36 ммоль) в ТГФ (1 мл). Перемешивание продолжали при 70 °С в течение 16 ч. Смесь гасили насыщ. водн. NH_4Cl и экстрагировали EtOAc (20 мл $\times$ 3). Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (0→30 % ЭА в ПЭ) с получением (R)-5-бром-3-(1-(2-(4-((3-этилизоксазол-5-ил)метил)-1-метил-1H-пиразол-3-ил)-5-фторфенил)этокси)пиразин-2-амин (120 мг, 62 % выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХ/МС (ИЭР): 501 [M+H]⁺.

Смесь 5-бром-3-[(1R)-1-(2-{4-[(3-этил-1,2-оксазол-5-ил)метил]-1-метил-1H-пиразол-3-ил}-5-фторфенил)этокси]пиразин-2-амин (120 мг, 0,24 ммоль), ацетата калия (120 мг, 1,22 ммоль), cataCXium A (35 мг, 0,10 ммоль) и $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (10 мг, 0,05 ммоль) в 2-метил-2-бутаноле (12 мл) перемешивали при 120 °С в течение 6 ч в атмосфере N_2 . Реакционную смесь фильтровали, а фильтрат растворяли в EtOAc (30 мл). Этот раствор промывали соевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (0→80 % EtOAc в ПЭ) с последующей препаративной ВЭЖХ (XBridge C18 OBD 250*19 мм 5 мкм, MeCN в H_2O + 0,1 % МК) с получением целевого продукта (24,0 мг, 24 % выход) в виде грязно-белого твердого вещества. ЖХ/МС (ИЭР) m/z: 421 [M+H]⁺.

Следующие соединения получали аналогичным образом:

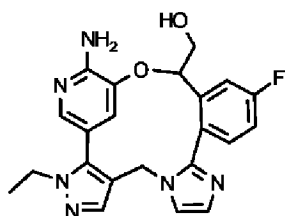
Пример 163	3-этил-16-фтор-19-метил-20-оксо-3,4,8,11,23,25-гексазапентацикло[19.3.1.0 ^{2,6} .0 ^{8,12} .0 ^{13,18}]пентакоза-1(24),2(6),4,9,11,13,15,17,21(25),22-декаен-22-амин

		1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,89 (с, 1H), 7,66 (дд, J = 10,1, 2,7 Гц, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,34 (дд, J = 8,5, 5,8 Гц, 1H), 7,20 (тд, J = 8,5, 2,7 Гц, 1H), 7,13 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 6,96 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 6,76 (с, 2H), 5,69 (дд, J = 6,5, 1,8 Гц, 1H), 4,84 (д, J = 14,2 Гц, 1H), 4,28 (д, J = 14,1 Гц, 1H), 4,10 (к, J = 7,2 Гц, 2H), 1,66 (д, J = 6,6 Гц, 3H), 1,32 (т, J = 7,2 Гц, 3H). ЖХМС, метод С; t_R: 0,90 мин; m/z: 406 [M+H]
Пример 164		3-этил-16-фтор-11,19-диметил-20-оксо-3,4,10,11,23,25-гексазапентацикло[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 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,80 (дд, J = 10,2, 2,7 Гц, 1H), 7,64 (с, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,28 (с, 1H), 7,24 (дд, J = 8,4, 2,8 Гц, 1H), 7,18 (дд, J = 8,5, 5,9 Гц, 1H), 6,71 (с, 2H), 5,69–5,63 (м, 1H), 4,08 (кд, J = 7,0, 3,3 Гц, 2H), 3,50 (с, 3H), 3,35 (с, 1H), 2,75 (д, J = 14,9 Гц, 1H), 1,66 (д, J = 6,6 Гц, 3H), 1,29 (т, J = 7,2 Гц, 3H). ЖХМС, метод С; t_R: 1,41 мин; m/z: 420 [M+H]
Пример 165		11-этил-16-фтор-3,19-диметил-20-оксо-3,4,10,11,23,25-гексазапентацикло[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 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,82–7,74 (м, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,28 (с, 1H), 7,28–7,12 (м, 2H), 6,70 (с, 2H), 5,62 (д, J = 4,7 Гц, 1H), 3,85–3,81 (м, 2H), 3,79 (с, 3H), 3,66 (с, 1H), 2,76 (с, 1H), 1,64 (д, J = 6,6 Гц, 3H), 1,22 (т, J = 7,1 Гц, 3H). ЖХМС, метод С; t_R: 1,40 мин; m/z: 420 [M+H]

Пример 166 (метод G):

Название: {22-амино-3-этил-16-фтор-20-оксо-3,4,8,11,23-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-19-

ил} метанол



ЯМР: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,88 (с, 1H), 7,67 (дд, J = 10,3, 2,7 Гц, 1H), 7,50 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,42 (дд, J = 8,6, 5,8 Гц, 1H), 7,29–7,22 (м, 2H), 7,10 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 6,26 (с, 2H), 5,66 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 5,35 (д, J = 6,5 Гц, 1H), 5,23 (т, J = 6,0 Гц, 1H), 5,02 (д, J = 14,7 Гц, 1H), 4,18 (д, J = 14,6 Гц, 1H), 4,14–4,00 (м, 3H), 3,93–3,82 (м, 1H), 1,28 (т, J = 7,2 Гц, 3H).

ЖХМС: Метод D; t_R : 2,18 мин; m/z : 421 $[\text{M}+\text{H}]$

В раствор 3-[1-(2-{1-[(5-бром-1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил]-1H-имидазол-2-ил}-5-фторфенил)-2-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]этокси]пиридин-2-амин (1,60 г, 2,60 ммоль) в CH_3CN (20 мл) добавляли NBS (0,510 г, 2,86 ммоль) при -20°C . После добавления смесь перемешивали при -20°C в течение 20 мин. Реакционную смесь вливали в ледяную воду и экстрагировали EtOAc. Органический слой концентрировали при пониженном давлении, а остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (0→100 % EtOAc в ПЭ) с получением 5-бром-3-[1-(2-{1-[(5-бром-1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил]-1H-имидазол-2-ил}-5-фторфенил)-2-(трет-бутилдиметилсилилокси)этокси]пиридин-2-амин (1,00 г, 55 % выход) в виде бледно-желтого масла. ЖХ/МС ИЭР (m/z): 693 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

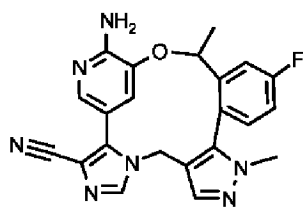
В раствор 5-бром-3-[1-(2-{1-[(5-бром-1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил]-1H-имидазол-2-ил}-5-фторфенил)-2-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]этокси]пиридин-2-амин (760 мг, 1,09 ммоль) в ДМСО (8,0 мл) и MeOH (0,1 мл) добавляли CsF (832 мг, 5,41 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч, а затем вливали в ледяную воду. Смесь дважды экстрагировали EtOAc, а объединенные экстракты концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, 0→3 % MeOH в ДХМ) с получением 2-(2-амино-5-бромпиридин-3-илокси)-2-(2-{1-[(5-бром-1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил]-1H-имидазол-2-ил}-5-фторфенил)этанола (280 мг, 44 % выход) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС ИЭР (m/z): 579 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

В раствор 5-бром-3-[1-(2-{1-[(5-бром-1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил]-1H-имидазол-2-ил}-5-фторфенил)-2-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]этокси]пиридин-2-амин (200 мг, 0,29 ммоль) в MeOH (10,0 мл) добавляли бис(пинаколато)дибор (306 мг, 1,21 ммоль), CsF (367 мг, 2,41 ммоль) и H_2O (1,0 мл). Смесь трижды дегазировали N_2 перед добавлением раствора

ацетата палладия (II) (2 мг, 0,007 ммоль) и cataCXium A (5 мг, 0,01 ммоль) в толуоле (0,5 мл) при 70 °С. После добавления реакционную смесь перемешивали при 70 °С в атмосфере N₂ в течение 6 ч. После концентрирования в вакууме реакционную смесь напрямую очищали посредством обращенно-фазовой флэш-хроматографии (C18, 2→95 % MeCN в H₂O) с последующей препаративной ТСХ (5 % MeOH в ДХМ), а затем препаративной ВЭЖХ (C18, 0→90 % MeCN в H₂O + 0,1 % водн. NH₃) с получением целевого продукта (6,1 мг, 3,0 % выход) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС ИЭР (m/z): 421 [M+H]⁺.

Пример 167 (метод I):

Название: 22-амино-16-фтор-11,19-диметил-20-оксо-4,6,10,11,23-пентаазапентацикло[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



ЯМР: 1H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,90 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,43 (дд, J = 9,4, 2,6 Гц, 1H), 7,13 (тд, J = 8,1, 2,6 Гц, 1H), 7,06 (дд, J = 8,5, 5,6 Гц, 1H), 6,75 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 5,06 (т, J = 10,1 Гц, 4H), 4,24 (д, J = 16,0 Гц, 1H), 3,72 (с, 3H), 1,86 (д, J = 6,3 Гц, 3H).

ЖХМС: Метод В; t_R: 1,86 мин; m/z: 416 [M+H]

В раствор 1-((5-(4-фтор-2-(1-(2-нитропиридин-3-илокси)этил)фенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил)метил)-1H-имидазол-4-карбонитрила (32 мг, 0,070 ммоль) в MeOH (2 мл) добавляли порошок железа (20 мг, 0,36 ммоль) и насыщ. водн. NH₄Cl (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при 80 °С в течение 2 ч, а затем гасили водой и дважды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (силикагель, 50 % EtOAc в ПЭ) с получением 1-((5-(2-(1-(2-аминопиридин-3-илокси)этил)-4-фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил)метил)-1H-имидазол-4-карбонитрила (23 мг, 77 % выход) в виде желтого масла. ЖХ/МС ИЭР (m/z): 418 [M+H]⁺.

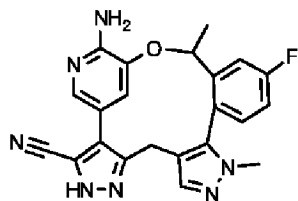
В раствор 1-((5-(2-(1-(2-аминопиридин-3-илокси)этил)-4-фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил)метил)-1H-имидазол-4-карбонитрила (40 мг, 0,09 ммоль) в MeCN (2 мл) добавляли NBS (19 мг, 0,10 ммоль) при 0 °С. После перемешивания при к. т. в течение ночи реакционную смесь гасили водой, а затем дважды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали.

Остаток очищали посредством препаративной ТСХ (50 % EtOAc в ПЭ) с получением 1-((5-(2-(1-(2-амино-5-бромпиридин-3-илокси)этил)-4-фторфенил)-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)метил)-1Н-имидазол-4-карбонитрила (32 мг, 67 % выход) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС ИЭР (m/z): 496 $[M+H]^+$.

В суспензию 1-((5-(2-(1-(2-амино-5-бромпиридин-3-илокси)этил)-4-фторфенил)-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)метил)-1Н-имидазол-4-карбонитрила (32 мг, 0,060 ммоль) в 2-метил-2-бутаноле (2 мл) добавляли $Pd(OAc)_2$ (3,6 мг, 0,016 ммоль), *cataCXium A* (12 мг, 0,030 ммоль) и KOAc (24 мг, 0,24 ммоль) при 25 °С. Смесь трижды дегазировали N_2 , а затем перемешивали при 120 °С в течение 5 ч. Реакционную смесь напрямую концентрировали в вакууме, а остаток очищали посредством препаративной ТСХ (5 % MeOH в ДХМ) с последующей препаративной ВЭЖХ (Gemini 5 мкм C18 250*21,2 мм, MeCN в H_2O + 0,1 % МК) с получением целевого продукта (2,0 мг, 5,9 % выход) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС ИЭР (m/z): 416 $[M+H]^+$.

Пример 168 (метод J):

Название: 22-амино-16-фтор-11,19-диметил-20-оксо-4,5,10,11,23-пентаазапентацикло[19.3.1.0^{2,6}.0^{8,12}.0^{13,18}]пентакоза-1(24),2,5,8(12),9,13,15,17,21(25),22-декаен-3-карбонитрил



ЯМР: 1Н ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,77 (дд, $J = 10,2, 2,5$ Гц, 1Н), 7,55 (д, $J = 1,8$ Гц, 1Н), 7,44 (с, 1Н), 7,34–7,23 (м, 2Н), 6,48 (д, $J = 1,7$ Гц, 1Н), 6,05 (с, 2Н), 5,04–4,93 (м, 1Н), 3,90 (д, $J = 15,8$ Гц, 1Н), 3,63 (с, 3Н), 2,97 (д, $J = 15,7$ Гц, 1Н), 1,80 (д, $J = 6,2$ Гц, 3Н).

ЖХМС: Метод C; t_R : 0,46 мин; m/z : 416 $[M+H]$

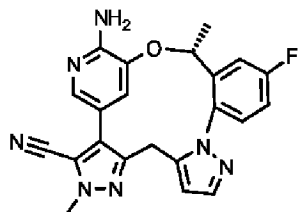
В раствор 22-амино-16-фтор-11,19-диметил-4-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-20-оксо-4,5,10,11,23-пентаазапентацикло[19.3.1.0^{2,6}.0^{8,12}.0^{13,18}]пентакоза-1(24),2,5,8(12),9,13,15,17,21(25),22-декаен-3-карбонитрила (50 мг, 0,09 ммоль) в ДХМ (8 мл) добавляли ТФУ (105 мг, 0,92 ммоль). После добавления смесь перемешивали при к. т. в течение 12 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении, а остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (Gemini 5 мкм C18 250*21,2 мм; MeCN в H_2O + 0,1 % МК) с получением целевого продукта в виде белого твердого вещества (13 мг, выход: 34 %). ЖХ/МС (ИЭР): m/z 416 $[M+H]^+$.

Пример 169 (метод К):

Название: (19R)-22-амино-16-фтор-4,19-диметил-20-оксо-
4,5,11,12,23-

пентаазапентацикло[19.3.1.0^{2,6}.0^{8,12}.0^{13,18}]пентакоза-

1(24),2,5,8,10,13,15,17,21(25),22-декаен-3-карбонитрил



ЯМР: ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,79–7,73 (м, 2H), 7,54 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,49 (дд, J = 8,8, 5,2 Гц, 1H), 7,32 (тд, J = 8,3, 2,9 Гц, 1H), 6,25 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 6,17 (с, 2H), 5,99 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 5,11 (к, J = 6,2, 5,4 Гц, 1H), 4,20 (д, J = 16,0 Гц, 1H), 4,03 (с, 3H), 3,23 (д, J = 16,1 Гц, 1H), 1,73 (д, J = 6,2 Гц, 3H).

ЖХМС: Метод F; t_R: 0,83 мин; m/z: 416 [M+H]

В раствор 5-бром-3-(1-(2-(5-((1-этил-1*H*-пиразол-4-ил)метил)-3-фтор-1*H*-пиразол-1-ил)-5-фторфенил)этокси)-2-нитропиридина (70 мг, 0,13 ммоль) в EtOH (2 мл) и H₂O (0,5 мл) добавляли NH₄Cl (69 мг, 1,3 ммоль) и порошок железа (36 мг, 0,64 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 75 °С в течение 1 ч, а затем концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством препаративной ТСХ (5 % MeOH в ДХМ) с получением 3-((1-(2-(1-((2-амино-5-бромпиридин-3-ил)окси)этил)-4-фторфенил)-1*H*-пиразол-5-ил)(гидроксиметил)-1-метил-1*H*-пиразол-5-карбонитрила (64 мг, 97 %) в виде коричневого твердого вещества ЖХ/МС ИЭР (m/z): 512 [M+H]⁺.

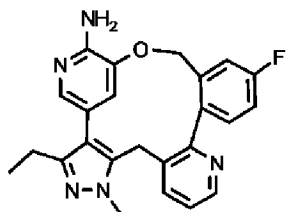
В раствор 3-((1-(2-(1-((2-амино-5-бромпиридин-3-ил)окси)этил)-4-фторфенил)-1*H*-пиразол-5-ил)(гидроксиметил)-1-метил-1*H*-пиразол-5-карбонитрила (64 мг, 0,12 ммоль) в трифторуксусной кислоте (3 мл), добавляли триэтилсилан (0,40 мл, 2,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50 °С в течение 6 ч. Смесь охлаждали до к. т. и концентрировали в вакууме. Остаток разводили ЭА (10 мл) и нейтрализовали насыщ. водн. NaHCO₃. Слои разделяли, а водн. слой экстрагировали ЭА (3 × 10 мл). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (5 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством препаративной ТСХ (5 % MeOH в ДХМ) с получением 3-((1-(2-(1-((2-амино-5-бромпиридин-3-ил)окси)этил)-4-фторфенил)-1*H*-пиразол-5-ил)метил)-1-метил-1*H*-пиразол-5-карбонитрила (35 мг, 56 %) в виде белой смолы. ЖХ/МС ИЭР (m/z): 496 [M+H]⁺.

В смесь 3-((1-(2-(1-((2-амино-5-бромпиридин-3-ил)окси)этил)-4-фторфенил)-1*H*-пиразол-

5-ил)метил)-1-метил-1*H*-пиразол-5-карбонитрила (35 мг, 0,071 ммоль), Pd(OAc)₂ (3 мг, 0,014 ммоль) и cataCXium A (8 мг, 0,02 ммоль) в 2-метил-2-бутаноле (3,5 мл), добавляли ацетат калия (35 мг, 0,35 ммоль). Полученную смесь трижды дегазировали N₂, а затем перемешивали при 120 °С в течение ночи. Смесь охлаждали до к. т., фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством препаративной ТСХ (5 % MeOH в ДХМ), с последующей препаративной ВЭЖХ (Gemini 5 мкм C18 250*21,2 мм, MeCN в H₂O + 0,1 % МК) и, наконец, хиральной СЖХ (ChiralCel OJ-H 4,6*250 мм, 40 % MeOH + 0,05 % ДЭА в CO₂ в течение 8,0 мин) с получением целевого эутомера (*t_R* 4,0 мин, 5,0 мг, 17 %) в виде белого твердого вещества (ЖХ/МС ИЭР (*m/z*): 416 [M+H]⁺).

Пример 170 (метод L):

Название: 3-этил-17-фтор-5-метил-21-оксо-4,5,12,24-тетраазапентацикло[20.3.1.0^{2,6}.0^{8,13}.0^{14,19}]гексакоза-1(25),2(6),3,8(13),9,11,14,16,18,22(26),23-ундекаен-23-амин



ЯМР: ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,58 (д, J = 3,4 Гц, 1H), 7,66–7,59 (м, 2H), 7,48 (дд, J = 8,0, 4,7 Гц, 1H), 7,37–7,32 (м, 2H), 7,24 (тд, J = 8,5, 2,7 Гц, 1H), 5,96 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 5,77 (с, 2H), 5,18 (д, J = 13,4 Гц, 1H), 4,71 (д, J = 14,7 Гц, 1H), 4,25 (д, J = 16,6 Гц, 1H), 4,02 (с, 3H), 3,29 (с, 1H), 2,58 (кд, J = 7,5, 1,8 Гц, 2H), 1,11 (т, J = 7,5 Гц, 3H).

ЖХМС: Метод G; *t_R*: 2,07 мин; *m/z*: 416 [M+H]

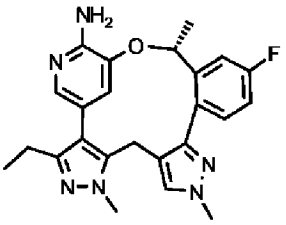
В раствор 5-бром-3-((2-(3-((3-этил-1-метил-1*H*-пиразол-5-ил)метил)пиридин-2-ил)-5-фторбензил)окси)-2-нитропиридина (185 мг, 0,342 ммоль) в EtOH (5 мл) и H₂O (1 мл) добавляли порошок железа (191 мг, 3,42 ммоль) и NH₄Cl (366 мг, 6,85 ммоль). Смесь перемешивали при 80 °С в течение 3 ч, затем вливали в воду (80 мл) и экстрагировали EtOAc (80 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщ. водн. NaCl (60 мл x 2), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (10→50 % EtOAc в ПЭ) с получением 5-бром-3-((2-(3-((3-этил-1-метил-1*H*-пиразол-5-ил)метил)пиридин-2-ил)-5-фторбензил)окси)пиридин-2-амин (165 мг, 94 %) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС (ИЭР): *m/z* = 496 [M+H]⁺.

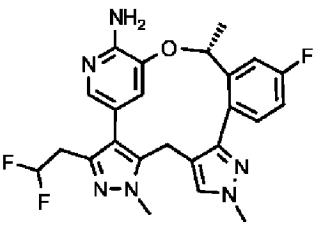
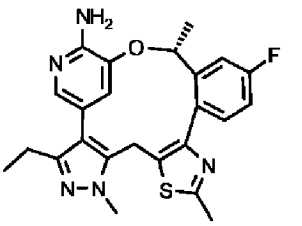
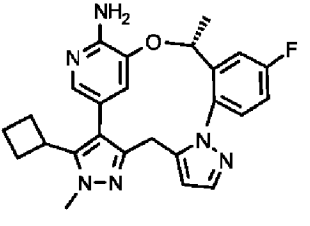
В раствор 5-бром-3-((2-(3-((3-этил-1-метил-1*H*-пиразол-5-ил)метил)пиридин-2-ил)-5-

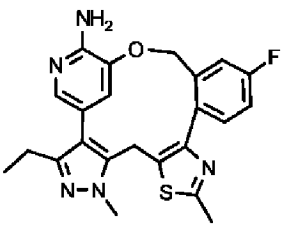
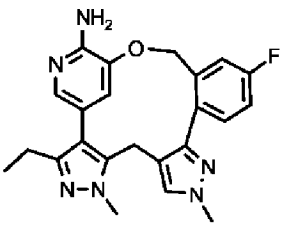
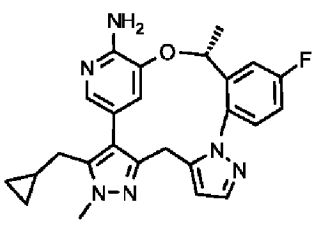
фторбензил)окси)пиридин-2-амин (150 мг, 0,294 ммоль) в ДМФ (5 мл) добавляли NBS (52 мг, 0,29 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 3 ч, затем вливали в воду (80 мл) и экстрагировали ЭА (80 мл х 3). Объединенные органические слои промывали насыщ. NaCl (60 мл х 2), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (10→50 % EtOAc в ПЭ) с получением 5-бром-3-((2-(3-((4-бром-3-этил-1-метил-1H-пиразол-5-ил)метил)пиридин-2-ил)-5-фторбензил)окси)пиридин-2-амин (90 мг, 52 %) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС (ИЭР): $m/z = 574 [M+H]^+$.

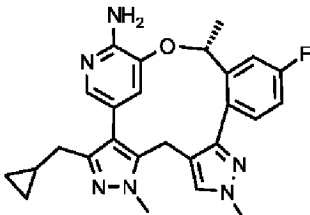
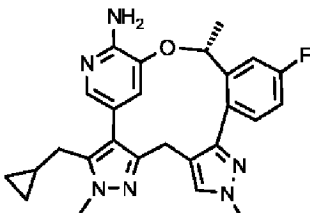
В раствор 5-бром-3-((2-(3-((4-бром-3-этил-1-метил-1H-пиразол-5-ил)метил)пиридин-2-ил)-5-фторбензил)окси)пиридин-2-амин (80 мг, 0,14 ммоль) в MeOH (8 мл) добавляли 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (103 мг, 0,410 ммоль), Pd(OAc)₂ (7,3 мг, 0,033 ммоль), cataCXium A (23 мг, 0,065 ммоль) и водн. CsF (2 М, 0,20 мл, 0,40 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80 °С в течение 5 ч, затем вливали в воду (80 мл) и экстрагировали EtOAc (80 мл х 3). Объединенные органические слои промывали насыщ. NaCl (60 мл х 2), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (50 % EtOAc в ПЭ) с последующей препаративной ВЭЖХ (XBridge C18 OBD 250*19 мм 5 мкм, MeCN в H₂O + 0,1 % МК) с получением целевого продукта (1,9 мг, 3,3 %) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС (ИЭР): $m/z = 416 [M+H]^+$.

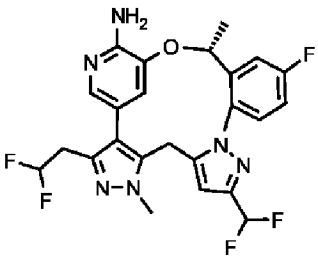
Следующие соединения получали аналогичным образом:

Пример 171		(19R)-3-этил-16-фтор-5,10,19-триметил-20-оксо-4,5,10,11,23-пентаазапентацикло[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
		¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,78 (с, 1H), 7,67 (д, J = 9,9 Гц, 1H), 7,30 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 7,19–7,15 (м, 2H), 6,20 (с, 1H), 5,71 (с, 2H), 5,29–5,17 (м, 1H), 3,95 (с, 3H), 3,87 (с, 3H), 3,85–3,80 (м, 1H), 2,93 (д, J = 16,2 Гц, 1H), 2,49–2,46 (м, 2H), 1,69 (д, J = 6,3 Гц, 3H), 1,07 (т, J = 7,5 Гц, 3H).
		ЖХМС, метод F; <i>t_R</i> : 0,82 мин; m/z : 433 [M+H]

Пример 172		(19R)-3-(2,2-дифторэтил)-16-фтор-5,10,19-триметил-20-оксо-4,5,10,11,23-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 ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,80 (с, 1H), 7,68 (д, J = 10,3 Гц, 1H), 7,34 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 7,21–7,14 (м, 2H), 6,20 (тт, J = 4, 56 Гц, 1H), 6,20 (с, 1H), 5,78 (с, 2H), 5,33–5,19 (м, 1H), 4,00 (с, 3H), 3,87 (м, 4H), 3,14–3,05 (м, 2H), 2,95 (д, J = 16,2 Гц, 1H), 1,70 (д, J = 6,2 Гц, 3H). ЖХМС, метод Н; t_R: 0,91 мин; m/z: 469 [M+H]
Пример 173		(19R)-3-этил-16-фтор-5,10,19-триметил-20-оксо-9-тиа-4,5,11,23-тетраазапентацикло[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]пентакоза-1(24),2(6),3,8(12),10,13,15,17,21(25),22-декаен-22-амин ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,50 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,33 (дд, J = 9,7, 2,7 Гц, 1H), 7,12 (дд, J = 8,4, 5,6 Гц, 1H), 7,01 (тд, J = 8,2, 2,7 Гц, 1H), 6,47 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 5,21–5,13 (м, 1H), 4,83 (с, 2H), 4,00 (с, 3H), 3,92 (д, J = 16,3 Гц, 1H), 3,72 (д, J = 16,3 Гц, 1H), 2,72 (с, 3H), 2,65 (р, J = 7,6 Гц, 2H), 1,79 (д, J = 6,3 Гц, 3H), 1,17 (д, J = 7,6 Гц, 3H). ЖХМС, метод Н; t_R: 0,99 мин; m/z: 491 [M+H+MeCN]
Пример 174		(19R)-3-циклобутил-16-фтор-4,19-диметил-20-оксо-4,5,11,12,23-пентаазапентацикло[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]пентакоза-1(24),2,5,8,10,13,15,17,21(25),22-декаен-22-амин ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,83 (дд, J = 9,8, 3,0 Гц, 1H), 7,68 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,40 (дд, J = 8,8, 5,2 Гц, 1H), 7,26 (тд, J = 8,3, 3,0 Гц, 1H), 7,20 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 6,20 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 6,00 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 5,89 (шир. с,

		2H), 5,24–5,16 (м, 1H), 3,90 (д, J = 15,7 Гц, 1H), 3,77 (с, 3H), 3,77–3,68 (м, 1H), 3,00 (д, J = 15,6 Гц, 1H), 2,33–2,23 (м, 1H), 2,20–2,09 (м, 2H), 2,00–1,84 (м, 2H), 1,71 (д, J = 6,2 Гц, 3H), 1,71–1,59 (м, 1H).
		ЖХМС, метод F; t_R : 0,90 мин; m/z: 445 [M+H]
Пример 175		3-этил-16-фтор-5,10-диметил-20-оксо-9-тия-4,5,11,23-тетраазапентацикло[19.3.1.0 ² , ⁶ .0 ⁸ , ¹² .0 ¹³ , ¹⁸]пентакоза-1(24),2(6),3,8(12),10,13,15,17,21(25),22-декаен-22-амин
		1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,65 (дд, J = 9,8, 2,2 Гц, 1H), 7,34 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 7,31–7,17 (м, 2H), 6,25 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 5,77 (с, 2H), 5,16 (д, J = 13,2 Гц, 1H), 4,83 (д, J = 14,4 Гц, 1H), 4,25 (д, J = 16,3 Гц, 1H), 3,94 (с, 3H), 3,52–3,39 (м, 1H), 2,66 (с, 3H), 2,57–2,42 (м, 2H), 1,09 (т, J = 7,5 Гц, 3H).
		ЖХМС, метод K; t_R : 0,87 мин; m/z: 436 [M+H]
Пример 176		3-этил-16-фтор-5,10-диметил-20-оксо-4,5,10,11,23-пентаазапентацикло[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
		1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,76 (с, 1H), 7,63 (д, J = 9,4 Гц, 1H), 7,32 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 7,24–7,17 (м, 2H), 6,22 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 5,72 (с, 2H), 5,10 (д, J = 13,3 Гц, 1H), 4,96 (д, J = 14,1 Гц, 1H), 3,96 (с, 3H), 3,89–3,80 (м, 4H), 2,97 (д, J = 16,1 Гц, 1H), 2,56–2,52 (м, 2H), 1,09 (т, J = 7,5 Гц, 3H).
		ЖХМС, метод F; t_R : 0,28 мин; m/z: 419 [M+H]
Пример 177		(19R)-3-(циклопропилметил)-16-фтор-4,19-диметил-20-оксо-4,5,11,12,23-пентаазапентацикло[19.3.1.0 ² , ⁶ .0 ⁸ , ¹² .0 ¹³ , ¹⁸]пентакоза-1(24),2,5,8,10,13,15,17,21(25),22-декаен-22-амин
		1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,81 (дд, J = 9,8, 2,9 Гц, 1H),

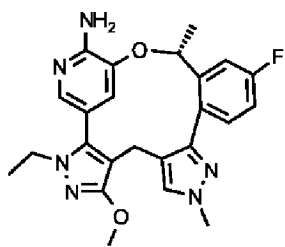
		7,68 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,42 (дд, J = 8,7, 5,2 Гц, 1H), 7,33 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 7,30–7,23 (м, 1H), 6,23 (д, J = 1,0 Гц, 1H), 5,95 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 5,81 (с, 2H), 5,18–5,09 (м, 1H), 3,95 (д, J = 15,9 Гц, 1H), 3,83 (с, 3H), 3,08 (д, J = 15,7 Гц, 1H), 2,62 (д, J = 6,5 Гц, 2H), 1,71 (д, J = 6,2 Гц, 3H), 0,90–0,81 (м, 1H), 0,45–0,32 (м, 2H), 0,16–0,07 (м, 1H), 0,05–0,06 (м, 1H).
		ЖХМС, метод F; t_R : 0,97 мин; m/z: 445 [M+H]
Пример 178		(19R)-3-(циклопропилметил)-16-фтор-5,10,19-триметил-20-оксо-4,5,10,11,23-пентаазапентацикло[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 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,81 (с, 1H), 7,71–7,61 (м, 1H), 7,31 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 7,18 (дд, J = 8,0, 1,6 Гц, 2H), 6,24 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 5,99 (с, 2H), 5,27 (д, J = 4,6 Гц, 1H), 3,96 (с, 3H), 3,87 (с, 3H), 3,84 (д, J = 16,5 Гц, 1H), 2,94 (д, J = 16,1 Гц, 1H), 2,42 (д, J = 6,5 Гц, 2H), 1,70 (д, J = 6,3 Гц, 3H), 0,97–0,79 (м, 1H), 0,43–0,24 (м, 2H), 0,17–0,02 (м, 1H), 0,01–0,10 (м, 1H).
		ЖХМС, метод K; t_R : 0,56 мин; m/z: 459 [M+H]
Пример 179		(19R)-3-(циклопропилметил)-16-фтор-4,10,19-триметил-20-оксо-4,5,10,11,23-пентаазапентацикло[19.3.1.0^{2,6}.0^{8,12}.0^{13,18}]пентакоза-1(24),2(5),5,8,11,13,15,17,21(25),22-декаен-22-амин 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,66 (дд, J = 10,3, 2,1 Гц, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,27 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 7,18–7,10 (м, 2H), 6,23 (с, 1H), 5,70 (с, 2H), 5,31–5,24 (м, 1H), 3,85 (с, 3H), 3,78 (с, 3H), 3,65 (д, J = 14,9 Гц, 1H), 2,85 (д, J = 15,0 Гц, 1H), 2,58–2,52 (м, 2H), 1,69 (д, J = 6,3 Гц, 3H), 0,87–0,75 (м, 1H), 0,43–0,30 (м, 2H), 0,15–0,06 (м, 1H), 0,03–

		0,05 (м, 1H).
		ЖХМС, метод F; t _R : 0,74 мин; m/z: 459 [M+H]
Пример 180		(19R)-3-(2,2-дифторэтил)-10-(дифторметил)-16-фтор-5,19-диметил-20-оксо-4,5,11,12,23-пентаазапентацикло[19.3.1.0 ^{2,6} .0 ^{8,12} .0 ^{13,18}]пентакоза-1(24),2(6),3,8,10,13,15,17,21(25),22-декаен-22-амин
		1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,87 (дд, J = 9,8, 2,9 Гц, 1H), 7,49 (дд, J = 8,8, 5,2 Гц, 1H), 7,41 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 7,35 (тд, J = 8,3, 3,0 Гц, 1H), 7,05 (т, J = 54,5 Гц, 1H), 6,65 (с, 1H), 6,16 (дт, J = 56,3, 4,7 Гц, 1H), 5,93 (с, 3H), 5,12–5,00 (м, 1H), 4,32 (д, J = 17,1 Гц, 1H), 4,02 (с, 3H), 3,21–3,14 (м, 2H), 3,10 (дд, J = 16,5, 4,6 Гц, 1H), 1,71 (д, J = 6,2 Гц, 3H).
		ЖХМС, метод F; t _R : 1,05 мин; m/z: 505 [M+H]

Пример 181 (метод M):

Название: (19R)-3-этил-16-фтор-5-метокси-10,19-диметил-20-оксо-3,4,10,11,23-

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, ДМСО) δ 7,80–7,60 (м, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,41 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,14 (дд, J = 7,7, 1,7 Гц, 2H), 6,27 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 6,11 (с, 2H), 5,37–5,21 (м, 1H), 3,92 (с, 3H), 3,91–3,82 (м, 5H), 3,46 (с, 1H), 2,56 (с, 1H), 1,70 (д, J = 6,2 Гц, 3H), 1,23 (т, J = 7,1 Гц, 3H).

ЖХМС: Метод F; t_R : 0,79 мин; m/z : 449 [M+H]

Смесь (19R)-5-(бензилокси)-3-этил-16-фтор-10,19-диметил-20-окса-3,4,10,11,23-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 (30 мг, 0,060 ммоль) и Pd/C (30 мг, 10 % масс.) в безводном MeOH (2 мл) перемешивали при 25 °С в течение 1,5 ч в условиях баллонного H₂. Реакционную смесь фильтровали через целит, а фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали

посредством препаративной ВЭЖХ (Shim-pack GIST C18 250*20 мм; MeCN в H₂O + 0,1 % МК) с получением (19R)-22-амино-3-этил-16-фтор-10,19-диметил-20-окса-3,4,10,11,23-пентаазапентацикло[19.3.1.0^{2,6}.0^{8,12}.0^{13,18}]пентакоза-1(24),2(6),8,11,13,15,17,21(25),22-нонаен-5-она (9,8 мг, 39 % выход) в виде белого 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-3,4,10,11,23-пентаазапентацикло[19.3.1.0^{2,6}.0^{8,12}.0^{13,18}]пентакоза-1(24),2(6),8,11,13,15,17,21(25),22-нонаен-5-она (64 мг, 0,15 ммоль) и K₂CO₃ (40 мг, 0,29 ммоль) в безводном ДМФ (1,5 мл) каплями добавляли йодметан (0,010 мл, 0,16 ммоль) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при 25 °С в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали, а фильтрат разделяли между EtOAc и водой. Слои разделяли, а водн. фазу экстрагировали ЭА (30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: YMC-Actus Triart C18 250*21 мм; H₂O + 0,1 % МК) с получением целевого продукта (20 мг, 31 % выход) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС (ИЭР) m/z: 449 [M+H]⁺.

Анализ ингибирования

Пример 182

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 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 λ = 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	A
2	B	A	A	A	B
3	A	A	A	A	A
4	A	A	A	A	A
5	A	A	A	A	C
6	A	A	A	A	B
9	A	A	A	A	C
10	A	A	A	A	C
11	B	A	A	A	C
12	A	A	A	A	C
13	A	A	A	A	C
14	A	A	A	A	B
15	A	A	A	A	C
16	A	A	A	A	B
17	B	A	B	A	B
18	A	A	A	A	C

19	A	A	A	A	A
20	A	A	A	A	B
22	A	A	A	A	C
24	A	A	B	A	C
25	B	A	B	A	C
26	A	A	A	A	B
27	A	A	A	A	C
28	A	A	A	A	A
29	A	A	A	A	B
30	A	A	B	A	C
31	A	A	A	A	A
32	A	A	A	A	B
33	A	A	A	A	A
34	A	A	B	A	C
35	A	A	A	A	B
36	A	A	A	A	B
37	A	A	A	A	B
38	B	A	A	A	C
39	B	A	A	A	C
40	B	A	A	A	C
41	A	A	A	A	C
42	A	A	A	A	B
44	B	A	A	A	B
45	A	A	A	A	A
46	A	A	A	н/о	A
47	B	A	A	A	B
48	A	A	A	A	C
49	B	A	B	A	C
50	A	A	A	A	A
52	A	A	A	A	B
53	A	A	A	A	B

54	A	A	A	A	C
55	A	A	A	A	B
58	A	A	A	A	C
59	C	A	B	A	B
60	B	A	B	A	C
61	C	B	C	B	C
62	A	A	B	A	C
63	A	A	A	A	C
64	A	A	A	A	C
65	A	A	A	A	C
67	A	A	A	A	B
68	A	A	A	A	B
69	A	A	A	A	B
70	A	A	A	A	B
71	A	A	A	A	A
72	A	A	A	A	B
73	A	A	A	A	B
74	A	A	A	A	A
75	A	A	A	A	B
76	A	A	A	A	A
77	A	A	A	A	B
78	A	A	A	A	B
79	A	A	A	A	C
80	A	A	A	A	A
81	A	A	A	A	B
82	A	A	A	A	B
83	A	A	A	A	C
84	A	A	A	A	C
85	A	A	A	A	C
86	B	A	A	A	C
87	A	A	A	A	A

88	A	A	A	A	B
89	A	A	A	A	C
90	A	A	A	A	B
91	A	A	A	A	B
92	A	A	A	A	C
93	A	A	A	A	B
94	A	A	A	A	B
98	A	A	A	A	A
99	A	A	A	A	B
100	A	A	A	A	B
102	A	A	A	A	A
103	A	A	A	A	B
104	A	A	A	A	C
105	A	A	A	A	C
106	A	A	A	A	B
107	A	A	A	A	B
108	A	A	A	A	B
109	A	A	A	A	A
110	A	A	A	A	C
111	A	A	A	A	B
112	A	A	A	A	B
114	A	A	A	A	B
116	A	A	A	A	B
117	A	A	B	A	C
118	B	A	C	A	A
119	A	A	B	A	A
120	B	A	B	A	B
121	A	A	A	A	B
122	A	A	A	A	B
123	A	A	A	A	C
124	A	A	A	A	B

126	A	A	A	A	C
128	A	A	A	A	B
130	A	A	A	A	B
132	A	A	A	A	B
133	A	A	B	A	C
134	A	A	A	A	B
135	A	A	A	A	B
137	A	A	A	A	B
138	A	A	A	A	C
139	A	A	A	A	B
140	A	A	A	A	B
141	A	A	A	A	B
143	A	A	A	A	B
144	A	A	A	A	B
145	A	A	A	A	B
146	A	A	A	A	B
147	A	A	A	A	A
148	A	A	B	A	C
149	A	A	A	A	A
150	A	A	A	A	B
151	A	A	A	A	A
152	A	A	A	A	A
153	A	A	A	A	A
154	A	A	A	A	C
155	A	A	A	A	A
156	A	A	A	A	B
157	A	A	A	A	A
158	A	A	A	A	A
159	A	A	н/о	н/о	C
160	A	A	A	A	C
162	A	A	A	A	A

163	A	A	A	A	B
164	B	A	A	A	C
165	B	A	B	A	B
166	B	A	B	A	C
167	B	A	B	A	C
168	A	A	A	A	C
169	A	A	A	A	A
171	A	A	A	A	A
173	A	н/о	н/о	н/о	A
174	A	A	A	A	B
175	A	A	A	A	B
176	A	A	B	A	C
177	A	A	A	A	B
178	A	A	A	A	B
179	A	A	A	A	B
180	A	A	A	A	B
181	A	A	A	A	B

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.

Создание стабильных линий клеток Ba/F3

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 pMSCV-puro (Biovector) и упакованы в ретровирусные частицы. Вирус использовали для инфицирования клеток Ba/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 (IC_{50}) рассчитывали по проценту ингибирования и концентрации ингибитора, используя четырехпараметрическую логистическую регрессию. Эффективность соединения можно интерпретировать по сортировке значений IC_{50} : группа А для высокой эффективности, $0,1 \text{ нМ} \leq IC_{50} < 50 \text{ нМ}$; группа В для средней эффективности, $50 \text{ нМ} \leq IC_{50} \leq 500 \text{ нМ}$; и группа С для низкой эффективности, $IC_{50} > 500 \text{ нМ}$. Соединения более приемлемы, если они демонстрируют меньшие значения IC_{50} против целевых клеток Ba/F3 (ROS1- или ALK-слияние) и большие значения IC_{50} против нецелевых клеток Ba/F3 (TRKA-слияние). Типовые данные приведены в таблице 4 (н/о — не определено).

Таблица 4

Обобщенная информация по активности в клеточном анализе:

Пример	CD74-ROS1- G2032R	CD74- ROS1-дт	EML4-ALK- L1196M-G1202R	TPM3- NTRK1-дт	EML4- ALK-дт
1	A	A	A	B	A
2	A	A	C	B	A
3	A	н/о	A	B	A
4	A	A	B	B	A
5	A	A	A	C	A
6	A	A	B	B	A
7	B	н/о	B	C	н/о
8	A	A	A	B	A
9	A	A	B	C	A
10	A	C	B	C	A
11	A	A	B	C	A
12	A	A	A	C	A
13	A	A	A	C	A
14	A	A	B	C	A
15	A	A	B	C	A
16	A	A	B	B	A
17	A	A	C	B	A
18	A	A	A	C	A
19	A	A	A	B	A
20	A	A	A	B	A
21	A	A	A	B	A
22	A	A	A	C	A
23	A	A	A	B	A
24	A	A	B	C	A
25	A	A	B	C	A
26	A	A	A	B	A
27	A	A	B	C	A

28	A	A	A	B	A
29	A	A	A	C	A
30	A	A	B	C	A
31	A	A	A	B	A
32	A	A	B	B	A
33	A	A	A	B	A
34	A	A	B	C	A
35	A	A	A	B	A
36	A	A	A	B	A
37	A	A	A	C	A
38	A	A	C	C	B
39	B	A	C	C	A
40	A	A	B	C	A
41	A	A	A	B	A
42	A	A	A	B	A
43	A	A	A	B	A
44	A	A	B	C	A
45	A	A	A	B	A
46	A	A	A	B	A
47	A	A	B	B	A
48	A	A	B	C	A
49	A	A	A	C	A
50	A	A	A	B	A
51	C	C	C	C	C
52	A	A	A	B	A
53	A	A	A	B	A
54	A	A	A	C	A
55	A	A	A	B	A
56	C	C	C	C	C
58	A	A	B	C	A
59	B	A	C	B	н/о

61	B	A	C	C	B
62	A	A	B	B	A
63	A	A	B	C	A
64	A	A	B	C	A
65	A	A	B	C	A
67	A	A	B	B	A
68	A	A	B	B	A
69	A	A	A	B	A
70	A	A	B	B	A
71	A	A	A	A	A
72	A	A	A	B	A
73	A	A	A	B	A
74	A	A	A	A	A
75	A	A	A	B	A
76	A	A	A	B	A
77	A	A	A	B	A
78	A	A	A	B	A
79	A	A	A	C	A
80	A	A	A	B	A
81	A	A	A	B	A
82	A	A	A	B	A
83	A	A	A	C	A
84	A	A	B	C	A
85	A	A	B	C	A
86	A	A	C	B	A
87	A	A	A	A	A
88	A	A	A	B	A
89	B	A	B	C	A
90	A	A	A	B	A
91	A	A	A	B	A
92	A	A	B	B	A

93	A	A	B	B	A
94	A	A	A	B	A
95	A	A	A	B	A
96	A	A	B	B	A
97	A	A	A	B	A
98	A	A	A	A	A
99	A	A	A	B	A
100	A	A	A	B	A
101	A	A	B	C	A
102	A	A	A	A	A
103	A	A	A	B	A
104	A	A	B	B	A
105	A	A	B	C	A
106	A	A	A	B	A
107	A	A	B	B	A
108	A	A	A	B	A
109	A	A	A	B	A
110	A	A	A	C	A
111	A	A	B	B	A
112	A	A	B	B	A
113	B	B	C	C	A
114	A	A	A	C	A
115	A	A	B	C	A
116	A	A	A	B	A
117	A	A	B	C	A
118	B	A	B	B	A
119	A	A	B	A	A
120	B	A	C	C	B
121	A	A	A	B	A
122	A	A	A	B	A
123	B	A	C	C	A

124	A	A	A	B	A
125	A	A	A	C	A
126	A	A	A	C	A
127	A	A	A	C	A
128	A	A	A	B	A
129	A	A	B	C	B
130	A	A	A	B	A
131	C	B	C	C	B
132	A	A	B	B	A
133	A	A	A	C	A
134	A	A	A	B	A
135	A	A	A	B	A
136	A	A	B	C	B
137	A	A	A	B	A
138	A	A	A	C	A
139	A	A	A	B	A
140	A	A	A	B	A
141	A	A	A	B	A
142	A	н/о	A	B	н/о
143	A	A	A	B	A
144	A	A	A	B	A
145	A	A	B	B	A
146	A	A	A	B	A
147	A	A	B	B	A
148	н/о	н/о	н/о	C	н/о
149	A	A	B	A	A
150	A	A	B	B	A
151	A	A	A	B	A
152	A	A	A	B	A
153	н/о	н/о	н/о	C	н/о
154	A	A	B	C	A

155	A	A	C	B	A
156	н/о	н/о	A	B	н/о
157	A	A	A	B	A
158	A	A	A	B	A
159	A	A	B	C	A
160	A	A	A	C	A
161	A	A	A	A	A
162	A	A	A	B	A
163	A	A	B	B	A
164	A	н/о	B	C	B
165	A	A	C	B	B
168	A	A	B	C	A
169	A	A	B	B	A
170	A	A	A	B	A
171	A	A	A	B	A
172	A	A	A	B	A
173	A	A	A	A	A
174	A	A	B	B	A
175	A	A	A	B	A
176	A	A	B	C	A
177	A	A	A	B	A
178	A	A	A	B	A
179	A	A	A	B	A
180	A	A	B	C	A
181	A	A	A	B	A

Эффективности предложенных в данном документе ингибиторов сравнивали с коммерчески доступными ингибиторами ALK (исследуемыми в тех же самых анализах), чтобы оценить относительную эффективность среди мутаций ALK. Типовые данные одного соединения формулы (I) и нескольких ингибиторов ALK приведены в таблице 5.

Таблица 5

Клеточная эффективность по сравнению с референтными соединениями:

Клетка со слиянием ALK	Одно соединение формулы (I)	Кризотиниб	Церитиниб	Алектиниб	Бригатииниб	Лорлатиниб
Дикий тип	A	C	B	B	B	A
G1202R	A	D	D	D	C	B
G1202R/L1196M	A	D	D	D	D	D
G1202R/G1269A	A	D	C	D	C	D
G1202R/L1198F	A	C	D	D	C	D

A: ≤ 10 нМ

B: > 10 нМ и ≤ 100 нМ

C: > 100 нМ и ≤ 500 нМ

D: > 500 нМ и < 4000 нМ

Пролиферация Ba/F3 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 Ba/F3 (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 Ba/F3 (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, IC_{50} TPM3-NTRK1-дт/ IC_{50} CD74-ROS1-дт). селективность соединения можно интерпретировать по группировке значений соотношения: группа A для очень высокой селективности, соотношение > 30 -кратного; группа B для высокой селективности, соотношение > 10 -кратного; группа C 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	A	A
2	B	A	D	B
3	A	н/о	B	A
4	B	A	D	C
5	A	A	A	A
6	A	A	C	A
7	A	н/о	A	н/о
8	A	A	B	A
9	B	A	C	A
10	A	D	C	A
11	A	A	C	A
12	A	A	A	A
13	A	A	A	A
14	B	A	C	A
15	A	A	B	A
16	B	A	C	B
17	B	A	D	B
18	A	A	A	A
19	A	A	C	A
20	A	A	B	A
21	A	A	B	A
22	A	A	A	A
23	A	A	C	A
24	A	A	C	A

25	A	A	B	A
26	A	A	B	A
27	A	A	A	A
28	A	A	C	A
29	A	A	A	A
30	A	A	C	A
31	A	A	C	A
32	A	A	C	B
33	A	A	B	A
34	A	A	B	A
35	A	A	C	A
36	A	A	C	A
37	A	A	A	A
38	A	A	C	B
39	A	A	C	A
40	A	A	A	A
41	A	A	B	A
42	A	A	B	A
43	A	A	C	B
44	A	A	C	A
45	A	A	B	A
46	A	A	C	A
47	A	A	C	B
48	A	A	B	A
49	A	A	B	A
50	A	A	B	A
51	C	C	C	D
52	A	A	C	B
53	A	A	A	A
54	A	A	B	A
55	A	A	C	A

56	D	D	D	D
58	A	A	B	A
59	C	A	D	H/o
61	A	A	B	A
62	B	A	C	A
63	A	A	B	A
64	A	A	B	A
65	A	A	B	A
67	A	A	C	A
68	B	A	C	B
69	A	A	B	A
70	A	A	C	A
71	A	B	C	B
72	A	A	C	A
73	A	A	B	A
74	A	A	B	A
75	A	A	C	A
76	A	A	B	A
77	A	A	C	A
78	A	A	B	A
79	A	A	A	A
80	A	A	B	A
81	A	A	B	A
82	A	A	B	A
83	A	A	A	A
84	A	A	C	A
85	A	A	C	A
86	B	A	D	C
87	A	A	C	A
88	B	A	C	A
89	A	A	B	A

90	A	A	C	A
91	A	A	A	A
92	A	A	C	C
93	A	A	C	B
94	A	A	A	A
95	A	A	C	A
96	A	A	C	A
97	A	A	B	A
98	A	A	C	B
99	A	A	C	B
100	A	A	A	A
101	A	A	A	A
102	A	A	C	B
103	A	A	B	A
104	A	A	C	A
105	A	A	B	A
106	A	A	B	A
107	A	A	C	C
108	A	A	B	A
109	A	A	A	A
110	A	A	A	A
111	B	A	C	A
112	C	A	D	A
113	A	A	C	A
114	A	A	A	A
115	A	A	B	A
116	A	A	A	A
117	A	A	B	A
118	D	A	D	A
119	D	A	D	A
120	C	A	D	C

121	A	A	A	A
122	A	A	C	B
123	C	A	C	A
124	A	A	A	A
125	A	A	A	A
126	A	A	A	A
127	A	A	A	A
128	A	A	C	B
129	A	A	A	A
130	A	A	B	A
131	B	A	C	B
132	A	A	C	A
133	A	A	A	A
134	A	A	A	A
135	A	A	A	A
136	A	A	A	A
137	A	A	A	A
138	A	A	A	A
139	A	A	C	A
140	A	A	A	A
141	A	A	A	A
142	A	н/о	B	н/о
143	A	A	B	A
144	A	A	B	A
145	A	A	C	A
146	A	A	B	A
147	A	A	C	A
148	н/о	н/о	н/о	н/о
149	B	A	D	B
150	A	A	C	B
151	A	A	C	A

152	A	A	C	A
153	н/о	н/о	н/о	н/о
154	A	A	B	A
155	C	A	D	A
156	н/о	н/о	C	н/о
157	A	A	C	A
158	A	A	C	A
159	A	A	B	A
160	A	A	A	A
161	C	C	D	C
162	B	A	C	A
163	A	A	C	A
164	A	н/о	C	B
165	C	B	D	C
168	A	A	B	A
169	C	A	D	A
170	A	A	B	A
171	A	A	B	A
172	A	A	A	A
173	A	A	B	A
174	B	A	C	A
175	A	A	B	A
176	A	A	B	A
177	A	A	B	A
178	A	A	A	A
179	A	A	A	A
180	A	A	C	A
181	A	A	C	A

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

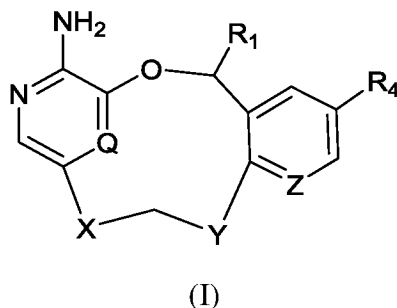
публикация или патент были явно и отдельно указаны как включенные посредством ссылки. В случае противоречия настоящая заявка, включая любые определения в данном документе, будет иметь преимущество.

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:



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 углерод, кислород или серу;

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

в каждом случае R₂ независимо выбран из группы, состоящей из H, CN, галогена, C₁₋₄ алкокси, C₁₋₄ алкила, галоген-C₁₋₄ алкила, C₃₋₄ циклоалкилметила, C₃₋₆ циклоалкила и C₃₋₆ гетероцикла;

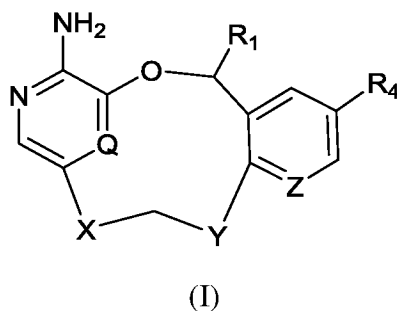
в каждом случае R₃ независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена, CN, C₁₋₄ алкокси, галоген-C₁₋₄ алкила и C₁₋₄ алкила; и

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:



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, серы и кислорода; причем 5-членный гетероарилен замещен 0, 1 или 2 R₂;

Y представляет собой гетероарилен, выбранный из группы, состоящей из 2*,3-замещенного фуранилена, 2,3*-замещенного фуранилена, 3*,4-замещенного фуранилена, 1*,2-замещенного имидазолилена, 1*,5-замещенного имидазолилена, 1,5*-замещенного имидазолилена, 4,5*-замещенного 1,2,3-оксадиазолилена, 3,4*-замещенного 1,2-оксазолилена, 4*,5-замещенного 1,2-оксазолилена, 4,5*-замещенного 1,2-оксазолилена, 4,5*-замещенного 1,3-оксазолилена, 1*,2-замещенного фенилена, 1,5*-замещенного пиразолилена, 4*,5-замещенного пиразолилена, 3,4*-замещенного пиридазинилена, 4*,5-замещенного пиридазинилена, 2,3*-замещенного пиридинилена, 3*,4-замещенного пиридинилена, 3,4*-замещенного пиридинилена, 4,5*-замещенного пиримидинилена, 1*,2-замещенного пирролилена, 1,2*-замещенного пирролилена, 2,3*-замещенного пирролилена, 3*,4-замещенного пирролилена, 4,5*-замещенного 1,2,3-тиадиазолилена, 3,4*-замещенного 1,2-тиазолилена, 4*,5-замещенного 1,2-тиазолилена, 4,5*-замещенного 1,2-тиазолилена, 4,5*-замещенного 1,3-тиазолилена, 2*,3-замещенного тиофенилена, 2,3*-замещенного тиофенилена, 3*,4-замещенного тиофенилена, 4,5*-замещенного 1,2,3-триазинилена, 1,5*-замещенного 1,2,3-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 углерод, кислород или серу;

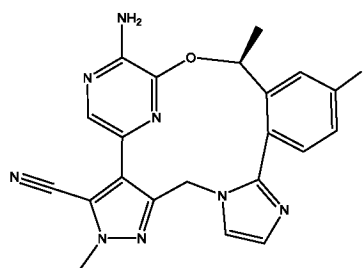
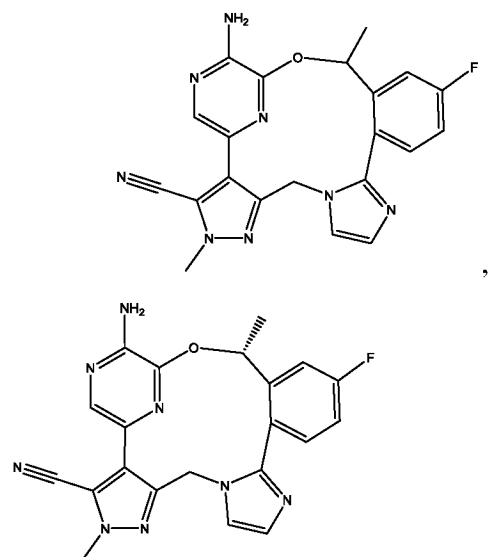
R₁ выбран из группы, состоящей из H, метила и гидроксиметила;

в каждом случае R_2 независимо выбран из группы, состоящей из H, CN, галогена, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} алкила, галоген- C_{1-4} алкила, C_{3-4} циклоалкилметила, C_{3-6} циклоалкила и C_{3-6} гетероциклила;

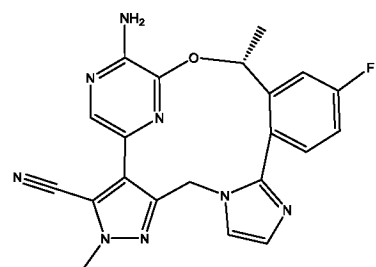
в каждом случае R_3 независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена, CN, C_{1-4} алкокси, галоген- C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкила; и

каждый из R_4 и R_5 независимо представляет собой H или F;

при условии, что соединение не представляет собой:



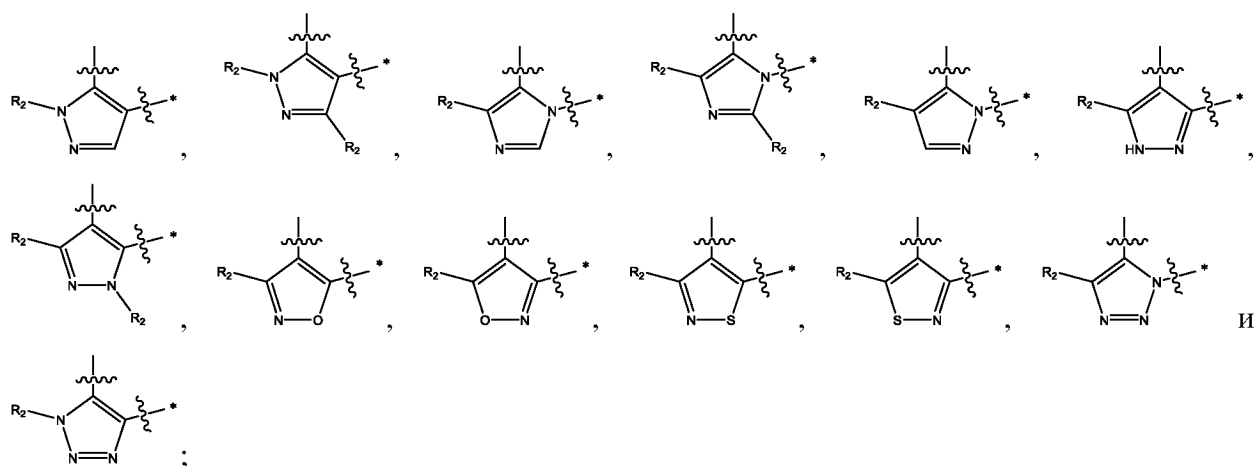
или



3. Соединение по п. 1 или п. 2, где X представляет собой 5-членный гетероарилен, выбранный из группы, состоящей из пиразолилена, изоксалилена, изотиазолилена, имидазолилена 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:

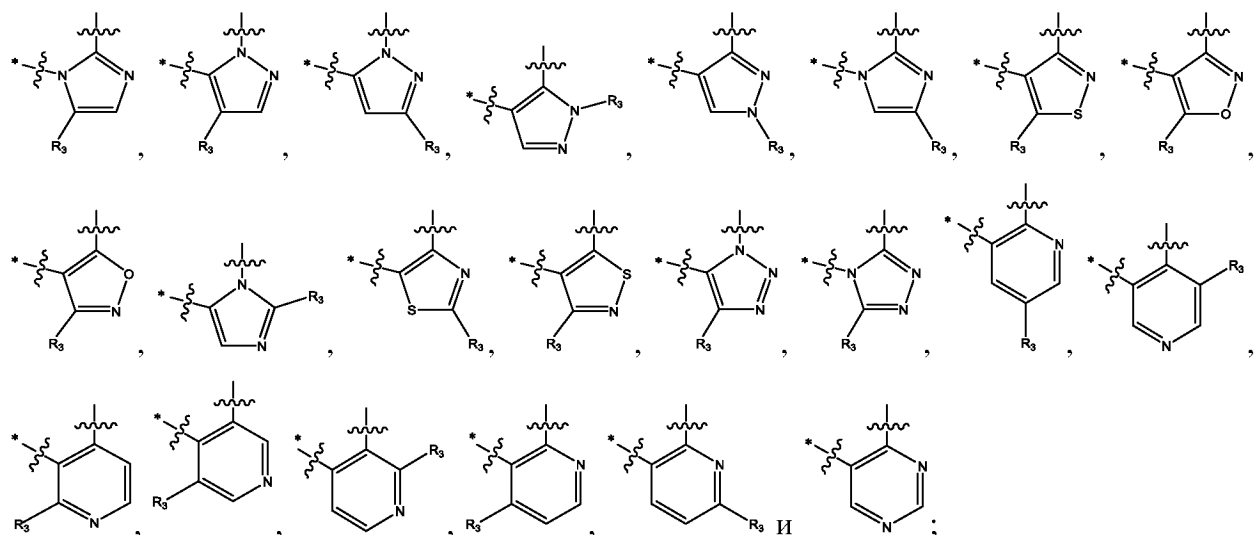


* указывает точку присоединения X к метиленовой группе, связанной с X и Y; и

R_2 независимо выбран из группы, состоящей из H, CN, галогена, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} алкила, галоген- C_{1-4} алкила, C_{3-4} циклоалкилметила, C_{3-6} циклоалкила и C_{3-6} гетероцикла.

6. Соединение по любому из пп. 1–5, где Y представляет собой гетероарил, выбранный из группы, состоящей из 4*,5-замещенного пиразолилена, 1,5*-замещенного пиразолилена, 3,4*-замещенного пиразолилена, 1*,2-замещенного имидазолилена, 5*,1-замещенного имидазолилена, 4,5*-замещенного 1,3-тиазолилена, 3,4*-замещенного 1,2-оксазолилена, 4*,5-замещенного 1,2-оксазолилена, 3,4*-замещенного 1,2-тиазолилена, 4*,5-замещенного 1,2-тиазолилена, 2,3*-замещенного пиридилилена, 3*,4-замещенного пиридилилена, 4*,3-замещенного пиридилилена, 4,5*-замещенного пиримидинилена, 1,5*-замещенного 1,2,3-триазолилена и 3,4*-замещенного 1,2,4-триазолилена.

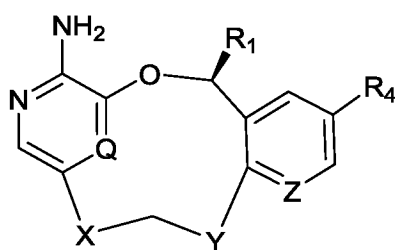
7. Соединение по любому из пп. 1–5, где Y представляет собой гетероарил, выбранный из группы, состоящей из:



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

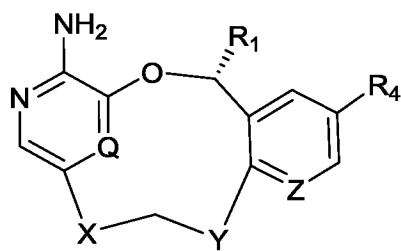
R₃ выбран из группы, состоящей из H, галогена, CN, C₁₋₄ алкокси, галоген-C₁₋₄ алкила и C₁₋₄ алкила.

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 CR₅.
11. Соединение по любому из пп. 1–10, где R₅ представляет собой H.
12. Соединение по любому из пп. 1–10, где R₅ 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 R₄ представляет собой H.
15. Соединение по любому из пп. 1–13, где R₄ 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):



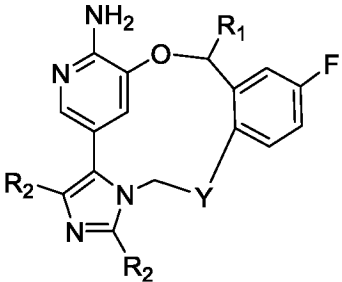
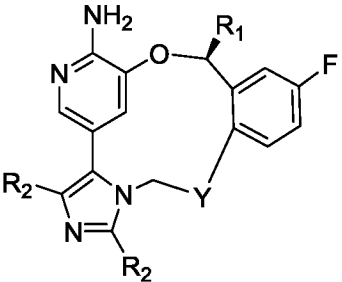
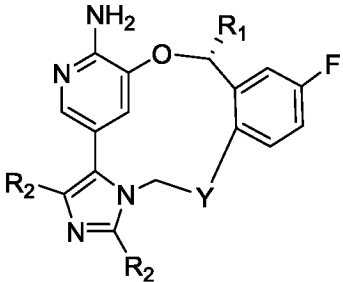
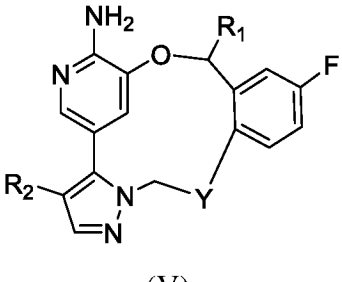
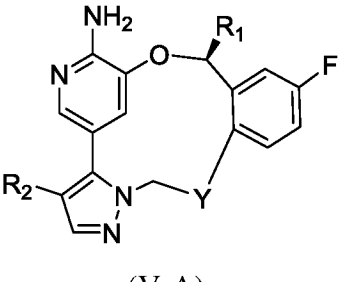
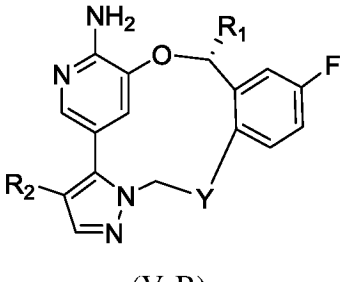
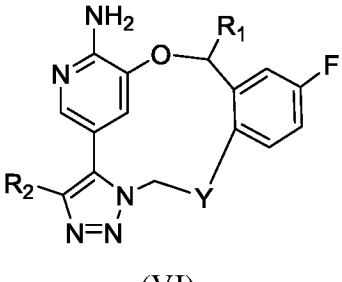
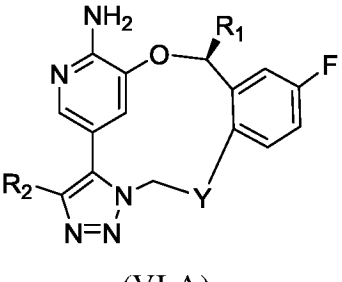
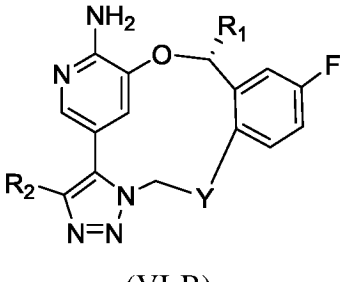
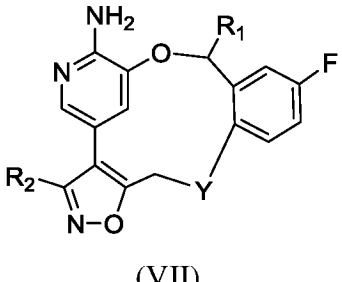
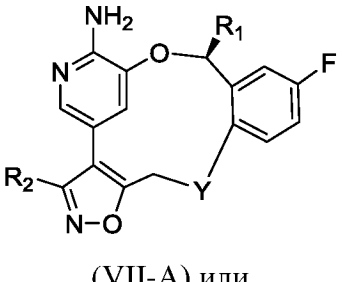
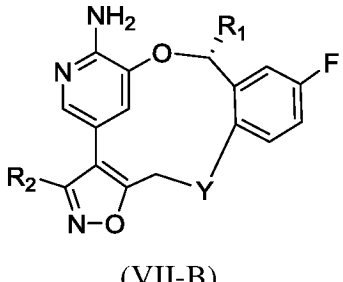
(I-B).

18. Соединение по любому из пп. 1–17, где каждый R_2 независимо выбран из группы, состоящей из H, хлора, фтора, CN, метила, этила, изопропила, хлора, метокси, трифторметила, 2-фторэтила, дифторметила, 2,2-дифторэтила, 2,2,2-трифторэтила, циклопропилметила, циклопропила, циклобутила и оксетанила.

19. Соединение по любому из пп. 1–18, где каждый R_3 выбран из группы, состоящей из H, фтора, хлора, брома, CN, метокси, дифторметила, трифторметила, метила и этила.

20. Соединение по п. 1 или п. 2, которое представляет собой соединение следующей формулы:

(II),	(II-A),	(II-B),
(III),	(III-A),	(III-B),

 (IV),	 (IV-A)	 (IV-B),
 (V),	 (V-A),	 (V-B),
 (VI),	 (VI-A),	 (VI-B),
 (VII),	 (VII-A) или	 (VII-B),

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 этилендиамина, солей N-метилглюкамина, солей гидрабина, 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.

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 диметилформамида.

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; а 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; а 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 шпицвидную меланому.
37. Способ по п. 26 или п. 27, отличающийся тем, что соединение или соль 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. 53, 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 A, B или C 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 A, B или C 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 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 TKI 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 TKI.
70. Способ по п. 69, отличающийся тем, что TKI представляет собой кризотиниб, церитиниб, алектиниб, бригаиниб, лорлатиниб, энтректиниб, репотректиниб, кабозантиниб, форетиниб, талетректиниб, мерестиниб, мазитиниб или энсартиниб.