

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202391063** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки
2023.08.31

(22) Дата подачи заявки
2021.11.12

(51) Int. Cl. *A61K 31/437* (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61K 31/47 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A61P 31/14 (2006.01)
A61P 31/16 (2006.01)
A61P 31/20 (2006.01)
A61P 31/22 (2006.01)

(54) **ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРАЗОЛА В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ ЧЕЛОВЕЧЕСКОЙ ДИГИДРООРОТАТДЕГИДРОГЕНАЗЫ (hDHODH) ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В КАЧЕСТВЕ ПРОТИВОВИРУСНЫХ СРЕДСТВ**

(31) **102020000027251**

(32) **2020.11.13**

(33) **IT**

(86) **PCT/EP2021/081467**

(87) **WO 2022/101382 2022.05.19**

(71) Заявитель:
**ДРАГ ДИСКАВЕРИ ЭНД КЛИНИК
С.Р.Л. (IT)**

(72) Изобретатель:

**Боски Донателла, Джорджис Марта,
Лолли Марко Лучо, Мартинелли
Джованни, Сальо Джузеппе (IT)**

(74) Представитель:

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

(57) Изобретение относится к ингибиторам hDHODH для применения в качестве противовирусных средств. Ингибиторы hDHODH для применения согласно изобретению эффективны в качестве ингибиторов репликации широкого спектра как ДНК-, так и РНК-вирусов, включая, среди прочего, вирус простого герпеса 1 (HSV-1), вирус простого герпеса 2 (HSV-2), вирус гриппа А, вирус гриппа В, респираторно-синцитиальный вирус (RSV), коронавирус 1 тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV-1), коронавирус 2 тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV-2) и коронавирус ближневосточного респираторного синдрома (MERS-CoV).

A1

202391063

202391063

A1

PCT/EP2021/081467

МПК: *A61K 31/437* (2006.01) *A61P 31/14* (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01) *A61P 31/16* (2006.01)
A61K 31/47 (2006.01) *A61P 31/20* (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01) *A61P 31/22* (2006.01)

**ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРАЗОЛА В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ ЧЕЛОВЕЧЕСКОЙ
ДИГИДРООРОТАТДЕГИДРОГЕНАЗЫ (hDHODH) ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В
КАЧЕСТВЕ ПРОТИВОВИРУСНЫХ СРЕДСТВ**

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Настоящее изобретение относится к ингибиторам человеческой дигидрооротатдегидрогеназы (hDHODH) для применения в качестве противовирусных средств. Ингибиторы hDHODH для применения согласно изобретению эффективны в качестве противовирусных средств, вызывая в клетке-хозяине пиримидиновое голодание вследствие ингибирования hDHODH. Ингибиторы hDHODH для применения согласно изобретению эффективны против широкого спектра как РНК-, так и ДНК-вирусов, включая, среди прочего, коронавирус 2 тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV-2) и другие важные вирусные патогены человека.

ПРЕДШЕСТВУЮЩИЙ УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Социальные и экономические долгосрочные последствия пандемии COVID-19 непредсказуемы, однако стратегические решения, принимаемые в настоящее время и в ближайшие месяцы, будут одними из самых важных за многие поколения. После многих вспышек новых и вновь возникающих РНК-содержащих вирусов, таких как тяжелый острый респираторный синдром (SARS), вирус гриппа, ближневосточный респираторный синдром (MERS), вирус Эбола и вирус Зика, стратегические действия, рекомендованные для лучшей подготовки к вспышкам других вирусных заболеваний, такие как инвестиции в противовирусные агенты широкого спектра действия (BSAA), остаются недостаточными, и это привело к нынешнему кризисному сценарию. Среди BSAA, которые преимущественно могут быть быстро адаптированы от одного пандемического события к другому, противовирусные средства, нацеленные на хозяина (Host-Targeting Antivirals, HTA), вмешиваются в клеточные биохимические пути, обычно используемые различными вирусами для репликации, тем самым преодолевая вирусную специфичность и потенциальный вирусный мутагенез.

Человеческая дигидрооротатдегидрогеназа (hDHODH, EC 1.3.99.11), присутствующая во внутренней митохондриальной мембране, представляет собой флаavin-зависимый фермент, участвующий в биосинтезе пиримидина *de novo*. Она

катализирует лимитирующую стадию биосинтеза пиримидина *de novo*, на которой происходит превращение дигидрооротата (DHO) в оротат (ORO). hDHODH уже подтверждена в качестве терапевтической мишени для лечения аутоиммунных заболеваний, таких как ревматоидный артрит и рассеянный склероз. Кроме того, hDHODH также недавно была идентифицирована в качестве релевантной мишени при лечении рака молочной железы с тройным негативным фенотипом¹, PTEN-мутантных опухолей², KRAS-опосредованных опухолей³, острого миелогенного лейкоза (AML) и вирусной инфекции.⁴ Связь с AML открыла путь к совершенно новым перспективам в лечении этого заболевания, а также в области hDHODH. Предположительно, все эти разнообразные злокачественные новообразования сходятся на подобном пути метаболического перепрограммирования, что приводит к их зависимости от синтеза пиримидина и чувствительности к ингибированию DHODH.

Авторы настоящего изобретения идентифицировали и охарактеризовали новый класс ингибиторов hDHODH⁵, включая среди прочего соединение **1** (называемое соединением **4** в ссылке⁶), которое имеет особенно повышенную эффективность в отношении фермента hDHODH (hDHODH IC₅₀ 1,2 нМ) и улучшенные лекарствовподобные свойства.

КРАТКОЕ ИЗЛОЖЕНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Авторы изобретения неожиданно обнаружили, что соединение **1** и его производные, показанные ниже в формулах (I)-(V), также являются сильнодействующими противовирусными агентами широкого спектра действия, в том числе против SARS-CoV-2. Исследование, проведенное авторами настоящего изобретения, было посвящено изучению применения соединения **1** и его производных в качестве противовирусного агента широкого спектра действия (BSAA), а также выяснению взаимосвязи между активностью и структурой (Structure Activity Relationship, SAR) для данного класса ингибиторов hDHODH. Как будет подробно показано ниже, протестированные ингибиторы hDHODH для применения в соответствии с настоящим изобретением преимущественно показали высокую активность *in vitro*. В частности, соединение **1** превосходит бреквинар в отношении противовирусной активности и профиля безопасности, поскольку оно способно блокировать репликацию вируса в концентрациях, которые на 1 логарифмическую единицу ниже, чем концентрации, полученные с бреквинаром. Учитывая его способность ингибировать репликацию SARS-CoV-2 с EC₅₀ 74 нМ и невероятно эффективным селективным

индексом (SI) (>7900 , $CC_{50} >500$ мкМ), соединение **1** имеет один из наиболее эффективных и безопасных профилей *in vitro*, полученных на сегодняшний день, против репликации SARS-CoV-2 в клетках Е6. Соединение **1** также исследовали в качестве BSAA против других вирусов, и оно показало аналогичную эффективность.

Чтобы открыть путь к будущим доклиническим и клиническим применениям, авторы изобретения также провели некоторые исследования в отношении рК, периода полувыведения после перорального и внутривенного введения, токсичности и метаболизма *in vivo*, а также активности *in vitro* против некоторых выбранных патогенных вирусов у соединений для применения согласно изобретению. Такие исследования проиллюстрированы ниже. Соединения были протестированы против следующих вирусов: вирусов простого герпеса 1 и 2, вируса гриппа и некоторых патогенных вирусов дыхательных путей, таких как респираторно-синцитиальный вирус (RSV), являющийся одной из основных причин госпитализации и смертности младенцев, а также коронавируса 2 тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV-2), принадлежащего к тому же семейству вирусов, которые вызывают тяжелый острый респираторный синдром (SARS) и ближневосточный респираторный синдром (MERS).

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

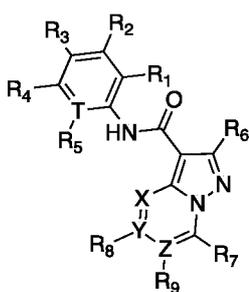
Настоящее изобретение относится к классу ингибиторов *h*DHODH на основе необычного биоизоостера карбоксильной группы, 2-гидроксипиразоло[1,5-а]пиридина, для применения в качестве противовирусных средств, а именно в качестве ингибиторов репликации вируса.

2-Гидроксипиразоло[1,5-а]пиридин представляет собой систему, до сих пор относительно не изученную в литературе. В настоящем описании сообщается о его использовании в подходе «скачкообразного скаффолда» (scaffold-hopping use) в качестве биоизоостера карбоксильной функциональной группы (часто присутствующей в структурах ингибитора DHODH) при получении двух серий производных. В первой серии, помимо исследования этой группировки как таковой (соединения **2-5**, Фиг. 1А), авторы изобретения также исследовали влияние введения хлора и метильной группы в пиридиновое кольцо для улучшения его липофильного взаимодействия с субсайтом 4 *h*DHODH (соединения **2, 3 и 4**, Фиг. 1) или замены пиридина на тетрагидрогенированную пиридиновую (пиперидиновую) группировку, как в соединении **5**. Второе кольцо бифенильного каркаса также было предметом исследования путем включения либо

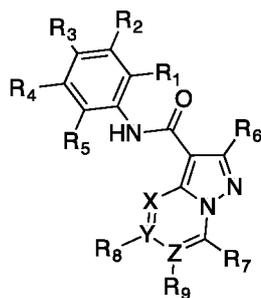
полярных (соединения **6, 8, 9, 14**), либо липофильных (соединения **7, 10-13, 15-17**) группировок.

Во второй серии (соединения **18, 23, 24, 26-37**, Фиг. 2А и 2В) авторы изобретения заменили бифенильный заместитель на более гибкий дифениловый эфир, чтобы улучшить его фармакокинетические свойства и получить соединения, более подобные лекарству. Теоретический дизайн, синтез, SAR, биологические анализы, физико-химическая характеристика и предварительные профили абсорбции, распределения, метаболизма и выведения (ADME-профили) соединений представлены и полностью обсуждены ниже.

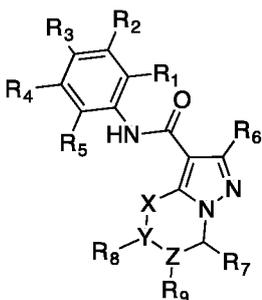
Соответственно, первый аспект настоящего изобретения представляет собой ингибитор *h*DHODH на основе 2-гидроксипиразоло[1,5-а]пиридинового каркаса формулы (I), (II), (III), (IV) или (V), показанных ниже, для применения в ингибировании репликации вируса или для применения в качестве противовирусного агента.



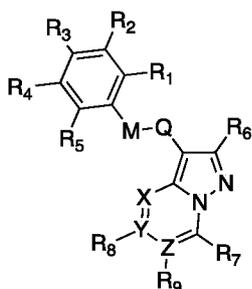
формула (I)



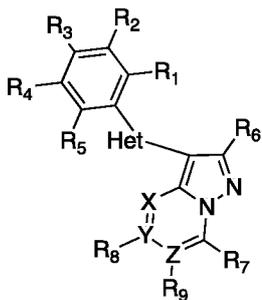
формула (II)



формула (III)



формула (IV)



формула (V)

В формулах с (I) по (V) выше:

R₁, R₂, R₄ и R₅ независимо выбраны из атома водорода, атома галогена, группы алкил, группы алкилокси, группы циклоалкилокси, группы алкилтио, группы галогеналкил, группы галогеналкилокси, группы нитро, группы циано и группы алкиламино;

R₃ выбран из возможно замещенной группы фенил, группы гетероарил, группы пиридинил, группы пиперидинил, группы фенокси, группы пиридинокси, группы пиперидинилокси, группы фенилтио, группы азинил, группы фенилсульфонил, группы фенилсульфинил, группы фенилсульфониламино, группы алкил, группы алкилокси, группы алкилтио, группы галогеналкил и группы галогеналкилокси;

R₇, R₈ и R₉ независимо выбраны из атома водорода, атома галогена, группы нитро, группы циано, группы галогеналкил, группы тиоалкил, группы аминокалкил, группы алкил и группы гидроксикалкил;

R₆ выбран из группы алкилокси, атома галогена, группы ацилокси, группы монофосфат, группы гидроксил, группы тиол, группы амино или их соли;

X, Y и Z независимо выбраны из атома углерода, атома азота, атома кислорода и атома серы, при условии что, когда один из X, Y или Z представляет собой азот, кислород или серу, остальные два из этих положений представляют атомы углерода;

в формуле (I), T представляет собой атом углерода или гетероатом, такой как атом азота, при условии что, когда T представляет собой атом азота, тогда R₅ в формуле (I) отсутствует;

в формуле (IV), M выбран из sp²-атома углерода, sp³-атома азота, sp²-атома азота, группы карбонил и группы сульфонил;

в формуле (IV), Q выбран из sp²-атома углерода, группы карбонил, группы тиокарбонил, группы сульфонил, полигалогенат-C₂-алкилцепи, группы карбониламино, группы аминокарбонил, sp²-атома азота и sp³-атома азота;

при условиях что, когда M представляет собой sp²-атом углерода, тогда Q представляет собой sp²-атом углерода; когда M представляет собой sp³-атом азота, тогда Q выбран из группы карбонил, группы тиокарбонил, группы сульфонил, полигалогенат-C₂-алкилцепи, группы карбониламино, группы аминокарбонил; когда M представляет собой sp²-атом азота, тогда Q представляет собой sp²-атом азота; когда M представляет собой группу карбонил или группу сульфонил, тогда Q представляет собой sp³-атом азота;

в формуле (V), Het выбран из азолов, таких как имидазол, пиразол, оксазол, тиазол, триазол, оксадиазол, тиadiaзол, тетразол.

Согласно предпочтительному воплощению, по меньшей мере один из R₁, R₂, R₄ и R₅ представляет собой или содержит атом галогена. Предпочтительный атом галогена представляет собой атом фтора (F). В особенно предпочтительном воплощении все из R₁, R₂, R₄ и R₅ представляют собой фтор (F).

Предпочтительные алкилы в определении R₁, R₂, R₄, R₅ представляют собой C₁-C₄алкилы, более предпочтительно C₁-C₄алкилы. Алкилы являются линейными или разветвленными.

Особенно предпочтительные значения для R₁, R₂, R₄ и/или R₅ представляют собой H (водород), F (фтор), Cl (хлор), -CH₃, -CH(CH₃)₂, -O-CH(CH₃)₂, -O-циклобутил, -O-CH(CH₃)(CH₂CH₃), -O-CH(CH₂CH₃)₂, -O-CH(CH₃)(CH₂CH₂CH₃).

Предпочтительные алкилы в определениях R₃ представляют собой C₁-C₁₂алкилы. Алкилы являются линейными или разветвленными.

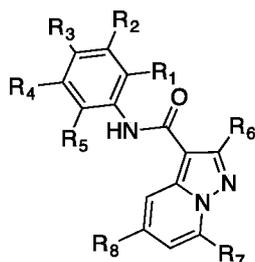
Особенно предпочтительные значения для R₃ представляют собой возможно замещенные радикалы фенил, фенокси, тиофенол, морфолин, тиофен, пиридин и индол. Подходящие заместители представляют собой, например, атомы галогена (например F или Cl), группы алкил или алкокси (такие как метил, метокси, этил, этокси, пропил, пропокси); группы галогеналкил или галогеналкокси (такие как трифторалкил, трифторалкокси, дифторалкил, дифторалкокси, фторалкил, фторалкокси, в которых алкил предпочтительно представляет собой метил, этил, пропил или бутил); -OH; оксикетоны и оксиспирты (такие как оксипропанон, оксипропанол).

Предпочтительные алкилы в определениях R₇, R₈ и R₉ представляют собой C₁-C₄алкилы, более предпочтительно C₁-C₄алкилы. Алкилы являются линейными или разветвленными.

В определении R₆, когда R₆ представляет собой OH или монофосфат, предпочтительными солями являются соли Na⁺, K⁺, Ca или Cs²⁺.

Во всех вышеупомянутых воплощениях предпочтительная группа C₁-C₄алкил в качестве R₇ и R₈ представляет собой группу метил, в то время как оба X, Y и Z являются sp²-атомами углерода.

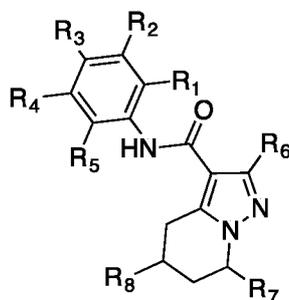
Формула (Ia) ниже иллюстрирует предпочтительное воплощение формулы (I), в которой все из X, Y и Z являются sp²-атомами C, и R₉ представляет собой протон:



формула (Ia).

Предпочтительные соединения, подпадающие под объем формул (I) и (Ia), представляют собой соединения **1-4**, **6-18**, **23-24**, **26-37**, **40-43**, проиллюстрированные на Фиг. 1 и 2.

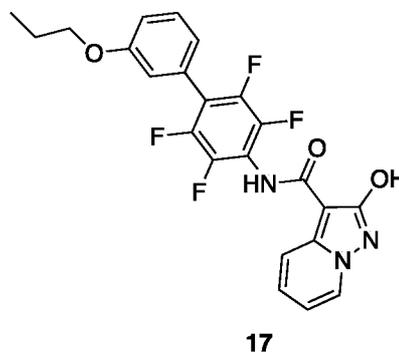
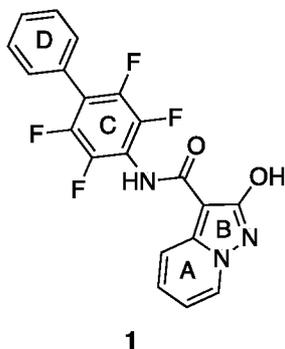
Формула (IIa) ниже иллюстрирует предпочтительное воплощение формулы (II), в которой все из X, Y и Z являются sp^3 -атомами C, и R₉ представляет собой протон:



формула (IIa)

Предпочтительные соединения, подпадающие под формулы (I)-(V), представляют собой соединения **1-43**, проиллюстрированные на Фиг. 1A, 1B и Фиг. 2A, 2B и 2C.

Особенно предпочтительные ингибиторы для применения согласно настоящему изобретению представляют собой соединения **1** и **17**, имеющие структурные формулы, показанные ниже:



Особенно предпочтительные соединения **1** (также обозначаемое как “**MEDS433**”) и **17** показывают уровни эффективности в отношении *h*DHODH подобно бреквинару *in*

in vitro и являются превосходящими по противовирусной активности и селективности блокирования репликации вируса в концентрациях, которые на 1 логарифмическую единицу ниже, чем в экспериментах с бреквинаром.

Второй аспект настоящего изобретения представляет собой противовирусную фармацевтическую композицию, содержащую ингибитор *h*DHODH на основе 2-гидроксипиразоло[1,5-а]пиридинового каркаса формул (I)-(V), как определено выше, в качестве противовирусного агента и фармацевтически приемлемый носитель, эксципиент и/или разбавитель.

Третий аспект настоящего изобретения представляет собой ингибитор *h*DHODH на основе 2-гидроксипиразоло[1,5-а]пиридинового каркаса общих формул (I)-(V), как определено выше, для применения в терапевтическом лечении вирусной инфекции у субъекта, где вирус предпочтительно является патогенным.

Во всех вышеупомянутых аспектах настоящего изобретения вирус представляет собой ДНК-вирус или РНК-вирус. Предпочтительно, вирус выбран из группы, состоящей из *Herpesviridae*, *Orthomyxoviridae*, *Paramyxoviridae* и *Coronaviridae*. Более предпочтительно, вирус выбран из группы, состоящей из вируса простого герпеса 1 (HSV-1), вируса простого герпеса 2 (HSV-2), вируса гриппа А, вируса гриппа В, респираторно-синцитиального вируса (RSV), коронавируса 1 тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV-1), коронавируса 2 тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV-2) и коронавируса ближневосточного респираторного синдрома (MERS-CoV).

Следующая экспериментальная часть представлена только в качестве иллюстрации и не предназначена для ограничения объема изобретения, определенного прилагаемой формулой изобретения.

В экспериментальной части ссылка сделана на следующие графические материалы:

Фиг. 1А, 1В и Фиг. 2А, 2В, 2С, иллюстрирующие структуры соединений **1-43**, которые являются предпочтительными соединениями для применения согласно настоящему изобретению.

Фиг. 3 включает две диаграммы, иллюстрирующие что противовирусная активность соединения **1** против RSV высвобождается посредством уридина и оротовой кислоты.

Фиг. 4 представляет собой график, иллюстрирующий что соединение **1** ингибирует репликацию SARS-CoV-2 в клетках Vero E6.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Схемы синтеза:

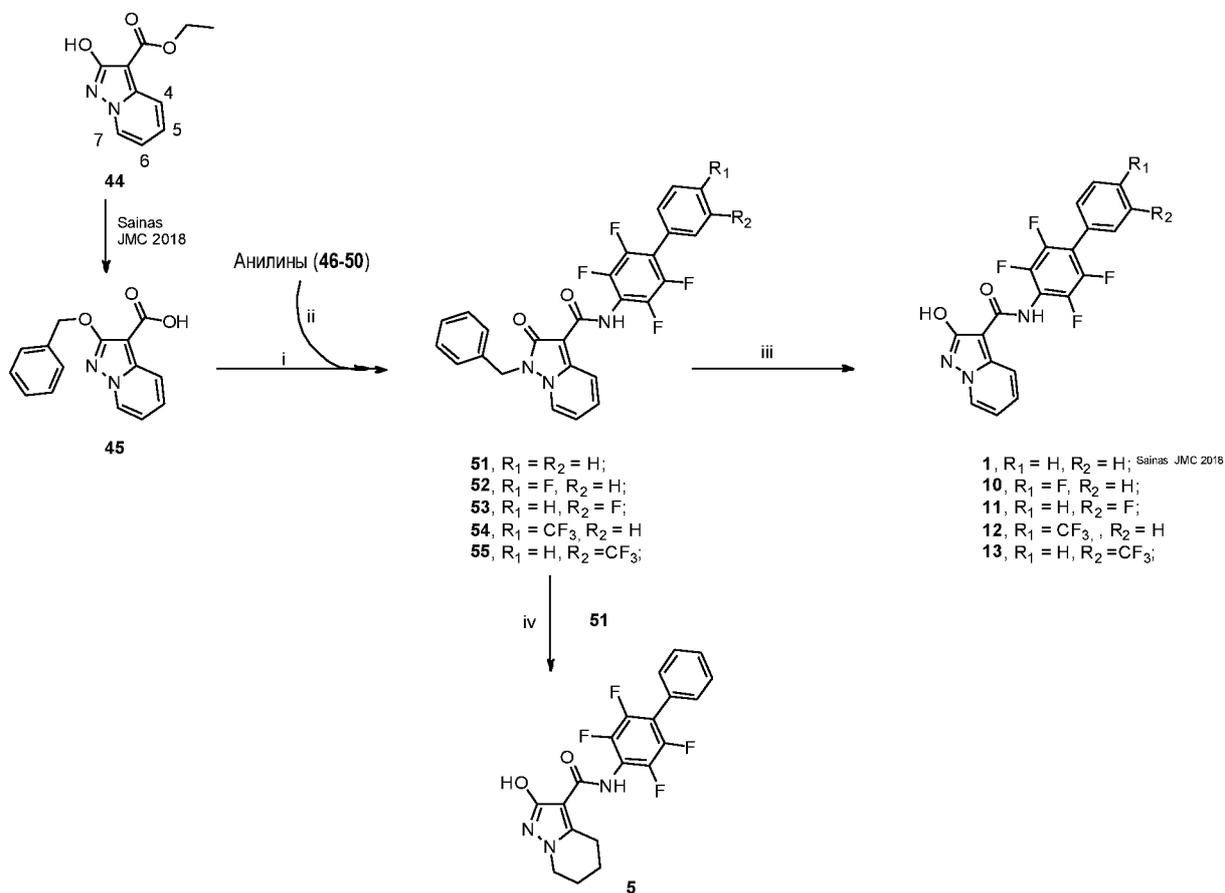


Схема 1. Методологии синтеза для синтеза соединений **1**, **5**, **10-13**: 1) оксалилхлорид, безводный диметилформамид (DMF), безводный тетрагидрофуран (THF); 2) $AlMe_3$, безводный толуол, кипячение с обратным холодильником; 3) H_2 , Pd/C, 37% масс./масс. HCl, этанол; 4) H_2 , Pd/C, безводный THF, 40 бар, 65°C, SynthWAVE.

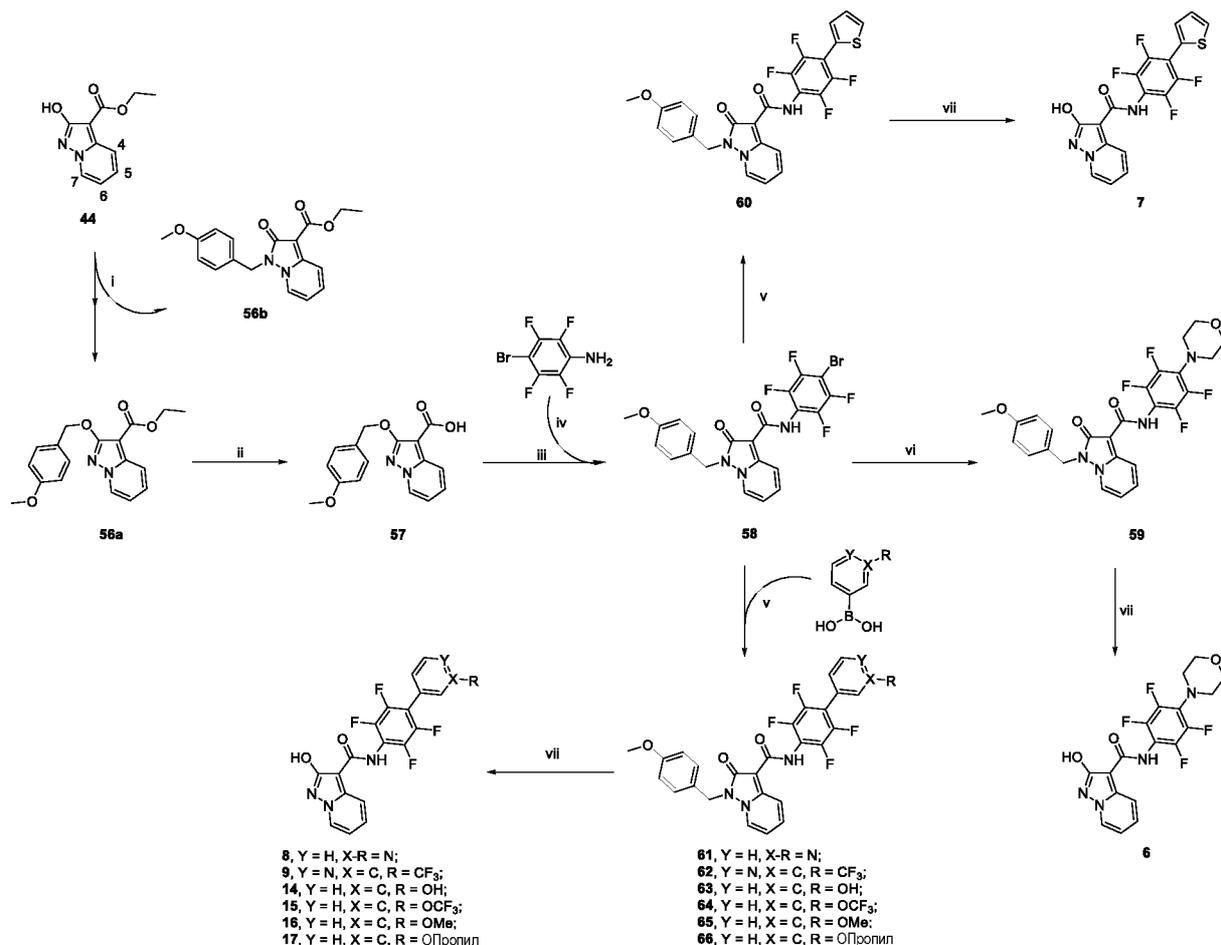


Схема 2. Методологии синтеза для синтеза соединений **6-9, 14 -17**: 1) Cs₂CO₃, 4-MeOBr, безводный DMF; 2) 5M NaOH, этанол, 75°C; 3) атмосфера азота, оксалилхлорид, безводный DMF, безводный THF; 4) AlMe₃, безводный толуол, кипячение с обратным холодильником; 5) *a*) Pd(Ph₃)₄, K₂CO₃, диоксан/вода (9:1 об./об.), 1 час при комнатной температуре (к.т.), *b*) соответствующая бороновая кислота, кипячение с обратным холодильником; 6) атмосфера азота, морфолин, Cs₂CO₃, Pd(OAc)₂, BINAP, безводный толуол, герметичная пробирка, 110°C; 7) тиоанизол, трифторуксусная кислота, 70°C.

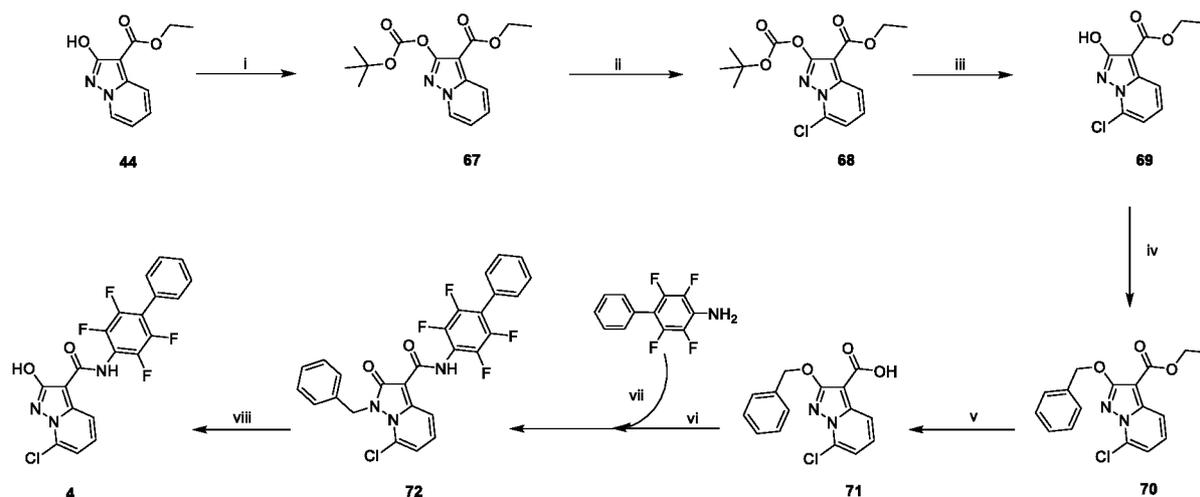


Схема 3. Методологии синтеза для синтеза соединения **4**: 1) Cs_2CO_3 , трет-бутоксикарбонилангидрид, безводный THF, кипячение с обратным холодильником; 2) а) атмосфера азота, гексаметилдисилилазид лития (LiHMDS , 1,0 М, безводный THF), -78°C , 1 час, б) атмосфера азота, гексахлорэтан к.т.; 3); трифторуксусная кислота, безводный дихлорметан, к.т.; 4) бензилбромид, Cs_2CO_3 , безводный DMF, к.т.; 5) 6М NaOH, абсолютный (абс.) этанол, 75°C ; 6) атмосфера азота, оксалилхлорид, безводный DMF, безводный THF; 7) AlMe_3 , безводный толуол, кипячение с обратным холодильником; 8) тиоанизол, трифторуксусная кислота, 70°C .

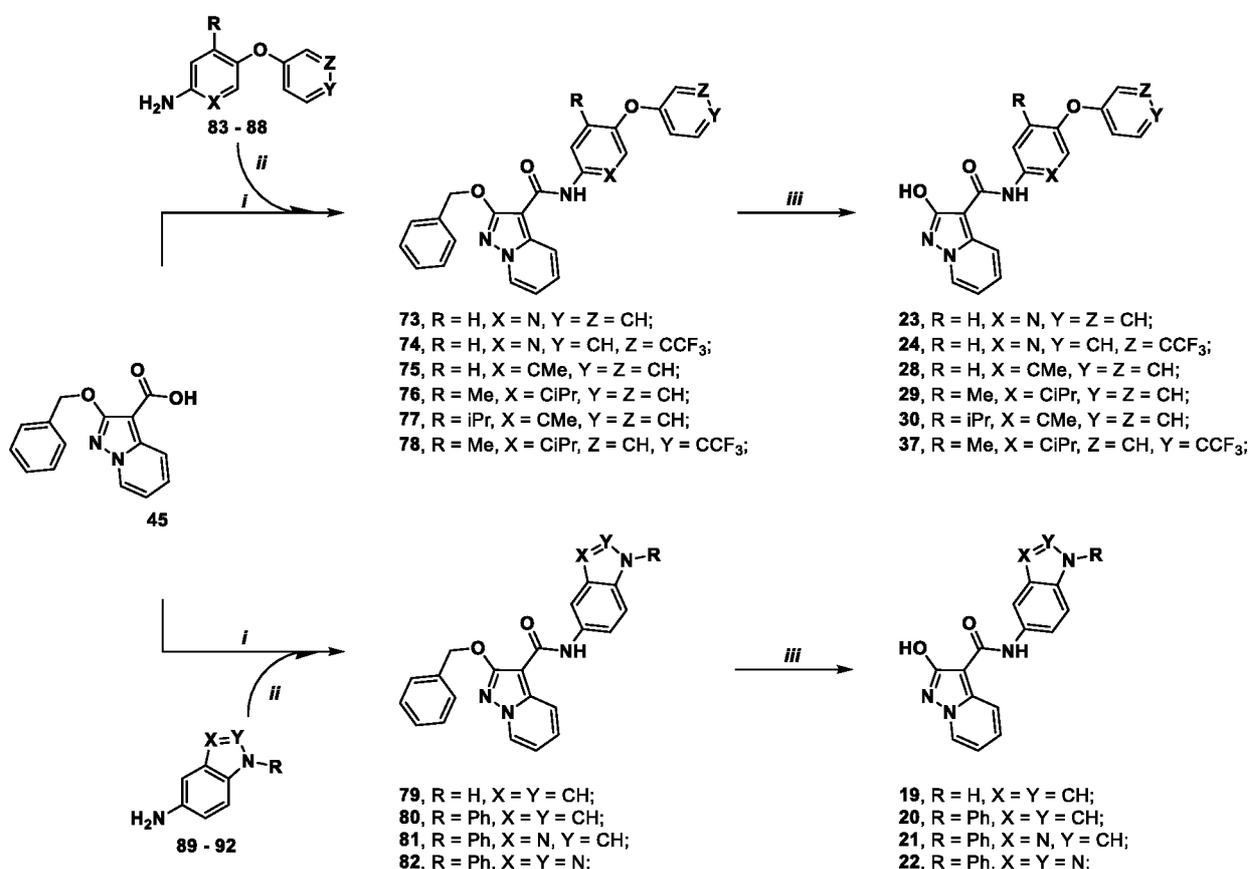


Схема 4. Методологии синтеза для синтеза соединений **19-24**, **28-30** и **37**: 1) оксалилхлорид, безводный DMF, безводный THF, атмосфера азота; 2) безводный толуол, безводный пиридин; 3) H_2 , Pd/C, безводный THF.

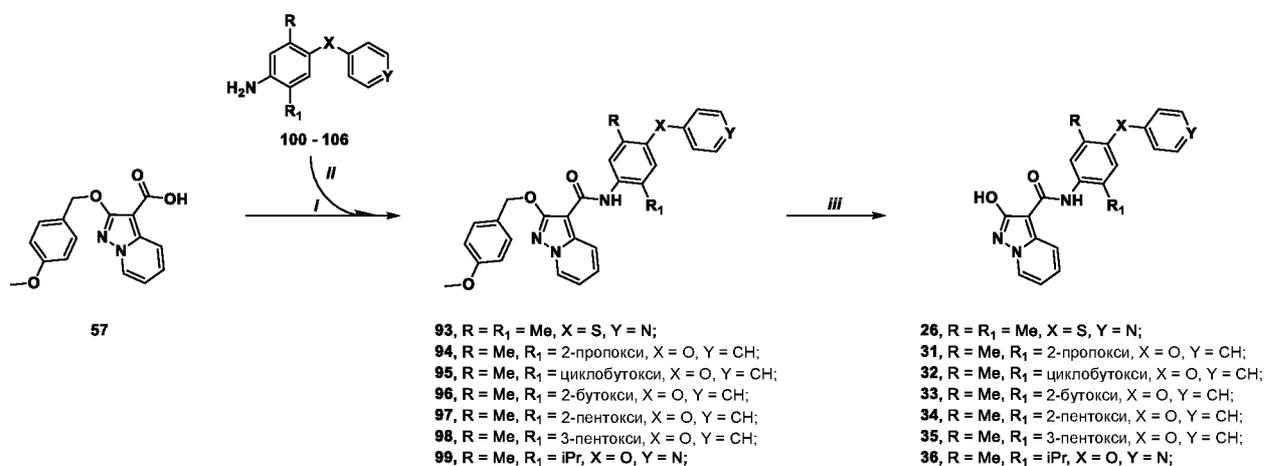


Схема 5. Методологии синтеза для синтеза соединений **26**, **31-36**: 1) оксалилхлорид, безводный DMF, безводный THF, атмосфера азота; 2) безводный толуол, безводный пиридин; 3) тиоанизол, трифторуксусная кислота, 70°C.

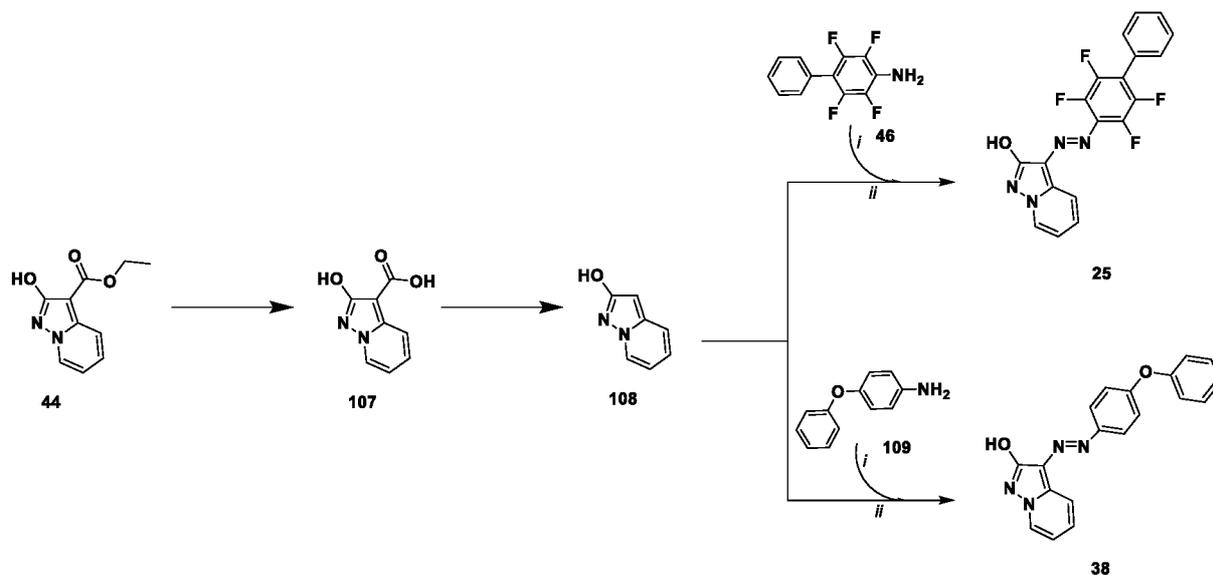


Схема 6. Методологии синтеза для синтеза соединений **25** и **38**: 1) $NaNO_2$, HNO_3 , вода, 0°C, 2) водный раствор при pH 10, 0°C.

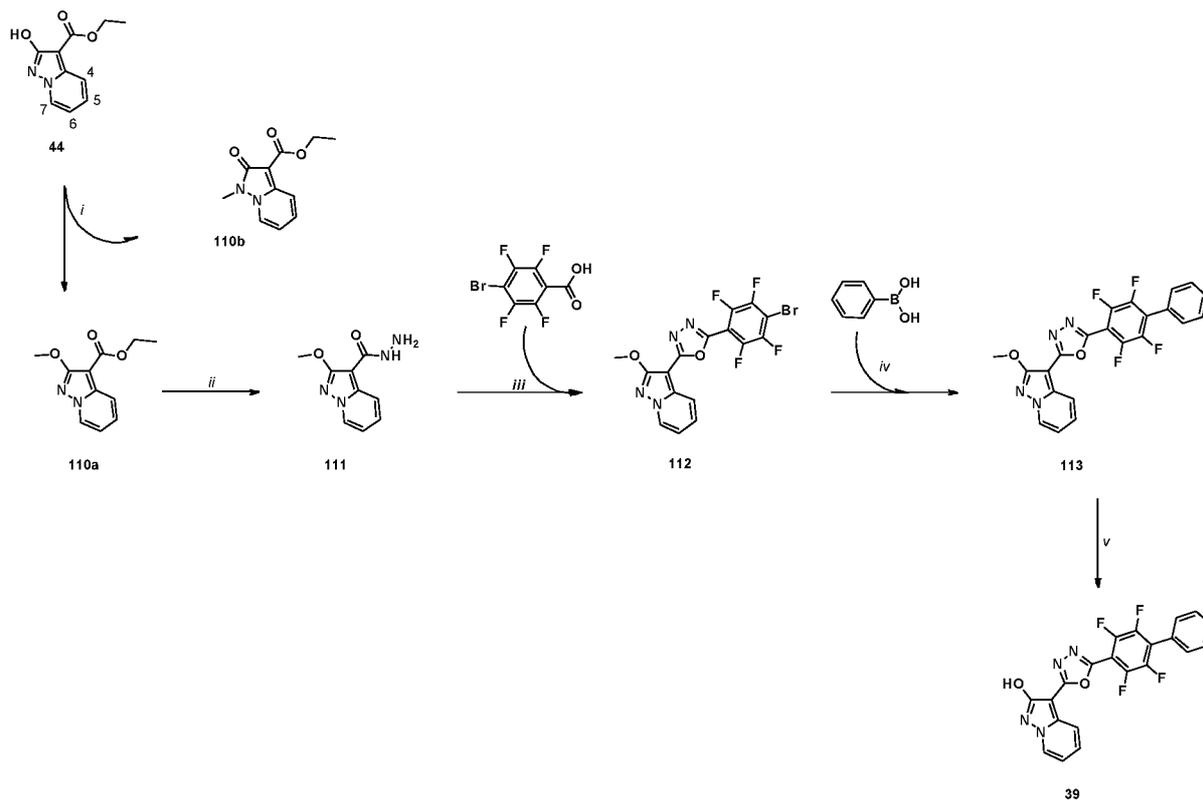


Схема 7. Методологии синтеза для синтеза соединения **39**: 1) CH_3I , Cs_2CO_3 , безводный DMF, к.т.; 2) моногидрат гидразина, EtOH, $80^\circ C$; 3) 4-бром-2,3,5,6-тетрафторбензойная кислота, $POCl_3$, $50^\circ C$; 4) $Pd(PPh_3)_4$, K_2CO_3 , фенолбороновая кислота, диоксан: H_2O 9/1 об./об., $90^\circ C$; v) BBr_3 1M, безводный DCM, $0^\circ C$.

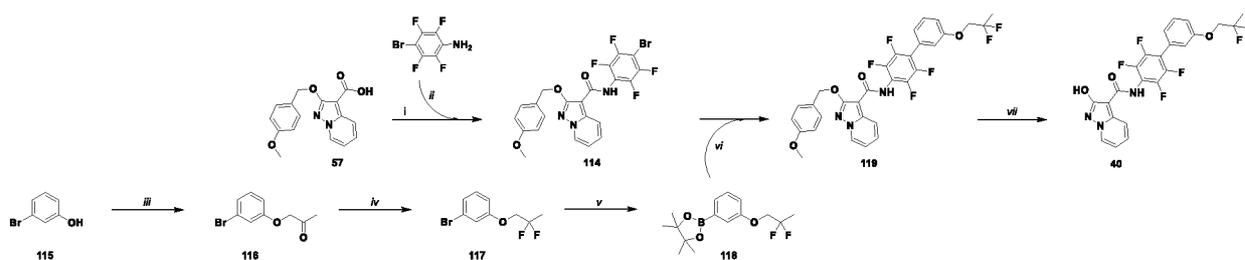


Схема 8. Методологии синтеза для синтеза соединения **40**: 1) оксалилхлорид, безводный DMF, безводный THF, к.т.; 2) 4-бром-2,3,5,6-тетрафторанилин, бис(триметилсилил)амид лития ($LiHMDS$), 1M в THF, $70^\circ C$; 3) 1,8-диазабисцикло(5.4.0)ундец-7-ен (DBU), безводный DMF, хлорацетон, к.т.; 4) трифторид диэтиламиносеры (DAST), DCM, к.т.; 5) K_2CO_3 , $PdCl_2(dppf)$, бис(пинаколато)дибор, диоксан, $100^\circ C$; 6) K_2CO_3 , $Pd(PPh_3)_4$, диоксан/вода (9:1 об./об.), $90^\circ C$; 7) TFA, тиоанизол, к.т.;

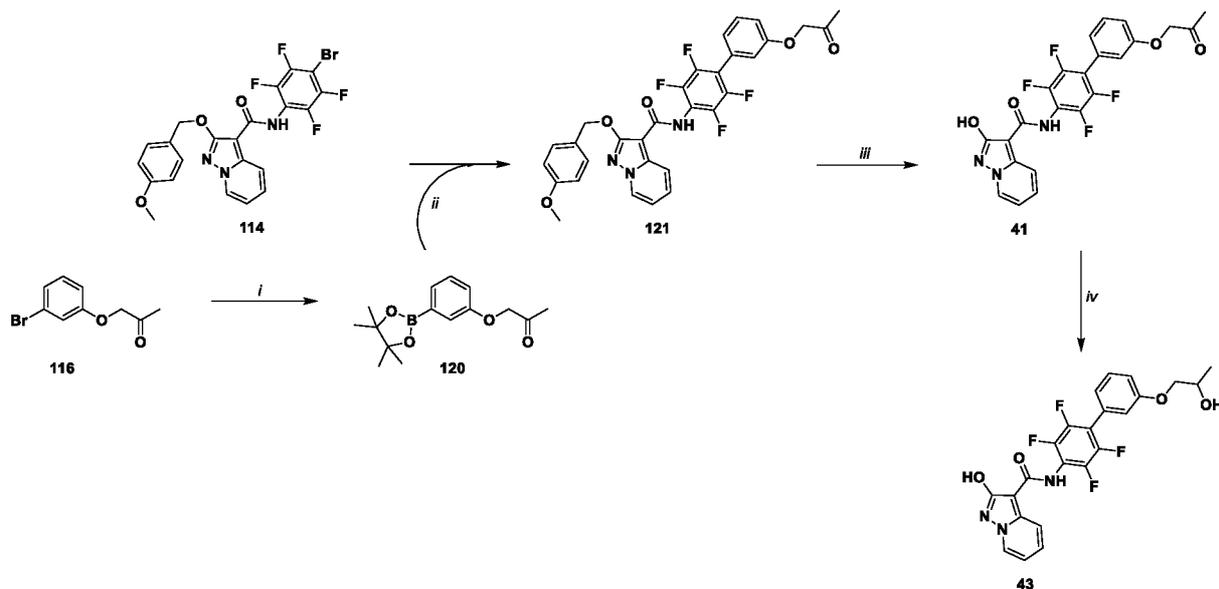


Схема 9. Методологии синтеза для синтеза соединений **41** и **43**: 1) K_2CO_3 , $PdCl_2$ (dppf), бис(пинаколато)дибор, диоксан, $100^\circ C$; 2) K_2CO_3 , $Pd(PPh_3)_4$, диоксан/вода (9:1 об./об.), $90^\circ C$; 3) TFA, тиоанизол, к.т., 4) $NaBH_4$, абс. EtOH, к.т.;

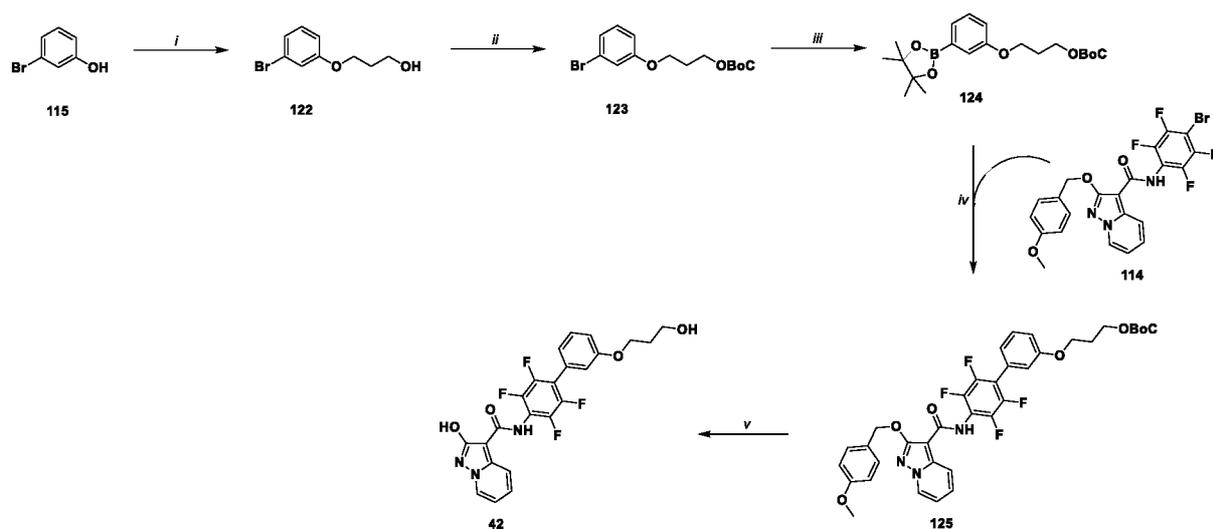


Схема 10. Методологии синтеза для синтеза соединения **42**: 1) диизопропилазодикарбоксилат (DIAD), PPh_3 , 1,3-пропандиол, безводный THF, к.т.; 2) $NaNH$, ди-*трет*-бутилдикарбонат, безводный THF, к.т.; 3) K_2CO_3 , $PdCl_2$ (dppf), бис(пинаколато)дибор, диоксан, $100^\circ C$; 4) K_2CO_3 , $Pd(PPh_3)_4$, диоксан/вода (9:1 об./об.), $90^\circ C$; 3) TFA, тиоанизол, к.т.

Результаты и обсуждение

Химия: синтез соединений 2-43

Для синтеза соединений **5** и **10-13** использовали химическую стратегию, уже исследованную для ведущего соединения **1** (см. Схему 1). Данная схема начинается с

защищенного 2-гидроксипиразоло[1,5-а]пиридинового структурного звена **45**, причем последнее получали с использованием соединения **44** за две стадии⁶. Из соединения **45** получали соответствующий хлорангидрид и использовали его непосредственно без дополнительной очистки. Из-за их плохой реакционной способности с хлорангидридом каждый анилин (**46-50**) превращали в более реакционноспособные диметилалюминийамиды, причем последние позволяли достичь с указанным выше хлорангидридом получения желаемых амидов **51-55** с выходом в диапазоне 31-40%. Обращается внимание на то, что во время стадии сочетания наблюдается транспозиция бензильной защитной группы от экзоциклического кислорода до эндоциклического азота N1 в пиразоло[1,5-а]пиридиновой системе. Во время синтеза соединения **1**⁶ удаление группировки бензилокси для соединения **51** всегда сопровождалось наличием побочной реакции, которая приводила к следам восстановленного соединения **5**. В этом случае соединение **5** было получено с выходом 44% при использовании более сильных условий каталитического гидрирования (40 бар) и с использованием оборудования SynthWAVE. Напротив, чтобы избежать такой побочной реакции, соединения **52-55** превращали в желаемые целевые соединения **10-13** путем каталитического гидрирования при комнатной температуре в присутствии 37% масс./масс. HCl.

Для синтеза соединений **6-9** и **14-17** авторы изобретения разработали конвергентный синтетический подход с поздней стадией сочетания Сузуки соединения **58** в качестве общего промежуточного соединения (Схема 2). Также и в этом случае данная схема начиналась с 2-гидроксипиразоло[1,5-а]пиридина **44**, который был защищен 4-метоксибензилбромидом, с получением региоизомеров **56a** и **56b** в соотношении 61 и 27%, соответственно (см. SI в отношении спектроскопической характеристики этих двух региоизомеров). Защитная группа 4-метоксибензил может быть легко удалена в кислых условиях, применима также к молекулам, содержащим атомы серы и пиридиновое кольцо, которые, как известно, отравляют металлический катализатор во время гидрирования. Сложный эфир **56a** гидролизовали в щелочных условиях с получением соответствующей кислоты **57** (количественный выход), которую затем использовали для получения общего промежуточного соединения **58**. Начиная с кислоты **57**, соответствующий хлорангидрид получали посредством обработки оксалилхлоридом, который использовали без дополнительной очистки в реакции с диметилалюминийамидом 2,3,5,6-тетрафтор-4-броманилина, с получением желаемого амида **58** с выходом 55%. Также в этом случае наблюдали транспозицию бензильной

защитной группы от экзоциклического кислорода до эндоциклического N1 азота пиразоло[1,5-а]пиридиновой системы. Соединение **58** использовали в качестве общего структурного звена для желаемых соединений **59**, **60-66**. Сначала в условиях сочетания Бухвальда-Хартвига⁷ с морфолином получали соединение **59** (выход 59%), затем в реакции Сузуки с добавлением соответствующей бороновой кислоты получали соединения **60-66** (диапазон выхода: 70-94%). Соединения **59-66** затем превращали в желаемые целевые соединения **6-9**, **14-17** посредством обработки трифторуксусной кислотой (TFA) в присутствии тиоанизола в качестве поглотителя.

Для синтеза соединения **4** использовали специально разработанную схему синтеза (Схема 3). В этом случае гидроксильная группа в соединении **44** была O-защищенной с помощью Вос-группы с получением соединения **67**. Используя гексаметилдисилилазид лития в реакции с **67**, пиразоло[1,5-а]пиридиновый фрагмент избирательно депротонировали по положению 7; последующее гашение литиевой соли **67** гексахлорэтаном, используемым в качестве электрофильного источника Cl⁺, дало соединение **68** с хорошим выходом⁸. Для перемещения по данной реакционной схеме и подготовки следующих стадий сочетания, Вос-группу предпочтительно заменяли на бензильную группу. Вос-группу количественно удаляли в условиях слабой кислоты (TFA) с получением гидроксианола **69**, что удалось достичь с помощью бензилбромида с получением соединения **70** (90% за две стадии). Следует отметить, что в этом случае из-за присутствия хлора в положении 7 эндоциклический N1 изомер был получен лишь в следовых количествах. Сложный эфир **70** затем гидролизовали в щелочных условиях с получением соответствующей кислоты **71** (количественный выход), которую использовали для получения амида **72** в описанных выше условиях, включающих активацию 2,3,5,6-тетрафтор-4-фениланилина в виде диметилалюминийамида, с получением желаемого амида **72** с выходом 38%. Затем соединение **72** превращали в желаемое целевое соединение **4** посредством обработки TFA в присутствии тиоанизола в качестве поглотителя.

Стратегия синтеза, используемая для получения 2-арилоксипиразоло[1,5-а]пиридиновых структурных звеньев **45** и **57**, которые полезны в синтезе целевых соединений **19-24**, **26** и **28-37**, была достигнута с использованием методик и условий, подробно описанных в предыдущей публикации авторов⁶ (Схема 4). Начиная с кислоты **45**, соединения **73-82** получали по известной методике (см. Схему 4), соответствующий хлорангидрид получали посредством обработки оксалилхлоридом и использовали сразу

после сушки без дополнительной очистки. В отличие от более ранней работы авторов, посвященной *h*DHODH, хлорангидрид оставляли напрямую реагировать с соответствующим ранее синтезированным анилином (**83-92**). Желаемые амиды **73-82** были получены с выходом в диапазоне 50-92%. В дальнейшем соединения **73-82** были затем преобразованы в желаемые целевые соединения **19-24**, **28-30** и **37** путем применения каталитического гидрирования в условиях давления окружающей среды. Начиная с кислоты **57**, получали соединения **93-99** (см. Схему 5), соответствующий хлорангидрид получали посредством обработки оксалилхлоридом и использовали сразу после сушки без дополнительной очистки. Хлорангидрид оставляли напрямую реагировать с соответствующим ранее синтезированным анилином (**100-106**). Желаемые амиды **93-99** были получены с выходом в диапазоне 61-94%. В дальнейшем соединения **93-99** были преобразованы в желаемые целевые соединения **26**, **31-36** посредством обработки трифторуксусной кислотой (TFA) в присутствии тиоанизола в качестве поглотителя. В отличие от стратегии, примененной на Схеме 1, была использована защитная группа 4-метоксибензил, поскольку она может быть легко удалена в кислых условиях, применима также к молекулам, содержащим атомы серы и пиридиновое кольцо, которые, как известно, отравляют металлический катализатор во время гидрирования на последней стадии.

Стратегия синтеза, используемая для получения соединений **25** и **38**, была достигнута посредством диазотирования 2,3,5,6-тетрафтор-[1,1'-бифенил]-4-амин и коммерческого 4-феноксанилина с использованием нитрита натрия и азотной кислоты, и его подвергали сочетанию с соединением **108** в щелочных условиях (Схема 6). Соединение **108** можно приравнять к фенолу, и атом С с наиболее высокой электронной плотностью обычно является предпочтительным положением сочетания соли диазония. Благодаря направляющему влиянию гидроксильных групп в пиразоло[1,5-а]пиридин-2-оловых системах сочетание происходит по 3-му положению.

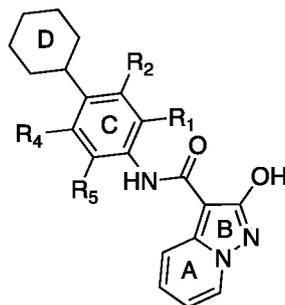
Стратегия синтеза, используемая для получения соединения **39** (Схема 7), начиналась с 2-гидрокси-пиразоло[1,5-а]пиридина **44**, который был защищен метилйодом, с получением региоизомеров **110a** и **110b** в соотношении 77 и 13%, соответственно. Защитная метильная группа может быть легко удалена в кислых условиях. Региоизомер **110a** оставляли прореагировать с моногидратом гидразина с получением соединения **111**. Реакции протекали путем циклоконденсации **111** с 4-бром-2,3,5,6-тетрафторбензойной кислотой с получением соединения **112**. Последнее было

функционализовано посредством реакции Сузуки с получением соединения **113**. В дальнейшем соединение **113** превращали в желаемое целевое соединение **39** посредством обработки VBr_3 .

Для синтеза соединений **40-43** авторы изобретения разработали конвергентный синтетический подход с поздней стадией сочетания Сузуки соединения **114** в качестве общего промежуточного соединения. Также в этом случае схема начиналась с соединения **57**, которое затем использовали для получения общего промежуточного соединения **114**. Начиная с кислоты **57**, соответствующий хлорангидрид получали посредством обработки оксалилхлоридом, который использовали без дополнительной очистки в реакции с литиевой солью 2,3,5,6-тетрафтор-4-броманилина с получением желаемого амида **114** с выходом 80%. В данном случае транспозиции бензильной защитной группы от экзоциклического кислорода до эндоциклического N1 азота пиразоло[1,5-а]пиридиновой системы не наблюдалось, и выход увеличивался. Соединение **57** использовали в качестве общего структурного звена для синтеза желаемых соединений **119**, **121** и **125** в реакции Сузуки с добавлением пинаколового эфира соответствующей бороновой кислоты (см. Схемы 8, 9 и 10 для синтеза). Соединения **119**, **121** и **125** затем превращали в желаемые целевые соединения **40-42** посредством обработки трифторуксусной кислотой (TFA) в присутствии тиоанизола в качестве поглотителя. Наконец, соединение **43** было получено из соединения **41** восстановлением кетона с использованием NaBH_4 .

Ингибирующая активность *h*DHODH и SAR. Авторы изобретения провели оценку ингибирующей активности соединений **4-43** в отношении рекомбинантной *h*DHODH, используя в качестве сравнений три кандидата клинических испытаний (бреквинар, BAY-2402234 и ASLAN003) и соединение **1**. В то время как BAY-2402234 был приобретен из коммерческого источника, бреквинар синтезировали в соответствии с известными методиками. Чтобы завершить исследование и подготовить обсуждение следующих исследований на клетках, $\text{LogD}^{7.4}$, растворимость в забуференном фосфатом солевом растворе (PBS) и связывание с белками также измеряли для каждого соединения.

SAR-анализ пиридинового кольца (кольцо A) 2-гидроксипиразоло[1,5-а]пиридинового каркаса.



Как сообщалось в предыдущей публикации⁶ авторов изобретения, взаимодействие между соединением **1** и небольшим липофильным карманом, образованным Val134 и Val143 (субсайт 4), было исследовано с использованием метода возмущения свободной энергии (FEP) молекулярной динамики (MD)⁹, в качестве возможного источника дополнительной модификации. Анализ *in-silico* показал, что из четырех сайтов в кольце А (положения 4-7) положение 7 является наиболее благоприятным для замещения водорода. Более того, исследование показало, что хлор-производные обычно предпочтительнее, чем метил-производные. Переходя к экспериментальной работе (Таблица 1), с учетом результатов MD/FEP было синтезировано производное с хлор-заместителем по положению 7 (соединение **4**, IC₅₀=3,4 нМ). По сравнению с метиловым аналогом (соединение **2**, IC₅₀=4,3 нМ) хлор лучше переносится, что приводит к аналогу соединения **1** со сравнимой активностью, но с более высоким LogD^{7.4}. Поэтому авторы изобретения также рассмотрели восстановленный аналог 4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридина, соединение **5** (IC₅₀=5,8 нМ), который дал небольшое снижение активности по сравнению с соединением **1**. Хотя модификации кольца А не приводили к повышенной ингибирующей активности по сравнению с соединением **1**, более высокие значения LogD^{7.4} наблюдались для всех соединений, но, к сожалению, все они были связаны со сниженной растворимостью. Растворимость в PBS не измеряли, так как концентрация растворимой фракции была ниже значения предела обнаружения (LOD) (6 мкМ). В отношении связывания с белками не наблюдалось какого-либо значительного улучшения.

Таблица 1: Ферментативная ингибирующая активность соединений **2-17**, бреквинара, BAY-2402234, ASLAN003 и соединения **1** в качестве сравнений и относительное значение LogD^{7.4}, растворимость и связывание белка. Эффект соединений выражен в виде значений IC₅₀. Предел обнаружения (LOD): значение 6 мкМ.

Обозначение “nd” указывает на то, что соединение не тестировали в данном конкретном анализе.

Соединение	<i>h</i> DHODH ^a IC ₅₀ ± SE (nM)	Log D ^{7,4} ± SDc	Растворимость (мкМ) в PBS	Связывание белка (% связи)
<i>Бреквинар</i>	1,8±0,3	1,83±0,02	229	98,83
BAY- 2402234	6,0±0,6 (1,2 от lit ¹⁰)	2,7 ¹⁰	<1 ¹¹	90,1 ¹⁰
ASLAN003	35 ¹²	nd	nd	> 99 ¹²
1	1,2±0,2	2,35±0,02	12	99,10
2	4,3±0,5	2,70±0,02	< LOD	nd
3	35±3	2,47±0,09	< LOD	nd
4	3,4±0,5	2,81±0,13	< LOD	nd
5	5,8±0,4	2,36±0,02	< LOD	nd
6	90,9±13,1	0,66±0,08	438	nd
7	1,35±0,45	nd	nd	nd
8	6,23±0,63	0,98±0,03	47,3	99,58
9	150±15	1,84±0,06	20,2	nd
10	17,7±3,30	<i>Нерастворимо</i>	<LOD	nd
11	2,03±0,44	2,09±0,04	<LOD	99,96
12	71,8±9,42	<i>Нерастворимо</i>	<LOD	nd
13	6,34±0,63	2,69±0,03	<LOD	99,94
14	2,78±0,32	1,82±0,09	55,3	nd
15	2,30±0,33	3,27±0,19	8,1	100
16	2,75±0,31	2,46±0,04	74,3	99,95
17	4,09±0,62	3,28±0,12	12,9	100

SAR-анализ кольца D бифенилового каркаса: замещение/модификация фенила. Переходя к кольцу D, авторы изобретения включили первые четыре соединения (6-9) в исследование по его возможному изостерическому замещению (Таблица 1). Включение морфолинового заместителя (соединение 6, IC₅₀=90,9 нМ) не так хорошо переносилось, как фенильное кольцо, и давало примерно 50-кратное снижение эффективности по сравнению с соединением 1. Введение гетероатомов, которые могут взаимодействовать с липофильным суб-карманом, состоящим из Pro69 и Leu68, может

индуцировать отталкивающие взаимодействия, так как снижение эффективности наблюдается также для пиридинового производного **9** (Фиг. 1А). Однако соединение **6** было наиболее растворимым из этой серии, показывая почти вдвое большую растворимость по сравнению с бреквинаром. Замена кольца D на классический биоизостер тиофен (соединение **7**, $IC_{50}=1,35$ нМ) сохранила профиль ингибирования. Считается, что оптимальный диапазон $\log D^{7.4}$ для оптимальной абсорбции лекарственного средства за счет явлений пассивной проницаемости или диффузии находится в диапазоне от 1 до 3.¹³ В случае ингибиторов *h*DHODH в литературе указано, что оптимальное значение $\log D^{7.4}$ свыше 2,50 уменьшает проблему адсорбции.¹¹ С точки зрения активности замена фенильного положения в соединении **1** на классический изостер азота, как в соединениях **8** и **9**, привела к потерям активности ($IC_{50}=6,23$ нМ и 150 нМ), так как *мета*-замещение лучше переносимо. Чтобы лучше понять этот результат, соединение **9** следует сравнить с соединением **13** ($IC_{50}=6,34$ нМ), в котором -CF₃ в *мета*-положении все еще присутствует, но азот предпочтительно удален. Два пиридиновых аналога **8** и **9** обладают лучшей растворимостью, чем соединение **1**, в 4 и 1,5 раза, соответственно. В отношении связывания с белками не наблюдалось какого-либо значительного улучшения.

Далее, авторы изобретения исследовали положения в кольце D, подходящие для замещения в соединениях **10-17**. Способ связывания в соединении **1** и производных помещает кольцо D вблизи входа в карман связывания убихинона, экспонируя *мета*-положение на пустую область сайта связывания, на границу между карманом и вакуумом. В отношении соединений **10-13**, авторы изобретения исследовали влияние липофильных замен, таких как F и CF₃, в *пара*- (**10**, **12**) и *мета*- (**11**, **13**) положениях кольца D. Анализируя результаты (Таблица 1), можно наблюдать, что *мета*-замещение в соединениях **11** и **13** со значениями $IC_{50}=2,03$ нМ и $IC_{50}=6,34$ нМ, соответственно, переносилось лучше, чем в *пара*-изомерах **10** и **12** со значениями $IC_{50}=17,7$ нМ и $IC_{50}=71,8$ нМ. В то время как обнаружение активности у соединения **11** в том же диапазоне, что и у соединения **1**, не является неожиданным, поскольку фтор представляет классический биоизостер замены протона, этого нельзя сказать в отношении соединения **13**, для которого хорошо подходят небольшие липофильные группы, такие как -CF₃. Это замещение подтвердило предсказанный способ связывания в соединении **13**, в котором трифторметил располагается в пустой области сайта связывания. Эти модификации привели к тому, что соединения стали более

липофильными, как и ожидалось, но, к сожалению, это свойство ассоциировано с нерастворимостью, и эти значения в значительной степени ниже референсного предела 6 мкМ. Сосредоточив внимание на замещении в *мета*-положении, авторы изобретения получили соединение **14** ($IC_{50}=2,78$ нМ), которое сравнимо с самим соединением **1** по активности, но характеризуется лучшей растворимостью (примерно в пять раз), так как атом кислорода способен образовывать водородные связи с водой, и имеет $\log D^{7.4}$, сравнимый с таковым у самого бреквинара. Предпочтительно модифицируя соединение **14**, авторы изобретения ввели замещение фенольного кислорода с получением соединений **15-17** (Таблица 1) и **40-43** (Таблица 2). Эта модификация привела к IC_{50} , сравнимому с таковым для соединения **1**, что снова подтверждает предсказанный способ связывания, и было ассоциировано с увеличением $\log D^{7.4}$ для каждого соединения. Наибольший интерес представляют соединения **17**, **40-43**, которые характеризуются введением группы пропокси. Это соединения, представляющие наибольший интерес, в описанной здесь серии, поскольку они сравнимы с ведущим соединением **1** с точки зрения эффективности, хотя соединение **17** демонстрирует аналогичную растворимость, но более высокий $\log D^{7.4}$ (выше порога 2,5).

SAR-анализ бифенильного каркаса. Хотя было оценено его сильное *in vitro* ингибирование *hDHODH*, профиль растворимости соединения **1** далек от профиля растворимости бреквинара, и присутствие тетрафторбифенильного заместителя отрицательно сказывается на его растворимости. С целью получения альтернативного каркаса, обеспечивающего ингибирование *hDHODH*, сравнимое с таковым у соединения **1**, была разработана новая серия ингибиторов, начиная с ведущей структуры соединения **18**⁶. Восемнадцать аналогов (соединения **19-24**, **26-37**), у которых отсутствовал бифенильный каркас, выбрали поэтому для исследования новых возможностей (Фиг. 2А и 2В). Воспользовались мотивирующей идеей из Das et al.¹⁴, в котором «подобная бреквинару» активность была воспроизведена с помощью аналогов, которые включали замещенный диариловый эфир. Обоснование структуры для разработки целевого соединения **26** исходит из концепции изостеров. Поскольку соединение **18** продемонстрировало хорошие взаимодействия в пределах кармана связывания фермента, общая структура молекулы была сохранена, но для получения более полярного соединения было решено разработать целевое соединение, в котором кольцо D заменяли более полярным изостером: пиридиновое кольцо с кислородным мостиком между кольцами С и D, замененным на серный. Целевые соединения **27-35** представляют

собой предлагаемые соединения после SAR-исследований соединения **18** в попытке увеличения его аффинности связывания. Присутствие дополнительного эфирного заместителя могло бы исследовать в сайте связывания область, которая до сих пор остается почти неиспользуемой. Изучение возможности дополнительных гидрофобных взаимодействий с некоторыми липофильными аминокислотными остатками, расположенными в субсайте 1, привело к разработке по-разному замещенных диарилловых эфиров, которые могут повысить эффективность и селективность соединений в отношении *hDHODH*. В Таблице 2 показан результат SAR-исследования, направленного на модификацию соединения **18**, которое отличается от соединения **1** присутствием группировки арилокси, необходимой для взаимодействия с субсайтом 1 *hDHODH*.

Замещение феноксифенильной группировки азотированными группировками индол-5-ил, N-фенилиндол-5-ил, N1-фенилбензоимидазол-5-ил или N1-фенилбензотриазол-5-ил (соединения **19-22**, соответственно) не благоприятно для активности, также как и замена одного из двух фенилов на пиридиновое кольцо (соединения **23, 24, 26**). Удаление метила в *орто*-положении по отношению к амидной функциональной группе (соединение **27**) снижает активность в десять раз, в то время как удаление метила в *мета*-положении (соединение **28**) неблагоприятно, подчеркивая важность небольшого заместителя в *мета*-положении. Фактически, замещение метильного заместителя в *мета*-положении большей цепью, например изопропилом (соединение **30**), вдвое снижает активность. Переходя к *орто*-положению, большие заместители, такие как изопропил (соединение **29**), увеличивают активность, а его замена на другие группировки алкилокси отменяет активность (соединения **31-35**). Также в феноксифенильном каркасе, заместитель трифторметил в *пара*-положении (соединение **37**) снижает активность.

SAR-анализ линкеров «M-Q» и «Het». Замена амидной функциональной группы на функциональную группу диазо сохраняет активность только в присутствии тетрафторбифенильного заместителя, о чем свидетельствуют значения IC_{50} производных **25** и **38**, показывающие, что биоизостерные свойства между линкерами амид и диазо присутствуют только в соединении **25**. В то время как замена амидной функциональной группы на группировки 1,3,5-оксадиазола не способствует активности, о чем свидетельствует очень низкое значение IC_{50} производного **39** по сравнению с соединением **1**.

Таблица 2: Ферментативная ингибирующая активность соединений **18-43** и относительное $\text{LogD}^{7.4}$ и растворимость. Эффект соединений выражен в виде значения IC_{50} . Предел обнаружения (LOD): значение 6 мкМ.

Соединение	$h\text{DHODH}^a$ $\text{IC}_{50} \pm \text{SE}$ (нМ)	$\text{Log D}^{7.4}$ $\pm \text{SDc}$	Растворимость (мкМ) в PBS
18 ⁶	43±5	nd	1,72±0,03
19	>10000	0,45±0,02	nd
20	2757±386	2,89±0,05	nd
21	>10000	2,55±0,04	nd
22	7196±1600	1,59±0,03	nd
23	12000±1000	nd	nd
24	>10000	nd	nd
25	13 (n=2)	nd	
26	2209±366	1,76 ±0,07	nd
27 ⁶	480±31	nd	nd
28	400±60	2,46±0,05	nd
29	7,2±0,9	3,18±0,09	1,2±0,28
30	114±11	2,91±0,07	0,98±0,23
31	5201±924	nd	nd
32	>10000	nd	nd
33	3938±797	nd	nd
34	2209±346	nd	nd
35	6983±1007	nd	nd
36	70±11	2,51±0,07	111,1±0,35
37	18±4	>3	1,23±0,09
38	Неактивно при 1 микроМ	nd	nd
39	Неактивно при 1 микроМ	nd	nd
40	1,48±0,20	nd	nd
41	0,82±0,10	nd	nd
42	3,29±0,33	nd	nd
43	2,50±0,20	nd	nd

Физико-химические свойства

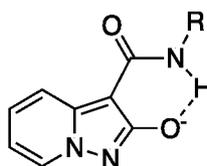
Определение основных физико-химических свойств, определяющих профиль ADME, проводили для всех соединений путем измерения их липофильности ($\log D_{7,4}$) и растворимости при физиологических значениях pH.

Термодинамическую растворимость определяли с использованием метода термодинамической растворимости при уравнивании со встряхиванием колбы в забуференном фосфатом солевом растворе (PBS при pH=7,4), выбранном благодаря его способности имитировать pH и осмолярность плазмы.

Липофильность. Метод встряхивания колбы был выбран для определения $\log D_{7,4}$. Кроме того, липофильность оценивали *in silico*, для каждого соединения рассчитывали clogP с помощью программы Bio-Loom for Windows, версия 1.5.

Суммируя результаты, оптимизация растворимости наблюдалась для соединения **6** (438 мкМ) за счет элиминации второго ароматического кольца и включения морфолинового кольца. Эта замена придает молекуле два важных полярных вклада: амин и эфир. Также соединения **8** и **14** представляют попытку повысить растворимость путем введения пиридинового и фенольного кольца вместо кольца C. Эти соединения позволяют перейти от 12 мкМ у соединения-аналога **1** к 47 мкМ и 55 мкМ. Целевое соединение **17** с его пропоксипептидом имеет почти такую же низкую растворимость (12,9 мкМ), что и соединение **1**, поэтому в этом смысле оно не представляет эффективного улучшения.

В целом можно сказать, что все измеренные растворимости далеки от растворимости бреквинара, и такая низкая растворимость имеет разумное объяснение: при pH=7,4 гидроксигруппировка большинства соединений полностью депротонирована (pKa приблизительно 5-6), и высказано предположение, что между амидным водородом и депротонированной гидроксигруппой возникает внутримолекулярная усиленная водородная связь, тем самым образуя стабильное шестичленное кольцо.



Таким образом, амидный водород не будет доступен для связывания водорода (HBD) с молекулами воды и тем самым не способствует растворимости. Это предположение подтверждается кристаллографическим положением такой молекулы в ферменте, где внутримолекулярная НВ подчеркнута.

Все соединения имеют хороший липофильно-гидрофильный баланс с оптимальными значениями $\log D$ для благоприятного фармакокинетического поведения; наблюдаемые различия между clogP и измеренным $\log D_{7,4}$ согласуются с большой ионизацией этих соединений при физиологических значениях pH.

Целевое значение липофильности составляет от 1 до 3, что является оптимальным значением для абсорбции за счет пассивной диффузионной проницаемости после перорального приема. Соединения **6**, **8** и **14**, имеющие морфолиновое, пиридиновое и фенольное кольцо, обладают очень низкой липофильностью, зато их растворимость высока; в результате эти молекулы, вероятно, не способны проходить через мембраны. Соединение **17** несет заместитель пропокси, который может сделать его способным легко пересекать бислои фосфолипидов. Несмотря на то, что это целевое соединение, по-видимому, хорошо подходит для достижения ферментативной мишени, оно очень плохо растворимо, и поэтому его затруднительно использовать для тестов *in vitro*. Хорошим компромиссом является соединение **26**, в котором присутствие пиридина обеспечивает лучшую растворимость, и в то же время данный тиозэфир имеет хороший липофильно-гидрофильный баланс.

Противовирусный профиль выбранных соединений

Соединение 1 в качестве нового потенциального BSAA-кандидата. Для исследования возможности целевой hDHODH активности для разработки пан-коронавирусных НТА, были отобраны 13 новых разработанных ингибиторов hDHODH (Таблица 3) в отношении противовирусной активности против прототипа человеческого β -CoV, hCoV-OC43, с использованием анализа снижения образования очагов (FFRA), в которых тестируемые соединения присутствовали до, во время и после инфицирования (полная обработка). Как показано в Таблице 3, при тестировании в концентрации 0,1 мкМ шесть ингибиторов hDHODH (соединения **1**, **9**, **15**, **16**, **17** и **40**) были способны снижать репликацию hCoV-OC43 более чем на 50%. Примечательно, что соединение **1**, MEDS433, было наиболее эффективным среди протестированных ингибиторов hDHODH, поскольку полностью подавляло репликацию hCoV-OC43. Поэтому соединение **1** было выбрано для дальнейших исследований. Имея в наличии такой представляющий интерес доклинический ингибитор hDHODH, авторы изобретения провели оценку соединения **1** в отношении противовирусной активности против большой панели вирусов человека.

Таблица 3. % снижения репликации hCoV-OC43 в присутствии 0,1 мкМ ингибитора. Клетки HCT8 подвергали предварительной обработке, и их обрабатывали носителем (DMSO) или 0,1 мкМ разных ингибиторов hDHODH во время инфицирования hCoV-OC43 (100 бляшкообразующих единиц (БОЕ)/лунка) и на протяжении всего эксперимента. Через 72 ч после инфицирования (p.i.) вирусные очаги подвергали иммуноному окрашиванию, и среднее число очагов в обработанной культуре сравнивали со средним числом очагов в обработанных DMSO и инфицированных hCoV-OC43 контрольных монослоях клеток HCT8.

Соединение	% снижения репликации hCoV-OC43 в присутствии 0,1 мкМ ингибитора
1	99,30
5	31,30
9	52,56
15	93,59
16	94,87
17	85,89
25	18,70
37	36,09
40	97,39

Вирус простого герпеса. Заболеваемость и тяжесть HSV-инфекций возросла за последние десятилетия из-за увеличения числа пациентов с ослабленным иммунитетом, при этом генитальный герпес становится одной из самых распространенных в мире инфекций, передающихся половым путем (STI). Таким образом, в отсутствие эффективных профилактических вакцин борьба с HSV-инфекциями, в частности с генитальным герпесом, остается в приоритете. Эти факты подчеркивают необходимость разработки новых агентов против HSV, возможно обладающих механизмом действия, отличным от механизма действия одобренных аналогов нуклеозидов (ацикловир, фамцикловир, валацикловир), длительное применение которых может привести к неэффективности лечения из-за развития штаммов, устойчивых к противовирусным агентам. С этой целью авторы изобретения провели оценку соединения **1** против HSV-1 и HSV-2 в сравнении с *бреквинаром*. Как показано в Таблице 4, соединение **1** сильно ингибировало репликацию HSV-1 и HSV-2 (PRA, клетки Vero) со значениями EC₅₀ 0,110 и 0,170 мкМ, соответственно. Примечательно, что активность соединения **1** против HSV

была примерно на порядок выше чем у *бреквинара* и даже ниже чем у референсного препарата ацикловир (ACV) (0,180 мкМ). Дополнительные предварительные наблюдения показали, что активность соединения **1** против HSV была ассоциирована с ингибированием синтеза вирусной ДНК и поздней экспрессии белка, в то время как экспрессия предранних белков не была значительно снижена, указывая на то, что соединение **1** нацелено на фазу цикла репликации HSV до начала репликации вирусной ДНК, согласуясь с его способностью ингибировать активность hDHODH, вызывая тем самым истощение пиримидинов.

Таблица 4: Активность соединения **1** и **17** против репликации разных вирусов, в сравнении с бреквинаром, ремдесивиром и EIDD-1931, представляющим собой лекарственное средство, высвобождаемое пролекарством молнупиравиром

Соединение	Вирус	EC ₅₀ ^a (мкМ)	CC ₅₀ ^b (мкМ)	SI ^c
1	SARS-CoV-2	0,063	> 500	> 7900
	hCoV-OC43	0,012	78,48	> 6329
	a-hCoV-229E	0,022	104,8	> 4763
	HSV-1	0,110	234	2127
	HSV-2	0,170	234	1376
	RSV	0,008	84	> 10000
	грипп А	0,120	12,2	102
17	SARS-CoV-2	Nd	nd	nd
	HSV-1	0,090	117	1300
	HSV-2	0,110	117	1063
	RSV	Nd	nd	nd
	грипп А	Nd	nd	nd
<i>Бреквинар</i>	SARS-CoV-2	0,200	-	-
	hCoV-OC43	0,0427		
	a-hCoV-229E	0,022		
	HSV-1	0,53	100	188
	HSV-2	1,77	100	56
	RSV	0,015	168	11,200
	грипп А	0,76	5,0	6,6

<i>Ремдесивир</i>	SARS-CoV-2 ¹⁵	0,77	> 100	> 129,87
	hCoV-OC43	0,147		
	a-hCoV-229E	0,0348		
<i>EIDD-1931</i>	SARS-CoV-2 ¹⁶	0,3	>10	33
	RSV ¹⁷	0,69		394

Респираторные вирусы: *Респираторные вирусные инфекции (RVI)* представляют собой глобальную проблему здравоохранения с точки зрения заболеваемости и смертности. Вирус гриппа, респираторно-синцитиальный вирус и коронавирус являются одними из наиболее распространенных вирусов, вызывающих инфекции нижних дыхательных путей.

Вирус гриппа. *Вирусы гриппа А и В* являются широко распространенными основными патогенами человека и ответственны за сезонные эпидемии и пандемии. Сезонные вакцины представляют собой наиболее эффективную меру профилактики и контроля гриппозных инфекций. В лечении гриппозных инфекций могут также принести пользу два класса лицензированных противовирусных препаратов прямого действия (DAA), таких как *ингибиторы матриксного белка* и *ингибиторы нейраминидазы*. Однако их использование строго ограничено селекцией устойчивых штаммов. Таким образом, разработка альтернативных противогриппозных соединений, эффективных в отношении антигенно отличающихся вирусов и характеризующихся новыми механизмами действия, является актуальной задачей. Поэтому соединение **1** было протестировано против референсных штаммов вируса гриппа А (A/Puerto Rico/8/34), и оно показало сильную ингибирующую активность (EC_{50} 0,120 мкМ, PRA, MDCK клетки, Таблица 4). Опять же, соединение **1** показало себя лучше бреквинара, со значением EC_{50} более чем в 6 раз ниже.

Респираторно-синцитиальный вирус. *Респираторно-синцитиальный вирус (RSV)* является важнейшей причиной инфекций нижних дыхательных путей у детей грудного и раннего возраста, приводящих к тяжелым бронхолитам и пневмониям. Тем не менее пока нет доступных вакцин, и противовирусное лечение ограничивается паливизумабом для профилактического лечения и рибавирином, нуклеозидным аналогом пурина, который имеет серьезные недостатки. Таким образом, существует острая медицинская потребность в разработке новых соединений, способных блокировать репликацию RSV. Имея это в виду, авторы изобретения протестировали соединение **1** против RSV, и очень мощная противовирусная активность (EC_{50} 0,008

мкМ) (Таблица 3) была обнаружена в клетках HEp-2, связанная с эффективным SI (>10000 , CC_{50} 84 мкМ), и с профилем немного выше, чем у *бреквинара* (EC_{50} 0,015 мкМ). Кроме того, чтобы проверить, является ли наблюдаемое ингибирование репликации RSV соединением **1** результатом блокирования биосинтеза пиримидина, антивирусные анализы повторяли с использованием культуральной среды с добавлением уридина. Поскольку уридин может быть преобразован в UMP по пути реутилизации (Фиг. 3), клетки могут обходить потребность в биосинтезе пиримидина *de novo*. Как показано на Фиг. 3, уридиновая добавка аннулировала активность соединения **1** против RSV, тем самым подтверждая, что соединение **1** влияет на пиримидиновый путь в RSV-инфицированных клетках. Однако UMP, из которого происходят все остальные пиримидины, может образовываться как путем реутилизации, так и путем биосинтеза *de novo*. Чтобы различать эти два пути, авторы изобретения исследовали эффекты добавления субстрата (дигидрооротовая кислота, DHO) или продукта (оротовая кислота, ORO) hDHODH в отношении их способности восстанавливать репликацию RSV. В соответствии с ключевой ролью ингибирования hDHODH в активности соединения **1** против RSV, добавление ORO, но не DHO, обращало ингибирующее действие соединения **1** (Фиг. 3). Взятые вместе, эти предварительные наблюдения подтверждают специфическое нацеливание активности hDHODH соединением **1** как механизм противовирусной активности против RSV.

α - и β -Коронавирус. Эффективные противовирусные средства против ран-CoV могут быть очень ценными для заполнения пробела в борьбе с возникающими заболеваниями, вызванными CoV, учитывая их быстрое перемещение от одного события пандемии к другому. Значительное зависимое от концентрации ингибирование репликации hCoV-OC43 затем было подтверждено в клетках HCT-8, обработанных соединением **1** (Таблица 4). Измеренное значение EC_{50} составило $0,0124 \pm 0,0034$ мкМ. Соединение **1** также оказалось очень эффективным против еще одного hCoV, прототипа β -hCoV-229E, репликация которого в фибробластах MRC5 была серьезно нарушена (Таблица 4), со значением EC_{50} $0,022 \pm 0,003$ мкМ. Сравнение с референсным препаратом ремдесивиром (RDV), используемым в качестве положительного контроля противовирусной активности против hCoV, показало эффективность соединения **1** против hCoV-229E, сравнимую с эффективностью RDV (EC_{50} $0,0348 \pm 0,005$ мкМ), в то время как ингибитор hDHODH был намного более эффективен, чем RDV (EC_{50} $0,147 \pm 0,034$ мкМ) против hCoV-OC43. Напротив, соединение **1** было более эффективным, чем

бреквинар, против hCoV-229E, так как EC₅₀ последнего составляло 0,0427 ± 0,003 мкМ, тогда как против hCoV-OC43 EC₅₀ бреквинара (0,022 ± 0,003 мкМ) было соизмеримо с таковым у соединения **1**. Наконец, активность соединения **1** против hCoV не была обусловлена цитотоксичностью самих клеток-мишеней, поскольку его цитотоксическая концентрация (CC₅₀), определенная в неинфицированных клетках, составила 78,48 ± 4,6 мкМ для клеток HCT8 и 104,80 ± 19,75 мкМ для фибробластов MRC5, с благоприятным селективным индексом (SI) более чем 6329 и 4763 для hCoV-OC43 и hCoV-229E, соответственно.

SARS-CoV-2. Появление COVID-19 в качестве глобальной чрезвычайной ситуации в области общественного здравоохранения в последние несколько месяцев побудило авторов изобретения немедленно исследовать чувствительность SARS-CoV-2 к соединению **1**. Как показано в Таблице 4 и на Фиг. 4, авторы изобретения обнаружили мощный противовирусный эффект (EC₅₀ 0,063 мкМ) (клетки PRA, Vero E6) против вируса COVID-19, который был связан с весьма безопасным профилем (SI > 7900, CC₅₀ > 500 мкМ). Просто чтобы выделить эти цифры, активность соединения **1** против SARS-CoV-2 на один порядок выше, чем у *наилучшей доступной терапии ремдесивиром* (EC₅₀ 0,77 мкМ), и в пять раз эффективнее, чем у EIDD-1931, представляющего собой лекарственное средство, высвобождаемое пролекарством **молнупиравиром**.

В целом, эти предварительные результаты, подкрепленные рациональным обоснованием разработки ингибиторов hDHODH в качестве BSAA, убедительно подтверждают предложение о дальнейшей разработке соединения **1** в качестве эффективного агента против SARS-CoV-2 и мощного и безопасного BSAA, который может быть очень ценным также в будущих сценариях пандемии.

Выводы

Авторы настоящего изобретения идентифицировали новый класс ингибиторов на основе гидроксил-пиразоло[1,5-а]пиридина, необычном биоизостере функциональной группы карбоновой кислоты. Соединения **1** и **17**, наиболее мощные из обнаруженных ингибиторов hDHODH, демонстрируют подобные бреквинару уровни активности hDHODH *in vitro* и превосходят его с точки зрения противовирусной активности и селективности, блокируя репликацию вируса в концентрациях, которые на одну логарифмическую единицу ниже, чем достигнутые в экспериментах с бреквинаром.

Поскольку соединения **1** и **17** нацелены на продукт клеточного гена (DHODH), и маловероятно, что вирусы смогут преодолеть потребность в пиримидиновых

нуклеотидах, вероятность того, что их терапевтический эффект будет ослаблен развитием вирусной резистентности, является низкой. Это может быть особенно важно для РНК-вирусов, высокая частота мутаций которых часто способствует уклонению от противовирусных средств прямого действия.

Ключом к успешному лечению COVID-19 является наличие не только сильнодействующей молекулы, но и дозы, которую можно безопасно доставить и которая будет поддерживать воздействие в крови для подавления репликации вируса или инфекции.

Таким образом, очевидно, что соединение **1** демонстрирует оптимальный профиль токсичности и высокоселективную целевую активность, что делает его идеальным кандидатом для дальнейших исследований *in vivo* на моделях SARS-CoV-2. Было обнаружено, что против других вирусов соединение **1** также эффективно, так как его EC₅₀ всегда ниже 170 нМ.

Материалы и методы

Химия

Общие методы. Все химические реагенты были получены из коммерческих источников (Sigma Aldrich, Alfa Aesar, FluoroChem) и использованы без дополнительной очистки. Для наблюдения за ходом реакции проводили тонкослойную хроматографию (ТСХ). Растворители аналитической степени чистоты (ацетонитрил, диизопропиловый эфир, диэтиловый эфир, дихлорметан [DCM], диметилформамид [DMF], этанол 99,8% об./об., этилацетат [EtOAc], гексан, метанол [MeOH], петролейный эфир с т. кип. 40-60°C [*петролейный эфир*], толуол) использовали без дополнительной очистки. При необходимости растворители сушили над молекулярными ситами 4 Å. Тетрагидрофуран (THF) перегоняли из Na и бензофенона в атмосфере азота непосредственно перед использованием. Тонкослойную хроматографию (ТСХ) на силикагеле проводили на пластинах 5×20 см при толщине слоя 0,25 мм. В качестве осушителя органических фаз использовали безводный Na₂SO₄. Очистку соединения проводили либо с помощью колоночной флеш-хроматографии на силикагеле (Merck Kieselgel 60, 230–400 меш ASTM) и элюентов, указанных в методиках для каждого соединения, либо с помощью CombiFlash Rf 200 (Teledyne Isco) при 5–200 мл/мин, 200 фунтов на кв. дюйм (с автоматическим инжекторным клапаном) и колонки RediSep Rf Silica (Teledyne Isco), причем элюенты указаны в методиках для каждого соединения. Соединения, синтезированные в лаборатории авторов изобретения, обычно имеют чистоту от 90% до

99%. Биологические эксперименты проводили на соединениях чистотой не менее 95%. Чистоту проверяли с использованием двух аналитических методов УВЭЖХ. Анализы ВЭЖХ выполняли на хроматографической системе УВЭЖХ (Perkin Elmer, Flexar). Аналитическая колонка представляла собой колонку UHPLC Acquity CSH Fluoro-Phenil (2,1x100 мм, размер частиц 1,7 мкм, Waters) и колонку C18 Phenomenex с обращенной фазой (RP) (2,1x100 мм, размер частиц 1,7 мкм). Соединения растворяли в ацетонитриле и вводили через петлю на 20 мкл. Подвижная фаза состояла из смеси ацетонитрил/вода с 0,1% трифторуксусной кислоты (соотношение 60/40 и 40/60, в зависимости от коэффициента удерживания соединения). Время удерживания при УВЭЖХ получали при скорости потока 0,5 мл/мин, а поток, выходящий из колонки, контролировали при 254 и 262 нм относительно длины волны 360 нм. Температуры плавления (т.пл.) измеряли на капиллярном приборе (Büchi 540). Определение конечной т.пл. достигали путем помещения образца при температуре на 10°C ниже т.пл. и применяя скорость нагрева 1°C/мин. Все соединения рутинно проверяли методами ¹H- и ¹³C-ЯМР и масс-спектрометрии. ИК-спектры твердых соединений записывали на FT-IR (PerkinElmer SPECTRUM BXII, дисперсии KBr) с использованием прибора диффузного отражения DRIFT ACCU. МС-спектры получали на приборе Waters Micromass ZQ, оборудованном источником ESCi для масс-спектров с ионизацией электрораспылением. Спектры ¹H- и ¹³C-ЯМР получали на приборе JEOL ECZR600. Следующие сокращения использованы для схем связывания: br означает широкий, s означает синглет, d означает дублет, dd означает двойной дублет, t означает триплет, q означает квартет, m означает мультиплет. Химические сдвиги (δ) даны в частях на миллион (ppm). В данной работе протоны и углероды обозначены (*a, b, c, d, e, f, g, h, l, m, n, o, p, q, r* и *s*) согласно фигуре в сопроводительной информации. Значения, отмеченные звездочкой (*, ** и ***), являются взаимозаменяемыми. Подробные спектры ¹³C тетрафторированных бифенильных соединений (конечные соединения **4-17** и защищенные конечные соединения) не полностью записаны из-за их особенно сложной структуры (относимой к множественным связям между фтором и атомами углерода). Для этих спектров определены только сигналы ¹³C, обусловленные гетероциклической субструктурой и неароматическими атомами углерода. Для конечных соединений **4-17** спектры масс-спектрометрии высокого разрешения (HRMS) записывали на масс-спектрометре LTQ-Orbitrap XL Plus (Thermo Scientific, Бремен, Германия), оборудованном интерфейсом атмосферного давления и прибором с источником ионов ESI (ионизации

электрораспылением). Соединения **44**, **45**^{6, 18} были получены в соответствии с описанным ранее.

Этил-2-((4-метоксибензил)окси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксилат (56a) и *этил-N-(4-метоксибензил)-2-оксо-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксилат (56b)*. 4-Метоксибензилбромид (645 мг, 3,20 ммоль, 1,10 экв.) добавляли по каплям к смеси соединения **44** (600 мг, 2,91 ммоль) и Cs₂CO₃ (2,295 г, 7,04 ммоль, 2,4 экв.) в безводном DMF (15 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, затем добавляли воду (100 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (4×70 мл), объединенный органический слой сушили над Na₂SO₄ и упаривали при пониженном давлении с получением желтого масла. Последнее показало два пятна на ТСХ (элюент: петролейный эфир/EtOAc 60/40 об./об.), приписываемых двум пиразоло[1,5-а]пиридиновым региоизомерам. Смесь разделяли с использованием флеш-хроматографии (элюент: петролейный эфир/EtOAc 2/1 об./об., затем дихлорметан/MeOH 95/5 об./об.).

56a) Первый элюированный изомер. Белое твердое вещество после растирания с гексаном, а затем водой (111,3-112,5°C). Выход 61%. ¹H ЯМР (600 МГц, Хлороформ-*d*) δ 1.40 (*t*, J=7,1 Гц, 3H, -OCH₂CH₃); 3.81 (*s*, 3H, -OCH₃), 4.36 (*q*, J=7,1 Гц, 2H, -OCH₂CH₃), 5.43 (*s*, 2H, -OCH₂Ar), 6.83 (*t*, 1H, J=6,7 Гц, *H-b*), 6.91 (*d*, 2H, J=8,6 Гц, *H-n*), 7.35 (*t*, 1H, J=7,7 Гц, *H-c*), 7.48 (*d*, 2H, J=8,5 Гц, *H-m*), 8.00 (*d*, 1H, J=8,8 Гц, *H-d*), 8.29 (*d*, 1H, J=6,8 Гц, *H-a*), ¹³C ЯМР (151 МГц, Хлороформ-*d*) δ 14.7 (-OCH₂CH₃), 55.4 (-OCH₃), 59.7 (-OCH₂CH₃), 70.7 (-OCH₂Ar), 88.5 (*C-f*), 112.6 (*C-b*), 113.9 (*C-n*), 118.3 (*C-d*), 127.8 (*C-c*)*, 128.9 (*C-a*)*, 129.0 (*C-l*)*, 129.3(*C-m*), 142.9 (*C-e*), 159.5 (*C-o*), 163.4 (*C-g*)*, 165.2 (*C-h*)*. Масс-спектрометрия (MS) (ES+): 327 (M+1).

56b) Второй элюированный изомер. Белое твердое вещество. (158,3-159,2°C, из диизопропилового эфира). Выход 27%. ¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-*d*₆) δ 1.28 (*t*, 3H, J=7,1 Гц, -OCH₂CH₃); 3.69 (*s*, 3H, -OCH₃), 4.21 (*q*, 2H, J=7,1 Гц, -OCH₂CH₃), 5.35 (*s*, 2H, -NCH₂Ar), 6.88 (*d*, 2H, J=8,5 Гц, *H-n*), 6.96 (*t*, 1H, J=6,8 Гц, *H-b*), 7.19 (*d*, 2H, J=8,4 Гц, *H-m*), 7.58 (*t*, 1H, J=8,0 Гц, *H-c*), 7.91 (*d*, 1H, J=8,8 Гц, *H-d*), 8.45 (*d*, 1H, J=6,8 Гц, *H-a*); ¹³C ЯМР (151 МГц, DMSO-*d*₆) δ 14.6 (-OCH₂CH₃), 43.2 (-NCH₂Ar), 55.1 (-OCH₃), 58.5 (-OCH₂CH₃), 83.5 (*C-f*), 112.4 (*C-b*), 114.3 (*C-n*), 116.3 (*C-d*), 125.3 (*C-a*), 125.7 (*C-l*), 128.8 (*C-m*), 132.4 (*C-c*), 142.8 (*C-e*), 159.0 (*C-o*), 160.0 (*C-h*)*, 163.2 (*C-g*)*; MS (ES+): 327 (M+1).

2-((4-Метоксибензил)окси)тиразоло[1,5-а]тиридин-3-карбоновая кислота (57). 6 М NaOH (5,0 экв.) добавляли к раствору соединения **56a** (785 мг, 2,40 ммоль) в EtOH (20 мл). Смесь перемешивали в течение 4 часов при 75°C, затем нейтрализовали 6 М HCl и концентрировали при пониженном давлении. Смесь охлаждали до 0°C, затем подкисляли 2 М HCl до достижения pH 2 с получением суспензии. Ее фильтровали с получением соединения **57** в виде белого твердого вещества (162,8-163,9°C разл., из воды). Выход 90%. ¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-*d*₆) δ 3.76 (*s*, 3H, -OCH₃), 5.34 (*s*, 2H, -OCH₂Ar), 6.96 (*d*, 2H, J=8,4 Гц, *H-n*), 7.02 (*t*, 1H, J=6,7 Гц, *H-b*), 7.45 (*d*, 2H, J=8,3 Гц, *H-m*), 7.51 (*t*, 1H, J=7,9 Гц, *H-c*), 7.92 (*d*, 1H, J=8,8 Гц, *H-d*), 8.66 (*d*, 1H, J=6,7 Гц, *H-a*), 12.07 (*s*, 1H, -COOH); ¹³C ЯМР (151 МГц, DMSO-*d*₆) δ 55.1 (-OCH₃), 70.1 (-OCH₂Ar), 87.6 (*C-f*), 113.1 (*C-b*), 113.8 (*C-n*), 117.3 (*C-d*), 128.4 (*C-a*)*, 128.5 (*C-l*)*, 129.5 (*C-c*)*, 129.9 (*C-m*), 142.3 (*C-e*), 159.2 (*C-o*), 163.5 (*C-h*)*, 164.4 (*C-g*)*; MS (ES⁺): 299 (M+1).

N-(4-Бром-2,3,5,6-тетрафторфенил)-2-((4-метоксибензил)окси)тиразоло[1,5-а]тиридин-3-карбоксамид (58). Оксалилхлорид (0,54 мл, 6,30 ммоль, 3,0 экв.) и безводный DMF (1 капля) добавляли к охлажденному (0°C) раствору соединения **57** (630 мг, 2,10 ммоль) в безводном THF (15 мл), выдерживаемом в атмосфере азота; полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Параллельно 2М раствор AlMe₃ в толуоле (1,8 мл, 3,57 ммоль, 1,7 экв.) добавляли к раствору 4-бром-2,3,5,6-тетрафторанилина (769 мг, 3,15 ммоль, 1,5 экв.) в безводном толуоле (10 мл) в атмосфере азота. Полученную суспензию перемешивали 3 часа при комнатной температуре. Раствор хлорангидрида затем концентрировали при пониженном давлении и остаток растворяли в безводном THF (10 мл, данную стадию повторяли три раза). Хлорангидрид растворяли в безводном толуоле (15 мл) и этот раствор добавляли к вышеописанной суспензии. Реакционную смесь перемешивали при 85°C в течение ночи, затем охлаждали до комнатной температуры, гасили метанолом, затем упаривали. Остаток растворяли в EtOAc (80 мл), затем добавляли 0,5 М HCl (50 мл) и слои разделяли. Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили и упаривали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали с использованием флеш-хроматографии (элюент: петролейный эфир/EtOAc/DCM 2/1/1 об./об./об.) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (177,4-178,0°C, растирали с диизопропиловым эфиром). Выход 55%. ¹H ЯМР (600 МГц, Хлороформ-*d*) δ 3.79 (*s*, 3H, -OCH₃), 5.41 (*s*, 2H, -NCH₂Ar), 6.77 (*t*, 1H, J=6,9 Гц, *H-b*), 6.90 (*d*, 2H, J=8,5 Гц, *H-n*), 7.21 (*d*, 2H, J=8,5 Гц, *H-m*), 7.46 (*t*, 1H, J=7,9 Гц, *H-*

c), 7.75 (*d*, 1H, J=6,9 Гц, *H-a*), 8.27 (*t*, 1H, J=8,8 Гц, *H-d*), 9.98 (*s*, 1H, -NH); ¹³C ЯМР (151 МГц, Хлороформ-*d*) δ 45.2 (-NCH₂Ar), 55.5 (-OCH₃), 87.1 (*C-f*), 96.4 (*t*, J=22,6 Гц, *C-s*)*, 112.9 (*C-b*), 115.0 (*C-n*), 117.0 (*t*, J=14,8 Гц, *C-p*)*, 118.3 (*C-d*), 123.1 (*C-a*), 124.2 (*C-l*), 128.6 (*C-m*), 131.8 (*C-c*), 142.5 (*C-e*), 142.8 (*dd*, J=251,6, 14,9 Гц, (*C-r*)**), 145.2 (*dd*, J=246,4, 14,2 Гц, (*C-q*)**), 160.0 (*C-o*)***, 161.4 (*C-h*)***, 162.2 (*C-g*)***; MS (ES+): 524/526 (M+1).

1-(4-Метоксибензил)-2-оксо-N-(2,3,5,6-тетрафтор-4-морфолинофенил)-1,2-дигидротиазоло[1,5-а]тиридин-3-карбоксамид (59). К раствору соединения **58** (420 мг, 0,80 ммоль, 1,00 экв.) и морфолина (209 мг, 2,40 ммоль, 3,00 экв.) в толуоле (30 мл) добавляли Cs₂CO₃ (782 мг, 2,4 ммоль, 3,00 экв.). После дегазирования азотом в течение 10 мин добавляли Pd(OAc)₂ (18 мг, 0,08 ммоль, 0,10 экв.) и BINAP (100 мг, 0,16 ммоль, 0,20 экв.) и смесь снова дегазировали в течение 5 мин. Полученную суспензию нагревали при 110°C в герметично закрытой колбе в атмосфере азота. Через 3,5 часа нагревание прекращали, смесь концентрировали при пониженном давлении, затем добавляли воду. Полученную суспензию экстрагировали EtOAc (3x50 мл), объединенные органические фракции собирали, сушили и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали посредством флеш-хроматографии (элюент: петролейный эфир/EtOAc/DCM 1/1/1 об./об./об.) с получением неочищенного твердого вещества, которое растирали с диизопропиловым эфиром с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (237,2-237,5°C разл.). Выход: 59%. ¹H ЯМР (600 МГц, Хлороформ-*d*) δ 3.24-3.28 (*m*, 4H, -NCH₂CH₂O-), 3.79 (*s*, 3H, -OCH₃), 3.81-3.85 (*m*, 4H, -NCH₂CH₂O-), 5.40 (*s*, 2H, -NCH₂Ar), 6.74 (*t*, 1H, J=6,9 Гц, *H-b*), 6.90 (*d*, 2H, J=8,5 Гц, *H-n*), 7.21 (*d*, 2H, J=8,5 Гц, *H-m*), 7.44 (*t*, 1H, J=7,9 Гц, *H-c*), 7.73 (*d*, 1H, J=6,9 Гц, *H-a*), 8.28 (*d*, 1H, J=8,9 Гц, *H-d*), 9.75 (*s*, 1H, -NH); ¹³C ЯМР (151 МГц, Хлороформ-*d*) δ 45.1 (-NCH₂Ar), 51.5 (-NCH₂CH₂O-), 55.5 (-OCH₃), 67.5 (-NCH₂CH₂O-), 87.2 (*C-f*), 111.3 (*t*, J=15,5 Гц, *C-p*)*, 112.6 (*C-b*), 114.9 (*C-n*), 118.3 (*C-d*), 123.1 (*C-a*), 124.3 (*C-l*), 127.8 (*t*, J=11,0 Гц, *C-s*), 128.6 (*C-m*), 131.6 (*C-c*), 142.5 (*C-e*), 143.2 (*d*, J=248,2 Гц, *C-q*)**, 143.5 (*d*, J=247,9 Гц, *C-r*)**, 160.0 (*C-o*)***, 162.0 (*C-h*)***, 162.1 (*C-g*)***; MS (ES+): 553 (M+Na).

Общая методика: реакция Сузуки, используемая для получения соединений 60-66. Pd(PPh₃)₄ (90 мг, 0,08 ммоль, 0,20 экв.) добавляли к раствору соединения **58** (200 мг, 0,38 ммоль, 1,00 экв.) и K₂CO₃ (158 мг, 1,14 ммоль, 3,00 экв.) в смеси диоксан/вода (9:1 об./об.). После перемешивания полученной смеси в атмосфере азота в течение 1 часа при к.т. добавляли соответствующую бороновую кислоту (0,760 ммоль, 2,0 экв.);

реакционную смесь затем кипятили с обратным холодильником в атмосфере азота. Через 2 часа добавляли дополнительное количество бороновой кислоты (0,38 ммоль, 1,0 экв.), реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение еще 2 часов, затем охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество переносили в воду (100 мл) и смесь экстрагировали EtOAc (3x60 мл), объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали посредством флеш-хроматографии (условия см. ниже).

1-(4-Метоксибензил)-2-оксо-N-(2,3,5,6-тетрафтор-4-(тиофен-2-ил)фенил)-1,2-дигидротиазол[1,5-а]пиридин-3-карбоксамид (60). Неочищенное вещество очищали посредством флеш-хроматографии (элюент: петролейный эфир/EtOAc 1/1 об./об.) с получением твердого неочищенного вещества, которое перекристаллизовывали из ацетонитрила (8 мл) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (197,4-198,1°C из ацетонитрила). Выход: 72%. ¹H ЯМР (600 МГц, Хлороформ-d) δ 3.79 (s, 3H, -OCH₃), 5.41 (s, 2H, -NCH₂Ar), 6.76 (t, 1H, J=6,6 Гц, H-b), 6.90 (d, 2H, J=8,5 Гц, H-n), 7.16-7.20 (m, 1H, ароматический протон), 7.21 (d, 2H, J=8,5 Гц, H-m), 7.45 (t, 1H, J=7,7 Гц, H-c), 7.54 (d, 1H, J=5,0 Гц, ароматический протон), 7.59 (d, 1H, J=3,2 Гц, ароматический протон), 7.75 (d, 1H, J=6,9 Гц, H-a), 8.28 (d, 1H, J=8,8 Гц, H-d), 10.00 (s, 1H, -NH); ¹³C ЯМР (151 МГц, Хлороформ-d) δ 45.2 (-NCH₂Ar), 55.5 (-OCH₃), 87.2 (C-f), 112.3 (C-b), 115.0 (C-n), 115.7 (t, J=16,2 Гц, C-p)*, 118.4 (C-d), 123.1 (C-a), 124.3 (C-l), 127.3 (углерод тиофена), 127.9 (углерод тиофена), 128.1 (t, J=3,3 Гц, C-s)*, 128.6 (C-m), 128.5 (углерод тиофена), 130.0 (t, J=5,3 Гц, углерод тиофена), 131.7 (C-c), 142.6 (C-e), 142.9 (dd, J=248,0, 15,8 Гц, C-q)***, 144.0 (d, J=247,0, Гц, C-r)***, 160.0 (C-o)***, 161.6 (C-h)***, 162.2 (C-g)***. MS (ES+): 528,2 (M+1).

1-(4-Метоксибензил)-2-оксо-N-(2,3,5,6-тетрафтор-4-(пиридин-3-ил)фенил)-1,2-дигидротиазол[1,5-а]пиридин-3-карбоксамид (61). Неочищенное вещество очищали посредством флеш-хроматографии (элюент: петролейный эфир/EtOAc от 6/4 об./об. до 3/7 об./об.) с получением твердого неочищенного вещества. Его затем растирали с диизопропиловым эфиром с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (т.пл. 202,6-203,8°C от растирания с диизопропиловым эфиром). Выход: 90%. ¹H ЯМР (600 МГц, Хлороформ-d) δ 3.78 (s, 3H, -OCH₃), 5.41 (s, 2H, -NCH₂Ar), 6.77 (t, 1H, J=6,7 Гц, H-b), 6.89 (d, 2H, J=8,5 Гц, H-n), 7.21 (d, 2H, J=8,5 Гц, H-m), 7.43-7.49 (m, 2H, ароматические протоны и H-c), 7.77 (d, 1H, J=6,9 Гц, H-a), 7.84 (d,

^1H , $J=7,8$ Гц, ароматический протон), 8.27 (*d*, 1H, $J=8,8$ Гц, *H-d*), 8.69 (*d*, 1H, $J=2,9$ Гц, ароматический протон), 8.76 (*s*, 1H, ароматический протон), 10.06 (*s*, 1H, $-\text{NH}$); ^{13}C ЯМР (151 МГц, Хлороформ-*d*) δ 45.2 ($-\text{NCH}_2\text{Ar}$), 55.5 ($-\text{OCH}_3$), 87.1 (*C-f*), 112.9 (*C-b*), 114.0 (*t*, $J=16,9$ Гц, *C-p*)*, 115.0 (*C-n*), 117.4 (*t*, $J=15,8$ Гц, *C-s*)*, 118.3 (*C-d*), 123.1 (*C-a*), 123.7 (углерод пиридина), 124.2 (*C-l*), 124.3 (углерод пиридина), 128.6 (*C-m*), 131.8 (*C-c*), 137.9 (углерод пиридина), 142.6 (*C-e*), 142.9 (*d*, $J=252,7$ Гц, *C-q***), 144.2 (*d*, $J=249,7$ Гц, *C-r***), 149.9 (углерод пиридина), 150.5 (углерод пиридина), 160.0 (*C-o****), 161.6 (*C-h****), 162.2 (*C-g****); MS (ES+): 523 (M+1).

1-(4-Метоксибензил)-2-оксо-N-(2,3,5,6-тетрафтор-4-(2-(трифторметил)-пиридин-4-ил)фенил)-1,2-дигидротиазоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамид (62).

Неочищенное вещество очищали посредством флеш-хроматографии (элюент: смесь петролейный эфир/EtOAc от 6/4 об./об. до 3/7 об./об.) с получением твердого неочищенного вещества. Его затем растирали с диизопропиловым эфиром с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого твердого вещества (т.пл. 192,7-193,9°C от растирания с диизопропиловым эфиром). Выход: 70%. ^1H ЯМР (600 МГц, Хлороформ-*d*) δ 3.79 (*s*, 3H, $-\text{OCH}_3$), 5.42 (*s*, 2H, $-\text{NCH}_2\text{Ar}$), 6.79 (*t*, 1H, $J=6,7$ Гц, *H-b*), 6.90 (*d*, 2H, $J=8,5$ Гц, *H-n*), 7.22 (*d*, 2H, $J=8,5$ Гц, *H-m*), 7.48 (*t*, 1H, $J=7,9$ Гц, *H-c*), 7.64 (*d*, 1H, $J=4,9$ Гц, протон пиридина), 7.78 (*d*, 1H, $J=6,9$ Гц, *H-a*), 7.84 (*s*, 1H, протон пиридина), 8.29 (*d*, 1H, $J=8,8$ Гц, *H-d*), 8.88 (*d*, 1H, $J=4,9$ Гц, протон пиридина), 10.15 (*s*, 1H, $-\text{NH}$); ^{13}C ЯМР (151 МГц, Хлороформ-*d*) δ 45.3 ($-\text{NCH}_2\text{Ar}$), 55.5 ($-\text{OCH}_3$), 87.1 (*C-f*), 113.0 (*C-b*), 113.2 (*t*, $J=15,6$ Гц, *C-p*)*, 115.0 (*C-n*), 118.4 (*C-d*), 118.9 (*t*, $J=14,7$ Гц, *C-s*)*, 121.5 (*q*, $J=274,5$ Гц, $-\text{CF}_3$), 121.7 (*q*, $J=2,1$ Гц, углерод пиридина), 123.1 (*C-a*), 124.2 (*C-l*), 127.6 (углерод пиридина), 128.6 (*C-m*), 131.9 (*C-c*), 137.9 (углерод пиридина), 142.6 (*C-e*), 142.8 (*d*, $J=247,0$ Гц, *C-q***), 144.2 (*d*, $J=245,4$ Гц, *C-r***), 149.0 (*q*, $J=34,9$ Гц, углерод пиридина), 150.6 (углерод пиридина), 160.1 (*C-o****), 161.4 (*C-h****), 162.3 (*C-g****); MS (ES+): 591.

1-(4-Метоксибензил)-2-оксо-N-(2,3,5,6-тетрафтор-3'-гидрокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1,2-дигидротиазоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамид (63). Неочищенное вещество очищали посредством флеш-хроматографии (элюент: петролейный эфир/EtOAc 1/2 об./об.) с получением твердого неочищенного вещества. Его затем растирали с диизопропиловым эфиром, с целью удаления $\text{O=PPh}_3\text{O}$, с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (236,9-237,4°C из диизопропилового эфира). Выход: 79%. ^1H ЯМР (600 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 3.71 (*s*, 3H, -

OCH₃), 5.49 (*s*, 2H, -NCH₂Ar), 6.88-6.97 (*m*, 5H, ароматические протоны и *H-n*), 7.07 (*t*, 1H, J=7,1 Гц, *H-b*), 7.28 (*d*, 2H, J=8,3 Гц, *H-m*), 7.35 (*t*, 1H, J=8,1 Гц, ароматический протон), 7.67 (*t*, 1H, J=7,9 Гц, *H-c*), 8.03 (*d*, 1H, J=8,8 Гц, *H-d*), 8.57 (*d*, 1H, J=6,9 Гц, *H-a*), 9.78 (*br s*, 1H, -OH), 10.07 (*s*, 1H, -NH); ¹³C ЯМР (151 МГц, DMSO-*d*₆) δ 43.8 (-NCH₂Ar), 55.1 (-OCH₃), 85.5 (*C-f*), 113.2 (*C-b*), 114.4 (*C-n*), 116.2 (*C-d*), 116.3 (ароматический углерод), 116.6 (*t*, J=14,6 Гц, *C-p*)*, 116.9 (2 углерод, C-s частично перекрывается ароматическим углеродом)*, 120.7 (ароматический углерод), 125.3 (*C-a*), 125.4 (*C-l*), 127.7 (ароматический углерод), 128.8 (*C-m*), 129.9 (ароматический углерод), 132.9 (*C-c*), 141.4 (*C-e*), 142.3 (*d*, J=248,9 Гц, *C-q*)**, 143.3 (*d*, J=251,3 Гц, *C-r*)**, 157.5 (ароматический углерод), 159.1 (*C-o*)***, 160.7 (*C-h*)***, 161.7 (*C-g*)***; MS (ES+): 538 (M+1).

1-(4-Метоксибензил)-2-оксо-N-(2,3,5,6-тетрафтор-3'-(трифторметокси)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1,2-дигидротиазоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамид (64). Неочищенное вещество очищали посредством флеш-хроматографии (элюент: петролейный эфир/DCM 2/1 об./об.) с получением твердого неочищенного вещества. Его затем растирали с диизопропиловым эфиром с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (162,7-163,0°C из диизопропилового эфира). Выход: 82%. ¹H ЯМР (600 МГц, Хлороформ-*d*) δ 3.80 (*s*, 3H, -OCH₃), 5.42 (*s*, 2H, -NCH₂Ar), 6.77 (*t*, 1H, J=6,9 Гц, *H-b*), 6.91 (*d*, 2H, J=8,5 Гц, *H-n*), 7.22 (*d*, 2H, J=8,5 Гц, *H-m*), 7.32 (*d*, 1H, J=8,1 Гц, ароматический протон), 7.37 (*s*, 1H, ароматический протон), 7.43 (*d*, 1H, J=7,7 Гц, ароматический протон), 7.47 (*t*, 1H, J=7,9 Гц, *H-c*), 7.53 (*t*, 1H, J=8,0 Гц, ароматический протон), 7.76 (*d*, 1H, J=6,9 Гц, *H-a*), 8.31 (*d*, 1H, J=8,8 Гц, *H-d*), 10.03 (*s*, 1H, -NH); ¹³C ЯМР (151 МГц, Хлороформ-*d*) δ 45.2 (-NCH₂Ar), 55.4 (-OCH₃), 87.1 (*C-f*), 112.8 (*C-b*), 115.0 (*C-n*), 115.9 (*t*, J=16,1 Гц, *C-p*)*, 117.0 (*t*, J=15,6 Гц, *C-s*)*, 118.3 (*C-d*), 120.6 (*q*, J=257,6 Гц, -OCF₃), 121.5 (ароматический углерод), 123.0 (ароматический углерод), 123.1 (*C-a*), 124.2 (*C-l*), 128.5 (*C-m*), 128.8 (ароматический углерод), 129.4 (ароматический углерод), 130.1 (ароматический углерод), 131.7 (*C-c*), 142.5 (*C-e*), 142.8 (*d*, J=247,5 Гц, *C-q*)**, 144.0 (*d*, J=249,5 Гц, *C-r*)**, 149.3 (ароматический углерод), 160.0 (*C-o*)***, 161.6 (*C-h*)***, 162.2 (*C-g*)***; MS (ES+): 606,6, 628,6.

1-(4-Метоксибензил)-2-оксо-N-(2,3,5,6-тетрафтор-3'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1,2-дигидротиазоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамид (65). Неочищенное вещество очищали посредством флеш-хроматографии (элюент: смесь петролейный эфир/EtOAc/дихлорметан 1,5/1/2 об./об./об.) с получением указанного в заголовке

соединения в виде бежевого твердого вещества (172,9-173,8°C из диизопропилового эфира). Выход: 94%. ¹H-ЯМР (600 МГц, Хлороформ-*d*): δ 3.79 (*s*, 3H, -OCH₃), 3.85 (*s*, 3H, -OCH₃), 5.42 (*s*, 2H, -NCH₂Ar), 6.76 (*t*, 1H, J=6,9 Гц, *H-b*), 6.90 (*d*, 2H, J=8,5 Гц, *H-n*), 6.97-7.03 (*m*, 2H, ароматические протоны), 7.06 (*d*, 1H, J=7,5 Гц, ароматический протон), 7.22 (*d*, 2H, J=8,5 Гц, *H-m*), 7.41 (*t*, 1H, J=7,9 Гц, ароматический протон), 7.45 (*t*, 1H, J=7,9 Гц, *H-c*), 7.75 (*d*, 1H, J=6,9 Гц, *H-a*), 8.29 (*d*, 1H, J=8,8 Гц, *H-d*), 9.99 (*s*, 1H, -NH); ¹³C-ЯМР (150 МГц, Хлороформ-*d*): δ 45.2 (-NCH₂Ar), 55.5 (2 x -OCH₃), 87.2 (*C-f*), 112.3 (*C-b*), 114.9 (ароматический углерод), 115.0 (*C-n*), 115.8 (ароматический углерод), 116.3 (*t*, J=15,0 Гц, *C-p*)*, 117.6 (*t*, J=19,6 Гц, *C-s*)*, 118.4 (*C-d*), 122.7 (ароматический углерод), 123.1 (*C-a*), 124.3 (*C-l*), 128.6 (*C-m*), 128.8 (ароматический углерод), 129.7 (ароматический углерод), 131.7 (*C-c*), 142.6 (*C-e*), 142.9 (*d*, J=248,6 Гц, *C-q*)**, 144.2 (*d*, J=244,2, Гц, *C-r*)**, 159.7 (ароматический углерод)***, 160.0 (*C-o*)***161.7 (*C-h*)****, 162.2 (*C-g*)****; MS (ES+): 552,5 (M+1).

*1-(4-Метоксибензил)-2-оксо-N-(2,3,5,6-тетрафтор-3'-пропокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1,2-дигидропиразоло[1,5-*a*]тиридин-3-карбоксамид (66)*. Неочищенное вещество очищали посредством флеш-хроматографии (элюент: петролейный эфир/EtOAc 2/3 об./об.) с получением указанного в заголовке соединения в виде бежевого твердого вещества (168,8-169,9°C из диизопропилового эфира). Выход: 86%. ¹H ЯМР (600 МГц, Хлороформ-*d*) δ 1.06 (*t*, 3H, J=7,4 Гц, -OCH₂CH₂CH₃), 1.84 (*h*, 2H, J=7,3 Гц, -OCH₂CH₂CH₃), 3.80 (*s*, 3H, -OCH₃), 3.96 (*t*, 2H, J=6,6 Гц, -OCH₂CH₂CH₃), 5.42 (*s*, 2H, -NCH₂Ar), 6.76 (*t*, 1H, J=7,0 Гц, *H-b*), 6.91 (*d*, 2H, J=8,6 Гц, *H-n*), 6.99 (*dd*, 1H, J=8,4, 2,2 Гц, ароматический протон), 7.00 (*s*, 1H, ароматический протон), 7.04 (*d*, 1H, J=7,6 Гц, ароматический протон), 7.22 (*d*, 2H, J=8,6 Гц, *H-m*), 7.39 (*t*, 1H, J=7,9 Гц, ароматический протон), 7.46 (*t*, 1H, J=7,9 Гц, *H-c*), 7.75 (*d*, 1H, J=7,0 Гц, *H-a*), 8.31 (*d*, 1H, J=8,8 Гц, *H-d*), 9.98(*s*, 1H, -NH); ¹³C ЯМР (151 МГц, Хлороформ-*d*) δ 10.6 (-OCH₂CH₂CH₃), 22.7 (-OCH₂CH₂CH₃), 45.2 (-NCH₂Ar), 55.5 (-OCH₃), 69.8 (-OCH₂CH₂CH₃), 87.2 (*C-f*), 112.8 (*C-b*), 115.0 (*C-n*), 115.5 (ароматический углерод), 116.2 (*t*, J=15,6 Гц, *C-p*)*, 116.4 (ароматический углерод), 117.7 (*t*, J=16,8 Гц, *C-s*)*, 118.3 (*C-d*), 122.5 (ароматический углерод), 123.1 (*C-a*), 124.3 (*C-l*), 128.6 (*C-m*), 128.7 (ароматический углерод), 129.7 (ароматический углерод), 131.7 (*C-c*), 142.5 (*C-e*), 142.8 (*dd*, J=248,5, 15,3 Гц, *C-q*)**, 144.2 (*d*, J=248,5 Гц, *C-r*)**, 159.2 (ароматический углерод)***, 160.0 (*C-o*)***161.7 (*C-h*)****, 162.2 (*C-g*)****; MS (ES+): 580 (M+1).

Общая методика синтеза анилина 47-50

$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (90 мг, 0,08 ммоль, 0,20 экв.) добавляли к раствору 4-бром-2,3,5,6-тетрафторанилина (200 мг, 0,38 ммоль, 1,00 экв.) и K_2CO_3 (158 мг, 1,14 ммоль, 3,00 экв.) в 1,2-диметоксиэтаноле (35 мл). После перемешивания полученной смеси в атмосфере азота в течение 1 часа при к.т. добавляли соответствующую бороновую кислоту (0,760 ммоль, 2,0 экв.); реакционную смесь затем кипятили с обратным холодильником в атмосфере азота. Через 2 часа добавляли дополнительное количество бороновой кислоты (0,38 ммоль, 1,0 экв.), реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение еще 2 часов, затем охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество переносили в воду (100 мл) и смесь экстрагировали EtOAc (3x60 мл), объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали посредством флеш-хроматографии (условия см. ниже).

2,3,4',5,6-Пентафтор-[1,1'-бифенил]-4-анилин (47). Флеш-хроматография (элюент: *петролейный эфир*/ EtOAc от 95:5 об./об.). Белое твердое вещество (т.пл. 134,1-134,7°C от растирания с диизопропиловым эфиром). Выход 74%. ^1H ЯМР (600 МГц, Хлороформ-*d*): δ 4.05 (*s*, 2H, $-\text{NH}_2$), 7.11-7.17 (*m*, 2H, ароматические протоны), 7.37-7.42 (*m*, 2H, ароматические протоны); ^{13}C ЯМР (151 МГц, CDCl_3): δ 107.3 (*t*, $J=16,8$ Гц), 115.7 (*d*, $J=21,7$ Гц), 124.0 (*d*, $J=1,7$ Гц), 125.6 (*t*, $J=14,1$ Гц), 132.2 (*d*, $J=7,7$ Гц), 136.9 (*d*, $J=238,0$ Гц), 144.1 (*d*, $J=243,5$ Гц), 162.7 (*d*, $J=248,3$ Гц). MS (ES-) 258 (M-1).

2,3,3',5,6-Пентафтор-[1,1'-бифенил]-4-анилин (48). Флеш-хроматография (элюент: *петролейный эфир*/ EtOAc от 95:5 об./об.). Белое твердое вещество (т.пл. 108,8-109,7°C от растирания с диизопропиловым эфиром). Выход 90%. ^1H ЯМР (600 МГц, Хлороформ-*d*): δ 4.08 (*s*, 2H, $-\text{NH}_2$), 7.10 (*t*, 1H, $J=8,4$ Гц, ароматический протон), 7.15 (*d*, 1H, $J=9,7$ Гц, ароматические протоны), 7.21 (*d*, 1H, $J=7,5$ Гц, ароматический протон), 7.38-7.44 (*m*, 1H, ароматический протон); ^{13}C ЯМР (151 МГц, CDCl_3): δ 107.0 (*t*, $J=17,6$ Гц), 115.3 (*d*, $J=20,8$ Гц), 117.5 (*d*, $J=22,3$ Гц), 125.9 (*t*, $J=14,2$ Гц), 126.2, 130.0 (*d*, $J=8,3$ Гц), 130.1, 136.8 (*dd*, $J=238,4, 16,2$ Гц), 144.1 (*d*, $J=243,9$ Гц), 162.7 (*d*, $J=245,9$ Гц). MS (ES-) 258 (M-1).

2,3,5,6-Тetraфтор-4'-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-4-анилин (49). Флеш-хроматография (элюент: *петролейный эфир*/ EtOAc от 95:5 об./об.). Белое твердое вещество (т.пл. 163,9-164,8°C от растирания с диизопропиловым эфиром). Выход 60%. ^1H ЯМР (600 МГц, Хлороформ-*d*): δ 4.12 (*s*, 2H, $-\text{NH}_2$), 7.56 (*d*, 2H, $J=8,0$ Гц, ароматические протоны), 7.71 (*d*, 2H, $J=8,2$ Гц, ароматические протоны); ^{13}C ЯМР (151

МГц, CDCl₃): δ 106.8 (*t*, J=15,1 Гц), 124.1 (*q*, J=271,7 Гц, -CF₃), 125.5 (*q*, J=6,7 Гц), 126.4 (*t*, J=3,8 Гц), 130.4 (*q*, J=32,7 Гц), 130.8, 132.0, 136.9 (*d*, J=238,7 Гц), 144.2 (*d*, J=244,2 Гц). MS (ES-) 308 (M-1).

2,3,5,6-Тетрафтор-3'-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-4-анилин (50). Флеш-хроматография (элюент: петролейный эфир/EtOAc от 95:5 об./об.). Бледно-желтое твердое вещество (т.пл. 46,6-47,0°C от растирания с диизопропиловым эфиром). Выход 92%. ¹H ЯМР (600 МГц, Хлороформ-*d*): δ 4.11 (*s*, 2H, -NH₂), 7.55-7.60 (*m*, 1H, ароматический протон), 7.61 (*d*, 1H, J=7,2 Гц, ароматический протон), 7.65 (*d*, 1H, J=7,4 Гц, ароматический протон), 7.70 (*s*, 1H, ароматический протон); ¹³C ЯМР (151 МГц, CDCl₃): δ 106.7 (*t*, J=16,6 Гц), 124.1 (*q*, J=272,7 Гц, -CF₃), 125.2 (*q*, J=3,8 Гц), 126.3 (*t*, J=14,3 Гц), 127.3, 129.0, 129.1, 131.5 (*q*, J=32,7 Гц), 133.8, 136.9 (*dd*, J=239,4, 16,5 Гц), 144.2 (*d*, J=244,2 Гц). MS (ES-) 308 (M-1).

Общая методика синтеза пиразоло[1,5-а]пиридин-родственных амидов 52-55

Оксалилхлорид (3,0 ммоль) и безводный DMF (1 капля) добавляли к охлажденному (0°C) раствору O-защищенной пиразоло[1,5-а]пиридиновой кислоты (1,0 ммоль) **45** в безводном THF (20 мл) в атмосфере азота. Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Раствор затем концентрировали при пониженном давлении и остаток растворяли в безводном THF (10 мл, данную стадию повторяли три раза). Полученный хлорангидрид использовали сразу же без какой-либо дополнительной очистки, растворяли в 10 мл безводного толуола и переносили в раствор, описанный ниже. Триметилалюминий (2,0 М в гексане, 1,5 ммоль) добавляли к раствору соответствующего анилина (см. сопроводительную информацию в отношении синтеза, 1,5 ммоль) в безводном толуоле (15 мл) в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре с получением коричневой суспензии, затем добавляли количественно раствор описанного выше хлорангидрида в безводном толуоле (30 мл). Смесь нагревали в течение ночи при 90°C и затем охлаждали до к.т. Реакционную смесь гасили 1М HCl. Слои разделяли и водную фазу тщательно экстрагировали с использованием EtOAc. Объединенный органический слой промывали 1М NaOH и рассолом, сушили и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии.

1-Бензил-2-оксо-N-(2,3,4',5,6-пентафтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1,2-дигидропиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамид (52). Использовали 2,3,4',5,6-пентафтор-

[1,1'-бифенил]-4-анилин. Флеш-хроматография (элюент: петролейный эфир/EtOAc от 80:20 об./об. до 50:50 об./об.). Серое твердое вещество (т.пл. 234,2-235,4°C от растирания с диизопропиловым эфиром). Выход 31%. ¹H ЯМР (600 МГц, Хлороформ-*d*): δ 5.48 (*s*, 2H, -NCH₂Ph), 6.77 (*t*, 1H, J=6,9 Гц, *H-b*), 7.19 (*t*, 2H, J=8,6 Гц, ароматические протоны), 7.28 (*d*, 2H, J=7,4 Гц, ароматические протоны), 7.32-7.50 (*m*, 6H, ароматические протоны), 7.73 (*d*, 1H, J=6,9, *H-a*), 8.30 (*d*, 1H, J=8,8, *H-d*), 9.98 (*s*, 1H, -NH); ¹³C ЯМР (151 МГц, Хлороформ-*d*): δ 45.7 (-NCH₂Ph), 87.2 (*C-f*), 112.9 (*C-b*), 115.9 (*d*, J=21,9 Гц, ароматический углерод), 116.4 (*t*, J=17,1 Гц, *C-p*)*, 116.7 (*d*, J=16,7 Гц, *C-s*)*, 118.4 (*C-d*), 123.0 (*C-a*), 123.5 (ароматический углерод), 127.1 (ароматический углерод), 129.0 (ароматический углерод), 129.7 (ароматический углерод), 131.8 (*C-c*), 132.8 (*d*, J=8,4 Гц, ароматический углерод), 132.5 (ароматический углерод), 142.6 (*C-e*), 142.8 (*d*, J=244,1 Гц, *C-q*)**, 144.2 (*d*, J=250,7 Гц, *C-r*)**, 161.7 (*C-g*)*, 162.2 (*C-h*)*, 163.1 (*d*, J=249,5 Гц, -CF); MS (ESI) 510 (M+1).

1-Бензил-2-оксо-N-(2,3,3',5,6-пентафтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1,2-дигидропиразоло[1,5-а]тиридин-3-карбоксамид (53). Использовали 2,3,3',5,6-пентафтор-[1,1'-бифенил]-4-анилин. Флеш-хроматография (элюент: петролейный эфир/EtOAc от 80:20 об./об. до 50:50 об./об.). Бледно-желтое твердое вещество (т.пл. 195,4-196,3°C от растирания с диизопропиловым эфиром). Выход 40%. ¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-*d*₆): δ 5.57 (*s*, 2H, -NCH₂Ph), 7.07 (*t*, 1H, J=6,9 Гц, *H-b*), 7.29-7.45 (*m*, 7H, ароматические протоны), 7.50 (*d*, 1H, J=9,5 Гц, ароматический протон), 7.62 (*dd*, 1H, J=14,3, 7,7 Гц, ароматический протон), 7.68 (*t*, 1H, J=7,9 Гц, *H-c*), 8.05 (*d*, 1H, J=8,7 Гц, *H-d*), 8.53 (*d*, 1H, J=7,0 Гц, *H-a*), 10.12 (*s*, 1H, -NH); ¹³C ЯМР (151 МГц, DMSO-*d*₆): δ 44.2 (-NCH₂Ph), 85.4 (*C-f*), 113.3 (*C-b*), 115.4 (*t*, J=17,3 Гц, *C-p*)*, 116.2 (*C-d*), 116.4 (*d*, J=20,8 Гц, ароматический углерод), 117.0 (*C-s*)*, 117.2 (*d*, J=23,1 Гц, ароматический углерод), 125.2 (*C-a*), 126.5 (*C-l*), 127.2 (ароматический углерод), 128.2 (*C-c*), 128.8 (*d*, J=9,8 Гц, ароматический углерод), 129.1 (ароматический углерод), 130.9 (*d*, J=8,4 Гц, ароматический углерод), 132.9 (ароматический углерод), 133.7 (ароматический углерод), 141.4 (*C-e*), 142.2 (*d*, J=242,5 Гц, *C-q*)**, 143.3 (*d*, J=245,8 Гц, *C-r*)**, 144.1, 160.6 (*C-g*)*, 161.2 (*C-h*)*, 162.0 (*d*, J=244,3 Гц, ароматический углерод); MS (ESI) 508 (M-1).

1-Бензил-2-оксо-N-(2,3,5,6-тетрафтор-4'-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1,2-дигидропиразоло[1,5-а]тиридин-3-карбоксамид (54). Использовали 2,3,5,6-тетрафтор-4'-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-4-анилин; элюент флеш-хроматографии: петролейный эфир/EtOAc от 80:20 об./об. до 50:50 об./об. Бледно-желтое твердое

вещество (т.пл. 262,2-263,5°C от растирания с диизопропиловым эфиром). Выход 41%. ^1H ЯМР (600 МГц, Хлороформ-*d*): δ 5.49 (*s*, 2H, $-\text{NCH}_2\text{Ph}$), 6.78 (*t*, 1H, $J=6,8$ Гц, *H-b*), 7.29 (*d*, 2H, $J=7,4$ Гц, ароматические протоны), 7.33-7.43 (*m*, 3H, ароматические протоны), 7.48 (*t*, 1H, $J=7,9$ Гц, *H-c*), 7.62 (*d*, 2H, $J=7,9$ Гц, ароматические протоны), 7.73 (*d*, 1H, $J=6,9$ Гц, *H-a*), 7.76 (*d*, 2H, $J=8,1$ Гц, ароматические протоны), 8.31 (*d*, 1H, $J=8,8$ Гц, *H-d*), 10.04 (*s*, 1H, $-\text{NH}$); ^{13}C ЯМР (151 МГц, Хлороформ-*d*): δ 45.7 ($-\text{NCH}_2\text{Ph}$), 87.2 (*C-f*), 112.9 (*C-b*), 116.1 (*t*, $J=16,5$ Гц, *C-p*)*, 117.2 (*t*, $J=15,6$ Гц, *C-s*)*, 118.4 (*C-d*), 123.0 (*C-a*), 124.0 (*q*, $J=272,5$ Гц, $-\text{CF}_3$), 125.7 (*q*, $J=3,8$ Гц, ароматический углерод), 127.1 (ароматический углерод), 129.0 (*C-c*), 129.7 (ароматический углерод), 130.8 (ароматический углерод), 131.1 (*q*, $J=32,8$ Гц, ароматический углерод), 131.4 (ароматический углерод), 131.9 (ароматический углерод), 132.5 (ароматический углерод), 142.6 (*C-e*), 142.8 (*dd*, $J=251,8$, 17,4 Гц, *C-q***), 144.1 (*dd*, $J=244,7$, 15,4 Гц, *C-r***), 161.6 (*C-g****), 162.2 (*C-h****); MS (ESI) 560 (M+1).

*1-Бензил-2-оксо-N-(2,3,5,6-тетрафтор-3'-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1,2-дигидропиразоло[1,5-*a*]тиридин-3-карбоксамид (55)*. Использовали 2,3,5,6-тетрафтор-3'-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-4-анилин; элюент флеш-хроматографии: петролейный эфир/EtOAc от 80:20 об./об. до 50:50 об./об. Белое твердое вещество (т.пл. 190,9-191,8°C от растирания с диизопропиловым эфиром). Выход 40%. ^1H ЯМР (600 МГц, Хлороформ-*d*): δ 5.49 (*s*, 2H, $-\text{NCH}_2\text{Ph}$), 6.78 (*t*, 1H, $J=6,8$ Гц, *H-b*), 7.29 (*d*, 2H, $J=7,3$ Гц, ароматические протоны), 7.33-7.42 (*m*, 3H, ароматические протоны), 7.48 (*t*, 1H, $J=7,9$ Гц, *H-c*), 7.64 (*t*, 1H, $J=7,7$ Гц, ароматический протон), 7.68 (*d*, 1H, $J=7,5$ Гц, ароматический протон), 7.72 (*t*, 2H, $J=7,6$ Гц, ароматические протоны), 7.76 (*s*, 1H, ароматический протон), 8.31 (*d*, 1H, $J=8,8$, *H-d*), 10.04 (*s*, 1H, $-\text{NH}$); ^{13}C ЯМР (151 МГц, Хлороформ-*d*): δ 45.7 ($-\text{NCH}_2\text{Ph}$), 87.2 (*C-f*), 112.9 (*C-b*), 116.4 (*t*, $J=16,2$ Гц, *C-p*)*, 117.2 (*t*, $J=15,2$ Гц, *C-s*)*, 118.5 (*C-d*), 123.0 (*C-a*), 124.0 (*q*, $J=272,1$ Гц, $-\text{CF}_3$), 125.9 (*q*, $J=3,9$ Гц, ароматический углерод), 127.1 (ароматический углерод), 127.2 (ароматический углерод), 128.5 (ароматический углерод), 129.0 (ароматический углерод), 129.3 (ароматический углерод), 129.7 (ароматический углерод), 131.3 (*q*, $J=32,4$ Гц), 131.8 (*C-c*), 132.5 (ароматический углерод), 133.7 (ароматический углерод), 142.7 (*C-e*), 142.8 (*d*, $J=252,0$ Гц, *C-q***), 144.2 (*d*, $J=248,2$ Гц, *C-r***), 161.6 (*C-g****), 162.2 (*C-h****); MS (ESI) 560 (M+1).

Общая методика: удаление группировки 4-МеОбензилокси для получения соединений 7-9, 15-17. Тиоанизол (220 мкл, 1,87 ммоль, от 5,0 экв. до 10 эквивалентов) добавляли к раствору соответствующего исходного вещества (200 мг, 0,37 ммоль, 1,0

экв.) в TFA (3 мл). Смесь нагревали при 70°C в течение 2 ч, затем охлаждали до к.т. Смесь частично концентрировали и неочищенное вещество обрабатывали водой с получением суспензии, которую фильтровали, твердое вещество промывали дополнительным количеством охлажденной воды. Полученное твердое вещество растирали с диизопропиловым эфиром с получением указанных в заголовке соединений, часто сразу же в чистой форме (см. подробности выше).

2-Гидрокси-N-(2,3,5,6-тетрафтор-4-морфолинофенил)тиразоло[1,5-а]тиридин-3-карбоксамид (6). Соединение **59** (200 мг, 0,38 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в растворе тиоанизола (250 мкл, 2,26 ммоль, 6,0 экв.) в TFA (2 мл). Остаток растирали с гексаном и диизопропиловым эфиром, затем очищали посредством флеш-хроматографии (элюент: петролейный эфир/DCM/MeOH 5/4/0,4 об./об./об.). Полученное неочищенное твердое вещество растирали с диизопропиловым эфиром с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (276,5-277,2°C разл., из диизопропилового эфира). Выход: 42%. ¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-*d*₆) δ 3.18-3.25 (*m*, 4H, -NCH₂CH₂O-), 3.68-3.75 (*m*, 4H, -NCH₂CH₂O-), 7.0 (*t*, 1H, J=6,8 Гц, *H-b*), 7.48 (*t*, 1H, J=7,8 Гц, *H-c*), 7.94 (*d*, 1H, J=8,7 Гц, *H-d*), 8.58 (*d*, 1H, J=6,7 Гц, *H-a*), 8.76 (*s*, 1H, -NH), 12.83 (*v br s*, 1H, -OH); ¹³C ЯМР (151 МГц, DMSO-*d*₆) δ 51.0 (-NCH₂CH₂O-), 66.7 (-NCH₂CH₂O-), 88.2 (*C-f*), 111.5 (*t*, J=15,1 Гц, *C-p*)*, 113.1 (*C-b*), 116.8 (*C-d*), 127.5 (*t*, J=11,2 Гц, *C-s*)*, 128.2 (*C-a*), 129.1 (*C-c*), 141.7 (*C-e*), 142.2 (*dd*, J=243,5, 6,2 Гц, *C-q***), 143.4 (*dd*, J=244,6, 14,4 Гц, *C-r***), 160.8 (*C-h****), 162.7 (*C-g****). MS (ES-): 409 (M-1). ESI-HRMS (*m/z*): [M-H]⁻ рассчитано для C₁₈H₁₃F₄N₄O₃ 409,0929; обнаружено 409,0925.

2-Гидрокси-N-(2,3,5,6-тетрафтор-4-(тиофен-2-ил)фенил)тиразоло[1,5-а]тиридин-3-карбоксамид (7). Твердое вещество кристаллизовали три раза из ацетонитрила (20 мл) с получением указанного в заголовке соединения в виде серого твердого вещества (278,4-279,9°C разл., из ацетонитрила). Выход: 23%. ¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-*d*₆) δ 7.03 (*t*, 1H, J=6,6 Гц, *H-b*), 7.31 (*t*, 1H, J=4,3 Гц, ароматический протон), 7.51 (*t*, 1H, J=7,8 Гц, *H-c*), 7.64 (*d*, 1H, J=2,8 Гц, ароматический протон), 7.92 (*d*, 1H, J=5,0 Гц, ароматический протон), 7.97 (*d*, 1H, J=8,8 Гц, *H-d*), 8.61 (*d*, 1H, J=6,7 Гц, *H-a*), 8.95 (*s*, 1H, -NH), 12.90 (*br s*, 1H, -OH); ¹³C ЯМР (151 МГц, DMSO-*d*₆) δ 88.2 (*C-f*), 110.9 (*t*, J=15,6 Гц, *C-p*)*, 113.8 (*C-b*), 17.03 (*t*, J=16,5 Гц, *C-s*)*, 116.8 (*C-d*), 126.2 (углерод тиофена), 127.8 (углерод тиофена), 128.4 (*C-a*), 129.2 (углерод тиофена), 129.5 (*C-c*), 130.7 (*t*, J=4,0 Гц, углерод тиофена), 141.8 (*C-e*), 143.0 (*dd*, J=246,5, 14,3 Гц, *C-q* и *C-r*), 160.4 (*C-h***).

162.7(C-g)**. MS (ES-): 406 (M-1). ESI-HRMS (m/z): $[M-H]^-$ рассчитано для $C_{18}H_8F_4N_3O_2S$ 406,0279; обнаружено 406,0275.

2-Гидрокси-N-(2,3,5,6-тетрафтор-4-(тиридин-3-ил)фенил)тиразоло[1,5-a]тиридин-3-карбоксамид (8). Бледно-желтое твердое вещество (т.пл. 283,4-286,7°C разл., от растирания с диизопропиловым эфиром). Выход: 76%. 1H ЯМР (600 МГц, DMSO- d_6) δ 6.98 (*t*, 1H, $J=6,7$ Гц, *H-b*), 7.47 (*t*, 1H, $J=7,9$ Гц, *H-c*), 7.61 (*dd*, 1H, $J=7,7, 5,0$ Гц, ароматический протон), 7.95 (*d*, 1H, $J=8,6$ Гц, *H-d*), 8.05 (*d*, 1H, $J=7,4$ Гц, ароматический протон), 8.57 (*d*, 1H, $J=6,5$ Гц, *H-a*), 8.71 (*d*, 1H, $J=4,1$ Гц, ароматический протон), 8.78 (*s*, 1H, ароматический протон), 9.30 (*br s*, 1H, -NH); ^{13}C ЯМР (151 МГц, DMSO- d_6) δ 88.3 (*C-f*), 112.9 (*C-b*), 113.8 (*t*, $J=17,4$ Гц, *C-p*)*, 116.6 (*C-d*), 117.9 (*t*, $J=14,7$ Гц, *C-s*)*, 123.3 (углерод пиридина), 124.0 (углерод пиридина), 128.0 (*C-a*), 128.9 (*C-c*), 137.9 (углерод пиридина), 141.7 (*C-e*), 142.6 (*dd*, $J=245,2, 15,1$ Гц, *C-q***), 143.4 (*dd*, $J=245,7, 17,2$ Гц, *C-q***), 150.2 (углерод пиридина), 150.3 (углерод пиридина), 160.6 (*C-h****), 163.9 (*C-g****). MS (ES+): 403 (M+H). ESI-HRMS (m/z): $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{19}H_{11}F_4N_4O_2$ 403,0813; обнаружено 403,0810.

2-Гидрокси-N-(2,3,5,6-тетрафтор-4-(2-(трифторметил)тиридин-4-ил)фенил)-тиразоло[1,5-a]тиридин-3-карбоксамид (9). Бледно-желтое твердое вещество (т.пл. 258,4-259,2°C разл. от растирания с диизопропиловым эфиром). Выход: 55%. 1H ЯМР (600 МГц, DMSO- d_6) δ 7.01 (*t*, 1H, $J=6,6$ Гц, *H-b*), 7.49 (*t*, 1H, $J=7,7$ Гц, *H-c*), 7.96 (*d*, 1H, $J=8,6$ Гц, *H-d*), 8.00 (*d*, 1H, $J=3,5$ Гц, ароматический протон), 8.22 (*s*, 1H, ароматический протон), 8.59 (*d*, 1H, $J=6,6$ Гц, *H-a*), 8.99 (*d*, $J=4,6$ Гц, 1H, ароматический протон), 9.22 (*br s*, 1H, -NH); ^{13}C ЯМР (151 МГц, DMSO- d_6) δ 88.2 (*C-f*), 113.1 (*C-p** перекрывается с *C-b*), 116.7 (*C-d*), 118.9 (*t*, $J=13,5$ Гц, *C-s*)*, 121.5 (*q*, $J=274,6$ Гц, -CF₃), 121.8 (углерод пиридина), 128.2 (*C-a*), 128.5 (*C-c*), 129.1 (*q*, $J=12,5$ Гц, углерод пиридина), 137.3 (углерод пиридина), 141.7 (*C-e*), 142.6 (*d*, $J=246,8$ Гц, *C-q***), 143.3 (*d*, $J=247,0$ Гц, *C-r***), 147.1 (*q*, $J=34,1$ Гц, углерод пиридина), 151.0 (углерод пиридина), 160.3 (*C-h****), 163.4 (*C-g****). MS (ES+): 470 (M+H). ESI-HRMS (m/z): $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{20}H_{10}F_7N_4O_2$, 471,0686; обнаружено 471,0684.

2-Гидрокси-N-(2,3,5,6-тетрафтор-3'-гидрокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)-тиразоло[1,5-a]тиридин-3-карбоксамид (14). Белое твердое вещество (275,9-276,4°C разл. от диизопропилового эфира). Выход: 58%. 1H ЯМР (600 МГц, DMSO- d_6) δ 6.84-6.99 (*m*, 3H, ароматические протоны), 7.03 (*t*, 1H, $J=6,8$ Гц, *H-b*), 7.35 (*t*, 1H, $J=8,2$ Гц, ароматический протон), 7.51 (*t*, 1H, $J=7,8$ Гц, *H-c*), 7.98 (*d*, 1H, $J=7,4$ Гц, *H-d*), 8.61 (*d*, 1H,

$J=4,5$ Гц, $H-a$), 8.90 (s , 1H, $-Ar-OH$), 9.78 (s , 1H, $-NH$), 12.86 (s , 1H, $-OH$); ^{13}C ЯМР (151 МГц, $DMSO-d_6$) δ 88.2 ($C-f$), 113.3 ($C-b$), 114.7 (t , $J=13,5$ Гц, $C-p$)*, 116.3 ($C-d$), 116.8 (ароматический углерод), 117.4 (t , $J=16,3$ Гц, $C-s$)*, 120.7 (ароматический углерод), 127.6 (ароматический углерод), 128.4 ($C-a$), 128.3 (ароматический углерод), 129.1 ($C-c$), 129.9 (ароматический углерод), 141.7 ($C-e$), 142.7 (d , $J=248,4$ Гц, $C-q$)**, 143.2 (d , $J=244,8$ Гц, $C-r$)**, 157.5 (ароматический углерод), 160.4 ($C-h$ ***), 162.6 ($C-g$ ***); MS (ES-): 416 (M-1). ESI-HRMS (m/z): $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{20}H_{12}F_4N_3O_3$ 418,0809; обнаружено 418,0807.

2-Гидрокси-N-(2,3,5,6-тетрафтор-3'-(трифторметокси)-[1,1'-бифенил]-4-ил)тиразоло[1,5-а]тиридин-3-карбоксамид (15). Неочищенное вещество растворяли в метаноле, отфильтровывали от нерастворимого твердого вещества, частично упаривали и осаждали путем добавления диизопропилового эфира. Бежевое твердое вещество (228,1-229,5°C разл. от диизопропилового эфира). Выход: 26%. 1H ЯМР (600 МГц, $DMSO-d_6$) δ 7.03 (t , 1H, $J=6,7$ Гц, $H-b$), 7.51 (t , 1H, $J=7,8$ Гц, $H-c$), 7.55 (d , 1H, $J=8,0$ Гц, ароматический протон), 7.60-7.67 (m , 2H, ароматические протоны), 7.71 (t , 1H, $J=7,9$ Гц, ароматический протон), 7.98 (d , 1H, $J=8,7$ Гц, $H-d$), 8.61 (d , 1H, $J=6,7$ Гц, $H-a$), 8.97 (s , 1H, $-NH$), 12.94 ($br s$, 1H, $-OH$); ^{13}C ЯМР (151 МГц, $DMSO-d_6$) δ 88.2 ($C-f$), 113.2 ($C-b$), 115.5 (t , $J=17,2$ Гц, $C-p$)*, 116.8 ($C-d$), 117.6 (t , $J=15,1$ Гц, $C-s$)*, 120.1 (q , $J=257,0$ Гц, $-OCF_3$), 122.1 (ароматический углерод), 123.0 (ароматический углерод), 128.4 ($C-a$), 128.8 (ароматический углерод), 129.2 ($C-c$), 129.5 (ароматический углерод), 130.9 (ароматический углерод), 141.7 ($C-e$), 142.7 (dd , $J=246,2$, $13,6$ Гц, $C-q$)**, 143.3 (d , $J=245,6$ Гц, $C-r$)**, 148.4 (ароматический углерод), 160.3 ($C-h$ ***), 162.7 ($C-g$ ***); MS (ES-): 484 (M-1). ESI-HRMS (m/z): $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{21}H_{11}F_7N_3O_3$ 486,0683; обнаружено 486,0681.

2-Гидрокси-N-(2,3,5,6-тетрафтор-3'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)тиразоло[1,5-а]тиридин-3-карбоксамид (16). Остаток обрабатывали диэтиловым эфиром и очищали посредством флеш-хроматографии (элюент: DCM/MeOH 97/3 об./об., затем петролейный эфир/дихлорметан/метанол 5/4/0,6 об./об./об.) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (223,6-224,1°C разл. от диизопропилового эфира). Выход: 47%. 1H ЯМР (600 МГц, $DMSO-d_6$) δ 3.81 (s , 3H, $-OCH_3$), 7.02 (t , 1H, $J=6,6$ Гц, $H-b$), 7.08-7.16 (m , 3H, ароматические протоны), 7.45-7.54 (m , 2H, $H-c$ и ароматический протон), 7.98 (d , 1H, $J=8,6$ Гц, $H-d$), 8.61 (d , 1H, $J=6,6$ Гц, $H-a$), 8.99 ($br s$, 1H, $-NH$); ^{13}C -ЯМР (150 МГц, $DMSO-d_6$): δ 55.4 ($-OCH_3$), 88.2 ($C-f$), 113.2

(*C-b*), 115.0 (*C-d*), 115.8 (ароматический углерод), 116.8 (ароматический углерод), 117.0 (*t*, $J=16,1$ Гц, *C-s* и *C-p*)*, 122.3 (ароматический углерод), 127.8 (*C-a*), 128.3 (ароматический углерод), 129.1 (*C-c*), 130.0 (ароматический углерод), 141.8 (*C-e*), 142.9 (*d*, $J=246,3$ Гц, *C-q***), 143.4 (*d*, $J=252,5$ Гц, *C-r***), 159.4 (ароматический углерод), 160.5 (*C-h*****), 163.0 162.2 (*C-g*****); MS (ES-): 430 (M-1), MS (ES+) 432 (M+1). ESI-HRMS (m/z): $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{21}H_{14}F_4N_3O_3$ 432,0966; обнаружено 432,0969.

2-Гидрокси-N-(2,3,5,6-тетрафтор-3'-пропокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)-тиразоло[1,5-а]тиридин-3-карбоксамид (17). Бежевое твердое вещество (209,4-210,0°C из диизопропилового эфира). Выход: 69%. 1H ЯМР (600 МГц, DMSO- d_6) δ 0.98 (*t*, 3H, $J=7,2$ Гц, $-OCH_2CH_2CH_3$), 1.68-1.81 (*m*, 2H, $-OCH_2CH_2CH_3$), 3.98 (*t*, 2H, $J=6,1$ Гц, $-OCH_2CH_2CH_3$), 7.02 (*t*, 1H, $J=6,5$ Гц, *H-b*), 7.05-7.14 (*m*, 3H, ароматические протоны), 7.46 (*t*, 1H, $J=7,8$ Гц, ароматический протон или *H-c*), 7.51 (*t*, 1H, $J=7,6$ Гц, ароматический протон или *H-c*), 7.99 (*d*, 1H, $J=8,7$ Гц, *H-d*), 8.61 (*d*, 1H, $J=6,5$ Гц, *H-a*), 8.91 (*s*, 1H, $-NH$), 12.86 (*s*, 1H, $-OH$); ^{13}C ЯМР (151 МГц, DMSO- d_6) δ 10.4 ($-OCH_2CH_2CH_3$), 22.0 ($-OCH_2CH_2CH_3$), 69.2 ($-OCH_2CH_2CH_3$), 88.2 (*C-f*), 113.3 (*C-b*), 115.5 (*C-d*), 116.2 (ароматический углерод), 116.8 (ароматический углерод), 116.9-117.7 (*m*, *C-s* и *C-p*), 122.2 (ароматический углерод), 127.8 (ароматический углерод), 128.4 (*C-a*), 129.2 (*C-c*), 129.9 (ароматический углерод), 141.7 (*C-e*), 142.8 (*dd*, $J=245,5, 21,8$ Гц, *C-q***), 143.3 (*d*, $J=245,6$ Гц, *C-r***), 158.8 (ароматический углерод)***, 160.4 (*C-h*****), 162.6 (*C-g*****); MS (ES-): 458 (M-1), MS (ES+): 460 (M+1). ESI-HRMS (m/z): $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{23}H_{18}F_4N_3O_3$ 460,1279; обнаружено 460,1280.

2-Гидрокси-N-(2,3,5,6-тетрафтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)-4,5,6,7-тетрагидротиазоло[1,5-а]тиридин-3-карбоксамид (5). Палладий на углероде (Pd/C, 20% масс./масс.) добавляли к раствору соединения **51** (1,0 ммоль) в безводном THF (10 мл). Полученную смесь перемешивали в атмосфере водорода 40 бар при температуре 65°C в течение 3 часов с использованием Microwave SynthWAVE. Суспензию фильтровали через Целит и осадок промывали метанолом. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученное твердое вещество дополнительно очищали посредством флеш-хроматографии (элюент: дихлорметан/EtOAc/HCOOH 80:20:1 об./об./об.). Белое твердое вещество (т.пл. 270,9-272,9°C разл., от диизопропилового эфира). Выход 40% 1H ЯМР (600 МГц, DMSO- d_6): δ 1.70-1.80 (*m*, 2H, *H-b*), 1.89-1.98 (*m*, 2H, *H-c*), 2.92 (*t*, 2H, $J=6,1$ Гц, *H-d*), 3.86 (*t*, 2H, $J=5,8$ Гц, *H-a*), 7.49-7.55 (*m*, 5H, ароматические протоны), 9.11 (*s*, 1H, $-NH$), 11.94 (*v br s*, 1H, $-OH$). Сигналы заменяемого

протона перекрываются сигналом воды; ^{13}C ЯМР (151 МГц, DMSO- d_6): δ 18.5 (*C-b*), 22.1 (*C-d*), 22.9 (*C-c*), 46.5 (*C-a*), 95.5 (*C-f*), 116.8 (*t*, $J=14,3$ Гц, *C-s*)*, 117.0 (*t*, $J=17,4$ Гц, *C-p*)*, 126.7 (ароматический углерод), 128.9 (ароматический углерод), 129.4 (ароматический углерод), 130.1 (ароматический углерод), 141.8 (*C-e*) 143.2 (*d*, $J=248,4$, 21,8 Гц, *C-q*)**, 144.3 (*d*, $J=244,0$ Гц, *C-r*)**, 159.7 (*C-g*)***, 160.7 (*C-h*)***; MS (ES-) 404 (M-1). IR (KBr) ν (cm^{-1}): 3338, 2924, 2519, 1685, 1577, 1522, 1437, 1374, 1316, 1283, 1241, 1144, 992. ESI-HRMS (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{F}_4\text{N}_3\text{O}_2$ 406,1173; обнаружено 406,1170.

Общая методика гидрирования для получения целевых соединений 10-13

Палладий на углероде (Pd/C, 6% масс./масс.) добавляли к раствору соответствующего амида (соединения **52-55**, 1,0 ммоль) в безводном THF (15 мл) и HCl (1,0 ммоль). Полученную смесь интенсивно перемешивали в атмосфере водорода в течение 6 часов. Суспензию фильтровали через Целит, затем осадок промывали метанолом. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. При необходимости полученное твердое вещество очищали посредством флеш-хроматографии (см. подробности ниже).

2-Гидрокси-N-(2,3,4',5,6-пентафтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)тиразоло[1,5-а]тиридин-3-карбоксамид (10). Получили из соединения **52**, флеш-хроматография (элюент: дихлорметан/EtOAc/HCOOH 80:20:1 об./об./об.). Белое твердое вещество (т.пл. 293,4-294,5°C разл. от растирания с диизопропиловым эфиром). Выход 75%. ^1H ЯМР (600 МГц, DMSO- d_6): δ 7.03 (*t*, 1H, $J=6,7$ Гц, *H-b*), 7.42 (*t*, 2H, $J=8,7$ Гц, ароматические протоны), 7.51 (*t*, 1H, $J=7,8$ Гц, *H-c*), 7.57-7.71 (*m*, 2H, ароматические протоны), 7.98 (*d*, 1H, $J=8,7$, *H-d*), 8.62 (*d*, 1H, $J=6,7$, *H-a*), 8.93 (*s*, 1H, -NH), 12.88 (*br s*, 1H, -OH); ^{13}C ЯМР (151 МГц, DMSO- d_6): δ 88.2 (*C-f*), 113.3 (*C-b*), 116.0 (*d*, $J=22,0$ Гц, ароматический углерод), 116.3 (*t*, $J=17,4$ Гц, *C-p*)*, 116.8 (*C-d*), 117.1 (*t*, $J=14,1$ Гц, *C-s*)*, 123.0 (ароматический углерод), 128.4 (*C-a*), 129.2 (*C-c*), 132.5 (*d*, $J=8,4$ Гц, ароматический углерод), 141.7 (*C-e*), 142.8 (*d*, $J=246,4$ Гц, *C-q*)**, 143.3 (*d*, $J=248,6$ Гц, *C-r*)**, 160.4 (*C-g*)***, 162.6 (*d*, $J=247,1$ Гц, -CF), 162.7 (*C-h*)***; MS (ESI) 420 (M+1). ESI-HRMS (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{20}\text{H}_{11}\text{F}_5\text{N}_3\text{O}_2$ 420,0766; обнаружено 420,0766.

2-Гидрокси-N-(2,3,3',5,6-пентафтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)тиразоло[1,5-а]тиридин-3-карбоксамид (11). Получили из соединения **53**, элюент флеш-хроматографии: дихлорметан/EtOAc/HCOOH 80:20:1 об./об./об. Белое твердое вещество (т.пл. 255,4-256,2°C разл. от растирания с диизопропиловым эфиром). Выход 75%. ^1H ЯМР (600 МГц, DMSO- d_6): δ 7.03 (*t*, 1H, $J=6,8$ Гц, *H-b*), 7.33-7.56 (*m*, 4H, ароматические

протоны), 7.62 (*dd*, 1H, J=14,3, 7,7 Гц, ароматический протон), 7.99 (*d*, 1H, J=8,7, *H-d*), 8.62 (*d*, 1H, J=6,8, *H-a*), 8.94 (*s*, 1H, -NH), 12.83 (*br s*, 1H, -OH); ^{13}C ЯМР (151 МГц, CDCl_3): δ 88.2 (*C-f*), 113.3 (*C-b*), 115.9 (*t*, J=17,4 Гц, *C-p*)*, 116.4 (*d*, J=20,9 Гц, ароматический углерод), 116.9 (*C-d*), 117.2 (*d*, J=23,0 Гц, ароматический углерод), 117.4 (*t*, J=14,8 Гц, *C-s*)*, 126.5 (ароматический углерод), 128.4 (*C-a*), 128.7 (*d*, J=9,6 Гц, ароматический углерод), 129.2 (*C-c*), 130.9 (*d*, J=8,3 Гц, ароматический углерод), 141.7 (*C-e*), 142.8 (*d*, J=243,6 Гц, *C-q*)**, 143.2 (*d*, J=244,6 Гц, *C-r*)**, 160.4 (*C-g*)***, 162.0 (*d*, J=244,4 Гц, -CF), 162.7 (*C-h*)***; MS (ESI) 418 (M-1). ESI-HRMS (*m/z*): [M+H]⁺ рассчитано для $\text{C}_{20}\text{H}_{11}\text{F}_5\text{N}_3\text{O}_2$ 420,0766; обнаружено 420,0763.

2-Гидрокси-N-(2,3,5,6-тетрафтор-4'-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-тиразоло[1,5-а]тиридин-3-карбоксамид (12). Получили из соединения **54**, элюент флеш-хроматографии: дихлорметан/EtOAc/HCOOH 80:20:1 об./об./об. Белое твердое вещество (т.пл. 286,1-286,8°C разл. от растирания с диизопропиловым эфиром). Выход 95%. ^1H ЯМР (600 МГц, DMSO-d_6): δ 7.03 (*t*, 1H, J=6,7 Гц, *H-b*), 7.51 (*t*, 1H, J=7,8 Гц, *H-c*), 7.83 (*d*, 2H, J=7,8 Гц, ароматические протоны), 7.94 (*d*, 2H, J=8,0 Гц, ароматические протоны), 7.98 (*d*, 1H, J=8,7 Гц, *H-d*), 8.61 (*d*, 1H, J=6,7 Гц, *H-a*), 9.00 (*s*, 1H, -NH), 12.92 (*br s*, 1H, -OH); ^{13}C ЯМР (151 МГц, DMSO-d_6): δ 88.2 (*C-f*), 113.3 (*C-b*), 115.7 (*t*, J=16,9 Гц, *C-p*)*, 116.8 (*C-d*), 117.8 (*t*, J=13,1 Гц, *C-s*)*, 124.0 (*q*, J=272,4 Гц, -CF₃), 125.8 (*q*, J=3,3 Гц, ароматический углерод), 128.4 (*C-a*), 129.2 (*C-c*), 129.7 (*q*, J=32,3 Гц, ароматический углерод), 131.0 (ароматический углерод), 131.2 (ароматический углерод), 141.7 (*C-e*), 142.7 (*dd*, J=246,0, 14,9 Гц, *C-q*)**, 143.2 (*dd*, J=244,9, 19,5 Гц, *C-r*)**, 160.3 (*C-g*)***, 162.7 (*C-h*)***; MS (ESI) 468 (M-1). ESI-HRMS (*m/z*): [M+H]⁺ рассчитано для $\text{C}_{21}\text{H}_{11}\text{F}_7\text{N}_3\text{O}_2$ 470,0734; обнаружено 470,0731.

2-Гидрокси-N-(2,3,5,6-тетрафтор-3'-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-тиразоло[1,5-а]тиридин-3-карбоксамид (13). Получили из соединения **55**, элюент флеш-хроматографии: дихлорметан/EtOAc/HCOOH 80:20:1 об./об./об. Бледно-розовое твердое вещество (т.пл. 220,3-220,7°C разл. от растирания с диизопропиловым эфиром). Выход 98%. ^1H ЯМР (600 МГц, DMSO-d_6): δ 7.03 (*t*, 1H, J=6,7 Гц, *H-b*), 7.51 (*t*, 1H, J=7,8 Гц, *H-c*), 7.82 (*t*, 1H, J=7,7 Гц, ароматический протон), 7.91 (*d*, 2H, J=7,6 Гц, ароматические протоны), 7.95-8.02 (*m*, 2H, ароматический протон и *H-d*), 8.62 (*d*, 1H, J=6,7, *H-a*), 8.98 (*s*, 1H, -NH), 12.87 (*br s*, 1H, -OH); ^{13}C ЯМР (151 МГц, DMSO-d_6): δ 88.2 (*C-f*), 113.3 (*C-b*), 115.6 (*t*, J=17,0 Гц, *C-p*)*, 116.8 (*C-d*), 117.6 (*t*, J=15,6 Гц, *C-s*)*, 123.9 (*q*, J=271,9 Гц, -CF₃), 126.2 (ароматический углерод), 126.9 (ароматический углерод), 127.9 (ароматический

углерод), 128.4 (*C-a*), 129.2 (*C-c*), 129.7 (*q*, $J=32,4$ Гц, ароматический углерод), 130.1 (ароматический углерод), 134.4 (ароматический углерод), 141.7 (*C-e*), 143.8 (*d*, $J=246,0$ Гц, *C-q***), 143.9 (*d*, $J=246,9$ Гц, *C-r***), 160.3 (*C-g****), 162.7 (*C-h****); MS (ESI) 468 (M-1). ESI-HRMS (m/z): $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{21}H_{11}F_7N_3O_2$ 470,0734; обнаружено 470,0735.

Этил-2-((трет-бутоксикарбонил)окси)тиразоло[1,5-а]тиридин-3-карбоксилат (67). CS_2CO_3 (2,86 г, 8,74 ммоль) и *трет*-бутоксикарбонилангидрид (0,699 г, 3,2 ммоль) добавляли к раствору соединения **44** (0,600 г, 2,91 ммоль) в безводном THF (25 мл). Реакционную смесь перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение ночи и оставляли достигать комнатной температуры. Раствор концентрировали при пониженном давлении и остаток растворяли в воде (50 мл) и экстрагировали диэтиловым эфиром (3x50 мл). Объединенный органический слой промывали рассолом, сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством флеш-хроматографии (элюент: петролейный эфир/этилацетат 80:20 об./об.) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (т.пл. 95,4-96,4°C от растирания с диизопропиловым эфиром). Выход 93%. 1H ЯМР (600 МГц, Хлороформ- d_3): δ 1.39 (*t*, 3H, $J=7,1$ Гц, $-OCH_2CH_3$), 1.58 (*s*, 9H, $-OC(CH_3)_3$), 4.36 (*q*, 2H, $J=7,0$ Гц, $-OCH_2CH_3$), 6.96 (*t*, 1H, $J=6,8$ Гц, *H-b*), 7.42 (*t*, 1H, $J=7,9$ Гц, *H-c*), 8.08 (*d*, 1H, $J=8,8$ Гц, *H-d*), 8.38 (*d*, 1H, $J=6,6$ Гц, *H-a*). ^{13}C ЯМР (151 МГц, Хлороформ- d_3): δ 14.6 ($-OCH_2CH_3$), 27.8 ($-C(CH_3)_3$), 60.2 ($-OCH_2CH_3$), 84.8 (*C-f*), 93.4 ($-C(CH_3)_3$), 114.1 (*C-b*), 119.2 (*C-d*), 128.0 (*C-a*), 129.3 (*C-c*), 142.3 (*C-e*), 150.2 (*C-h*), 158.2 (*C-g*)*, 162.1 (*C-i*)*. MS (ESI) 307 (M+1).

Этил-2-((трет-бутоксикарбонил)окси)-7-хлортиразоло[1,5-а]тиридин-3-карбоксилат (68). LiHMDS (1,0 M раствор THF: 0,980 мл, 0,98 ммоль, 1,5 экв.) добавляли по каплям к раствору соединения **67** (0,400 г, 0,654 ммоль) в безводном THF (10 мл), охлажденному до $-78^\circ C$. Смесь перемешивали при $-78^\circ C$ в течение 1 часа, затем добавляли раствор гексахлорэтана (0,170 г, 0,72 ммоль, 1,1 экв.) в безводном THF при $-78^\circ C$ и реакционную смесь перемешивали в течение 15 минут при комнатной температуре. Затем реакционную смесь гасили водным насыщенным раствором NH_4Cl (100 мл). Водную фазу экстрагировали дихлорметаном (4x100 мл). Объединенные органические фазы сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали до сухого состояния в вакууме. Неочищенный продукт очищали посредством флеш-хроматографии (элюент: петролейный эфир/этилацетат 80:20 об./об.) с получением указанного в заголовке

соединения в виде белого твердого вещества (т.пл. 104,6-106,0°C от растирания с диизопропиловым эфиром). Выход 81%. ^1H ЯМР (600 МГц, Хлороформ- d_3): δ 1.40 (*t*, 3H, $J=7,1$ Гц, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 1.58 (*s*, 9H, $-\text{OC}(\text{CH}_3)_3$), 4.37 (*q*, 2H, $J=7,2$ Гц, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 7.11 (*dd*, 1H, $J=7,5$, 1,1 Гц, *H-b*), 7.39 (*dd*, 1H, $J=8,9$, 7,5 Гц, *H-c*), 8.09 (*dd*, 1H, $J=8,9$, 1,2 Гц, *H-d*). ^{13}C ЯМР (151 МГц, Хлороформ- d_3): δ 14.6 ($-\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 27.8 ($-\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 60.5 ($-\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 85.0 (*C-f*)₃, 95.2 ($-\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 114.4 (*C-b*), 117.5 (*C-d*), 128.2 (*C-c*), 131.0 (*C-a*), 143.9 (*C-e*), 150.0 (*C-h*), 158.0 (*C-g*)*, 161.8 (*C-i*)*. MS (ESI) 241 ($\text{M}+1$, -Вос).

Этил-7-хлор-2-гидрокситиразол[1,5-а]тиридин-3-карбоксилат (69).

Трифторуксусную кислоту (10 мл) добавляли к раствору соединения **68** в безводном дихлорметане (25 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Смесь гасили водой и слои разделяли. Водный раствор дополнительно экстрагировали дихлорметаном (3x25 мл). Объединенные органические фазы сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали до сухого состояния при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством флеш-хроматографии (элюент: дихлорметан/метанол 98:2 об./об.) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (т.пл. 134,0-135,8°C от растирания с диизопропиловым эфиром). Выход 94%. ^1H ЯМР (600 МГц, Хлороформ- d_3): δ 1.44 (*t*, 3H, $J=7,2$ Гц, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 4.44 (*q*, 2H, $J=7,2$ Гц, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 7.02 (*dd*, 1H, $J=7,5$, 1,2 Гц, *H-b*), 7.35 (*dd*, 1H, $J=8,7$, 7,5 Гц, *H-c*), 7.72 (*dd*, 1H, $J=8,7$, 1,2 Гц, *H-d*), 9.09 (*s*, 1H, $-\text{OH}$). ^{13}C ЯМР (151 МГц, Хлороформ- d_3): δ 14.6 ($-\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 60.9 ($-\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 87.9 (*C-f*), 113.6 (*C-b*), 115.5 (*C-d*), 128.4 (*C-c*), 131.3 (*C-a*), 142.0 (*C-e*), 166.0 (*C-h*)*, 166.9 (*C-g*)*. MS (ESI) 241 ($\text{M}+1$).

Этил-2-(бензилокси)-7-хлорттиразол[1,5-а]тиридин-3-карбоксилат (70).

Бензилбромид (645 мг, 3,20 ммоль, 1,10 экв.) добавляли по каплям к смеси соединения **69** (600 мг, 2,91 ммоль) и Cs_2CO_3 (2,295 г, 7,04 ммоль, 2,4 экв.) в безводном DMF (15 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, затем добавляли воду (100 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (4x70 мл), объединенный органический слой сушили над Na_2SO_4 и упаривали при пониженном давлении с получением желтого масла. Смесь разделяли с использованием флеш-хроматографии (элюент: петролейный эфир/EtOAc 6/4 об./об.) с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого твердого вещества (т.пл. 98,2-99,3°C от растирания с диизопропиловым эфиром). Выход 85%. ^1H ЯМР (600 МГц, Хлороформ- d_3): δ 1.41 (*t*, 3H, $J=7,1$ Гц, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 4.38 (*q*, 2H, $J=7,1$ Гц, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 5.58 (*s*, 2H, $-\text{OCH}_2\text{Ph}$), 6.96 (*dd*, 1H, $J=7,4$, 1,2 Гц, *H-b*), 7.27-7.34 (*m*, 2H, *H-c* и ароматический протон), 7.39 (*t*, 2H, $J=7,5$

Гц, ароматические протоны), 7.59 (*d*, 2H, $J=7,4$ Гц, ароматические протоны), 7.99 (*dd*, 1H, $J=8,8$, 1,2 Гц, *H-d*). ^{13}C ЯМР (151 МГц, Хлороформ- d_3): δ 14.6 (-OCH₂CH₃), 60.0 (-OCH₂CH₃), 71.1 (-OCH₂Ph), 90.1 (*C-f*), 112.8 (*C-b*), 116.5 (*C-d*), 127.8 (ароматический углерод), 127.9 (ароматический углерод), 128.0 (*C-c*), 128.5 (ароматический углерод), 130.6 (*C-a*), 136.7 (ароматический углерод), 144.6 (*C-e*), 163.1 (*C-h*)*, 164.8 (*C-g*)*. MS (ESI) 331 (M+1).

2-(Бензилокси)-7-хлортиразоло[1,5-а]тиридин-3-карбоновая кислота (71). 6 М NaOH (5,0 экв.) добавляли к раствору соединения **70** (785 мг, 2,40 ммоль) в EtOH абс. (20 мл). Смесь перемешивали в течение 4 ч при 75°C, затем нейтрализовали 6 М HCl и концентрировали при пониженном давлении. Смесь охлаждали до 0°C, затем подкисляли 2 М HCl до достижения pH 2 с получением суспензии. Последнюю фильтровали с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (т.пл. 178,4-179,8°C разл. с выделением газа, от растирания с диизопропиловым эфиром). Выход 84%. ^1H ЯМР (600 МГц, DMSO- d_6): δ 5.48 (*s*, 2H, -OCH₂Ph), 7.31 (*dd*, 1H, $J=7,5$, 1,1 Гц, *H-b*), 7.35 (*t*, 1H, $J=7,4$ Гц, ароматический протон), 7.41 (*t*, 2H, $J=7,4$ Гц, ароматические протоны), 7.52 (*dd*, 1H, $J=8,7$, 7,6 Гц, *H-c*), 7.55 (*d*, 2H, $J=7,5$ Гц, ароматические протоны), 7.95 (*dd*, 1H, $J=8,9$, 1,1 Гц, *H-d*), 12.34 (*br s*, 1H, -COOH). ^{13}C ЯМР (151 МГц, DMSO- d_6): δ 70.5 (-OCH₂Ph), 89.4 (*C-f*), 113.3 (*C-b*), 116.1 (*C-d*), 127.9 (*C-a*), 128.1 (ароматический углерод), 128.4 (ароматический углерод), 128.9 (ароматический углерод), 129.4 (*C-c*), 136.4 (ароматический углерод), 144.1 (*C-e*), 163.3 (*C-h*)*, 164.0 (*C-g*)*. MS (ESI) 301 (M-1).

1-Бензил-7-хлор-2-оксо-N-(2,3,5,6-тетрафтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1,2-дигидротриазоло[1,5-а]тиридин-3-карбоксамид (72). Оксалилхлорид (3,0 ммоль) и безводный DMF (1 капля) добавляли к охлажденному (0°C) раствору соединения **71** (1,0 ммоль) 1-3 в безводном THF (20 мл) в атмосфере азота. Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Раствор затем концентрировали при пониженном давлении и остаток растворяли в безводном THF (10 мл, данную стадию повторяли три раза). Полученный хлорангидрид использовали сразу же без какой-либо дополнительной очистки и растворяли в 10 мл безводного толуола и переносили в раствор, описанный ниже. Триметилалюминий (2,0 М в гексане, 1,5 ммоль) добавляли к раствору 4-фенил-2,3,5,6-тетрафторанилина (1,5 ммоль) в безводном толуоле (15 мл) в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре с получением коричневой суспензии, затем добавляли

раствор описанного выше хлорангидрида в безводном толуоле (30 мл). Смесь нагревали в течение ночи при 90°C и затем охлаждали до к.т. Реакционную смесь гасили 1М HCl, слои разделяли и водную фазу тщательно экстрагировали с использованием EtOAc. Объединенный органический слой промывали 1М NaOH и рассолом, сушили и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством флеш-хроматографии (элюент: от смеси петролейный эфир/EtOAc 8:2 об./об. до смеси петролейный эфир/EtOAc 4:6 об./об.) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (т.пл. 201,1-202,4°C от растирания с диизопропиловым эфиром). Выход 38%. ¹H ЯМР (600 МГц, Хлороформ-d₃): δ 5.74 (s, 2H, -NCH₂Ph), 6.73 (dd, 1H, J=7,5, 1,2 Гц, H-b), 7.06 (dd, 2H, J=7,4, 1,7 Гц, ароматические протоны), 7.22-7.30 (m, 3H, ароматические протоны), 7.35 (dd, 1H, J=8,8, 7,6 Гц, H-c), 7.42-7.53 (m, 5H, ароматические протоны), 8.28 (dd, 1H, J=8,8, 1,2 Гц, H-d), 10.01 (s, 1H, -NH); ¹³C ЯМР (151 МГц, Хлороформ-d₃): δ 52.6 (-NCH₂Ph), 89.2 (C-f), 114.6 (C-b), 115.9 (t, J=16,3 Гц, C-p)*, 116.7 (C-d), 118.0 (t, J=17,2 Гц, C-s)*, 127.2 (ароматический углерод), 127.6 (C-a), 128.6 (ароматический углерод), 128.7 (ароматический углерод), 129.1 (ароматический углерод), 129.2 (ароматический углерод), 130.4 (C-c), 130.6 (ароматический углерод), 133.7 (ароматический углерод), 133.8 (ароматический углерод), 142.8 (dd, J=248,8, 15,1 Гц, C-q)**, 144.2 (d, J=248,3 Гц, C-r)**, 150.3 (C-e), 161.2 (C-g)***, 167.5 (C-h)***. MS (ESI) 526 (M-1).

7-Хлор-2-гидрокси-N-(2,3,5,6-тетрафтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)тиразоло[1,5-a]тиридин-3-карбоксамид (4). Тиоанизол (240 мкл, 1,90 ммоль, 10,0 экв.) добавляли к раствору соединения **72** (100 мг, 0,19 ммоль, 1,0 экв.) в TFA (2 мл). Смесь нагревали при 70°C в течение 3 ч, затем охлаждали до к.т. Смесь частично концентрировали и неочищенное вещество обрабатывали водой с получением суспензии, которую фильтровали, твердое вещество промывали дополнительным количеством охлажденной воды. Полученное твердое вещество растирали с диизопропиловым эфиром с получением указанных в заголовке соединений в чистой форме в виде белого твердого вещества (т.пл. 259,3-260,4°C разл. от растирания с диизопропиловым эфиром). Выход 64%. ¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆): δ 7.32 (dd, 1H, J=7,5, 1,1 Гц, H-b), 7.53 (dd, 1H, J=8,7, 7,5 Гц, H-c), 7.53-7.60 (m, 5H, ароматические протоны), 8.02 (dd, 1H, J=8,8, 1,1 Гц, H-d), 8.99 (s, 1H, -NH), 13.33 (br s, 1H, -OH). ¹³C ЯМР (151 МГц, DMSO-d₆): δ 89.9 (C-f), 113.5 (C-b), 115.6 (C-d), 116.7 (t, J=17,8 Гц, C-p)*, 117.4 (t, J=17,7 Гц, C-s)*, 126.6 (C-a), 128.8 (ароматический углерод), 128.9 (ароматический углерод), 128.9 (C-c), 129.4

(ароматический углерод), 130.1 (ароматический углерод), 142.9 (*d*, $J=246,6$ Гц, *C-q*)**, 143.2 (*d*, $J=241,3$ Гц, *C-r*)**, 143.5 (*C-e*), 160.2 (*C-g*)***, 162.6 (*C-h*)***. MS (ESI) 436 ($M+1$). ESI-HRMS (m/z): $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{20}H_{11}ClF_4N_3O_2$ 436,0470; обнаружено 436,0472.

Общая методика синтеза тиразола[1,5-а]тиридин-родственных амидов (73-82). Оксалилхлорид (1,75 мл, 3,5 ммоль) и безводный DMF (7 мкл) добавляли к охлажденному (0°C) раствору соединения **45** (1,0 ммоль) в безводном THF (15 мл) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре в атмосфере азота, затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в безводном THF (10 мл) и раствор снова концентрировали, данную стадию повторяли три раза. Раствор соответствующего анилина (**83-92**, 1,00 ммоль), безводного пиридина (3,0 ммоль) в безводном толуоле (5 мл) добавляли по каплям к раствору вышеуказанного хлорангидрида в безводном толуоле (15 мл), выдерживаемому в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение ночи, затем охлаждали до комнатной температуры и только для соединений **75-78** гасили 0,5 М HCl (25 мл). Слои разделяли, водную фазу дополнительно экстрагировали EtOAc (3x50 мл), объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над Na_2SO_4 и упаривали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали с использованием флеш-хроматографии (подробности в каждой конкретной инструкции).

2-Бензилокси-N-(5-фенокситиридин-2-ил)тиразола[1,5-а]тиридин-3-карбоксамид (73). Получили из соединения **45** с использованием анилина **83**. Элюент флеш-хроматографии: петролейный эфир/EtOAc 80/20 об./об. Белое твердое вещество (т.пл. 120,6-120,7°C; от растирания с диизопропиловым эфиром). Выход 87%. 1H ЯМР (600 МГц, *Хлороформ-d*): δ 5.55 (*s*, 2H, $-OCH_2Ph$), 6.86-6.92 (*m*, 2H, ароматический протон и *H-b*), 7.10 (*d*, 2H, $J=7,9$ Гц, ароматические протоны), 7.17 (*t*, 1H, $J=7,4$ Гц, *H-c*), 7.34-7.42 (*m*, 4H, ароматические протоны), 7.45 (*t*, 2H, $J=7,3$ Гц, ароматические протоны), 7.53 (*d*, 2H, $J=7,2$ Гц, ароматические протоны), 8.01 (*d*, 1H, $J=2,6$ Гц, ароматический протон), 8.25-8.30 (*m*, 2H, ароматический протон и *H-d*), 8.32 (*d*, 1H, $J=6,8$ Гц, *H-a*), 8.64 (*s*, 1H, $-NH$). ^{13}C ЯМР (151 МГц, *Хлороформ-d*): δ 72.4 ($-OCH_2Ph$), 90.5 (*C-f*), 111.8, 113.1 (*C-b*), 118.8 (*C-d*), 120.7, 124.4, 127.9 (*C-c*), 128.3, 128.8 (*C-a*), 129.1, 129.2, 129.8, 131.4, 131.9, 135.6, 138.6, 143.0 (*C-e*), 155.0 (*C-s*)*, 159.6 (*C-v*)*, 161.4 (*C-g*)*, 162.3 (*C-h*)*. IR (KBr) ν

(cm^{-1}): 3373, 3100, 3044, 2925, 1947, 1663, 1636, 1534, 1473, 1365, 1296, 1249, 1207, 1120, 1005. MS (ESI) 435 (M-1).

2-Бензилокси-N-5-[3-(трифторметил)фенокси]тиридин-2-илтиразоло[1,5-а]тиридин-3-карбоксамид (74). Получили из соединения **45** с использованием анилина **84**. Элюент флеш-хроматографии: петролейный эфир/EtOAc 70/30 об./об.). Белое твердое вещество (т.пл. 133,6-135,9°C; от растирания с диизопропиловым эфиром). Выход 50%. ^1H ЯМР (600 МГц, *Хлороформ-d*): δ 5.65 (*s*, 2H, $-\text{OCH}_2\text{Ph}$), 6.89 (*t*, 1H, $J=6,7$ Гц, *H-b*), 7.14 (*dd*, 1H, $J=8,2, 1,9$ Гц, ароматический протон), 7.23 (*s*, 1H, ароматический протон), 7.33-7.46 (*m*, 7H, ароматические протоны), 7.60 (*d*, 2H, $J=7,3$ Гц, ароматические протоны), 8.12 (*d*, 1H, $J=2,8$ Гц, ароматический протон), 8.29 (*d*, 1H, $J=8,9$ Гц, *H-d*), 8.31 (*d*, 1H, $J=6,9$ Гц, *H-a*), 8.42 (*d*, 1H, $J=9,0$ Гц, ароматический протон), 9.40 (*s*, 1H, $-\text{NH}$), ^{13}C -ЯМР (151 МГц, *Хлороформ-d*): δ 72.0 ($-\text{OCH}_2\text{Ph}$), 90.7 (*C-f*), 113.1 (*C-b*), 114.6 (*q*, $J=3,8$ Гц), 114.9, 118.8 (*C-d*), 119.8 (*q*, $J=3,8$ Гц), 120.8, 123.8 (*q*, $J=272,0$ Гц, $-\text{CF}_3$), 127.9, 128.0, 128.6, 128.8, 128.9, 129.7, 130.6, 132.5 (*q*, $J=32,8$ Гц), 135.9, 140.3, 143.2 (*C-e*), 148.3, 148.9 (*C-s*)*, 158.2 (*C-v*)*, 161.2 (*C-g*)*, 162.4 (*C-h*)*. IR (KBr) ν (cm^{-1}): 3373, 3069, 2924, 2853, 1666, 1634, 1538, 1449, 1328, 1287, 1163, 1130, 1012. MS (ESI) 505 (M+1).

2-(Бензилокси)-N-(2-метил-4-феноксифенил)тиразоло[1,5-а]тиридин-3-карбоксамид (75). Получили из соединения **45** с использованием анилина **85**. Флеш-хроматография (элюент петролейный эфир/EtOAc 85/15 об./об.). Светло-желтое твердое вещество (т.пл. 186,1-190,9°C от диизопропилового эфира). Выход 87%. ^1H ЯМР (600 МГц, *Хлороформ-d*): δ 1.83 (*s*, 3H, Ar-CH_3), 5.54 (*s*, 2H, $-\text{OCH}_2\text{Ph}$), 6.76 (*d*, $J=2,2$ Гц, 1H, *H-t*), 6.85-6.91 (*m*, 2H, ароматические протоны), 6.96 (*d*, 2H, $J=8,1$, ароматические протоны), 7.05 (*t*, 1H, $J=7,3$ Гц, *H-b*), 7.30 (*t*, 2H, $J=7,8$ Гц, ароматические протоны), 7.34-7.45 (*m*, 4H, ароматические протоны и *H-c*), 7.53 (*d*, 2H, $J=6,3$ Гц, ароматические протоны), 8.20 (*d*, 1H, $J=8,8$ Гц, *H-d*), 8.29-8.37 (*m*, 2H, ароматические протоны), 8.44 (*s*, 1H, $-\text{NH}$). ^{13}C ЯМР (151 МГц, *Хлороформ-d*): δ 17.6 (Ar-CH_3), 72.6 ($-\text{OCH}_2\text{Ph}$), 91.1 (*C-f*), 112.9 (*C-b*), 117.5 (*C-d*), 118.3, 119.0, 121.1, 122.8, 123.0, 127.6, 128.6, 129.0, 129.2, 129.4, 129.5, 129.7, 132.7, 135.4, 143.1 (*C-e*), 152.6 (*C-g*)*, 158.1 (*C-s*)*, 161.2 (*C-v*)*, 162.3 (*C-h*)*; IR (KBr) ν (cm^{-1}): 3391, 3308, 3040, 2922, 2737, 1963, 1882, 1660, 1590, 1588, 1362, 1334, 1219, 1151, 1130, 1101; MS (ESI) 450 (M+1).

2-(Бензилокси)-N-(2-изопропил-5-метил-4-феноксифенил)тиразоло[1,5-а]тиридин-3-карбоксамид (76). Получили из соединения **45** с использованием анилина **86**. Элюент флеш-хроматографии: петролейный эфир/EtOAc 70/30 об./об.). Белое

твердое вещество (т.пл. 166,2-167,7°C; от растирания с диизопропиловым эфиром). Выход 54%. ¹H ЯМР (600 МГц, Хлороформ-*d*): δ 0.90 (*d*, 6H, J=6,8 Гц, CH(CH₃)₂), 2.16 (*s*, 3H, Ar-CH₃), 2.72 (*hept*, 1H, J=6,7 Гц, -CH(CH₃)₂), 5.55 (*s*, 2H, -OCH₂Ph), 6.81 (*s*, 1H, *H-t*), 6.84 (*d*, 2H, J=8,1 Гц, ароматические протоны), 6.87 (*t*, 1H, J=6,9 Гц, *H-b*), 6.98 (*t*, 1H, J=7,3 Гц, ароматический протон), 7.22-7.28 (*m*, 2H, ароматические протоны), 7.34-7.45 (*m*, 4H, ароматические протоны), 7.52 (*d*, 2H, J=6,9 Гц, ароматические протоны), 8.02 (*s*, 1H, *H-q*), 8.31 (*d*, 1H, J=6,8 Гц, *H-a*), 8.35 (*d*, 1H, J=8,8 Гц, *H-d*), 8.48 (*s*, 1H, -NH). ¹³C ЯМР (151 МГц, Хлороформ-*d*): δ 16.1 (Ar-CH₃), 22.7 CH(CH₃)₂, 27.8 (-CH(CH₃)₂), 72.5 (-OCH₂Ph), 91.1 (*C-f*), 112.9 (*C-b*), 116.3, 117.9, 119.1 (*C-d*), 121.8, 126.4, 127.6 (*C-c*), 128.3, 128.6, 129.0 (*C-a*), 129.1, 129.2, 129.7, 131.5, 135.5, 138.4, 143.2 (*C-e*), 150.4 (*C-s*)*, 158.7 (*C-v*)*, 161.5 (*C-h*)**, 162.4 (*C-g*)**; IR (KBr) ν (cm⁻¹): 3398, 3040, 2963, 1652, 1636, 1528, 1490, 1445, 1402, 1368, 1289, 1220, 1181, 1147, 1127, 1044, 993; MS (ESI) 492 (M+1).

2-(Бензилокси)-*N*-(5-изопропил-2-метил-4-феноксифенил)тиразоло[1,5-*a*]тиридин-3-карбоксамид (77). Получили из соединения **45** с использованием анилина **87**. Элюент флеш-хроматографии: петролейный эфир/EtOAc 60/40 об./об.). Белое твердое вещество (т.пл. 157,5-158,9°C; от растирания с диизопропиловым эфиром). Выход 92%. ¹H ЯМР (600 МГц, Хлороформ-*d*): δ 1.24 (*d*, 6H, J=6,8 Гц, -CH(CH₃)₂), 1.77 (*s*, 3H, Ar-CH₃), 3.20 (*hept*, 1H, J=6,8 Гц, -CH(CH₃)₂), 5.54 (*s*, 2H, -OCH₂Ph), 6.64 (*s*, 1H, *H-t*), 6.85-6.91 (*m*, 3H, ароматические протоны и *H-b*), 7.01 (*t*, 1H, J=7,3 Гц, *H-c*), 7.20-7.45 (*m*, 6H, ароматические протоны), 7.52 (*d*, 2H, J=6,4 Гц, ароматические протоны), 8.29 (*s*, 1H, *H-q*), 8.32 (*d*, 1H, J=6,8 Гц, *H-a*), 8.37 (*d*, 1H, J= 8,8 Гц, *H-d*), 8.47 (*s*, 1H, -NH). ¹³C ЯМР (151 МГц Хлороформ-*d*): δ 17.1 (-CH(CH₃)₂), 23.2 (-CH(CH₃)₂), 27.4 (Ar-CH₃), 72.6 (-OCH₂Ph), 91.2 (*C-f*), 112.8 (*C-b*), 117.0, 119.1 (*C-d*), 120.2, 122.0, 122.1, 126.4, 127.5, 128.6, 128.9, 129.2, 129.4, 129.6, 133.6, 135.4, 138.8, 143.0 (*C-e*), 148.8 (*C-s*)*, 159.0 (*C-v*)*, 161.2 (*C-g*)**, 162.3 (*C-h*)**; IR (KBr) ν (cm⁻¹): 3392, 3045, 2970, 1652, 1636, 1597, 1533, 1486, 1456, 1407, 1360, 1290, 1223, 1146, 1129, 1007, 911; MS (ESI) 492 (M+1).

2-(Бензилокси)-*N*-(2-изопропил-5-метил-4-(4-(трифторметил)феноксифенил)-тиразоло[1,5-*a*]тиридин-3-карбоксамид (78). Получили из соединения **45** с использованием анилина **88**. Флеш-хроматография (элюент петролейный эфир/EtOAc 85/15 об./об.) с получением белого твердого вещества (186,2-187,3°C от диизопропилового эфира). Выход 95%. ¹H ЯМР (600 МГц Хлороформ-*d*): δ 0.91 (*d*, 6H, J=6,8 Гц, -CH(CH₃)₂), 2.14 (*s*, 3H, Ar-CH₃), 2.73 (*hept*, 1H, J=6,8 Гц, -CH(CH₃)₂), 5.56 (*s*, 2H, -OCH₂Ph), 6.82 (*s*, 1H, *H-t*), 6.87-6.91 (*m*, 3H, ароматические протоны и *H-b*), 7.36-

7.46 (*m*, 4H, ароматические протоны), 7.49-7.56 (*m*, 4H, ароматические протоны), 8.10 (*s*, 1H, *H-q*), 8.33 (*d*, 1H, $J=6,9$ Гц, *H-a*), 8.35 (*d*, 1H, $J=8,8$ Гц, *H-d*), 8.53 (*s*, 1H, -NH). ^{13}C ЯМР (151 МГц, Хлороформ-*d*): δ 16.0 (Ar-CH₃), 22.7 (-CH(CH₃)₂), 27.8 (-CH(CH₃)₂), 72.6 (-OCH₂Ph), 91.0 (*C-f*), 112.9 (*C-b*), 115.9, 118.2 (*C-d*), 119.0, 123.8 (*q*, $J=33,2$ Гц), 124.5 (*q*, $J=270,9$, -CF₃), 126.4, 127.2 (*q*, $J=3,7$ Гц), 127.7, 128.4, 128.7, 129.0, 129.2, 129.3, 132.3, 135.5, 138.5, 143.2 (*C-e*), 149.2 (*C-s*), 161.4 (*C-v*)*, 161.5 (*C-g*)*, 162.4 (*C-h*)*; IR (KBr) ν (cm⁻¹): 3403, 3084, 3043, 2976, 2891, 1655, 1638, 1613, 1578, 1543, 1511, 1501, 1477, 1446, 1401, 1360, 1330, 12090, 1240, 1215, 1148, 1120, 1064, 1042, 994; MS (ESI) 560 (M+1).

2-(Бензилокси)-N-(1H-индол-5-ил)тиразоло[1,5-а]тиридин-3-карбоксамид (79).

Получили из соединения **45** с использованием анилина **89**. Элюент флеш-хроматографии: петролейный эфир/EtOAc 60/40 об./об.). Белое твердое вещество (т.пл. 133,6-135,9°C; от растирания с диизопропиловым эфиром). Выход 74%. ^1H ЯМР (600 МГц, DMSO-*d*₆): δ 5.60 (*s*, 2H, -OCH₂Ph), 6.38 (*s*, 1H, ароматический протон), 7.03 (*t*, 1H, $J=6,9$ Гц, *H-b*), 7.11 (*dd*, 1H, $J=8,6, 1,6$ Гц, ароматический протон), 7.30-7.34 (*m*, 2H, ароматические протоны), 7.41 (*t*, 1H, $J=7,4$ Гц, *H-c*), 7.47 (*t*, 2H, $J=7,5$ Гц, ароматические протоны), 7.50-7.54 (*m*, 2H, ароматические протоны), 7.65 (*d*, 2H, $J=7,4$ Гц, ароматические протоны), 7.88 (*s*, 1H, ароматический протон), 8.13 (*d*, 1H, $J=8,8$ Гц, *H-d*), 8.69 (*d*, 1H, $J=6,8$ Гц, *H-a*), 8.82 (*s*, 1H, -NH), 11.03 (*s*, 1H, -NH индол). ^{13}C -ЯМР (151 МГц, DMSO-*d*₆): δ 71.5 (-OCH₂Ph), 90.4 (*C-f*), 101.1, 110.6, 111.4, 113.1 (*C-b*), 114.8, 117.5 (*C-d*), 126.1, 127.6, 128.1, 128.2, 128.5, 128.7, 129.4, 130.6, 132.8, 136.3, 141.9 (*C-e*), 160.0 (*C-g*)*, 161.6 (*C-h*)*. MS (ESI) 505 (M+1).

2-(Бензилокси)-N-(1-фенил-1H-индол-5-ил)тиразоло[1,5-а]тиридин-3-

карбоксамид (80). Получили из соединения **45** с использованием анилина **90**. Элюент флеш-хроматографии: петролейный эфир/EtOAc 60/40 об./об.). Белое твердое вещество (т.пл. 133,6-135,9°C; от растирания с диизопропиловым эфиром). Выход 74%. ^1H ЯМР (600 МГц, DMSO-*d*₆): δ 5.60 (*s*, 2H, -OCH₂Ph), 6.38 (*s*, 1H, ароматический протон), 7.03 (*t*, 1H, $J=6,9$ Гц, *H-b*), 7.11 (*dd*, 1H, $J=8,6, 1,6$ Гц, ароматический протон), 7.30-7.34 (*m*, 2H, ароматические протоны), 7.41 (*t*, 1H, $J=7,4$ Гц, *H-c*), 7.47 (*t*, 2H, $J=7,5$ Гц, ароматические протоны), 7.50-7.54 (*m*, 2H, ароматические протоны), 7.65 (*d*, 2H, $J=7,4$ Гц, ароматические протоны), 7.88 (*s*, 1H, ароматический протон), 8.13 (*d*, 1H, $J=8,8$ Гц, *H-d*), 8.69 (*d*, 1H, $J=6,8$ Гц, *H-a*), 8.82 (*s*, 1H, -NH). ^{13}C -ЯМР (151 МГц, DMSO-*d*₆): δ 71.5 (-OCH₂Ph), 90.4 (*C-f*), 101.1, 110.6, 111.4, 113.1 (*C-b*), 114.8, 117.5 (*C-d*), 126.1, 127.6, 128.1, 128.2, 128.5,

128.7, 129.4, 130.6, 132.8, 136.3, 141.9 (*C-e*), 160.0 (*C-g*)*, 161.6 (*C-h*)*. MS (ESI) 505 (M+1).

2-(Бензилокси)-N-(1-фенил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)тиразоло[1,5-а]тиридин-3-карбоксамид (81). Получили из соединения **45** с использованием анилина **91**. Элюент флеш-хроматографии: DCM/MeOH 95/5 об./об.). Бледно-розовое твердое вещество (т.пл. 133,6-135,9°C; от растирания с диизопропиловым эфиром). Выход 67%. ¹H ЯМР (600 МГц, *Хлороформ-d*): δ 5.29 (*s*, 1H, ароматический протон), 5.59 (*s*, 2H, -OCH₂Ph), 6.87 (*t*, 1H, J=6,8 Гц, *H-b*), 7.35-7.60 (*m*, 11H, ароматические протоны), 7.63 (*d*, 1H, J=8,7 Гц, ароматический протон), 7.94 (*s*, 1H, ароматический протон), 8.10 (*s*, 1H, ароматический протон), 8.31 (*d*, 1H, J=6,8 Гц, *H-a*), 8.35 (*d*, 1H, J=8,8 Гц, *H-d*), 8.84 (*s*, 1H, -NH). ¹³C-ЯМР (151 МГц, *Хлороформ-d*): δ 72.3 (-OCH₂Ph), 91.1 (*C-f*), 110.5, 111.4, 112.9 (*C-b*), 117.6, 119.0 (*C-d*), 124.0, 127.6, 128.1, 128.3, 128.7, 129.0, 129.1, 130.2, 130.4, 134.5, 135.9, 136.5, 142.9, 143.0 (*C-e*), 144.5, 161.4 (*C-g*)*, 162.3 (*C-h*)*. MS (ESI) 505 (M+1).

2-(Бензилокси)-N-(1-фенил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)тиразоло[1,5-а]тиридин-3-карбоксамид (82). Получили из соединения **45** с использованием анилина **92**. Элюент флеш-хроматографии: DCM/MeOH 95/5 об./об.). Бледно-розовое твердое вещество (т.пл. 133,6-135,9°C; от растирания с диизопропиловым эфиром). Выход 90%. ¹H ЯМР (600 МГц, *Хлороформ-d*): δ 5.61 (*s*, 2H, -OCH₂Ph), 7.06 (*t*, 1H, J=6,8 Гц, *H-b*), 7.40 (*t*, 1H, J=7,3 Гц, *H-c*), 7.47 (*t*, 2H, J=7,5 Гц, ароматические протоны), 7.53-7.72 (*m*, 7H, ароматические протоны), 7.85-7.92 (*m*, 3H, ароматические протоны), 8.12 (*d*, 1H, J=8,8 Гц, *H-d*), 8.59 (*s*, 1H, ароматический протон), 8.70 (*d*, 1H, J=6,8 Гц, *H-a*), 9.23 (*s*, 1H, -NH). ¹³C-ЯМР (151 МГц, *Хлороформ-d*): δ 71.5 (-OCH₂Ph), 90.0 (*C-f*), 107.6, 111.3(*C-b*), 113.5, 117.4 (*C-d*), 122.5, 128.1, 128.4, 128.5, 128.6, 128.7, 128.8, 129.6, 130.1, 135.8, 136.3, 136.4, 142.0 (*C-e*), 146.3, 160.6 (*C-g*)*, 161.9 (*C-h*)*. MS (ESI) 505 (M+1).

Общая методика гидрирования для целевых соединений 19-24, 28-30 и 37. 10% Палладий на углероде (Pd/C, 45 мг) добавляли к раствору соответствующего амида (соединения **73-82**, 0,300 ммоль) в безводном THF (15 мл). Полученную смесь интенсивно перемешивали в атмосфере водорода в течение 3 часов. Суспензию фильтровали через целит и осадок промывали метанолом. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. При необходимости полученное твердое вещество очищали посредством флеш-хроматографии.

2-Гидрокси-N-(1H-индол-5-ил)тиразоло[1,5-а]тиридин-3-карбоксамид (19). Получили из соединения **79**. Элюент флеш-хроматографии: дихлорметан/метанол 95/5

об./об.). Белое твердое вещество (т.пл. 133,6-135,9°C; от растирания с диизопропиловым эфиром). Выход 74%. ¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆): δ 6.39 (s, 1H, ароматический протон), 6.95 (t, 1H, J=6,7 Гц, H-b), 7.24 (dd, 1H, J=8,6, 1,1 Гц, ароматический протон), 7.27-7.38 (m, 2H, ароматические протоны), 7.44 (t, 1H, J=7,8 Гц, H-c), 7.97 (d, 1H, J=1,9 Гц, ароматический протон), 8.07 (d, 1H, J=8,8 Гц, H-d), 8.55 (d, 1H, J=6,8 Гц, H-a), 9.03 (s, 1H, -NH), 11.02 (s, 1H, -NH индол), 18.84 (v br s, 1H, -OH). ¹³C-ЯМР (151 МГц, DMSO-d₆): δ 89.6 (C-f), 101.1, 110.6, 111.4, 112.5 (C-b), 115.0, 117.1 (C-d), 126.0, 127.3 (C-c), 127.7, 128.3, 130.8 (C-a), 132.7, 141.4 (C-e), 160.8 (C-g)*, 162.1 (C-h)*. MS (ESI) 293 (M+1).

2-Гидрокси-N-(1-фенил-1H-индол-5-ил)тиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбоксамид (20). Получили из соединения **80**. Элюент флеш-хроматографии: DCM/метанол 95/5 об./об.). Белое твердое вещество (т.пл. 133,6-135,9°C; от растирания с диизопропиловым эфиром). Выход 90%. ¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆): δ 6.68 (d, 1H, J=3,0 Гц, ароматический протон), 6.96 (t, 1H, J=6,7 Гц, H-b), 7.32-7.42 (m, 2H, ароматические протоны), 7.45 (t, 1H, J=7,8 Гц, H-c), 7.49-7.62 (m, 5H, ароматические протоны), 7.65 (d, 1H, J=3,1 Гц, ароматический протон), 8.08 (d, 1H, J=8,8 Гц, H-d), 8.13 (s, 1H, ароматический протон), 8.56 (d, 1H, J=6,7 Гц, H-a), 9.15 (s, 1H, -NH), 12.95 (s, 1H, -OH). ¹³C-ЯМР (151 МГц, DMSO-d₆): δ 89.6 (C-f), 103.6, 110.5, 111.2, 112.6 (C-b), 115.9, 117.0 (C-d), 123.5, 126.3, 127.4 (C-c), 128.9, 129.0, 129.3 (C-a), 129.9, 131.7, 132.2, 139.2, 141.4 (C-e), 160.9, 162.2. MS (ESI) 369 (M+1).

2-Гидрокси-N-(1-фенил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)тиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбоксамид (21). Получили из соединения **81**. Элюент флеш-хроматографии: DCM/MeOH 80/20 об./об.). Бледно-розовое твердое вещество (т.пл. 133,6-135,9°C; от растирания с диизопропиловым эфиром). Выход 90%. ¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆): δ 6.87 (t, 1H, J=6,5 Гц, H-b), 7.37 (t, 1H, J=7,7 Гц, H-c), 7.46-7.54 (m, 2H, ароматические протоны), 7.57 (d, 1H, J=8,6 Гц, ароматический протон), 7.63 (t, 2H, J=7,8 Гц, ароматические протоны), 7.69 (d, 2H, J=7,7 Гц, ароматические протоны), 8.00 (d, 1H, J=8,6 Гц, H-d), 8.32 (s, 1H, ароматический протон), 8.48 (d, 1H, J=6,4 Гц, H-a), 8.54 (s, 1H, ароматический протон), 9.99 (s, 1H, -NH). ¹³C-ЯМР (151 МГц, DMSO-d₆): δ 89.6 (C-f), 109.8, 110.6, 111.8, 116.4 (C-b), 116.5, 123.4, 126.7, 127.6 (C-c), 128.4, 128.9, 130.1 134.8, 136.1, 141.4 (C-e), 141.5, 143.6, 144.2, 161.9. MS (ESI) 368 (M-1).

2-Гидрокси-N-(1-фенил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)тиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбоксамид (22). Получили из соединения **82**. Элюент флеш-хроматографии: DCM/MeOH 95/5 об./об.). Серое твердое вещество (т.пл. 133,6-135,9°C; от растирания с

диизопропиловым эфиром). Выход 72%. ^1H ЯМР (600 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 6.85 (*t*, 1H, $J=6,6$ Гц, *H-b*), 7.35 (*t*, 1H, $J=7,7$ Гц, *H-c*), 7.58 (*t*, 1H, $J=7,5$ Гц, ароматический протон), 7.70 (*t*, 2H, $J=7,9$ Гц, ароматические протоны), 7.78 (*d*, 1H, $J=8,1$ Гц, ароматический протон), 7.84-7.91 (*m*, 3H, ароматические протоны), 7.95 (*d*, 1H, $J=8,6$ Гц, *H-d*), 8.44 (*d*, 1H, $J=6,6$ Гц, *H-a*), 8.71 (*s*, 1H, ароматический протон), 10.53 (*s*, 1H, -NH). ^{13}C -ЯМР (151 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 89.5 (*C-f*), 106.8, 111.1 (*C-b*), 111.7, 116.1 (*C-d*), 122.5, 122.7, 126.6, 128.0, 128.3, 128.7, 130.1, 136.5, 136.8, 137.6, 141.5 (*C-e*), 146.5, 162.5. MS (ESI) 369 (M-1).

2-Гидрокси-N-(5-фенокситиридин-2-ил)тиразоло[1,5-а]тиридин-3-карбоксамид (**23**). Получили из соединения **73**, флеш-хроматография (элюент: DCM/метанол 90/10 об./об.). Белое твердое вещество (т.пл. 161,1-161,9°C разл.; от растирания с диизопропиловым эфиром). Выход 76%. ^1H ЯМР (600 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 6.75 (*t*, 1H, $J=6,7$ Гц, *H-b*), 6.97 (*d*, 1H, $J=8,7$ Гц, ароматический протон), 7.08 (*d*, 2H, $J=8,0$ Гц, ароматические протоны), 7.16 (*t*, 1H, $J=7,4$ Гц, ароматический протон), 7.26 (*t*, 1H, $J=7,8$ Гц, ароматический протон) 7.39 (*t*, 2H, $J=7,8$ Гц, ароматические протоны), 7.83 (*d*, 1H, $J=8,7$ Гц, *H-d*), 8.21 (*dd*, 1H, $J=8,8, 2,5$ Гц, ароматический протон), 8.33 (*d*, 1H, $J=6,6$ Гц, *H-a*), 8.48 (*d*, 1H, $J=2,2$ Гц, ароматический протон), 10.78 (*s*, 1H, -NH). ^{13}C ЯМР (151 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 89.3 (*C-f*), 111.1 (*C-b*), 111.7, 115.6 (*C-d*), 120.2, 123.9, 125.9 (*C-c*), 127.9, 129.7, 131.1 (*C-a*), 132.9, 137.8, 141.4 (*C-e*), 154.9, 157.6 (*C-g*), 162.8 (*C-h*). MS (ESI) 345 (M-1). IR (KBr) ν (cm^{-1}): 3061, 1653, 1636, 1534, 1476, 1379, 1248, 1205, 1124, 1023.

2-Гидрокси-N-5-[3-(трифторметил)фенокси]тиридин-2-илтиразоло[1,5-а]тиридин-3-карбоксамид (**24**). Получили из соединения **74**, флеш-хроматография (элюент: DCM/метанол 90/10 об./об.). Белое твердое вещество (т.пл. 241,2-242,0°C разл.; от растирания с диизопропиловым эфиром). Выход 45%. ^1H ЯМР (600 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 6.59 (*t*, 1H, $J=6,7$ Гц, *H-b*), 7.10 (*t*, 1H, $J=7,7$ Гц, *H-c*), 7.26-7.34 (*m*, 2H, ароматические протоны), 7.46 (*d*, 1H, $J=7,6$ Гц, ароматический протон), 7.55 (*dd*, 1H, $J=9,0, 2,8$ Гц, ароматический протон), 7.61 (*t*, 1H, $J=8,0$ Гц, ароматический протон), 7.65 (*d*, 1H, $J=8,4$ Гц, ароматический протон), 8.12 (*d*, 1H, $J=2,8$ Гц, ароматический протон), 8.14 (*d*, 1H, $J=6,5$ Гц, *H-a*), 8.40 (*d*, 1H, $J=9,0$ Гц, *H-d*), 12.48 (*s*, 1H, -NH); ^{13}C ЯМР (151 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 89.0 (*C-f*), 109.8, 113.6 (*q*, $J=4,0$ Гц), 114.3, 119.4 (*q*, $J=3,4$ Гц), 120.9, 123.8 (*q*, $J=272,0$ Гц, -CF₃), 124.4, 127.0, 129.9, 130.7 (*q*, $J=32,1$ Гц), 131.5, 140.1, 140.8, 141.7, 146.0, 150.7, 158.4, 163.9, 173.1. MS (ESI) 413 (M-1). IR (KBr) ν (cm^{-1}): 3328, 2925, 1653, 1636, 1559, 1448, 1328, 1284, 1241, 1173, 1129, 1065.

2-Гидрокси-N-(2-метил-4-(пара-толилокси)фенил)тиразол[1,5-а]тиридин-3-карбоксамид (28). Получили из соединения **75**, флеш-хроматография (элюент: DCM/метанол 90/10 об./об.). Белое твердое вещество (т.пл. 238,3-239,9°C от растирания с диизопропиловым эфиром). Выход 87%. ¹H ЯМР (600 МГц *DMSO-d*₆): δ 2.28 (*s*, 3H, Ar-CH₃), 6.88 (*dd*, 1H, J=8,8, 2,6 Гц, *H-r*), 6.94-7.01 (*m*, 4H, ароматические протоны), 7.09 (*t*, 1H, J=7,3 Гц, *H-b*), 7.37 (*t*, 2H, J=7,9 Гц, ароматические протоны), 7.47 (*t*, 1H, J=7,9, *H-c*), 8.06 (*d*, 1H, J=8,8 Гц, *H-q*), 8.20 (*d*, 1H, J=8,8 Гц, *H-d*), 8.57 (*d*, 1H, J=6,8 Гц, *H-a*), 8.93 (*s*, 1H, -NH), 12.99 (*v br s*, 1H, -OH). ¹³C ЯМР (151 МГц, *DMSO-d*₆): δ 17.6 (Ar-CH₃), 89.5 (*C-f*), 112.9 (*C-b*), 117.0, 117.1 (*C-d*), 117.9, 121.0, 122.2, 122.9, 127.8 (*C-c*), 129.0 (*C-a*), 129.2, 130.0, 133.1, 141.5 (*C-e*), 151.6 (*C-s*), 157.5 (*C-v*), 160.8 (*C-g*)*, 162.1 (*C-h*)*; IR (KBr) ν (см⁻¹): 3388, 3039, 2567, 1664, 1633, 1590, 1549, 1485, 1445, 1413, 1380, 1333, 1307, 1273, 1245, 1227, 1173, 1134; MS (ESI) 360 (M+1).

2-Гидрокси-N-(2-изопропил-5-метил-4-феноксифенил)тиразол[1,5-а]тиридин-3-карбоксамид (29). Получили из соединения **76**, флеш-хроматография (элюент: DCM/метанол 98/2 об./об.). Белое твердое вещество (т.пл. 244,2-247,9°C разл.; от растирания с диизопропиловым эфиром). Выход 91%. ¹H ЯМР (600 МГц, *DMSO-d*₆): δ 1.17 (*d*, 6H, J=6,8 Гц, -CH(CH₃)₂), 2.10 (*s*, 3H, Ar-CH₃), 3.10 (*hept*, 1H, J=6,8 Гц, -CH(CH₃)₂), 6.85 (*d*, 2H, J=8,1 Гц, ароматические протоны), 6.89 (*s*, 1H, *H-t*), 6.98 (*t*, 1H, J=6,9 Гц, *H-b*), 7.03 (*t*, 1H, J=7,3 Гц, ароматический протон), 7.33 (*t*, 2H, J=7,9 Гц, ароматические протоны), 7.47 (*t*, 1H, J=7,9 Гц, *H-c*), 8.00 (*s*, 1H, *H-q*), 8.06 (*d*, 1H, J=8,8 Гц, *H-d*), 8.57 (*d*, 1H, J=6,8 Гц, *H-a*), 8.98 (*s*, 1H, -NH), 12.95 (*v br s*, 1H, -OH). ¹³C ЯМР (151 МГц, *DMSO-d*₆): δ 15.7 (Ar-CH₃), 22.6 (-CH(CH₃)₂), 27.4 (-CH(CH₃)₂), 89.4 (*C-f*), 112.9 (*C-b*), 116.0, 117.1 (*C-d*), 117.5, 122.0, 125.7, 127.0, 127.8 (*C-c*), 129.0 (*C-a*), 129.9, 131.9, 138.0, 141.5 (*C-e*), 149.5, 158.0 (*C-v*), 161.0 (*C-h*)*, 162.1 (*C-g*)*. IR (KBr) ν (см⁻¹): 3400, 2964, 2579, 1661, 1637, 1547, 1492, 1446, 1404, 1332, 1228, 1185, 1130, 887; MS (ESI) 402 (M+1).

2-Гидрокси-N-(5-изопропил-2-метил-4-феноксифенил)тиразол[1,5-а]тиридин-3-карбоксамид (30). Получили из соединения **77**, флеш-хроматография (элюент: DCM/метанол 95/5 об./об.). Белое твердое вещество (т.пл. 273,9-276,5°C разл.; от растирания с диизопропиловым эфиром). Выход 70%. ¹H ЯМР (600 МГц, *DMSO-d*₆) δ 1.16 (*d*, 6H, J=6,8 Гц, -CH(CH₃)₂), 2.23 (*s*, 3H, Ar-CH₃), 3.09 (*hept*, 1H, J=6,8 Гц, -CH(CH₃)₂), 6.82 (*s*, 1H, *H-t*), 6.87 (*d*, 2H, J=8,0 Гц, ароматические протоны), 7.98 (*t*, 1H, J=6,6 Гц, *H-b*), 7.03 (*t*, 1H, J=7,2 Гц, ароматический протон), 7.33 (*t*, 2H, J=7,7 Гц, ароматические протоны), 7.47 (*t*, 1H, J=7,8 Гц, *H-c*), 8.10 (*d*, 1H, J=8,7 Гц, *H-d*), 8.31 (*s*, 1H, *H-q*), 8.58 (*d*,

^1H , $J=6,6$ Гц, $H-a$), 8.98 (*s*, 1H, $-\text{NH}$), 13.01 (*v br s*, 1H, $-\text{OH}$). ^{13}C ЯМР (151 МГц, *DMSO-d*₆): δ 17.0 ($-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 23.0 ($-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 26.6 ($\text{Ar}-\text{CH}_3$), 89.5 (*C-f*), 112.9 8 (*C-b*), 116.4, 117.1 (*C-d*), 119.1, 122.1, 122.2, 126.2, 127.7 (*C-c*), 129.0 (*C-a*), 129.9, 134.2, 137.6, 141.5 (*C-e*), 147.5, 158.5, 160.8 (*C-g*)*, 162.1 (*C-h*)*. IR (KBr) ν (cm^{-1}): 3393, 2961, 2578, 1659, 1636, 1548, 1486, 1446, 1407, 1333, 1217, 1160, 1126, 1042, 978; MS (ESI) 402 (M+1).

2-Гидрокси-N-(2-изопропил-5-метил-4-(4-(трифторметил)фенокси)фенил)-тиразолол[1,5-а]тиридин-3-карбоксамид (37). Получили из соединения **78**, флеш-хроматография (элюент: DCM/метанол 95/5 об./об.). Белое твердое вещество (т.пл. 249,2-249,9°C от растирания с диизопропиловым эфиром). Выход 98%. ^1H ЯМР (600 МГц, *DMSO-d*₆): δ 1.20 (*d*, 6H, $J=6,7$ Гц, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2.08 (*s*, 3H, $\text{Ar}-\text{CH}_3$), 3.08-3.16 (*m*, 1H, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 6.95-7.03 (*m*, 4H, ароматические протоны, $H-t$ и $H-b$), 7.48 (*t*, 1H $J=7,8$ Гц, $H-c$), 7.70 (*d*, 2H $J=8,6$ Гц, ароматические протоны), 8.07 (*d*, 1H, $J=8,8$ Гц, $H-d$), 8.10 (*s*, 1H, $H-q$), 8.58 (*d*, 1H, $J=6,8$ Гц, $H-a$), 9.05 (*s*, 1H, $-\text{NH}$), 13.01 (*v br s*, 1H, $-\text{OH}$). ^{13}C ЯМР (151 МГц, *DMSO-d*₆): δ 15.6 ($\text{Ar}-\text{CH}_3$), 22.6 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 27.4 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 89.4 (*C-f*), 112.9 (*C-b*), 115.9, 117.0 (*C-d*), 118.2, 122.4 (*q*, $J=33,1$ Гц), 124.4 (*q*, $J=271,1$ Гц, $-\text{CF}_3$), 125.5, 127.1, 127.5 (*q*, $J=3,7$ Гц), 127.8 (*C-c*), 129.0 (*C-a*), 132.8, 138.1, 141.6 (*C-e*), 148.1 (*C-s*), 161.0 (*C-v*), 161.1 (*C-g*), 162.1 (*C-h*); IR (KBr) ν (cm^{-1}): 3402, 2948, 2576, 1665, 1640, 1615, 1550, 1515, 1482, 1446, 1404, 1334, 1250, 1214, 1183, 1156, 114, 1103; MS (ESI) 470 (M+1).

N-(2,5-Диметил-4-(тиридин-4-илтио)фенил)-2-((4-метоксибензил)окси)-тиразолол[1,5-а]тиридин-3-карбоксамид (93). Оксалилхлорид (201 мкл, 2,35 ммоль, 3,6 экв.) и безводный DMF (7 мкл) добавляли к охлажденному (0°C) раствору соединения **57** (0,783 ммоль, 1,2 экв.) в безводном THF (15 мл) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре в атмосфере азота. Раствор концентрировали при пониженном давлении и остаток растворяли в безводном THF (10 мл), данную стадию повторяли три раза. Раствор анилина **100** (0,652 ммоль, 1 экв.) и безводный пиридин (2,347 ммоль, 3,6 экв.) в безводном толуоле (5 мл) добавляли к раствору хлорангидрида в атмосфере азота. В виду частичной нерастворимости соединения **100** в безводном толуоле добавляли 5 мл безводного THF. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч, затем при 70°C в течение ночи. Смесь затем гасили 0,5M HCl (25 мл). Слои разделяли, водную фазу дополнительно экстрагировали EtOAc (3x50 мл), объединенный органический слой сушили и упаривали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали с использованием флеш-хроматографии (элюент: от смеси петролейный эфир/EtOAc 70:30 об./об. до смеси

DCM/метанол 80:20 об./об.) с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества (точка плавления: отсутствует). Выход 80%. ^1H -ЯМР (600 МГц, *Хлороформ-d*): δ 1.77 (s, 3H, Ar-CH₃), 2.34 (s, 3H, Ar-CH₃), 3.84 (s, 3H, -OCH₃), 5.48 (s, 2H, -OCH₂Ph), 6.81 (d, 2H, J=5,7 Гц, ароматический протон), 6.90 (t, 1H, J=6,9 Гц, *H-b*), 6.94 (d, 2H, J=8,4 Гц, *H-n*), 7.24 (s, 1H, ароматические протоны), 7.40 (t, 1H, J=7,9 Гц, *H-c*), 7.47 (d, 2H, J=8,4 Гц, ароматические протоны), 8.28 (d, 2H, J=5,5 Гц, ароматические протоны); 8.31-8.36 (m, 2H, ароматические протоны), 8.51 (s, 1H, ароматический протон), 8.62 (s, 1H, -NH); ^{13}C -ЯМР (151 МГц *Хлороформ-d*): δ 16.8 (Ar-CH₃), 20.7 (Ar-CH₃), 55.5 (-OCH₂Ph), 72.6 (-OCH₂Ph), 91.1 (C-f), 113.1 (C-b), 114.3, 118.9 (C-d), 120.1, 121.0, 122.5, 125.3, 127.4, 127.9 (C-a), 128.8 (C-c), 131.4, 138.5, 139.4, 141.9, 143.1 (C-e), 149.4, 150.9, 160.5, 161.4, 162.4; MS (ESI) 511 (M+1).

Общая методика синтеза тиразола[1,5-а]тиридин-родственных амидов (94-99). Оксалилхлорид (1,75 мл, 1,5 ммоль) и безводный DMF (10 мкл) добавляли к охлажденному (0°C) раствору соединения **57** (1,2 ммоль) в безводном THF (15 мл), выдерживаемому в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре в атмосфере азота. Раствор концентрировали при пониженном давлении и остаток растворяли в безводном THF (10 мл), данную стадию повторяли три раза. К раствору соответствующего анилина (**101-106**, 1,00 ммоль) и безводного пиридина (3,6 ммоль) в безводном толуоле (5 мл) добавляли раствор вышеуказанного хлорангидрида в безводном толуоле (10 мл), выдерживаемый в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение ночи, затем гасили 0,5M HCl (25 мл). Слои разделяли, водную фазу дополнительно экстрагировали этилацетатом (3x50 мл) и объединенный органический слой сушили и упаривали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали с использованием флеш-хроматографии.

2-(Бензилокси)-N-(2-изопропокси-5-метил-4-феноксифенил)тиразоло[1,5-а]тиридин-3-карбоксамид (94). Получили из соединения **57** с использованием анилина **101**. Неочищенный продукт очищали посредством флеш-хроматографии (элюент: петролейный эфир/EtOAc 85:15 об./об.) с получением указанного в заголовке соединения в виде вязкого твердого вещества. Выход 90%. ^1H ЯМР (600 МГц, *Хлороформ-d*): δ 1.12 (d, 6H, J=6,1 Гц, -CH(CH₃)₂), 2.17 (s, 3H, Ar-CH₃), 4.36 (h, 1H, J=6,1 Гц, -CH(CH₃)₂), 5.67 (s, 2H, -OCH₂Ph), 6.55 (s, 1H, *H-t*), 6.83 (t, 1H, J=6,8 Гц, *H-b*), 6.88 (d, 2H, J=8,1 Гц, *H-n*), 7.0 (t, 1H, J=7,3 Гц, ароматический протон), 7.25-7.41 (m, 6H, ароматические протоны),

7.53 (*d*, 2H, $J=7,5$ Гц, ароматические протоны), 8.26 (*d*, 1H, $J=6,8$ Гц, *H-a*), 8.35 (*d*, 1H, $J=8,9$ Гц, *H-d*), 8.48 (*s*, 1H, *H-q*), 9.20 (*s*, 1H, -NH); ^{13}C ЯМР (151 МГц, Хлороформ-*d*): δ 15.8 (Ar-CH₃), 21.9 (-CH(CH₃)₂), 71.5 (-CH(CH₃)₂), 71.6 (-OCH₂Ph), 91.6 (*C-f*), 106.7, 112.7 (*C-b*), 116.2, 119.0 (*C-d*), 121.8, 122.5, 122.9, 126.3, 127.4, 127.9, 128.4, 128.6, 128.8, 129.7, 136.4, 143.2 (*C-e*), 145.7, 148.6, 158.8, 161.3, 162.3. MS (ESI) 538 (M-1).

N-(2-Циклобутокси-5-метил-4-феноксифенил)-2-((4-метоксибензил)окси)-тиразолол[1,5-*a*]тиридин-3-карбоксамид (**95**). Получили из соединения **57** с использованием анилина **102**. Неочищенный продукт очищали посредством флеш-хроматографии (элюент: петролейный эфир/EtOAc 85:15 об./об.) с получением указанного в заголовке соединения в виде вязкого твердого вещества. Выход 79%. ^1H ЯМР (600 МГц, Хлороформ-*d*): δ 1.46-1.56 (*m*, 1H, протон циклобутокси), 1.59-1.68 (*m*, 1H, протон циклобутокси), 1.80-1.91 (*m*, 2H, протон циклобутокси), 2.15 (*s*, 3H, Ar-CH₃), 2.18-2.25 (*m*, 2H, протон циклобутокси), 3.80 (*s*, 3H, -OCH₃), 4.46 (*p*, 1H, $J=7,1$ Гц, протон циклобутокси), 5.58 (*s* 2H, -OCH₂Ph), 6.38 (*s*, 1H, *H-t*), 6.84 (*t*, 1H, $J=6,9$ Гц, *H-b*), 6.87 (*d*, 2H, $J=8,0$ Гц, ароматические протоны), 6.91 (*d*, 2H, $J=8,4$ Гц, *H-n*), 7.00 (*t*, 1H, $J=7,3$ Гц, ароматические протоны), 7.25-7.30 (*m*, 2H, ароматические протоны), 7.35 (*t*, 1H, $J=7,9$ Гц, *H-c*), 7.49 (*d*, 2H, $J=8,4$ Гц, *H-m*), 8.28 (*d*, 1H, $J=6,8$ Гц, *H-a*), 8.34 (*d*, 1H, $J=8,8$ Гц, *H-d*), 8.44 (*s*, 1H, *H-q*), 9.16 (*s*, 1H, -NH); ^{13}C ЯМР (151 МГц, Хлороформ-*d*): δ 13.1, 15.8, 30.5, 55.4, 71.6, 72.2 (-OCH₂Ph), 91.6 (*C-f*), 105.6, 112.7 (*C-b*), 114.1, 116.3, 118.9 (*C-d*), 121.9, 122.3, 122.8, 125.3, 127.4, 128.4, 128.6, 129.7, 129.8, 143.1 (*C-e*), 145.4, 148.6, 158.6, 159.8, 161.3, 162.4. MS (ESI) 550 (M+1).

N-(2-(втор-Бутокси)-5-метил-4-феноксифенил)-2-((4-метоксибензил)окси)-тиразолол[1,5-*a*]тиридин-3-карбоксамид (**96**). Получили из соединения **57** с использованием анилина **103**. Неочищенный продукт очищали посредством флеш-хроматографии (элюент: петролейный эфир/EtOAc 85:15 об./об.) с получением указанного в заголовке соединения в виде вязкого твердого вещества. Выход 94%. ^1H ЯМР (600 МГц, Хлороформ-*d*): δ 0.85 (*t*, 3H, $J=7,5$ Гц, -CHCH₂CH₃), 1.12 (*d*, 3H, $J=6,1$ Гц, -CH₃CHCH₂CH₃), 1.33-1.60 (*m*, 2H, -CH₃CHCH₂CH₃), 2.16 (*s*, 3H, Ar-CH₃), 3.79 (*s*, 3H, -OCH₃), 4.12 (*h*, 1H, $J=6,1$ Гц, -CH₃CHCH₂CH₃), 5.56 (*d*, 1H, $J=12,1$ Гц, -OCH₂Ph), 5.59 (*d*, 1H, $J=12,1$ Гц, -OCH₂Ph), 6.54 (*s*, 1H, *H-t*), 6.83 (*t*, 1H, $J=6,8$ Гц, *H-b*), 6.86-6.92 (*m*, 4H, ароматические протоны), 7.0 (*t*, 1H, $J=7,3$ Гц, ароматический протон), 7.25-7.31 (*m*, 2H, ароматические протоны), 7.34 (*t*, 1H, $J=7,9$ Гц, *H-c*), 7.47 (*d*, 2H, $J=8,5$ Гц, *H-m*), 8.27 (*d*, 1H, $J=6,8$ Гц, *H-a*), 8.34 (*d*, 1H, $J=8,9$ Гц, *H-d*), 8.46 (*s*, 1H, *H-q*), 9.17 (*s*, 1H, -NH); ^{13}C ЯМР

(151 МГц, Хлороформ-*d*): δ 10.1 (-CH₃CHCH₂CH₃) 15.8 (Ar-CH₃), 19.3 (-CH₃CHCH₂CH₃), 29.1 (-CH₃CHCH₂CH₃), 55.4 (-OCH₃), 71.5 (-CH₃CHCH₂CH₃), 76.8 (-OCH₂Ph), 91.6 (*C-f*), 106.7, 112.6 (*C-b*), 114.1, 116.2, 119.0 (*C-d*), 121.8, 122.4, 123.0, 126.3, 127.3, 128.4, 128.6, 129.7, 129.9, 143.2 (*C-e*), 146.0, 148.6, 158.8, 159.8, 161.4, 162.3. MS (ESI) 552 (M+1).

2-((4-Метоксибензил)окси)-*N*-(5-метил-2-(пентан-2-илокси)-4-феноксифенил)-тиразоло[1,5-*a*]тиридин-3-карбоксамид (**97**). Получили из соединения **57** с использованием анилина **104**. Неочищенный продукт очищали посредством флеш-хроматографии (элюент: петролейный эфир/EtOAc 85:15 об./об.) с получением указанного в заголовке соединения в виде вязкого твердого вещества. Выход 89%. ¹H ЯМР (600 МГц, Хлороформ-*d*): δ 0.82 (*t*, 3H, J=6,9 Гц, -CH₂CH₂CH₃), 1.11 (*d*, 2H, J=6.0 Гц, -CH₃CHCH₂CH₂CH₃) 1.21-1.40 (*m*, 3H, -CH₃CHCH₂CH₂CH₃), 1.47-1.57 (*m*, 1H, -CH₃CHCH₂CH₂CH₃), 2.16 (*s*, 3H, Ar-CH₃), 3.79 (*s*, 3H, -OCH₃), 4.16-4.23 (*m*, 1H, -CH₃CHCH₂CH₂CH₃), 5.56 (*d*, 1H, J=12,1 Гц, -OCH₂Ph), 5.60 (*d*, 1H, J=12,1 Гц, -OCH₂Ph), 6.54 (*s*, 1H, *H-t*), 6.83 (*t*, 1H, J=6,7 Гц, *H-b*), 6.85-6.92 (*m*, 4H, ароматические протоны), 7.0 (*t*, 1H, J=7,3 Гц, ароматический протон), 7.24-7.31 (*m*, 2H, ароматические протоны), 7.34 (*t*, 1H, J=7,9 Гц, *H-c*), 7.47 (*d*, 2H, J=8,5 Гц, *H-m*), 8.27 (*d*, 1H, J=6,8 Гц, *H-a*), 8.34 (*d*, 1H, J=8,8 Гц, *H-d*), 8.47 (*s*, 1H, *H-q*), 9.17 (*s*, 1H, -NH); ¹³C ЯМР (151 МГц, Хлороформ-*d*): δ 14.1 (-CH₃CHCH₂CH₂CH₃) 15.8 (Ar-CH₃), 18.9 (-CH₃CHCH₂CH₂CH₃), 19.8 (-CH₃CHCH₂CH₂CH₃), 38.4 (-CH₃CHCH₂CH₂CH₃), 55.4 (-OCH₃), 71.5 (-OCH₂Ph), 75.3 (-CH₃CHCH₂CH₂CH₃), 91.6 (*C-f*), 106.6, 112.6 (*C-b*), 114.1, 116.2, 118.9 (*C-d*), 121.8, 122.4, 122.9, 126.3, 127.3, 128.4, 128.6, 129.7, 129.8, 143.2 (*C-e*), 146.0, 148.6, 158.7, 159.8, 161.4, 162.3. MS (ESI) 566 (M+1).

2-((4-Метоксибензил)окси)-*N*-(5-метил-2-(пентан-3-илокси)-4-феноксифенил)-тиразоло[1,5-*a*]тиридин-3-карбоксамид (**98**). Получили из соединения **57** с использованием анилина **105**. Неочищенный продукт очищали посредством флеш-хроматографии (элюент: петролейный эфир/EtOAc 85:15 об./об.) с получением указанного в заголовке соединения в виде вязкого твердого вещества (точка плавления из XXX). Выход 61%. ¹H ЯМР (600 МГц, Хлороформ-*d*): δ 0.84 (*t*, 6H, J=7,4 Гц, -CHCH₂CH₃), 1.43-1.54 (*m*, 4H, -CHCH₂CH₃), 2.15 (*s*, 3H, Ar-CH₃), 3.79 (*s*, 3H, -OCH₃), 3.97 (*p*, 1H, J=5,8 Гц, -CHCH₂CH₃), 5.58 (*s*, 2H, -OCH₂Ph), 6.54 (*s*, 1H, *H-t*), 6.83 (*t*, 1H, J=6,8 Гц, *H-b*), 6.85-6.92 (*m*, 4H, ароматические протоны), 7.0 (*t*, 1H, J=7,3 Гц, ароматический протон), 7.25-7.31 (*m*, 2H, ароматические протоны), 7.34 (*t*, 1H, J=7,9 Гц, *H-c*), 7.46 (*d*, 2H, J=8,5 Гц, *H-m*), 8.27 (*d*, 1H, J=6,8 Гц, *H-a*), 8.34 (*d*, 1H, J=8,9 Гц, *H-d*), 8.47 (*s*, 1H, *H-q*),

9.20 (s, 1H, -NH); ^{13}C ЯМР (151 МГц, Хлороформ-*d*): δ 9.8 (-CHCH₂CH₃) 15.8 (Ar-CH₃), 26.3 (-CHCH₂CH₃), 55.4 (-OCH₃), 71.5 (-OCH₂Ph), 81.9 (-CHCH₂CH₃), 91.6 (C-*f*), 106.5, 112.6 (C-*b*), 114.1, 116.2, 119.0 (C-*d*), 121.8, 122.3, 122.9, 126.3, 127.3, 128.5, 128.6, 129.7, 129.8, 143.2 (C-*e*), 146.5, 148.5, 158.7, 159.8, 161.4, 162.3. MS (ESI) 566 (M+1).

N-(2-Изопропил-5-метил-4-(тиридин-4-илокси)фенил)-2-((4-метоксибензил)-окси)тиразоло[1,5-*a*]тиридин-3-карбоксамид (**99**). Оксалилхлорид (198 мкл, 2,23 ммоль, 3,6 экв.) и безводный DMF (7 мкл) добавляли к охлажденному (0°C) раствору соединения **57** (0,743 ммоль, 1,2 экв.) в безводном THF (15 мл) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре в атмосфере азота. Раствор концентрировали при пониженном давлении и остаток растворяли в безводном THF (10 мл, данную стадию повторяли три раза). Полученный хлорангидрид растворяли в безводном толуоле (10 мл). Раствор анилина **106** (0,619 ммоль, 1 экв.) и безводный пиридин (2,228 ммоль, 3,6 экв.) в безводном толуоле (5 мл) добавляли к раствору хлорангидрида в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь гасили в воде (80 мл) и частично концентрировали при пониженном давлении. Водную фазу экстрагировали EtOAc (3x50 мл). Объединенные органические слои сушили и упаривали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали с использованием флеш-хроматографии (элюент: петролейный эфир/EtOAc 50:50 об./об.) с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества (точка плавления: отсутствует). Выход 80%. ^1H ЯМР (600 МГц, Хлороформ-*d*): δ 0.94 (*d*, 6H, J=6,7 Гц, CH(CH₃)₂), 2.11 (s, 3H, -CH₃), 2.70 (*hept*, 1H, J=6,7 Гц, -CH(CH₃)₂), 3.82 (s, 3H, -OCH₃), 5.49 (s, 2H, -OCH₂Ph), 6.74 (*d*, 2H, J=4,3 Гц, ароматические протоны), 6.83 (s, 1H, ароматический протон), 6.88 (*t*, 1H, J=6,8 Гц, *H-b*), 6.95 (*d*, 2H, J=8,4 Гц, *H-n*), 7.38 (*t*, 1H, J=7,9 Гц, *H-c*), 7.47 (*d* 2H, J=8,4 Гц, *H-m*), 8.13 (s, 1H, ароматический протон), 8.31-8.36 (*m*, 2H, ароматические протоны), 8.41 (*d*, 2H, J=4,7 Гц, ароматические протоны), 8.55 (s, 1H, -NH). ^{13}C ЯМР (151 МГц, Хлороформ-*d*): δ 15.9 (Ar-CH₃), 22.6 (-CH(CH₃)₂), 27.8 (-CH(CH₃)₂), 55.5 (-OCH₃), 72.4 (-OCH₂Ph), 91.0 (C-*f*), 111.3, 112.9 (C-*b*), 114.3, 118.3, 119.0 (C-*d*), 126.1, 127.6, 127.7 (C-*a*), 128.3, 128.7 (C-*c*), 131.1, 132.9, 138.3, 143.2 (C-*e*), 148.1, 151.4, 160.4, 161.6, 162.5, 165.2. MS (ESI) 523 (M+1).

Общая методика синтеза соединений 26, 31-36. Тиоанизол (10,0 экв.) добавляли к раствору соответствующего защищенного амида **93-99** (1,0 экв.) в TFA (4 мл). Смесь нагревали при 70°C в течение 4 часов, затем охлаждали до к.т. Смесь частично

концентрировали, неочищенное вещество обрабатывали забуференным фосфатом соевым раствором с pH=5 с получением суспензии, которую фильтровали, полученное таким образом твердое вещество растирали с гексаном с получением указанных в заголовке соединений в чистой форме.

2-Гидрокси-N-(2,5-диметил-4-(тиридин-4-илтио)фенил)тиразол[1,5-а]тиридин-3-карбоксамид (26). Белое твердое вещество. Выход 80%. ¹H-ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆): δ 2.31 (s, 3H, Ar-CH₃), 2.32 (s, 3H, Ar-CH₃), 7.02 (t, 1H, J=6,9 Гц, H-b), 7.28 (d, 2H, J=6,1 Гц, ароматические протоны), 7.48-7.56 (m, 2H, ароматические протоны), 8.08 (d, 1H, J=8,8 Гц, H-d); 8.50 (d, 2H, J=5,0 Гц, ароматические протоны), 8.58-8.65 (m, 2H, ароматические протоны), 9.20 (s, 1H, -NH); ¹³C-ЯМР (151 МГц DMSO-d₆): δ 16.6 (Ar-CH₃), 20.2 (Ar-CH₃), 89.4 (C-f), 113.2 (C-b), 117.0, 118.1 (C-d), 120.8, 121.7, 125.5, 128.2 (C-a), 129.1 (C-c), 138.1, 140.2, 140.9, 141.6, 143.8 (C-e), 160.9, 162.2. MS (ESI) 389 (M-1).

2-Гидрокси-N-(2-изопропокси-5-метил-4-феноксифенил)тиразол[1,5-а]тиридин-3-карбоксамид (31). Белое твердое вещество. Выход 89%. ¹H ЯМР (600 МГц, Хлороформ-d): δ 1.40 (d, 6H, J=6,0 Гц, -CH(CH₃)₂), 2.19 (s, 3H, Ar-CH₃), 4.51 (h, 1H, J=6,0 Гц, -CH(CH₃)₂), 6.63 (s, 1H, H-t), 6.88-6.92 (m, 3H, H-b и ароматические протоны), 7.0 (t, 1H, J=7,3 Гц, ароматический протон), 7.30 (t, 2H, J=7,9 Гц, ароматические протоны), 7.43 (t, 1H, J=7,9 Гц, H-c), 8.27 (d, 1H, J=6,8 Гц, H-a), 8.35 (d, 1H, J=8,8 Гц, H-d), 8.52 (s, 1H, H-q), 9.32 (s, 1H, -NH); ¹³C ЯМР (151 МГц, Хлороформ-d): δ 15.9 (Ar-CH₃), 22.4 (-CH(CH₃)₂), 72.0 (-CH(CH₃)₂), 91.1 (C-f), 107.3, 113.2 (C-b), 116.3, 118.8 (C-d), 122.0, 122.5, 123.1, 126.6, 127.4, 128.2, 129.8, 136.4, 141.9 (C-e), 145.4, 148.7, 158.7, 161.4, 162.8. MS (ESI) 418 (M-1).

N-(2-Циклобутокси-5-метил-4-феноксифенил)-2-гидрокситиразол[1,5-а]тиридин-3-карбоксамид (32). Белое твердое вещество. Выход 75%. ¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆): δ 1.55-1.65 (m, 1H, протон циклобутокси), 1.73-1.82 (m, 1H, протон циклобутокси), 2.00-2.14 (m, 2H, протон циклобутокси), 2.06 (s, 3H, Ar-CH₃), 2.30-2.39 (m, 2H, протон циклобутокси), 4.70 (p, 1H, J=7,0 Гц, протон циклобутокси), 6.53 (s, 1H, H-t), 6.85 (d, 2H, J=8,1 Гц, ароматический протон), 6.98 (t, 1H, J=6,8 Гц, H-b), 7.03 (t, 1H, J=7,3 Гц, ароматический протон), 7.32 (t, 2H, J=7,8 Гц, ароматические протоны), 7.47 (t, 1H, J=7,8 Гц, H-c), 8.09 (d, 1H, J=8,7 Гц, H-d), 8.46 (s, 1H, H-q), 8.58 (d, 1H, J=6,7 Гц, H-a), 9.62 (s, 1H, -NH), 12.85 (br s, 1H, -OH); ¹³C ЯМР (151 МГц, DMSO-d₆): δ 12.7, 15.5, 29.8, 71.8, 89.7 (C-f), 105.9, 112.8 (C-b), 115.9, 117.0 (C-d), 120.8, 121.0, 122.0, 125.8, 127.7, 129.0, 129.9, 141.5 (C-e), 144.3, 147.4, 158.0, 160.6, 162.0. MS (ESI) 430 (M+1).

N-(2-(втор-Бутокси)-5-метил-4-феноксифенил)-2-гидрокситиразол[1,5-*a*]тиридин-3-карбоксамид (**33**). Белое твердое вещество. Выход 76%. ¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆): δ 0.91 (*t*, 3H, J=7,4 Гц, -CHCH₂CH₃), 1.22 (*d*, 3H, J=6,0 Гц, -CH₃CHCH₂CH₃), 1.56-1.75 (*m*, 2H, -CH₃CHCH₂CH₃), 2.06 (*s*, 3H, Ar-CH₃), 4.36 (*h*, 1H, J=5,8 Гц, -CH₃CHCH₂CH₃), 6.73 (*s*, 1H, *H-t*), 6.85 (*d*, 2H, J=8,1 Гц, ароматические протоны), 6.98 (*t*, 1H, J=6,8 Гц, *H-b*), 7.02 (*t*, 1H, J=7,3 Гц, ароматический протон), 7.32 (*t*, 2H, J=7,9 Гц, ароматические протоны), 7.34 (*m*, 1H, *H-c*), 8.09 (*d*, 1H, J=8,8 Гц, *H-d*), 8.47 (*s*, 1H, *H-q*), 8.57 (*d*, 1H, J=6,8 Гц, *H-a*), 9.63 (*s*, 1H, -NH), 12.79 (*br s*, 1H, -OH); ¹³C ЯМР (151 МГц, DMSO-d₆): δ 9.4 (-CH₃CHCH₂CH₃) 15.5 (Ar-CH₃), 18.9 (-CH₃CHCH₂CH₃), 28.4 (-CH₃CHCH₂CH₃), 76.1 (-CH₃CHCH₂CH₃), 89.7 (*C-f*), 107.0, 112.8 (*C-b*), 115.8, 117.1 (*C-d*), 120.9, 121.1, 121.9, 126.8, 127.7, 129.0, 129.9, 141.5 (*C-e*), 144.9, 147.4, 158.1, 160.6, 162.0. MS (ESI) 432 (M+1).

2-Гидрокси-*N*-(5-метил-2-(пентан-2-илокси)-4-феноксифенил)тиразол[1,5-*a*]тиридин-3-карбоксамид (**34**). Белое твердое вещество. Выход 89%. ¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆): δ 0.84 (*t*, 3H, J=7,3 Гц, -CH₂CH₂CH₃), 1.22 (*d*, 2H, J=6,0 Гц, -CH₃CHCH₂CH₂CH₃), 1.27-1.44 (*m*, 2H, -CH₃CHCH₂CH₂CH₃), 1.47-1.57 (*m*, 1H, -CH₃CHCH₂CH₂CH₃), 1.63-1.74 (*m*, 1H, -CH₃CHCH₂CH₂CH₃), 2.06 (*s*, 3H, Ar-CH₃), 4.37-4.43 (*m*, 1H, -CH₃CHCH₂CH₂CH₃), 6.72 (*s*, 1H, *H-t*), 6.85 (*d*, 2H, J=8,1 Гц, ароматические протоны), 6.96 (*t*, 1H, J=6,7 Гц, *H-b*), 7.02 (*t*, 1H, J=7,3 Гц, ароматический протон), 7.32 (*t*, 1H, J=7,8 Гц, ароматический протон), 7.45 (*t*, 1H, J=7,8 Гц, *H-c*), 8.08 (*d*, 1H, J=8,7 Гц, *H-d*), 8.47 (*s*, 1H, *H-q*), 8.55 (*d*, 1H, J=6,7 Гц, *H-a*), 9.71 (*s*, 1H, -NH), 12.84 (*s*, 1H, -OH); ¹³C ЯМР (151 МГц, DMSO-d₆): δ 13.9 (-CH₃CHCH₂CH₂CH₃) 15.5 (Ar-CH₃), 18.1 (-CH₃CHCH₂CH₂CH₃), 19.4 (-CH₃CHCH₂CH₂CH₃), 37.8 (-CH₃CHCH₂CH₂CH₃), 74.9 (-CH₃CHCH₂CH₂CH₃), 89.7 (*C-f*), 106.9, 112.6 (*C-b*), 115.8, 116.9 (*C-d*), 120.9, 121.0, 121.9, 126.8, 127.5, 128.9, 129.9, 141.5 (*C-e*), 144.9, 147.4, 158.1, 160.7 MS (ESI) 446 (M+1).

2-Гидрокси-*N*-(5-метил-2-(пентан-3-илокси)-4-феноксифенил)тиразол[1,5-*a*]тиридин-3-карбоксамид (**35**). Белое твердое вещество. Выход 30%. ¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆): δ 0.96 (*t*, 6H, J=7,4 Гц, -CHCH₂CH₃), 1.70-1.77 (*m*, 4H, -CHCH₂CH₃), 2.18 (*s*, 3H, Ar-CH₃), 4.12 (*p*, 1H, J=5,6 Гц, -CHCH₂CH₃), 6.59 (*s*, 1H, *H-t*), 6.89 (*d*, 2H, J=8,1 Гц, ароматические протоны), 6.93 (*t*, 1H, J=6,7 Гц, *H-b*), 7.02 (*t*, 1H, J=7,3 Гц, ароматический протон), 7.30 (*t*, 2H, J=7,8 Гц, ароматические протоны), 7.47 (*t*, 1H, J=7,9 Гц, *H-c*), 8.27-8.41 (*m*, 2H, *H-a* и *H-d*), 8.49 (*s*, 1H, *H-q*), 9.25 (*s*, 1H, -NH); ¹³C ЯМР (151 МГц, DMSO-d₆): δ 9.7 (-CHCH₂CH₃) 15.9 (Ar-CH₃), 26.2 (-CHCH₂CH₃), 81.7 (-CHCH₂CH₃), 91.0 (*C-f*),

106.5, 113.4 (*C-b*), 116.3, 118.6 (*C-d*), 122.0, 122.5, 122.6, 126.1, 127.6, 128.6, 129.8, 141.7 (*C-e*), 146.0, 148.9, 153.2, 158.7, 161.4. MS (ESI) 446 ($M+1$).

2-Гидрокси-N-(2-изопропил-5-метил-4-(пиридин-4-илокси)фенил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамид (36). Белое твердое вещество. Выход 74%. ^1H ЯМР (600 МГц, DMSO- d_6): δ 1.22 (*d*, 6H, $J=6,8$ Гц, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2.01 (*s*, 3H, $-\text{CH}_3$), 3.14 (*hept*, 1H, $J=6,8$ Гц, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 6.96-7.04 (*m*, 1H, *H-b*), 7.09-7.16 (*m*, 3H, ароматические протоны), 7.49 (*t*, 1H, $J=7,9$ Гц, *H-c*), 8.07 (*d*, 1H, $J=8,8$ Гц, *H-d*), 8.18 (*s*, 1H, ароматические протоны), 8.59 (*d*, 1H, $J=6,8$ Гц, *H-a*), 8.60-8.70 (*m*, 2H, ароматические протоны), 9.10 (*s*, 1H, $-\text{NH}$). ^{13}C ЯМР (151 МГц, DMSO- d_6): δ 15.4 ($\text{Ar}-\text{CH}_3$), 22.5 ($-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 27.4 ($-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 89.4 (*C-f*), 112.3, 112.9 (*C-b*), 117.0, 118.3 (*C-d*), 125.3 (*C-a*), 127.1, 127.9 (*C-c*), 129.0, 133.7, 138.1, 141.6, (*C-e*), 146.6, 146.7, 147.7, 161.0, 162.1. MS (ESI) 403 ($M+1$).

2-Гидроксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоновая кислота (107). 5M NaOH раствор (5 экв.) добавляли к раствору соединения **44** (1 г, 4,84 ммоль) в EtOH (20 мл), реакционную смесь перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 6 ч. Затем EtOH выпаривали в вакууме и остаток обрабатывали дистиллированной водой (20 мл). Суспензию подкисляли 6M HCl до pH=2 с получением продукта в виде осадка. Белое твердое вещество отфильтровывали и промывали дистиллированной водой до нейтрального состояния. Выход: 98%.

Пиразоло[1,5-а]пиридин-2-ол (108). 6M раствор NaOH (10 экв.) добавляли к суспензии 2-гидроксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоновой кислоты (**107**, 1,4 г, 7,86 ммоль) в EtOH (25 мл). Реакционную смесь перемешивали и кипятили с обратным холодильником при 85°C до полного растворения соединения **107**, затем добавляли по каплям 12M HCl (2,38 мл) при 85°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 20 минут. Реакционную смесь гасили в дистиллированной воде (30 мл) и экстрагировали EtOAc (3x15 мл). Органические фазы собирали, промывали насыщенным раствором NaHCO₃ (3x20 мл), насыщенным раствором рассола, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток фильтровали посредством флеш-хроматографии (элюент: петролейный эфир/этилацетат 9/1 об./об.). Выход: 90%.

2,3,5,6-Тетрафтор-[1,1'-бифенил]-4-амин (46). K₂CO₃ (0,33 г, 3,0 экв.) и Pd(PPh₃)₄ (0,187 г, 0,2 экв.) добавляли к раствору 4-бром-2,3,5,6-тетрафторанилина (0,2 г, 0,81 ммоль) в смеси диоксан/H₂O (30 мл, 9/1 об./об.) в инертной атмосфере и реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа. Затем добавляли фенилбороновую кислоту (0,296 г, 3,0 экв.) и реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение ночи.

Реакционную смесь гасили в дистиллированной воде (30 мл) и экстрагировали EtOAc (3x15 мл). Органические слои собирали, промывали насыщенным соевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством флеш-хроматографии (элюент: петролейный эфир/этилацетат 95/5 об./об.). Выход: 90%. ¹H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-d): δ 4.04 (s, 2H, -NH₂), 7.35-7.51 (m, 5H, ароматические протоны); ¹³C ЯМР (75 МГц, Хлороформ-d): δ 108.4 (t, J=17,1 Гц), 125.5 (tt, J=13,8, 3,6 Гц), 128.2 (t, J=2,2 Гц), 128.4, 128.6, 130.5 (t, J=2,0 Гц), 136.9 (d, J=238,4 Гц), 144.2 (d, J=242,0 Гц). MS (ESI) 242 (M+1).

(E)-3-((2,3,5,6-Тетрафтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)дiazинил)тиразоло[1,5-*a*]тиридин-2-ол (**25**). Раствор NaNO₂ (51 мг, 0,74 ммоль) в воде (5 мл) добавляли по каплям к охлажденному (0°C) раствору 2,3,5,6-тетрафтор-[1,1'-бифенил]-4-амина (**46**, 150 мг, 0,62 ммоль) в азотной кислоте (1,55 мл); полученную смесь перемешивали в течение 10 минут. Полученный раствор добавляли по каплям к охлажденному раствору соединения **108** (83 мг, 0,62 ммоль) в воде (5 мл) при pH приблизительно 10. Полученную смесь перемешивали в течение 5 минут и наблюдали образование оранжевого осадка. Этот осадок отфильтровывали на воронке Бюхнера с получением указанного в заголовке соединения в виде оранжевого твердого вещества (растирали с диизопропиловым эфиром). Выход 48%. ¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆): δ 7.27 (t, 1H, J=6,5 Гц, H-b), 7.50-7.60 (m, 5H, ароматические протоны), 7.80 (t, 1H, J=7,7 Гц, H-c), 8.19 (d, 1H, J=8,2 Гц, H-d), 8.75 (d, 1H, J=6,6 Гц, H-a), ¹³C ЯМР (151 МГц, DMSO-d₆): δ 117.0, 117.2, 118.4, 127.4, 129.1, 129.3, 129.9, 130.7, 130.8, 130.9, 133.3, 133.4, 140.3 (d, J=246,5 Гц, CF), 144.2 (d, J=244,3 Гц, CF), 164.0; MS (ESI) 387 (M+1).

(E)-3-((4-Феноксифенил)дiazинил)тиразоло[1,5-*a*]тиридин-2-ол (**38**). Раствор NaNO₂ (51 мг, 0,74 ммоль, 1,2 экв.) в воде (5 мл) добавляли по каплям к охлажденному (0°C) раствору 4-феноксанилина (**46**) (150 мг) в азотной кислоте (1,55 мл); полученную смесь перемешивали в течение 10 минут. Полученный раствор добавляли по каплям к охлажденному раствору (**108**, 83 мг, 1 экв.) в воде (5 мл) при pH приблизительно 10. Полученную смесь перемешивали в течение 5 минут, и наблюдалось образование осадка. Этот осадок отфильтровывали через воронку Бюхнера с получением указанного в заголовке соединения в виде оранжевого твердого вещества (растирали с диизопропиловым эфиром). Выход 60%. ¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆): δ 7.04-7.13 (m, 4H, ароматические протоны), 7.13-7.20 (m, 2H, ароматический протон, H-b), 7.42 (t, 2H, J=8,0 Гц, ароматические протоны), 7.63 (t, 1H, J=7,8 Гц, H-c), 7.76 (d, 2H, J=8,8 Гц,

ароматические протоны), 8.15 (d, 1H, J=8,5 Гц, H-d), 8.61 (d, 1H, J=6,5 Гц, H-a), ¹³C ЯМР (151 МГц, DMSO-d₆): δ 116.2, 117.2, 117.7, 119.0, 119.0, 121.6, 123.8, 130.0, 130.2, 130.7, 132.8, 145.5, 156.39, 156.42, 164.5. MS (ESI) 331 (M+1).

Этил-2-метилокситиразола[1,5a]тиридин-3-карбоксилат (110a) и этил-N-метил-2-оксо-тиразоло[1,5a]тиридин-3-карбоксилат (110b) из (44). Cs₂CO₃ (3 экв.) добавляли к раствору соединения **44** (5,0 г, 24,24 ммоль) в безводном DMF (50 мл) и полученную смесь перемешивали в течение 30 минут при комнатной температуре, затем к этой смеси добавляли по каплям йодметан (29,1 ммоль, 1,81 мл). Реакционную смесь гасили дистиллированной водой (300 мл) и экстрагировали этилацетатом (6x70 мл). Органические фазы собирали, промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением бледно-желтого неочищенного твердого вещества, содержащего два изомера. Последние разделяли посредством флеш-хроматографии (элюент: петролейный эфир/этилацетат 6/4 об./об., затем DCM/MeOH 95/5 об./об.). Выход: 77% (**110a**) и 13% (**110b**).

(110a) Т.пл. 142,4-143,5°C; ¹H ЯМР (600 МГц, Хлороформ-d): δ 1.40 (t, 3H, J=7,1 Гц, -OCH₂CH₃), 4.12 (s, 3H-OCH₃), 4.37 (q, 2H, J=7,1 Гц, -OCH₂CH₃), 6.83 (t, 1H J=6,8 Гц, H-b), 7.35 (t, 1H, J=7,9 Гц, H-c), 7.97 (d, 1H, J=8,9 Гц, H-d), 8.28 (d, 1H, J=6,8 Гц, H-a). ¹³C ЯМР (151 МГц, Хлороформ-d): δ 14.7 (-OCH₂CH₃), 57.0 (-OCH₃), 59.9 (-OCH₂CH₃), 88.1 (C-f), 112.6 (C-b), 118.4 (C-d), 127.9 (C-c)*, 128.9 (C-a)*, 142.9 (C-e), 163.3 (C-g)**, 166.0 (C-h)**. (ESI) 221 (M+1).

(110b) Т.пл. 234,4-235,8°C; ¹H ЯМР (600 МГц, Хлороформ-d): δ 1.28 (t, 3H, J=7,1 Гц, -OCH₂CH₃), 3.58 (s, 3H-OCH₃), 4.21 (q, 2H, J=7,1 Гц, -OCH₂CH₃), 7.10 (t, 1H J=6,9 Гц, H-b), 7.66 (t, 1H, J=7,9 Гц, H-c), 7.90 (d, 1H, J=8,9 Гц, H-d), 8.57 (d, 1H, J=6,8 Гц, H-a). ¹³C ЯМР (151 МГц, Хлороформ-d): δ 15.5 (-OCH₂CH₃), 28.9 (-NCH₃), 59.3 (-OCH₂CH₃), 84.2 (C-f), 113.3 (C-b), 116.7 (C-d), 125.8 (C-c)*, 132.9 (C-a)*, 142.6 (C-e), 160.6 (C-g)**, 164.1 (C-h)**. (ESI) 221 (M+1).

2-Метокситиразола[1,5-a]тиридин-3-карбогидразид (111). 20 экв. Моногидрата гидразина (0,273 г, 20 экв.) добавляли к раствору соединения **110a** (0,6 г, 2,73 ммоль) в EtOH (3 мл) и реакционную смесь перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и твердое вещество отфильтровывали и промывали дистиллированной водой с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Выход: 68,7%. ¹H ЯМР (600 МГц, Хлороформ-d): δ 4.03 (s, 2H, -CONHNH₂), 4.13 (s, 3H,

-OCH₃), 6.81 (t, 1H J=6,7 Гц, H-b), 7.32 (t, 1H, J=7,9 Гц, H-c), 7.87 (s, 1H, -CONHNH₂), 8.19 (d, 1H, J=8,9 Гц, H-d), 8.24 (d, 1H, J=6,9 Гц, H-a). ¹³C ЯМР (151 МГц, Хлороформ-d): δ 57.2 (-OCH₃), 88.8 (C-f), 112.6 (C-b), 118.5 (C-d), 127.5 (C-c)*, 128.6 (C-a)*, 142.7 (C-e), 163.2 (C-g)*, 164.6 (C-h)*. (ESI) 207 (M+1).

2-(4-Бром-2,3,5,6-тетрафторфенил)-5-(2-метокситиразола[1,5-а]тиридин-3-ил)-1,3,4-оксадиазол (112). Соединение **111** (0,3 г, 1,52 ммоль) и 4-бром-2,3,5,6-тетрафторбензойную кислоту (0,414 г, 1,52 ммоль) растворяли в POCl₃ (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 4 ч. Смесь концентрировали в вакууме и твердое вещество обрабатывали дистиллированной водой (80 мл) и экстрагировали EtOAc (3x50 мл). Органические слои собирали, промывали насыщенным соевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением бледно-желтого неочищенного вещества. Последнее очищали посредством флеш-хроматографии (элюент: петролейный эфир/этилацетат 7/3 об./об.) с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого твердого вещества. Выход: 52%. ¹H ЯМР (600 МГц, Хлороформ-d): δ 4.21 (s, 3H, -OCH₃), 6.92 (t, 1H, J=6,9 Гц, H-b), 7.45 (m, 1H, H-c), 8.10 (d, 1H, J=8,8 Гц, H-d), 8.36 (d, 1H, J=6,8 Гц, H-a). ¹³C ЯМР (151 МГц, Хлороформ-d): δ 57.3 (-OCH₃), 81.1 (C-f), 103.5 (t, J=17,9 Гц), 105.1 (t, J=14,4 Гц), 112.9 (C-b), 117.6 (C-d), 128.3 (C-c)*, 129.2 (C-a)*, 140.8 (C-e), 144.7 (d, J=246,0 Гц), 145.6 (d, J=249,7 Гц), 153.1, 161.2 (C-g), 164.2. (ESI) 443-445 (M+1).

2-(2-Метокситиразола[1,5-а]тиридин-3-ил)-5-(2,3,5,6-тетрафтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1,3,4-оксадиазол (113). K₂CO₃ (0,187 г, 3,0 экв.) и Pd(PPh₃)₄ (0,053 г, 0,1 экв.) добавляли к раствору соединения **112** (0,2 г, 0,45 ммоль) в смеси диоксан/H₂O (30 мл, 9/1 об./об.) в инертной атмосфере и перемешивали в течение 1 ч. Затем добавляли фенилбороновую кислоту (0,165 г, 3,0 экв.) и реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение ночи. Реакционную смесь гасили в дистиллированной воде (150 мл) и экстрагировали EtOAc (3x60 мл). Органические слои собирали, промывали насыщенным соевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением бледно-желтого твердого вещества. Выход: 100%. ¹⁹F ЯМР (565 МГц, DMSO-d₆): δ -137.74 (d, 2F, J=21,5 Гц), -142.75 (d, 2F, J=30,2 Гц). ¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆): δ 4.12 (s, 3H, -OCH₃), 7.11 (t, 1H, J=6,8 Гц, H-b), 7.55-7.62 (m, 6H, H-c и ароматические протоны), 8.00 (d, 1H, J=8,8 Гц, H-d), 8.78 (d, 1H, J=6,8 Гц, H-a). ¹³C ЯМР (151 МГц, DMSO-d₆): δ 57.1 (-OCH₃), 79.7 (C-f), 103.5, 113.5 (C-b), 116.4 (C-d), 126.1 (C-

с)*, 127.3, 127.4, 128.9, 129.3 (C-a)*, 130.0, 134.1, 139.9 (C-e), 144.7 (d, J=246,0 Гц), 145.6 (d, J=249,7 Гц), 153.0, 160.0 (C-g), 163.3.

3-(5-(2,3,5,6-Тетрафтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-тиразолол[1,5-а]тиридин-2-ол (39). 1М раствор ВВгз в DCM (650 мкл, 0,69 ммоль) растворяли в безводном DCM (5 мл) в инертной атмосфере. Раствор охлаждали при -10°C и добавляли соединение **119** (0,12 г, 0,273 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут при 0°C. Реакционную смесь гасили в дистиллированной воде (150 мл) и экстрагировали DCM (3x60 мл). Органические слои собирали, промывали насыщенным соевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением бледно-желтого твердого вещества. Неочищенное твердое вещество растирали с диизопропиловым эфиром с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого твердого вещества. Выход 90%. Температура разложения: 272-273°C. ¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆): δ 7.06 (t, 1H, J=6,7 Гц, H-b), 7.52-7.65 (m, 6H, H-c и ароматические протоны), 7.98 (d, 1H, J=8,7 Гц, H-d), 8.67 (d, 1H, J=6,7 Гц, H-a), 12.05 (s, 1H, -OH). ¹³C ЯМР (151 МГц, DMSO-d₆): δ 79.5 (C-f), 103.8 (t, J=12,9 Гц), 113.2 (C-b), 116.1 (C-d), 122.6 (t, J=17,1 Гц), 126.1 (C-c)*, 128.52, 128.92, 129.5, 129.9 (C-a)*, 130.0, 139.6 (C-e), 144.7 (d, J=246,0 Гц), 145.6 (d, J=249,7 Гц), 152.8, 160.6 (C-g), 162.8. (ESI) 427 (M+1).

N-(4-Бром-2,3,5,6-тетрафторфенил)-2-((4-метоксибензил)окси)тиразолол[1,5-а]тиридин-3-карбоксамид (114). Оксалилхлорид (811 мг, 6,39 ммоль, 3,0 экв.) и безводный DMF (10 мл) добавляли к охлажденному (0°C) раствору соединения **57** (635 мг, 2,13 ммоль) в безводном THF (49 мл), выдерживаемому в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Параллельно 1 М раствор LiHMDS в THF (3,62 мл, 3,62 ммоль, 1,7 экв.) добавляли к раствору 4-бром-2,3,5,6-тетрафторанилина (883 мг, 3,62 ммоль, 1,7 экв.) в безводном THF (10 мл) в атмосфере азота. Полученную суспензию перемешивали в течение 30 минут при комнатной температуре. Раствор хлорангидрида затем концентрировали при пониженном давлении и остаток растворяли в безводном THF (25 мл); данную стадию повторяли три раза для устранения всех газообразных остатков). Хлорангидрид растворяли в безводном THF (15 мл) и этот раствор добавляли к вышеописанному раствору. Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение ночи, затем охлаждали до комнатной температуры и упаривали. Остаток растворяли в EtOAc (40 мл), затем добавляли 0,5 М HCl (50 мл) и слои разделяли. Водную фазу дважды экстрагировали

EtOAc и объединенные органические слои промывали рассолом, сушили и упаривали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали с использованием флеш-хроматографии (элюент: петролейный эфир/EtOAc 8/2 об./об. и затем 7/3 об./об.) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (точка плавления 157,9-161,9°C, растирали с диизопропиловым эфиром). Выход: 78%. ¹H-ЯМР (600 МГц, хлороформ-d) δ: 3.82 (s, 3H, -OCH₃), 5.50 (s, 2H, -OCH₂Ar), 6.91 (t, 1H, J=6,9 Гц, H-b), 6.94 (d, 2H, J=8,5 Гц, H-n), 7.41 (d, 1H, J=7,8 Гц, H-c), 7.46 (d, 2H, J=8,5 Гц, H-m), 8.21 (d, 1H, J=8,8 Гц, H-d), 8.26 (s, 1H, -NH), 8.33 (d, 1H, J=6,8 Гц, H-a). ¹³C ЯМР (151 МГц, хлороформ-d) δ: 55.5 (-OCH₃), 72.3 (-OCH₂Ar), 89.8 (C-f), 94.6 (t, J=22,5 Гц, C-s), 113.4 (C-b), 114.3 (C-n), 116.6 (t, J=14,6 Гц, C-p), 118.9 (C-d), 127.6 (C-l), 128.4 (C-a)*, 128.8 (C-c)*, 130.3 (C-m), 142.6 (d, J=251,6 Гц, C-r)**, 143.1 (C-e), 145.2 (d, J=246,5 Гц, C-q)**, 160.19 (C-o)***, 160.24 (C-h)***, 162.9 (C-g)***. ¹⁹F ЯМР (565 МГц, хлороформ-d) -143.55 (d, 2F, J=19,6 Гц, F-p), -133.93 (d, 2F, J=16,6 Гц, F-r). MS (ES⁺): 524/526 (M + 1).

1-(3-Бромфенокси)пропан-2-он (116). 3-Хлорацетон (7,70 г, 83,2 ммоль, 3,0 экв.) добавляли по каплям к смеси 3-бромфенола (4,80 г, 27,7 ммоль) и DBU (16,9 г, 111 ммоль, 4,0 экв.) в безводном DMF (50 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем гасили в 2M HCl (250 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (3×200 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали с использованием флеш-хроматографии (элюент: от смеси петролейный эфир/EtOAc 9/1 об./об. до смеси петролейный эфир/EtOAc 8/2 об./об.) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла. Выход 98%. ¹H ЯМР (600 МГц, хлороформ-d) δ: 2.28 (s, 3H, -CH₃), 4.53 (s, 2H, -OCH₂), 6.82 (ddd, 1H, J=7,9, 2,5, 1,4 Гц, ароматический протон), 7.04-7.06 (m, 1H, ароматический протон) 7.13 (dt, 1H, J=7,9, 1,5 Гц, ароматический протон), 7.16 (d, 1H, J=7,9 Гц, ароматический протон). ¹³C ЯМР (151 МГц, хлороформ-d) δ: 26.8 (-CH₃), 72.9 (-OCH₂), 113.6, 118.2, 123.1, 125.1, 130.9, 158.6, 204.9 (-OCH₂COCH₃). MS (ES⁺): 227/229 (M + 1).

1-Бром-3-(2,2-дифторпропокси)бензол (117). DAST (1,40 г, 8,70 ммоль, 5,0 экв.) добавляли по каплям к раствору соединения **116** (437 мг, 1,74 ммоль) в безводном DCM (20 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение двух часов, затем гасили в насыщенном растворе Na₂CO₃ (30 мл). Смесь экстрагировали DCM (3×20 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали с

использованием флеш-хроматографии (элюент: петролейный эфир/EtOAc 8/2 об./об.) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла. Выход: 78%. ^1H ЯМР (600 МГц, хлороформ-d) δ : 1.77 (t, 3H, J=18,8 Гц, $-\text{CH}_3$), 4.09 (t, 2H, J=11,3 Гц, $-\text{OCH}_2$), 6.87 (ddd, 1H, J=7,8, 2,4, 1,5 Гц, ароматический протон), 7.09-7.10 (m, 1H, ароматический протон), 7.15 (dt, 1H, J=7,9, 1,5 Гц, ароматический протон); 7.17 (t, 1H, J=7,8 Гц, ароматический протон). ^{13}C ЯМР (151 МГц, хлороформ-d) δ : 21.0 (t, J= 25,7 Гц, $-\text{CH}_3$), 69.9 (t, J= 34,8 Гц, $-\text{OCH}_2$), 113.7, 118.3, 121.4 (t, J= 239,3 Гц, $-\text{CF}_2$), 123.0, 125.1, 130.9, 158.7. MS (ES^+): 183/ 185 (M-67).

3-(3-Бромфенокси)пропан-1-ол (122). PPh_3 (1,80 г, 6,87 ммоль, 1,4 экв.) добавляли к раствору 3-бромфенола (1,34 г, 4,91 ммоль, 1,0 экв.) и 1,3-пропандиола (523 мг, 6,87 ммоль, 1,4 экв.) в безводном THF (20 мл). После перемешивания полученной смеси в атмосфере азота при к.т. в течение 30 минут добавляли по каплям DIAD (1,19 г, 6,87 ммоль, 1,4 экв.). Реакционную смесь затем перемешивали при к.т. в течение 2 суток в атмосфере азота. Смесь концентрировали при пониженном давлении и обрабатывали 0,1 М NaOH (50 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (3×20 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством флеш-хроматографии (элюент: петролейный эфир/EtOAc 8/2 об./об. и затем 7/3 об./об.). Белый твердый продукт промывали смесью гексан/диизопропиловый эфир 8/2 об./об. и надосадочную жидкость фильтровали и концентрировали в вакууме с получением бесцветного масла (эту методику повторяли 3 раза). Выход: 69%. ^1H ЯМР (600 МГц, хлороформ-d) δ : 1.83 (br s, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 2.00-2.06 (m, 2H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 3.84 (t, 2H, J=6,0 Гц, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 4.09 (t, 2H, J=6,0 Гц, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 6.83 (ddd, 1H, J=8,3, 2,3, 1,0 Гц, ароматический протон), 7.05-7.09 (m, 2H, ароматические протоны), 7.13 (t, 1H, J=7,9 Гц, ароматический протон); ^{13}C ЯМР (151 МГц, хлороформ-d) δ : 32.0 ($-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 60.2 ($-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 65.8 ($-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 113.6, 117.9, 122.9, 124.0, 130.7, 159.7; MS (ES^+): 271/273 (M + 40).

3-(3-Бромфенокси)пропил-трет-бутилкарбонат (123). Раствор ди-трет-бутилкарбоната (827 мг, 4,26 ммоль, 2,0 экв.) в безводном THF (5 мл) добавляли по каплям к смеси соединения **122** (705 мг, 2,13 ммоль) и NaH (98,0 мг, 4,26 ммоль, 2,0 экв.) в безводном THF (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем концентрировали в вакууме. Неочищенное вещество переносили в воду (50 мл) и смесь экстрагировали EtOAc (3×40 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное

вещество очищали с использованием флеш-хроматографии (элюент: петролейный эфир/EtOAc 9/1 об./об.) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла. Выход: 96%. ^1H ЯМР (600 МГц, хлороформ-d) δ : 1.49 (s, 9H, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 2.10-2.16 (m, 2H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$), 4.04 (t, 2H, $J=6,1$ Гц, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$), 4.25 (t, 2H, $J=6,3$ Гц, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$), 6.82 (ddd, 1H, $J=8,2, 2,4, 0,9$ Гц, ароматический протон), 7.04-7.09 (m, 2H, ароматические протоны), 7.13 (t, 1H, $J=8,0$ Гц, ароматический протон). ^{13}C ЯМР (151 МГц, хлороформ-d) δ : 27.9 ($-\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 28.7 ($-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$), 63.7 ($-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$)*, 64.6 ($-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$)*, 82.3, 85.3 ($-\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 113.7, 117.9, 122.9, 124.1, 130.7, 146.9, 153.6, 159.7 (CO); MS (ES^+): 353/355 ($\text{M} + 23$).

Общая методика: Синтез бортинаколатных соединений 117, 120, 124. $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (36,0 мг, 0,0495 ммоль, 0,03 экв.) добавляли к раствору соответствующего исходного вещества (415 мг, 1,65 ммоль) и K_2CO_3 (684 мг, 4,95 ммоль, 3,0 экв.) в диоксане (15 мл). После перемешивания полученной смеси в атмосфере азота в течение 1 часа при к.т. добавляли бис(пинаколато)дибор (626 мг, 5,94 ммоль, 3,60 экв.). Реакционную смесь затем кипятили с обратным холодильником в течение ночи в атмосфере азота. Смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество обрабатывали смесью петролейный эфир/EtOAc 9/1 об./об. (20 мл) и очищали с использованием флеш-хроматографии (см. условия ниже).

2-(3-(2,2-Дифторпропокси)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (117). Неочищенный продукт очищали посредством флеш-хроматографии (элюент: петролейный эфир/EtOAc 9/1 об./об.) с получением бледно-желтого масла. Выход: 97%. ^1H ЯМР (600 МГц, хлороформ-d) δ : 1.35 (s, 12H, $-\text{OC}(\text{CH}_3)_2$), 1.77 (t, 3H, $J=18,8$ Гц, $-\text{OCH}_2\text{CF}_2\text{CH}_3$), 4.14 (t, 2H, $J=11,4$ Гц, $-\text{OCH}_2\text{CF}_2\text{CH}_3$), 7.04 (ddd, 1H, $J=8,2, 2,8, 1,0$ Гц, ароматический протон), 7.29-7.35 (m, 2H, ароматические протоны), 7.44-7.47 (m, 1H, ароматический протон); ^{13}C ЯМР (151 МГц, хлороформ-d) δ : 21.1 (t, $J=26,0$ Гц, $-\text{OCH}_2\text{CF}_2\text{CH}_3$), 25.2 ($-\text{OC}(\text{CH}_3)_2$), 25.2 ($-\text{OC}(\text{CH}_3)_2$), 69.7 (t, $J=34,6$ Гц, $-\text{OCH}_2\text{CF}_2\text{CH}_3$), 83.6 ($-\text{BOC}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{O}$), 84.1 ($-\text{B}(\text{OC}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{O})$), 118.3 (t, $J=109,9$ Гц, $\text{OCH}_2\text{CF}_2\text{CH}_3$), 118.5, 119.7, 121.7, 128.3, 129.3, 157.5; MS (ES^+): 299 ($\text{M} + 1$).

1-(3-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенокси)пропан-2-он (120). Неочищенный продукт фильтровали на силикагеле (элюент: петролейный эфир/EtOAc 9/1 об./об.) с получением желтого масла. Выход: 96%. ^1H ЯМР (600 МГц, хлороформ-d) δ : 1.24 (s, 6H, $-\text{OC}(\text{CH}_3)_2$), 1.34 (s, 6H, $-\text{OC}(\text{CH}_3)_2$), 2.31 (s, 3H, $-\text{OCH}_2\text{COCH}_3$), 4.60 (s, 2H,

-OCH₂COCH₃), 6.86 (dd, 1H, J=8,2, 2,5 Гц, ароматический протон), 7.09-7.11 (m, 1H, ароматический протон), 7.21 (dd, 1H, J=7,6, 0,5 Гц, ароматический протон), 7.36 (t, 1H, J=7,9 ароматический протон); ¹³C ЯМР (151 МГц, хлороформ-d) δ: 25.0 (-OC(CH₃)₂), 26.8 (-OCH₂COCH₃), 73.2 (-OCH₂COCH₃), 84.1 (-OC(CH₃)₂), 113.5, 113.8, 118.2, 120.8, 128.3, 130.2, 158.2, 205.8 (-OCH₂COCH₃). MS (ES⁺): 277 (M + 1).

трет-Бутил-(3-(3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенокси)-пропил)карбонат (124). Неочищенный продукт фильтровали на силикагеле (элюент: петролейный эфир/EtOAc 9/1 об./об.) с получением бесцветного масла. Выход: 96%. ¹H ЯМР (600 МГц, хлороформ-d) δ: 1.34 (s, 12H, -OC(CH₃)₂), 1.47 (s, 9H, -C(CH₃)₃), 2.10-2.14 (m, 2H, -OCH₂CH₂CH₂OC-), 4.08 (t, 2H, J=6,1 Гц, -OCH₂CH₂CH₂OC-), 4.25 (t, 2H, J=6,3 Гц, -OCH₂CH₂CH₂OC-), 6.98 (ddd, 1H, J=8,2, 2,7, 0,8 Гц, ароматический протон), 7.27 (t, 1H, J=7,5 Гц, ароматические протоны), 7.32 (s, 1H, ароматический протон), 7.38 (d, 1H, J=6,5 Гц, ароматический протон); ¹³C ЯМР (151 МГц, хлороформ-d) δ: 24.9 (-OC(CH₃)₂), 27.9 (-C(CH₃)₃), 28.9 (-OCH₂CH₂CH₂OC-), 64.0 (-OCH₂CH₂CH₂OC-), 64.2 ((-OCH₂CH₂CH₂OC-), 82.1 (-C(CH₃)₃), 83.6, 83.9 (-OC(CH₃)₂), 114.6, 118.3, 119.7, 127.3, 129.0, 153.6, 158.3 (-COOC(CH₃)₃). MS (ES⁺): 401 (M + 40).

Общая методика синтеза соединений 119, 121 и 125. Pd(PPh₃)₄ (63,8 мг, 0,0552 ммоль, 0,20 экв.) добавляли к раствору соединения **114** (145 мг, 0,276 ммоль) и K₂CO₃ (114 мг, 0,579 ммоль, 3,00 экв.) в смеси диоксан/вода (10 мл 9:1 об./об.). После перемешивания полученной смеси в атмосфере азота в течение 1 часа при к.т. добавляли соответствующий пинаколовый эфир бороновой кислоты (262 мг, 0,579 ммоль, 3,0 экв.) Реакционную смесь затем кипятили с обратным холодильником в атмосфере азота. Через 5-6 часов ее охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество переносили в воду (50 мл) и смесь экстрагировали EtOAc (3×40 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством флеш-хроматографии (см. условия ниже).

N-(3'-(2,2-Дифторпропокси)-2,3,5,6-тетрафтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-((4-метоксибензил)окси)пиразоло[1,5a]пиридин-3-карбоксамид (119). Неочищенный продукт очищали посредством флеш-хроматографии (элюент: петролейный эфир/EtOAc 8/2, затем 7:3 об./об.) с образованием твердого вещества. Это твердое вещество затем растирали с диизопропиловым эфиром, и указанное в заголовке соединения получили в виде желтого твердого вещества (точка плавления 117,0-114,6°C). Выход: 79%. ¹H ЯМР

(600 МГц, хлороформ-d) δ : 1.80 (t, 3H, J=6,9 Гц, -OCH₂CF₂CH₃), 3.83 (s, 3H, -OCH₃), 4.15 (t, 2H, J=11,3, Гц, -OCH₂CF₂CH₃), 5.52 (s, 2H, -CH₂Ar), 6.92 (td, 1H, J=6,9, 1,2 Гц, H-b), 6.96 (d, 2H, J=8,6 Гц, H-n), 7.02-7.05 (m, 2H, J=8,0 Гц, ароматический протон и H-c), 7.10 (d, 1H, J=7,6 Гц, ароматический протон), 7.42 (td, 2H, J=5,21, 8,34, 5,2 Гц, ароматические протоны), 7.48 (d, 2H, J=8,6 Гц, H-m), 8.25 (d, 1H, J=8,8 Гц, H-a), 8.32 (s, 1H, NH), 8.34 (d, 1H, J=6,9 Гц, H-d); ¹³C ЯМР (151 МГц, хлороформ-d) δ : 21.1 (t, J=25,7 Гц, -OCH₂CF₂CH₃), 55.4 (-OCH₃), 69.8 (t, J=35,0 Гц, -OCH₂CF₂CH₃), 72.3 (-CH₂Ar), 89.9 (C-f), 113.3 (C-b), 114.3 (C-n), 115.5, 116.2 (t, J=14,6 Гц, C-s)*, 116.7, 117.4 (t, J=17,1 Гц, C-p)*, 118.8 (C-d), 121.5 (t, J=239,6 Гц, -OCH₂CF₂CH₃), 123.8, 127.7, 128.3 (C-a), 128.8 (C-e), 128.9 (C-l) 129.9 (C-c), 130.3 (C-m), 142.6 (d, J=237,4 C-r)**, 143.2, 144.13 (d, J=237,4, C-q)**, 158.06 (C-o), 160.18 (C-h), 160.54, 162.96 (C-g); MS (ES+): 616 [M+1], 638 (M+22), 654 (M+39).

2-((4-Метоксибензил)окси)-N-(2,3,5,6-тетрафтор-3'-(2-оксопропокси)-[1,1'-бифенил]-4-ил)тиразоло[1,5-а]тиридин-3-карбоксамид (121). Неочищенный продукт очищали посредством флеш-хроматографии (элюент: петролейный эфир/EtOAc 8/2, затем 7:3 об./об.) с получением твердого вещества. Это твердое вещество затем растирали с диизопропиловым эфиром, и указанное в заголовке соединение получили в виде бледно-желтого твердого вещества (точка плавления 78,4-81,5°C). Выход: 70%. ¹H ЯМР (600 МГц, хлороформ-d) δ : 2.31 (s, 3H, -OCH₂COCH₃), 3.83 (s, 3H, -OCH₃), 4.58 (s, 2H, -OCH₂COCH₃), 5.52 (s, 2H, -CH₂Ar), 6.92 (td, 1H, J=7,0 Гц, H-b), 6.93-6.98 (m, 4H, ароматические протоны и H-n), 7.09 (d, 1H, J=7,6 Гц, H-c), 7.40-7.43 (m, 1H, ароматические протоны), 7.48 (d, 2H, J=7,6 Гц, H-m), 7.48 (d, 2H, J=8,6 Гц, H-n), 8.25 (d, 1H, J=8,8 Гц, H-a), 8.31 (s, 1H, -NH), 8.34 (d, 1H, J=6,9 Гц, H-d); ¹³C ЯМР (151 МГц, хлороформ-d) δ : 25.8 (-OCH₂COCH₃), 55.5 (-OCH₃), 72.3 (-OCH₂COCH₃), 73.2 (-CH₂Ar), 89.9 (C-f), 113.3 (C-b), 114.3 (C-n), 115.3, 116.1 (t, J=16,8 Гц, C-s)*, 116.6, 117.3 (t, J=16,3 Гц, C-p)*, 118.8 (C-d), 123.8, 127.7, 128.3 (C-a), 128.8 (C-e), 128.9 (C-l), 130.0 (C-c), 130.3 (C-m), 142.6 (d, J=233,2 Гц, C-r)**, 143.2, 144.2 (d, J=221,7 Гц, C-q)**, 157.9 (C-o), 160.17 (C-h), 160.55, 162.96 (C-g), 205.40 (-OCH₂COCH₃); MS (ES-): 592 (M-1).

трет-Бутил-(3-((2',3',5',6'-тетрафтор-4'-(2-((4-метоксибензил)окси)-тиразоло[1,5-а]тиридин-3-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)окси)пропил)карбонат (125). Неочищенный продукт очищали посредством флеш-хроматографии (элюент: петролейный эфир/EtOAc 75/25 об./об.) с получением твердого вещества. Это твердое вещество затем растирали с диизопропиловым эфиром, и указанное в заголовке соединение получили в виде бледно-желтого твердого вещества (точка плавления 65,3-

67,1°C). Выход: 67%. ¹H ЯМР (600 МГц, хлороформ-d) δ: 21.48 (s, 9H, -C(CH₃)₃), 2.14-2.18 (m, 2H-OCH₂CH₂CH₂OCOC(CH₃)₃), 3.82 (s, 3H, -OCH₃), 4.09 (t, 2H, J=2,1 Гц, -OCH₂CH₂CH₂OCOC(CH₃)₃), 4.27 (t, 2H, J=6,3 Гц, -OCH₂CH₂CH₂OCOC(CH₃)₃), 5.52 (s, 2H, -CH₂Ar), 6.91 (t, 1H, J=6,91 Гц, H-c), 6.94-6.99 (m, 4H, H-m и ароматические протоны), 7.02 (d, 1H, J=7,5 Гц, ароматический протон), 7.37-7.42 (m, Гц, H-b и ароматический протон), 7.48 (d, 2H, J=8,6 Гц, H-n), 8.25 (d, 1H, J=8,8 Гц, H-a), 8.30 (s, 1H, -NH), 8.34 (d, 1H, J=6,9 Гц, H-d); ¹³C ЯМР (151 МГц, хлороформ-d) δ: 27.9 (-C(CH₃)₃), 55.5 (-OCH₃), 63.9 (OCH₂CH₂CH₂OCOC(CH₃)₃), 64.5 (-OCH₂CH₂CH₂OCOC(CH₃)₃), 72.3 (-CH₂Ar), 75.2 (-OCH₂CH₂CH₂OCOC(CH₃)₃), 82.3(-C(CH₃)₃), 90.0 (C-f), 113.3 (C-b), 114.3 (C-n), 115.4, 116.3 (C-s)*, 116.3, 115.86 C-p)*, 118.8 (C-d), 122.8, 127.7, 128.3 (C-a), 128.6 (C-l), 128.8 (C-e), 129.7 (C-c), 130.3 (C-m), 144.2 (d, J=235,3 Гц, C-r)**, 145.5 (d, J=221,4 Гц, C-q)**, 153.56, 158.9 (C-o), 160.2 (C-h), 160.6, 163.0 (C-g), 200.7 (-OCH₂CH₂CH₂OCOC(CH₃)₃). MS (ES-): 640 (M-58).

Общая методика: удаление группировки 4-метоксибензилокси с получением конечных соединений 40-42. Тиоанизол (187 мг, 1,51 ммоль, 10 экв.) добавляли к раствору соответствующего исходного вещества (94,8 мг, 0,151 ммоль, 1,0 экв.) в TFA (2 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение от 30 минут до 1 часа. Смесь частично концентрировали и неочищенный продукт обрабатывали водой (20 мл) и смесь экстрагировали EtOAc (3×20 мл). Неочищенный продукт очищали посредством флеш-хроматографии (см. условия ниже).

2-Гидрокси-N-(2,3,5,6-тетрафтор-3'-(3-гидроксипропокси)-[1,1'-бифенил]-4-ил)тиразоло[1,5-a]тиридин-3-карбоксамид (42). Неочищенный продукт очищали посредством флеш-хроматографии (элюент: от DCM до DCM/MeOH 98/2 об./об.) с получением твердого вещества. Это твердое вещество подвергали очистке с помощью Combiflash Rf 200 в обращенной фазе (элюент: от смеси MeOH/вода 35/75 об./об. до воды после тринадцати объемов колонки). Указанное в заголовке соединение получили в виде белого твердого вещества (точка плавления X). Выход: 34%. ¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ: 1.86-1.90 (m, 2H, -OCH₂CH₂CH₂OH), 3.57 (dd, 2H, J=10,2, 5,4 Гц, -OCH₂CH₂CH₂OH), 4.09 (t, 2H, J=6,3 Гц, -OCH₂CH₂CH₂OH), 4.57 (br t, 1H, J=3,8, -OCH₂CH₂CH₂OH), 6.96 (t, 1H, J=7,0 Гц, H-b), 7.08-7.11 (m, 3H, ароматические протоны), 7.45-7.48 (m, 2H, H-c, ароматический протон), 7.91 (d, 1H, J=7,0 Гц, H-d), 8.55 (d, 1H, J=8,7 Гц, H-d), 9.37 (br s, 1H, -NH), 12.92 (br s, 1H, -OH); MS (ES-): 474 (M-1).

N-(3'-(2,2-Дифторпропокси)-2,3,5,6-тетрафтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-гидрокситиразола[1,5-а]тиридин-3-карбоксамид (**40**). Неочищенный продукт очищали посредством флеш-хроматографии (элюент: от DCM до смеси DCM/EtOAc 95/5 об./об.) с получением твердого вещества. Это твердое вещество затем растирали с диизопропиловым эфиром, и указанное в заголовке соединение получили в виде белого твердого вещества (точка плавления 229,6-231,7°C). Выход: 43%. MS (ES+): 494 (M-1). ¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ: 1.76 (t, 3H, J=19,2 Гц, -OCH₂CF₂CH₃), 4.36 (t, 2H, J=12,7 Гц, -OCH₂CF₂CH₃), 7.03 (t, 1H, J=6,8 Гц, H-b), 7.17-7.20 (m, 2H, ароматические протоны), 7.24 (s, 1H, ароматический протон), 7.50-7.52 (m, 2H, H-c и ароматический протон), 7.98 (d, 1H, J=8,7 Гц, ароматический протон), 8.62 (d, 1H, J=6,7 Гц, H-a), 8.94 (br s, 1H, -NH), 12.83 (br s, 1H, -OH); ¹³C ЯМР (151 МГц, DMSO-d₆) δ: 21,38 (t, J=24,9 Гц, -OCH₂CF₂CH₃), 68.9 (t, J=31,5 Гц, -OCH₂CF₂CH₃), 88.2 (C-f), 113.2 (C-b), 115.8, 116.5 (C-d), 116.8 (t, J=10,6 Гц, C-s)*, 117.8 (C-p)*, 119.9 (t, J=243,5 Гц, -OCH₂CF₂CH₃), 123.3, 128.0, 128.3, 129.1 (C-a), 130.1 (C-c), 141.6 (d, J=269,4 Гц, C-q)**, 141.7 (C-e), 142.8 (d, J=244,7 Гц, C-r)**, 152.6, 157.6 (C-h), 160.4, 170.6 (C-g); ¹⁹F ЯМР (565 МГц, DMSO-d₆) -145.3 (s, 2F, -OCH₂CF₂CH₃), -97.0 (d, 2F, J=14,7 Гц), -96.9 (d, 2F, J=15,0 Гц); MS (ES-): 494 [M-1].

2-Гидрокси-*N*-(2,3,5,6-тетрафтор-3'-(2-оксопропокси)-[1,1'-бифенил]-4-ил)тиразола[1,5-а]тиридин-3-карбоксамид (**41**). Неочищенный продукт очищали посредством флеш-хроматографии (элюент: от DCM до смеси DCM/MeOH 95/5 об./об.) с получением твердого вещества. Это твердое вещество затем растирали с диизопропиловым эфиром, и указанное в заголовке соединение получили в виде белого твердого вещества (точка плавления 218,2-220,3°C). Выход: 43%. ¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ: 2.17 (s, 3H, -OCH₂COCH₃), 4.90 (s, 2H, -OCH₂COCH₃), 7.02 (t, 1H, J=6,6 Гц, H-b), 7.06 (d, 1H, J=8,5 Гц, ароматический протон), 7.11-7.12 (m, 2H, ароматические протоны), 7.46 (t, 1H, J=7,9 Гц, H-c), 7.50 (t, 1H, J=7,8 Гц, ароматический протон), 7.97 (d, 1H, J=8,7 Гц, H-d), 8.60 (d, 1H, J=8,7 Гц, H-a), 8.99 (s, 1H, -NH), 12.90 (br s, 1H, -OH); ¹³C ЯМР (151 МГц, DMSO-d₆) δ: 26.2 (-OCH₂COCH₃), 72.1 (-OCH₂COCH₃), 88.2 (C-f), 113.2 (C-b), 115.5, 116.2 (C-d), 116.8, 116.9 (C-s)*, 118.1 (C-p)*, 122.7, 127.8, 128.3, 129.1 (C-a), 129.9 (C-c), 140.0 (d, J=246,7 Гц, C-q)**, 141.7 (C-e), 143.80 (d, J=252,7 Гц C-r)**, 157.9, 160.5 (C-h), 162.6 (C-g); 203.8 (-OCH₂COCH₃). MS (ES-): 472 [M-1].

2-Гидрокси-*N*-(2,3,5,6-тетрафтор-3'-(2-гидроксипропокси)-[1,1'-бифенил]-4-ил)тиразола[1,5-а]тиридин-3-карбоксамид (**43**). NaBH₄ (8,00 мг, 0,210 ммоль, 2 экв.) (5 мл) добавляли к смеси соединения **41** (50,0 мг, 0,105 ммоль) в абс.EtOH (5 мл).

Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, затем концентрировали в вакууме. Неочищенное вещество переносили в воду (10 мл) и смесь экстрагировали EtOAc (3×10 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали посредством растирания с диизопропиловым эфиром с получением белого твердого вещества (точка плавления 175,7-177,6°C). Выход: 90%. ¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ: 1.16 (d, 3H, J=6,2 Гц, -OCH₂CH(OH)CH₃), 3.86 (td, 2H, J=9,2, 5,7 Гц, -OCH₂CH(OH)CH₃), 3.94-4.05 (m, 1H, -OCH₂CH(OH)CH₃), 4.90 (s, 1H, -OCH₂CH(OH)CH₃), 7.03 (t, 1H, J=6,6 Гц, H-b), 7.09-7.12 (m, 3H, ароматические протоны), 7.46 (t, 1H, J=7,9 Гц, H-c), 7.51 (t, 1H, J=7,8 Гц, ароматический протон), 7.98 (d, 1H, J=8,7 Гц, H-d), 8.62 (d, 1H, J=6,7 Гц, H-a), 8.92 (s, 1H, -NH), 12.86 (br s, 1H, acid -OH); ¹³C ЯМР (151 МГц, DMSO-d₆) δ: 20.10 (-OCH₂CH(OH)CH₃), 64.5 (-OCH₂CH(OH)CH₃), 73.4 (-OCH₂CH(OH)CH₃), 88.2 (C-f), 113.2 (C-b), 114.4, 115.6, 116.3 (C-d), 116.9 (C-s)*, 117.5 (C-p)*, 122.3, 127.8, 128.3, 129.2 (C-a), 130.0 (C-c), 141.68 (d, J=242,9 Гц, C-q)**, 141.72 (C-e), 142.8 (d, J=25,3 Гц, C-r)**, 158.7, 160.4 (C-h), 162.7 (C-g); MS (ES-): 474 [M-1].

Экспрессия белка и очистка. Клетки BL21DE3 RyrD E. Coli трансформировали с использованием плазмидной конструкции pFN2A-hDHODH (любезно предоставленной Департаментом лекарственных наук и технологий Туринского университета, *Department of Drug Science and Technology, University of Turin*, Турин). Вектор продуцирует hDHODH в виде N-концевого GST-слитого белка. Клетки выращивали при 37°C в среде LB с добавлением 0,1 мМ флавиномононуклеотида (Cayman Chemical). Через 20 ч роста клетки индуцировали 0,8 мМ изопропил-D-тиогаляктопиранозидом при OD₆₀₀ 0,5-0,7 при 28°C в течение дополнительных 6 ч. Осадок клеток из 250 мл культуры лизировали в 20 мл PBS (50 мМ Na₂HPO₄, 50 мМ NaH₂PO₄, 500 мМ NaCl), к которому добавляли 24 мг лизоцима и 0,2% об./об. смесь ингибиторов протеазы, инкубировали в течение 30 минут на льду и разрушали ультразвуком (общее время обработки ультразвуком: 8 минут с циклами включения/выключения 10"/50"). К лизату добавляли Triton X-100 до конечной концентрации 1%, затем центрифугировали при 14000 g в течение 40 мин при 4°C. Осветленный супернатант инкубировали с ДНК-зой I в течение 30 мин при комнатной температуре, добавляли 2 мМ дитиотреитола (DTT) и фильтровали через шприцевой фильтр 0,45 мкм, как описано ранее Sainas *et al.*⁶. GST-слитый фермент очищали из бактериального лизата с помощью аффинной хроматографии на колонках с иммобилизованной глутатион-сефарозой (GE-HiTrap Protein G HP 1 мл). GST-метку не

отщепляли для дальнейшего анализа. Все реагенты, используемые для экспрессии и очистки белков, были предоставлены компанией Merck/Sigma-Aldrich, если не указано иное.

Анализ ингибирования hDHODH. Анализ ферментативного ингибирования был оптимизирован для проведения на 96-луночном планшете и для достижения более высокой производительности. На каждую лунку планшета использовали общий объем 200 мкл: 5 мкл очищенного GST-hDHODH; 60 мкл 2,6-дихлориндофенола (DCIP) 500 мкМ; 20 мкл фермента коэнзим Q10 100 мкМ; 20 мкл дигидрооротата (DHO) 500 мкМ; Tris-HCl pH8 до конечного объема 200 мкл. Ингибирующую активность оценивали путем отслеживания восстановления DCIP, которое связано с окислением дигидрооротата, катализируемым ферментом DHODH. Этот фермент предварительно инкубировали в течение 5 мин при 37°C в трис-HCl pH8 с коэнзимом Q10, с DCIP (50 мкМ) и с тестируемыми соединениями в разных концентрациях (конечная концентрация DMSO 0,1% об./об.). Реакцию инициировали добавлением DHO (500 мкМ), и кинетическое снижение поглощения контролировали при $\lambda=650$ нм с использованием многопланшетного ридера (Tecan, M1000Pro). Для оценки минимальных и максимальных значений оптической плотности ферментативной реакции было получено минимальное (Min) контрольное значение путем измерения оптической плотности без DHO. Подобным образом, максимальное (Max) значение было получено путем измерения поглощения с DHO, но без ингибитора. Также выполняли расчет уменьшения холостого опыта путем измерения значений поглощения с использованием 180 мкл Tris-HCl и 20 мкл кофермента Q10. Прибор был настроен на считывание значений абсорбции каждые 10 с в течение всего времени считывания 10 минут при 37°C. Начальную скорость измеряли в первые 5 мин ($\epsilon=10400$ M⁻¹ см⁻¹) и рассчитывали значение IC₅₀ с использованием¹⁹ программного обеспечения GraphPad Prism 7. Значения представляют собой средние \pm стандартная ошибка (SE) трех независимых экспериментов.

Статистический анализ. Статистический анализ проводили с помощью программного обеспечения Prism, версия 5.0 (программное обеспечение GraphPad, Сан-Диего, Калифорния). Данные представлены как среднее значение \pm стандартное отклонение (SD). Для оценки различий между средними значениями рассчитывали двусторонние парные t-критерии Стьюдента, и P<0,05 считали значимым. Для определения EC₅₀ применяли нелинейную регрессионную модель.

Предварительное ADME и химико-физическое профилирование

Анализ растворимости при pH 7,4. Растворимость определяли в забуференном фосфатом солевом растворе (PBS: 12 mM с NaCl 137 mM и KCl 2,7 mM, pH 7,4). Каждое твердое соединение (1 мг) добавляли к 1 мл PBS. Образцы встряхивали на орбитальном шейкере при 25°C в течение 24 часов. Эти суспензии фильтровали через PTFE 0,45 мкм фильтр (VWR), а растворы хроматографически анализировали с использованием прибора Perkin Elmer для ультра высокоэффективной жидкостной хроматографии (УВЭЖХ), оснащенного обращенно-фазовой (RP) колонкой C18 Phenomenex (2,1x100 мм, размер частиц 1,7 мкм). Градиентное элюирование: соотношение элюентов А и В (0,1% трифторуксусной кислоты в воде и 0,1% трифторуксусной кислоты в ацетонитриле, соответственно) изменяли линейно от 60% А-40% В до 0% А-100 %В за 12 минут, после чего на 5 минут в изократическом элюировании при 100% элюенте В и затем на 4 минуты в уравнивающем элюировании для сброса исходных условий. Скорость потока составляла 0,5 мл/мин. Стандартные объемы ввода составляли 2 или 4 мкл для малорастворимых соединений. Система обнаружения представляла собой детектор с диодной матрицей Perkin Elmer. Длины волн, которые контролировали для каждого соединения, были определены в соответствии с собственным спектром поглощения соединения. Растворимость, выраженную в мкМ концентрации насыщенного раствора, рассчитывали путем интерполяции с внешними калибровочными кривыми, полученными для растворов каждого соединения в ацетонитриле.

Clog P и log D (pH 7,4). Значения ClogP рассчитывали с использованием программы Bio-Loom для Windows версия 1.5 (BioByte). Коэффициенты распределения между *n*-октанолом и PBS при pH 7,4 (log D_{7,4}) были получены с использованием метода встряхивания колбы при комнатной температуре. В экспериментах со встряхиваемыми колбами в качестве водной фазы использовали 50 mM забуференного фосфатом солевого раствора с pH 7,4. Органическую (*n*-октанол) и водную фазы взаимно насыщали при встряхивании в течение 4 часов. Соединения солюбилизировали в забуференной водной фазе при наивысшей концентрации, совместимой с растворимостью, и добавляли соответствующие количества *n*-октанола. Две фазы встряхивали в течение примерно 20 мин, к этому времени было достигнуто равновесие распределения растворенных веществ, а затем центрифугировали (10000 об/мин, 10 мин). Концентрацию растворенных веществ измеряли в водной фазе с помощью УФ-спектрофотометра

(Varian Cary 50BIO); значения оптической плотности (записанные для каждого соединения при длине волны максимального поглощения) интерполировали в калибровочные кривые, полученные с использованием стандартных растворов соединений ($r^2 > 0,99$). Каждое значение $\log D$ представляет собой среднее значение не менее шести измерений.

Связывание с белками in vitro. Это было достигнуто с помощью ультрафильтрации с использованием коммерчески доступных мембранных систем (устройства для ультрафильтрации Centrifree с мембраной ultracel YM-T, Merck). Раствор выбранного соединения в DMSO добавляли к сыворотке человека (стерильно отфильтрованной из мужской плазмы АВ человека, Sigma-Aldrich) до получения конечной концентрации 50 мкМ с 2% соразтворителя. 1 мл раствора, полученного в емкости для проб ультрафильтрационной установки, осторожно встряхивали на орбитальном шейкере при 37°C в течение 1 часа. Затем пробирку центрифугировали при 1000xg в течение 15 мин. Концентрации соединений в ультрафильтрате и фильтрате определяли с помощью УВЭЖХ с обращенной фазой, а условия хроматографии были такими как описано выше при различных объемах ввода; 20 мкл для образцов ультрафильтрата и 2 мкл для образцов фильтрата. Количественное определение соединений в фильтрате и ультрафильтрате проводили с использованием двух разных калибровочных кривых стандартных растворов соединений (линейность определена в диапазонах концентраций 0,5-25 мкМ при объеме ввода 20 мкл для ультрафильтрата и 10-100 мкМ при объеме ввода 2 мкл для фильтрата; $r^2 > 0,99$). Извлечение в процессе ультрафильтрации рассчитывали для того, чтобы определить, теряется ли какое-либо соединение во время ультрафильтрации ввиду ограниченной растворимости испытуемых соединений.

Извлечение = $100 \times [(vol_{bound} \times conc_{bound}) + (vol_{unbound} \times conc_{unbound})] / vol_{initial\ serum} \times conc_{initial}$

vol_{bound} : рассчитывают путем деления массы связанной фракции (разница между массами резервуара для пробы после ультрафильтрации и пустой) на ее плотность (0,991 г/мл, оцененную путем пятикратного взвешивания известного объема связанной фракции);

$vol_{unbound}$: рассчитывают путем деления массы несвязанной фракции (разность масс чашки для ультрафильтрата после и до ультрафильтрации) на ее плотность (0,999

г/мл, оцененную путем пятикратного взвешивания известного объема несвязанной фракции).

сopnc_{bound}: рассчитывают с использованием метода ОФ-УВЭЖХ.

сopnc_{unbound}: рассчитывают с использованием метода ОФ-ВЭЖХ (калибровка стандартными добавлениями)

Среднее извлечение составило 90% для всех тестируемых соединений.

Вирусологические методы:

Вирус простого герпеса 1 и 2 типа (HSV-1/2)

Клетки, условия культивирования и вирусы. Клетки почки африканской зеленой марышки (Vero) (ATCC CCL-81) культивировали в модифицированной Дульбекко среде Игла (DMEM; Euroclone) с добавлением 10% эмбриональной бычьей сыворотки (FBS; Euroclone), 2 mM L-глутамин, 1 mM пирувата натрия, 100 ЕД/мл пенициллина и 100 мг/мл сульфата стрептомицина.

Клинические изоляты HSV-1 и HSV-2, чувствительные к ацикловиру, были любезно предоставлены доктором V. Ghisetti (Amedeo di Savoia Hospital, Турин, Италия). HSV-1 и HSV-2 размножали и титровали с помощью анализа бляшек на клетках Vero, как описано ранее (Terlizzi et al., Antiviral Research 132, 154-164, 2016).

Противовирусный анализ. Чтобы определить жизнеспособность клеток, клетки Vero подвергали воздействию повышающихся концентраций соединений **17**, **1** или бреквинара. Через 3 суток инкубации количество жизнеспособных клеток определяли с использованием люминесцентного анализа жизнеспособности клеток Cell Titer Glo® (Promega).

Для оценки активности против HSV у соединений **1**, **17** или бреквинара с помощью анализа уменьшения бляшек (PRA) клетки Vero высевали в 24-луночные планшеты с плотностью 70×10^3 клеток. Через 24 ч клетки обрабатывали разными концентрациями соединений **1**, **17** или бреквинара за 1 ч до инфицирования, а затем инфицировали HSV-1 или HSV-2 (50 БОЕ/лунку). После адсорбции вируса (2 ч при 37°C) культуры поддерживали в среде, содержащей 0,8% метилцеллюлозы (Sigma) плюс соединения. Через 48 ч после инфицирования (p.i.) клетки фиксировали и окрашивали 20% этанолом и 1% кристаллическим фиолетовым. Бляшки подсчитывали под микроскопом и среднее количество бляшек для каждой концентрации выражали в процентах от среднего количества бляшек для контрольного вируса. Наносили на график зависимости количества бляшек от концентрации лекарственного средства;

концентрацию, приводящую к 50% снижению образования бляшек (EC_{50}), определяли как описано Terlizzi *et al.* (Antiviral Research 132, 154-164, 2016).

Вирус гриппа

Клетки, условия культивирования и вирусы. Клетки почек собаки Мадин-Дарби (Madin Darby Canine Kidney cells (MDCK), ATCC CCL-34TM) размножали в среде DMEM с добавлением 10% эмбриональной бычьей сыворотки (FBS; Euroclone), 2 mM L-глутамина, 1 mM пирувата натрия, 100 ед./мл пенициллина и 100 мкг/мл стрептомицина сульфата. Инфицирования проводили в присутствии 1 мкг/мл трипсина ТРСК, обработанного из бычьей поджелудочной железы (Sigma-Aldrich), и 0,14% альбумина бычьей сыворотки (Sigma-Aldrich). Штаммы вируса гриппа A/Puerto Rico/8/34 (IAV) (VR-1469) и B В/Lee/40 (IBV) (VR-101) были получены из ATCC. IAV и IBV культивировали и титровали с помощью анализа бляшек на клетках MDCK, как описано Luganini *et al.*, Front. Microbiol. 9:1826, 2018.

Противовирусные анализы - Цитотоксичность соединения **1** и бреквинара определяли на клетках MDCK после 72 ч обработки с помощью люминесцентного анализа жизнеспособности клеток Cell Titer Glo(R) (Promega).

Противовирусную активность соединения **1** и бреквинара определяли методом PRA. Для этого клетки MDCK высевали в 24-луночные планшеты (3×10^5 клеток/луночку) и через 24 ч подвергали воздействию за 1 ч до инфицирования возрастающими концентрациями соединения **1** или бреквинара и инфицировали IAV или IBV (40 БОЕ/луночку). После адсорбции вируса (1 ч при 37°C) культуры инкубировали в среде, содержащей 0,7% авицела (FMC BioPolymer) плюс соединение **1** или бреквинар. Через 48 ч после инфицирования (p.i.) клетки фиксировали раствором 4% формальдегида в забуференном фосфатом солевом растворе 1X (PBS) в течение 1 часа при комнатной температуре (КТ) и окрашивали раствором 1% кристаллического фиолетового. Подсчет микроскопических бляшек позволил определить концентрацию **1**, вызывающую 50 снижение образования бляшек (EC_{50}) (Luganini *et al.*, Front. Microbiol. 9:1826, 2018).

Респираторно-синцитиальный вирус (RSV)

Клетки, условия культивирования и вирусы – Клетки HEp-2 (ATCC CCL-23) поддерживали в модифицированной Дульбекко среде Игла (DMEM; Euroclone) с добавлением 10% эмбриональной бычьей сыворотки (FBS; Euroclone), 2 mM L-глутамина, 1 mM пирувата натрия, 100 ЕД/мл пенициллина и 100 мг/мл сульфата стрептомицина.

Штаммы респираторно-синцитиального вируса (RSV) A-Long (VR-26) и B-Washington (RSV-9320 VR-955) получали из ATCC, размножали и титровали на клетках HEp-2, как описано Rameix-Welti et al. Nat. Commun. 5:5104, 2014.

Противовирусные анализы - Анализы цитотоксичности соединения **1** и бреквинара проводили на клетках HEp-2 с помощью люминесцентного анализа жизнеспособности клеток Cell Titer Glo(R) (Promega) после 72 ч инкубации с соединениями.

Противовирусную активность соединения **1** и бреквинара определяли методом PRA. Вкратце, клетки HEp-2 высевали в 24-луночные планшеты (3×10^5 клеток/луночку) и через 24 ч обрабатывали различными концентрациями соединения **1** или бреквинара за 1 ч до инфицирования и инфицировали RSV A или B (50 БОЕ/луночка). После адсорбции вируса (2 ч при 37°C) культуры поддерживали в среде, содержащей 0,3% метилцеллюлозы (Sigma) плюс соединения. Через 96 ч после инфицирования (p.i.) клетки фиксировали и окрашивали с использованием 20% этанола и 1% кристаллического фиолетового. Бляшки подсчитывали под микроскопом, и среднее количество бляшек для каждой концентрации выражали в процентах от среднего количества бляшек для контрольного вируса. Количество бляшек наносили на график в зависимости от концентрации соединения, и EC₅₀ определяли как концентрацию соединения, приводящую к 50% снижению числа бляшек.

альфа- и бета-Коронавирус. Линии клеток фибробластов легких человека MRC5 (ATCC CCL-171), колоректальной карциномы человека HCT-8 (ATCC CCL-244), аденокарциномы легких человека Calu-3 (ATCC HTB-55) и почки африканской зеленой мартышки Vero E6 (ATCC CRL-1586) приобретали из Американской коллекции типовых культур (ATCC) и поддерживали в модифицированной Дульбекко среде Игла (DMEM; Euroclone) с добавлением 10% эмбриональной бычьей сыворотки (FBS, Euroclone), 2 мМ глутамина, 1 мМ пирувата натрия, 100 ЕД/мл пенициллина и 100 мкг/мл стрептомицина сульфата (P/S, оба от Euroclone).

hCoV-229E (ATCC VR-740) и hCoV-OC43 (ATCC VR-1558) приобретали в ATCC, размножали и титровали в клетках MRC5 и HCT-8, соответственно. SARS-CoV-2 (2019-nCoV/Italy-INMI1) получали из EVAg, размножали и титровали в клетках Vero E6. SARS-CoV-2/01/human/2020/SWE выделяли на клетках Vero E6 из назофарингеального образца, культивировали и титровали как описано ранее [18].

Анализ цитотоксичности

Клетки высевали в 96-луночные планшеты и через 24 ч подвергали воздействию увеличивающихся концентраций соединений или носителя (DMSO) в качестве контроля. Через 72 ч инкубации количество жизнеспособных клеток определяли либо с помощью люминесцентного анализа CellTiter-Glo (Promega) в соответствии со спецификациями производителя, либо методом МТТ [19].

Противовирусные анализы

Для выбора мини-библиотеки ингибиторов hDHODH были проведены анализы снижения образования очагов (FFRA) [20] на монослоях клеток HCT-8, обработанных носителем (DMSO) в концентрации 0,1 мкМ разных соединений за 1 ч до и во время инфицирования hCoV-OC43 (100 БОЕ/лунка). Через 72 ч после заражения (p.i.) клеточные монослои фиксировали и подвергали непрямому иммунопероксидазному окрашиванию с использованием mAb против белка hCoV-OC43 N (clone.542-D7; Millipore) (разведение 1:100). Вирусные очаги подсчитывали под микроскопом, и средние значения количества для каждой концентрации лекарственного средства выражали в процентах от среднего количества бляшек контрольного вируса (DMSO). Для определения активности MEDS433 или бреквинара против hCoV-229E монослои клеток MRC5 обрабатывали разными концентрациями соединений за 1 ч до и во время инфицирования hCoV-229E (100 БОЕ/лунку). Через 72 ч p.i. измеряли жизнеспособность клеток с использованием анализа CellTiter-Glo в качестве суррогатного измерения вирусного цитопатического эффекта (CPE), как описано ранее [21]. Для измерения активности MEDS433 или бреквинара против SARS-CoV-2 был проведен анализ снижения выхода вируса (VRA) с использованием клеток Vero E6 или Calu-3. Вкратце, клеточные монослои обрабатывали носителем или повышающими концентрациями соединений за 1 ч до и во время заражения SARS-CoV-2 (50 или 100 БОЕ/лунку). Через 48 ч после заражения SARS-CoV-2 в супернатантах клеток титровали с помощью анализа бляшек на клетках Vero E6. Концентрации соединений, обеспечивающие снижение образования бляшек на 50 и 90% (EC50), определяли по сравнению с контрольной обработкой (DMSO).

SARS-CoV-2

Клетки, условия культивирования и вирусы - Клетки Vero E6 (ATCC CRL-1586) поддерживали в модифицированной Дульбекко среде Игла (DMEM) с добавлением 10% эмбриональной бычьей сыворотки (FBS), 2 мМ L-глутамина, 1 мМ пирувата натрия, 100 Ед/мл пенициллина и 100 мг/мл стрептомицина сульфата. Штамм вируса SARS-CoV-2

2019-nCoV/Italy-INMI1 получили от Istituto Nazionale Malattie Infettive «Lazzaro Spallanzani», размножали и титровали на клетках Vero E6.

Противовирусный анализ - Анализы цитотоксичности соединения **1** и бреквинара проводили на клетках Vero E6 с помощью анализа МТТ после 72 ч инкубации с соединениями.

Противовирусную активность соединения **1** и бреквинара определяли методом снижения выхода вируса (VRA). Вкратце, клетки Vero E6 высевали в 24-луночные планшеты и через 24 часа обрабатывали разными концентрациями соединения **1** или бреквинара за 1 час до инфицирования, а затем инфицировали SARS-CoV-2 (50 БОЕ/лунка). После адсорбции вируса (2 ч при 37°C) культуры выдерживали в среде, содержащей соединения. Через 72 ч после инфицирования (p.i.) собирали клеточные супернатанты и титровали их инфекционность с помощью анализа бляшек на монослоях клеток Vero E6. Бляшки подсчитывали под микроскопом через 72 часа p.i. и среднее количество бляшек для каждой концентрации выражали в процентах от среднего количества бляшек для контрольного вируса. Количество бляшек наносили на график в зависимости от концентрации соединения, а EC₅₀ определяли как концентрацию соединения, обеспечивающую 50% снижение инфекционности SARS-CoV-2.

Ссылки

1. Brown, K. K.; Spinelli, J. B.; Asara, J. M.; Toker, A., Adaptive Reprogramming of De Novo Pyrimidine Synthesis Is a Metabolic Vulnerability in Triple-Negative Breast Cancer. *Cancer Discovery* **2017**, 7 (4), 391-399.
2. Mathur, D.; Stratikopoulos, E.; Ozturk, S.; Steinbach, N.; Pegno, S.; Schoenfeld, S.; Yong, R.; Murty, V. V.; Asara, J. M.; Cantley, L. C.; Parsons, R., PTEN Regulates Glutamine Flux to Pyrimidine Synthesis and Sensitivity to Lihydroorotate Dehydrogenase Inhibition. *Cancer Discovery* **2017**, 7 (4), 380-390.
3. Koundinya, M.; Sudhalter, J.; Courjaud, A.; Lionne, B.; Touyer, G.; Bonnet, L.; Menguy, I.; Schreiber, I.; Perrault, C.; Vouquier, S.; Benhamou, B.; Zhang, B.; He, T.; Gao, Q.; Gee, P.; Simard, D.; Castaldi, M. P.; Tomlinson, R.; Reiling, S.; Barrague, M.; Newcombe, R.; Cao, H.; Wang, Y.; Sun, F.; Murtie, J.; Munson, M.; Yang, E.; Harper, D.; Bouaboula, M.; Pollard, J.; Grepin, C.; Garcia-Echeverria, C.; Cheng, H.; Adrian, F.; Winter, C.; Licht, S.; Cornella-Taracido, I.; Arrebola, R.; Morris, A., Dependence on the Pyrimidine Biosynthetic Enzyme DHODH Is a Synthetic Lethal Vulnerability in Mutant KRAS-Driven Cancers. *Cell Chemical Biology* **2018**, 25 (6), 705-717.e11.

4. Okesli, A.; Khosla, C.; Bassik, M. C., Human pyrimidine nucleotide biosynthesis as a target for antiviral chemotherapy. *Current Opinion in Biotechnology* **2017**, *48*, 127-134.
5. WO 2019234186 (Boschi D. et al), опубликованная 12 декабря 2019 г.
6. Sainas, S.; Pippione, A. C.; Lupino, E.; Giorgis, M.; Circosta, P.; Gaidano, V.; Goyal, P.; Bonanni, D.; Rolando, B.; Cignetti, A.; Ducime, A.; Andersson, M.; Jarva, M.; Friemann, R.; Piccinini, M.; Ramondetti, C.; Buccinna, B.; Al-Karadaghi, S.; Boschi, D.; Saglio, G.; Lolli, M. L., Targeting myeloid differentiation using potent 2-hydroxypyrazolo[1,5-a]pyridine scaffold-based human dihydroorotate dehydrogenase inhibitors. *J Med Chem* **2018**, *61* (14), 6034-6055.
7. Dorel, R.; Grugel, C. P.; Haydl, A. M., The Buchwald-Hartwig amination after 25 years. *Angew Chem Int Ed Engl* **2019**, *58* (48), 17118-17129.
8. Takahashi, Y.; Hibi, S.; Hoshino, Y.; Kikuchi, K.; Shin, K.; Murata-Tai, K.; Fujisawa, M.; Ino, M.; Shibata, H.; Yonaga, M., Synthesis and structure-activity relationships of pyrazolo[1,5-a]pyridine derivatives: potent and orally active antagonists of corticotropin-releasing factor 1 receptor. *J Med Chem* **2012**, *55* (11), 5255-69.
9. Williams-Noonan, B. J.; Yuriev, E.; Chalmers, D. K., Free energy methods in drug design: Prospects of "alchemical perturbation" in medicinal chemistry. *J Med Chem* **2018**, *61* (3), 638-649.
10. Christian, S.; Merz, C.; Evans, L.; Gradl, S.; Seidel, H.; Friberg, A.; Eheim, A.; Lejeune, P.; Brzezinka, K.; Zimmermann, K.; Ferrara, S.; Meyer, H.; Lesche, R.; Stoeckigt, D.; Bauser, M.; Haegerbarth, A.; Sykes, D. B.; Scadden, D. T.; Losman, J. A.; Janzer, A., The novel dihydroorotate dehydrogenase (DHODH) inhibitor BAY 2402234 triggers differentiation and is effective in the treatment of myeloid malignancies. *Leukemia* **2019**, *33* (10), 2403-2415.
11. Gradl, S. N.; Mueller, T.; Ferrara, S.; Sheikh, S. E.; Janzer, A.; Zhou, H.-J.; Friberg, A.; Guenther, J.; Schaefer, M.; Stellfeld, T.; Eis, K.; Kroeber, M.; Nguyen, D.; Merz, C.; Niehues, M.; Stoeckigt, D.; Christian, S.; Zimmermann, K.; Lejeune, P.; Bruening, M.; Meyer, H.; Puetter, V.; Scadden, D. T.; Sykes, D. B.; Seidel, H.; Eheim, A.; Michels, M.; Haegerbarth, A.; Bauser, M., Abstract 2: Discovery of BAY 2402234 by phenotypic screening: A human dihydroorotate dehydrogenase (DHODH) inhibitor in clinical trials for the treatment of myeloid malignancies. *Cancer Res.* **2019**, *79* (13 Supplement), 2.
12. Zhou, J.; Quah, J. Y.; Ng, Y.; Chooi, J. Y.; Toh, S. H.; Lin, B.; Tan, T. Z.; Hosoi, H.; Osato, M.; Seet, Q.; Ooi, A. G. L.; Lindmark, B.; McHale, M.; Chng, W. J., ASLAN003, a

potent dihydroorotate dehydrogenase inhibitor for differentiation of acute myeloid leukemia. *Haematologica* **2019**, *105* (9), 2286-2297.

13. Waring, M. J., Lipophilicity in drug discovery. *Expert Opin Drug Discov* **2010**, *5* (3), 235-48.

14. Hao, X.; in, X.; Zhang, X.; Ma, B.; Qi, G.; Yu, T.; Han, Z.; Zhu, C., Identification of quinoxalin-2(1H)-one derivatives as a novel class of multifunctional aldose reductase inhibitors. *Future Med. Chem.* **2019**, *11* (23), 2989-3004.

15. Wang, M.; Cao, R.; Zhang, L.; Yang, X.; Liu, J.; Xu, M.; Shi, Z.; Hu, Z.; Zhong, W.; Xiao, G., Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Research* **2020**, *30* (3), 269-271.

16. Sheahan, T. P.; Sims, A. C.; Zhou, S.; Graham, R. L.; Pruijssers, A. J.; Agostini, M. L.; Leist, S. R.; Schäfer, A.; Dinnon, K. H., 3rd; Stevens, L. J.; Chappell, J. D.; Lu, X.; Hughes, T. M.; George, A. S.; Hill, C. S.; Montgomery, S. A.; Brown, A. J.; Bluemling, G. R.; Natchus, M. G.; Saindane, M.; Kolykhalov, A. A.; Painter, G.; Harcourt, J.; Tamin, A.; Thornburg, N. J.; Swanstrom, R.; Denison, M. R.; Baric, R. S., An orally bioavailable broad-spectrum antiviral inhibits SARS-CoV-2 in human airway epithelial cell cultures and multiple coronaviruses in mice. *Sci Transl Med* **2020**, *12* (541).

17. Yoon, J.-J.; Toots, M.; Lee, S.; Lee, M.-E.; Ludeke, B.; Luczo, J. M.; Ganti, K.; Cox, R. M.; Sticher, Z. M.; Edpuganti, V.; Mitchell, D. G.; Lockwood, M. A.; Kolykhalov, A. A.; Greninger, A. L.; Moore, M. L.; Painter, G. R.; Owen, A. C.; ompkins, S. M.; Fearn, R.; Natchus, M. G.; Plemper, R. K., Orally Efficacious Broad-Spectrum Ribonucleoside Analog Inhibitor of Influenza and Respiratory Syncytial Viruses. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* **2018**, *62* (8), e00766-18.

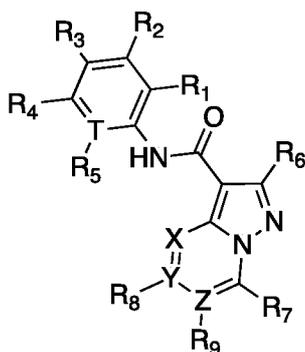
18. Sainas, S.; Pippione, A. C.; Boschi, D.; Gaidano, V.; Circosta, P.; Cignetti, A.; Dosio, F.; Lolli, M. L., DHODH inhibitors and leukemia: an emergent interest for new myeloid differentiation agents. *Drugs Future* **2018**, *43* (11), 823-834.

19. Giorgis, M.; Lolli, M. L.; Rolando, B.; Rao, A.; Tosco, P.; Chaurasia, S.; Marabello, D.; Fruttero, R.; Gasco, A., 1,2,5-Oxadiazole analogues of leflunomide and related compounds. *Eur J Med Chem* **2011**, *46* (1), 383-92.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

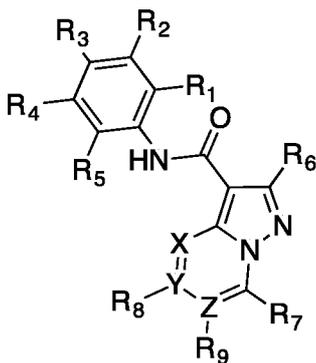
1. Соединение для применения в ингибировании репликации вируса или для применения в терапевтическом лечении вирусной инфекции у субъекта, где соединение выбрано из группы, состоящей из:

- соединений формулы (I):



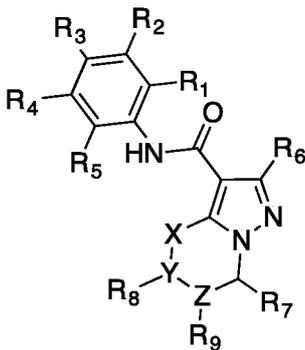
формула (I),

- соединений формулы (II):



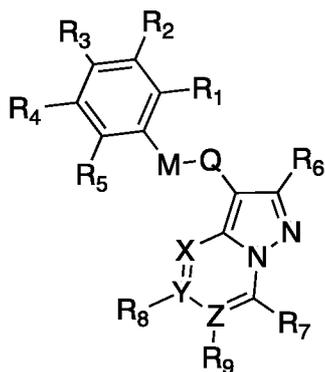
формула (II),

- соединений формулы (III):



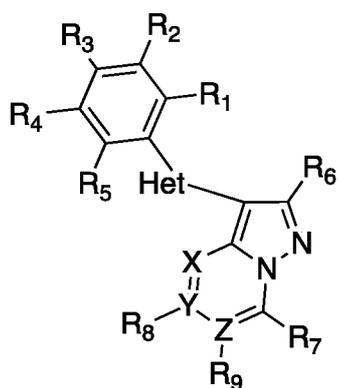
формула (III),

- соединений формулы (IV):



формула (IV),

- соединений формулы (V):



формула (V),

где:

R_1 , R_2 , R_4 и R_5 независимо выбраны из атома водорода, атома галогена, группы алкил, группы алкилокси, группы циклоалкилокси, группы алкилтио, группы галогеналкил, группы галогеналкилокси, группы нитро, группы циано и группы алкиламино;

R_3 в формулах (I), (II), (III), (IV) и (V) независимо выбран из возможно замещенной группы фенил, группы гетероарил, группы пиридинил, группы пиперидинил, группы фенокси, группы пиридинокси, группы пиперидинилокси, группы фенилтио, группы азинил, группы фенилсульфонил, группы фенилсульфинил, группы фенилсульфониламино, группы алкил, группы алкилокси, группы алкилтио, группы галогеналкил и группы галогеналкилокси;

R_7 , R_8 и R_9 в формулах (I), (II), (III), (IV) и (V) независимо выбраны из атома водорода, атома галогена, группы нитро, группы циано, группы галогеналкил, группы тиоалкил, группы аминоалкил, группы алкил и группы гидроксиалкил;

R_6 в формулах (I), (II), (III), (IV) и (V) независимо выбран из группы алкилокси, атома галогена, группы ацилокси, группы монофосфат, группы гидроксил, группы тиол, группы amino или их соли;

X, Y и Z в формулах (I), (II), (III), (IV) и (V) независимо выбраны из атома углерода, атома азота, атома кислорода и атома серы, при условии что, когда один из X, Y или Z представляет собой азот, кислород или серу, тогда другие два из X, Y или Z являются атомами углерода;

T в формуле (I) представляет собой атом углерода или атом азота, при условии что, когда T представляет собой атом азота, тогда R₅ в формуле (I) отсутствует;

M в формуле (IV) выбран из sp²-атома углерода, sp³-атома азота, sp²-атома азота, группы карбонил и группы сульфонил;

Q в формуле (IV) выбран из sp²-атома углерода, группы карбонил, группы тиокарбонил, группы сульфонил, полигалогенат-C₂-алкилцепи, группы карбониламино, группы аминокарбонил, sp²-атома азота и sp³-атома азота,

при условиях что, когда M представляет собой sp²-атом углерода, тогда Q представляет собой sp²-атом углерода; когда M представляет собой sp³-атом азота, тогда Q выбран из группы карбонил, группы тиокарбонил, группы сульфонил, полигалогенат-C₂-алкилцепи, группы карбониламино, группы аминокарбонил; когда M представляет собой sp²-атом азота, тогда Q представляет собой sp²-атом азота; когда M представляет собой группу карбонил или группу сульфонил, тогда Q представляет собой sp³-атом азота;

Нет в формуле (V) выбран из азолов, таких как имидазол, пиразол, оксазол, тиазол, триазол, оксадиазол, тиadiaзол, тетразол.

2. Соединение для применения по п. 1, где алкилы в определениях R₁, R₂, R₄ и R₅ независимо выбраны из C₁-Сбалкилов, предпочтительно из C₁-C₄алкилов.

3. Соединение для применения по п. 1 или 2, где алкилы в определениях R₃ независимо выбраны из C₁-C₁₂алкилов.

4. Соединение для применения по любому из пп. 1-3, где алкилы в определениях R₇, R₈ и R₉ независимо выбраны из C₁-Сбалкилов, предпочтительно из C₁-C₄алкилов.

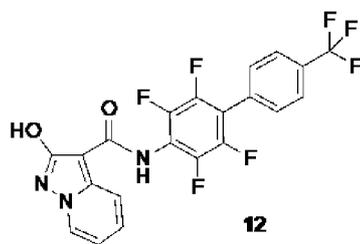
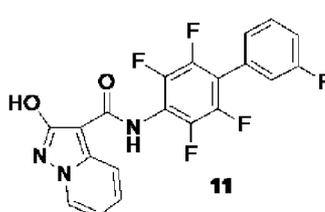
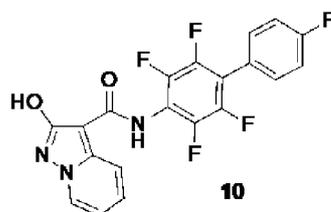
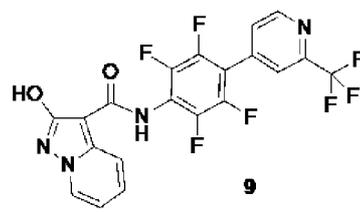
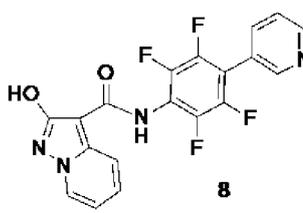
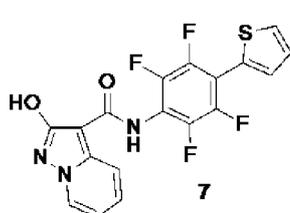
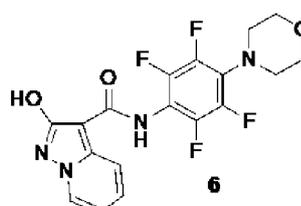
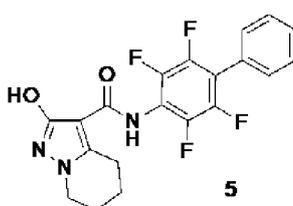
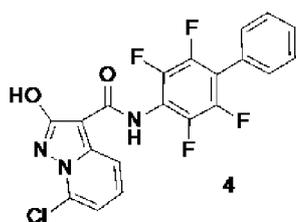
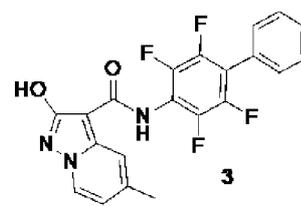
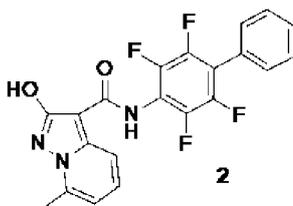
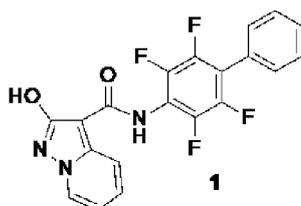
5. Соединение для применения по п. 1, которое представляет собой соединение формулы (I), где X, Y и Z все являются sp²-атомами C, и R₉ представляет собой протон.

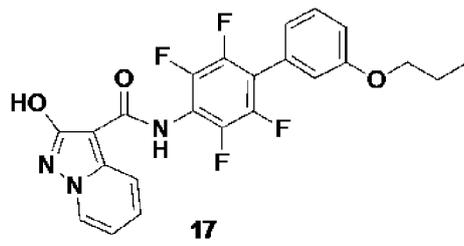
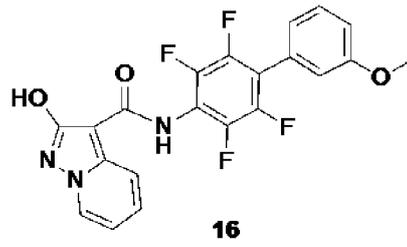
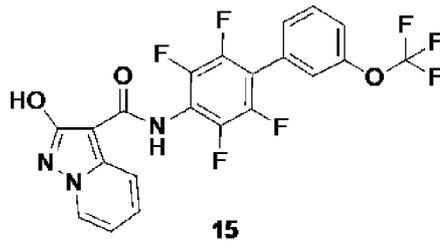
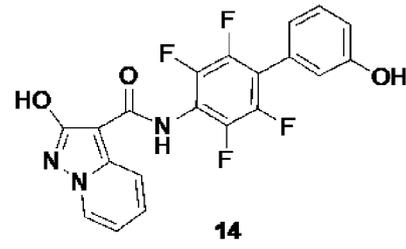
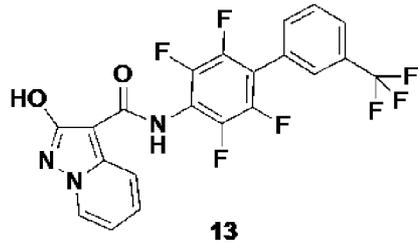
6. Соединение для применения по п. 1, которое представляет собой соединение формулы (II), где X, Y и Z все являются sp³-атомами C, и R₉ представляет собой протон.

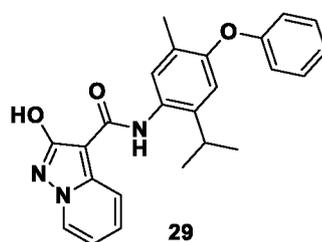
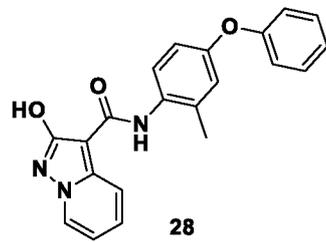
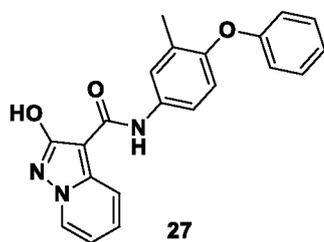
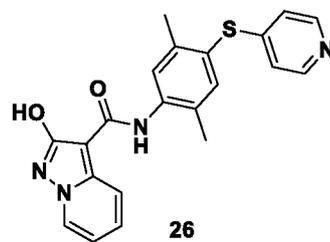
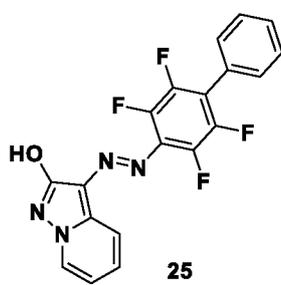
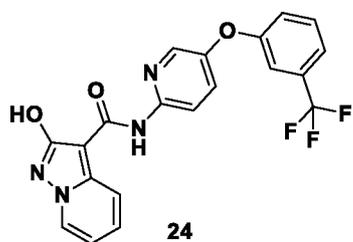
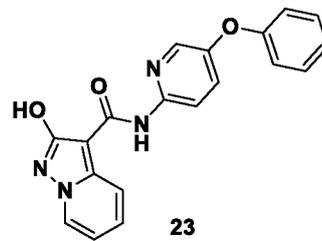
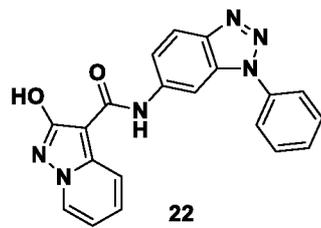
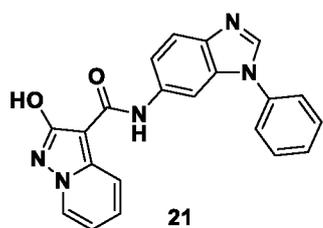
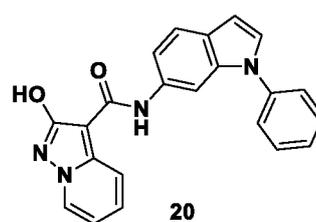
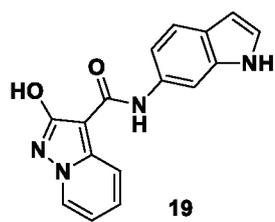
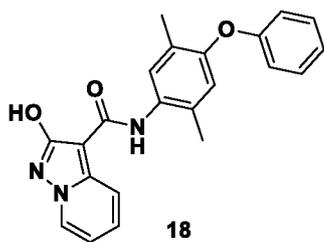
7. Соединение для применения по любому из пп. 1-6, где по меньшей мере один из R_1 , R_2 , R_4 и R_5 представляет собой или содержит атом галогена, предпочтительно атом фтора.

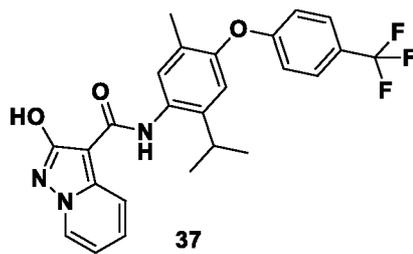
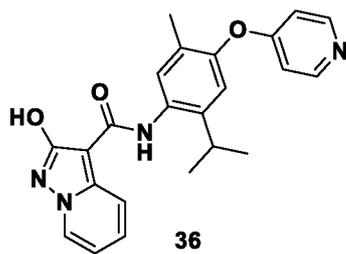
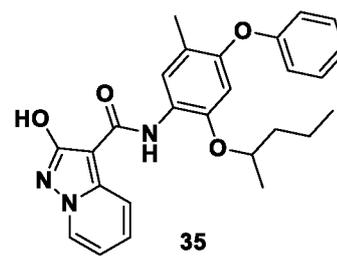
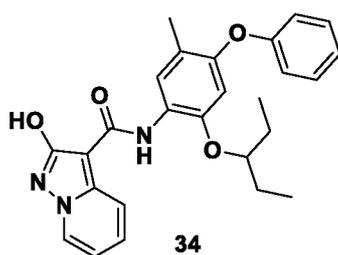
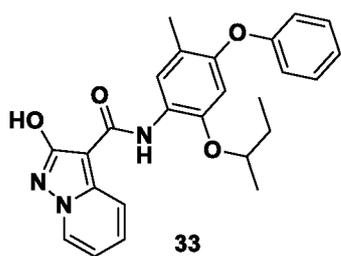
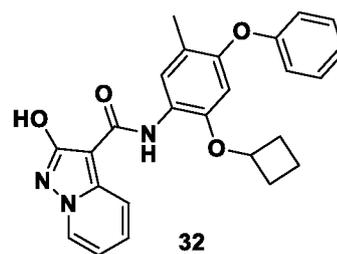
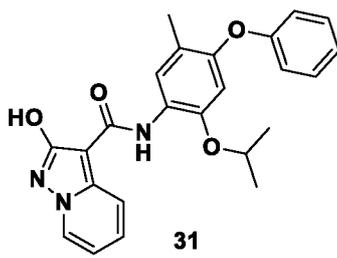
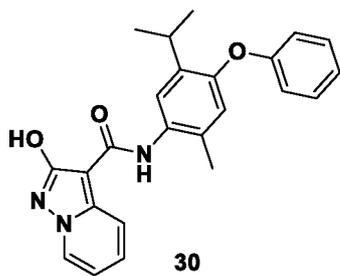
8. Соединение для применения по любому из пп. 1-7, где R_6 представляет собой OH или монофосфат.

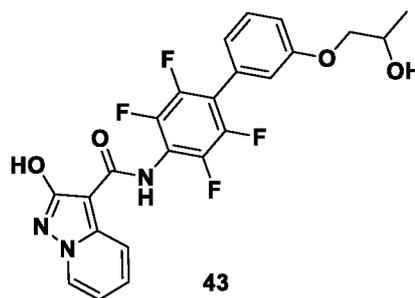
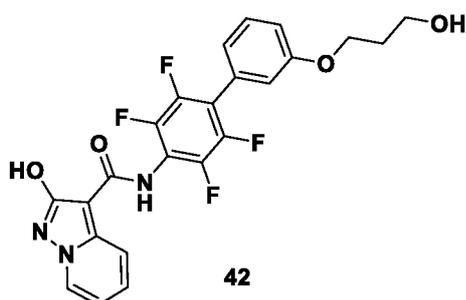
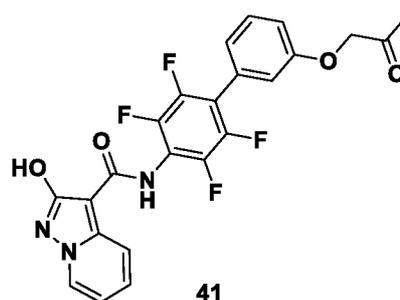
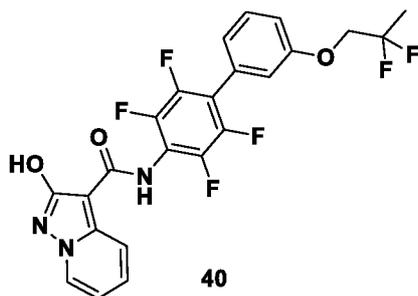
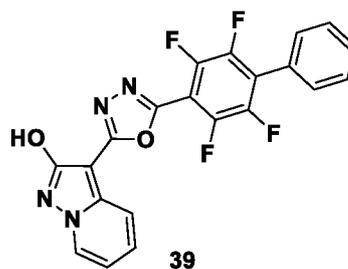
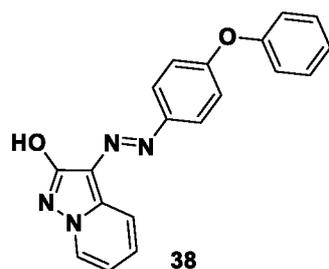
9. Соединение для применения по п. 1, выбранное из группы, состоящей из:











10. Соединение для применения по любому из пп. 1-9, где вирус представляет собой ДНК- или РНК-вирус.

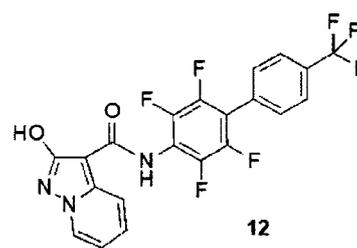
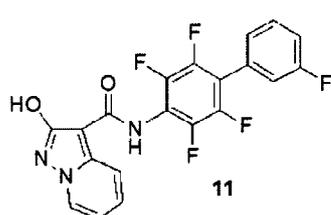
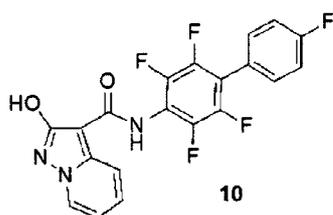
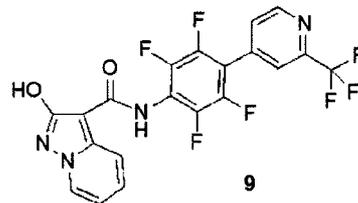
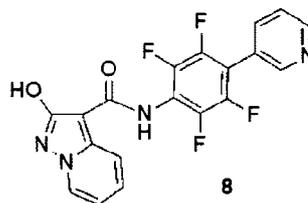
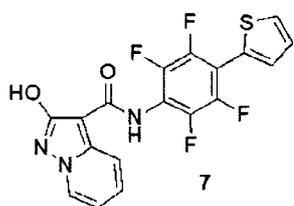
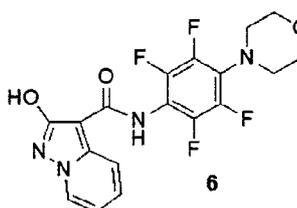
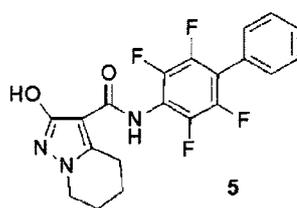
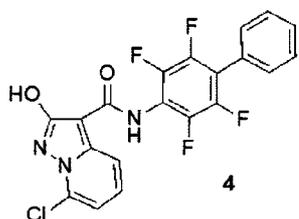
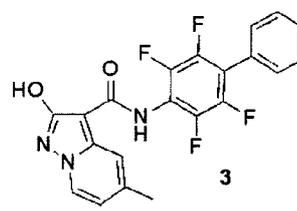
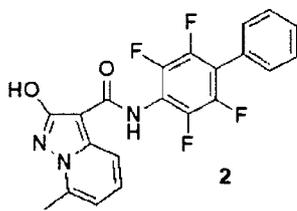
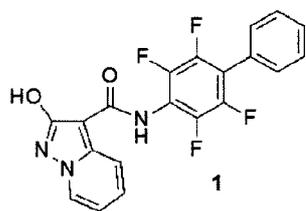
11. Соединение для применения по любому из пп. 1-9, где вирус выбран из группы, состоящей из *Herpesviridae*, *Orthomyxoviridae*, *Paramyxoviridae* и *Coronaviridae*.

12. Соединение для применения по любому из пп. 1-9, где вирус выбран из группы, состоящей из вируса простого герпеса 1 (HSV-1), вируса простого герпеса 2 (HSV-2), вируса гриппа А, вируса гриппа В, респираторно-синцитиального вируса (RSV), коронавируса 1 тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV-1), коронавируса 2 тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV-2) и коронавируса ближневосточного респираторного синдрома (MERS-CoV).

13. Фармацевтическая композиция для применения в ингибировании репликации вируса или в лечении вирусной инфекции, содержащая соединение, как оно определено в любом из пп. 1-9, и фармацевтически приемлемый носитель, эксципиент и/или разбавитель.

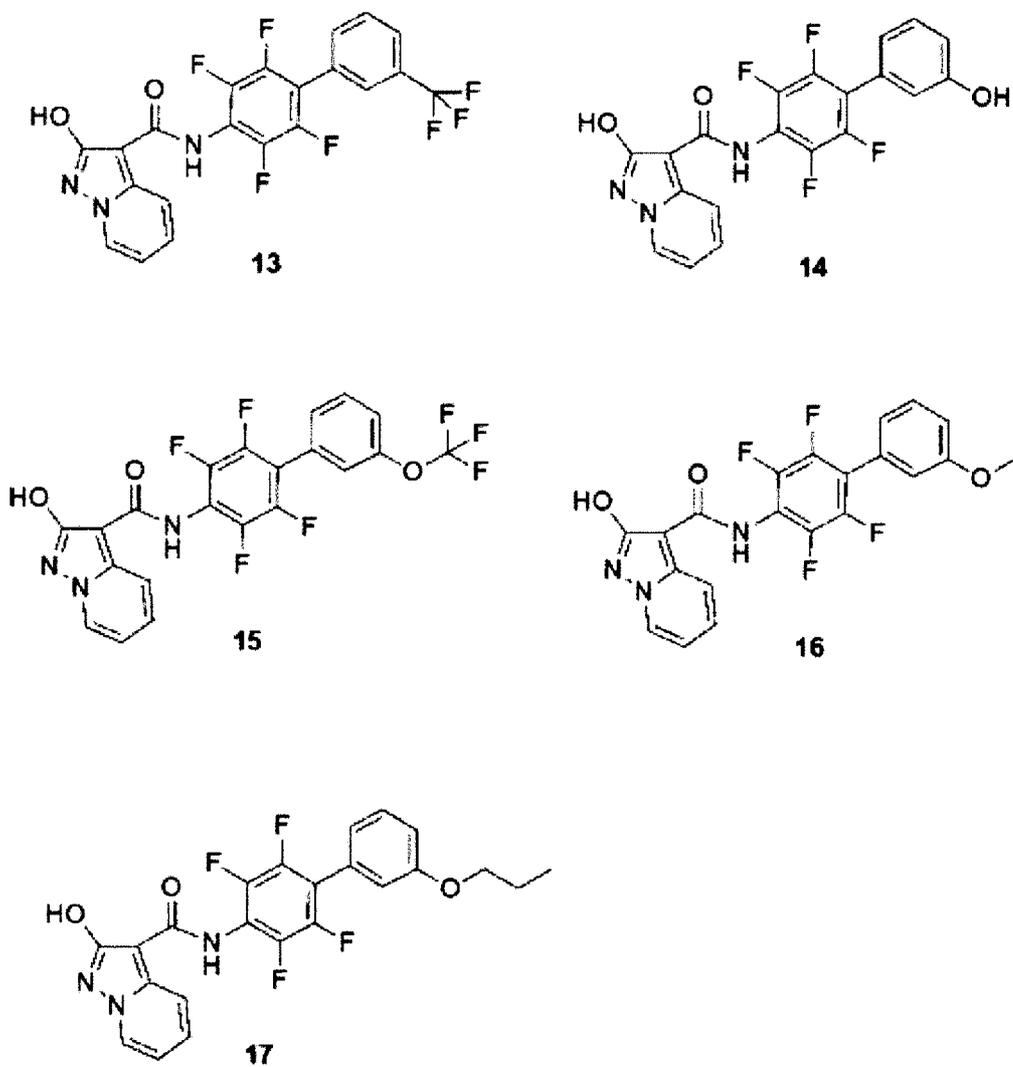
14. Фармацевтическая композиция для применения по п. 13, где вирусная инфекция вызвана ДНК- или РНК-вирусом.

15. Фармацевтическая композиция для применения по п. 13, где вирусная инфекция вызвана вирусом, выбранным из группы, состоящей из *Herpesviridae*, *Orthomyxoviridae*, *Paramyxoviridae* и *Coronaviridae*, предпочтительно из группы, состоящей из вируса простого герпеса 1 (HSV-1), вируса простого герпеса 2 (HSV-2), вируса гриппа А, вируса гриппа В, респираторно-синцитиального вируса (RSV), коронавируса 1 тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV-1), коронавируса 2 тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV-2) и коронавируса ближневосточного респираторного синдрома (MERS-CoV).

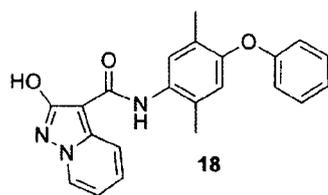


ФИГ. 1А

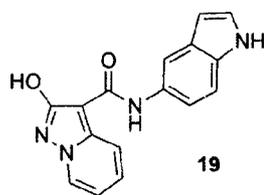
2 Производные пиразола в качестве ингибиторов
человеческой дигидрооротатдегидрогеназы (HDHODH)
для применения в качестве противовирусных средств



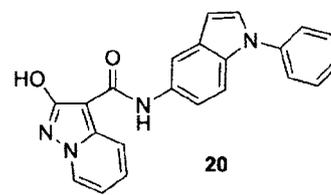
ФИГ. 1В



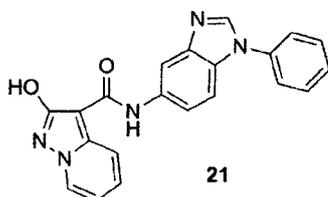
MEDS#488



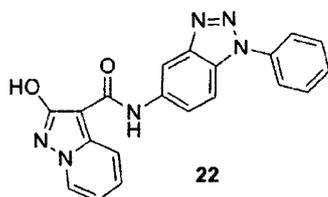
MEDS#552



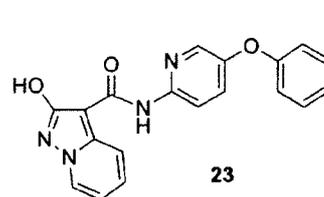
MEDS#551



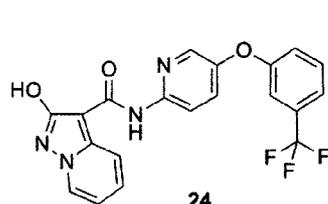
MEDS#550



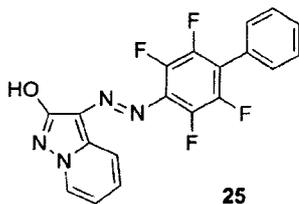
MEDS#549



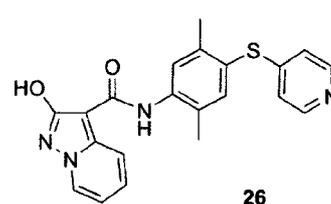
MEDS#503



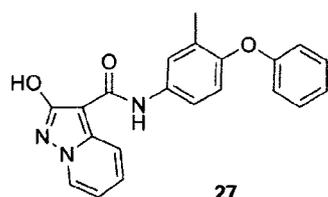
MEDS#504



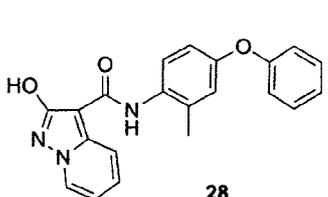
MEDS#663



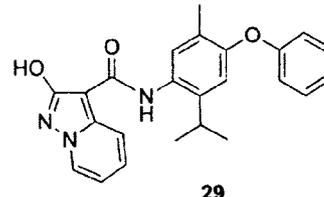
MEDS#612



MEDS#487

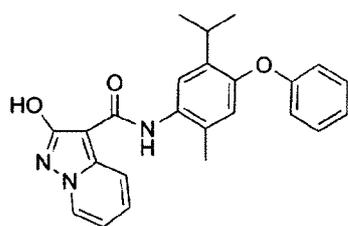


MEDS#553



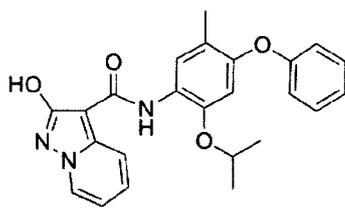
MEDS#548

ФИГ. 2А



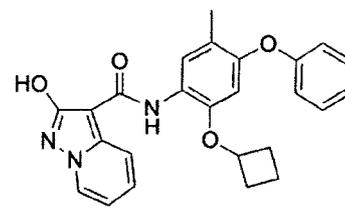
30

MEDS#508



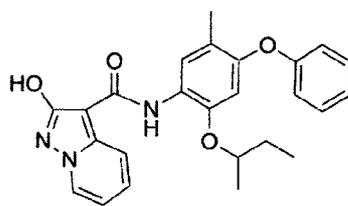
31

MEDS#623



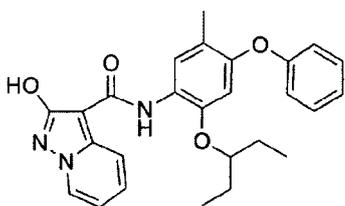
32

MEDS#627



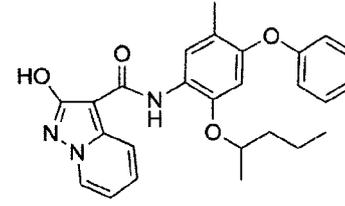
33

MEDS#629



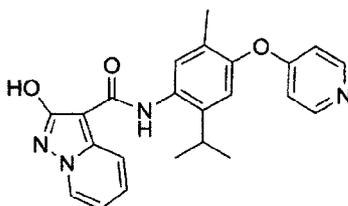
34

MEDS#628



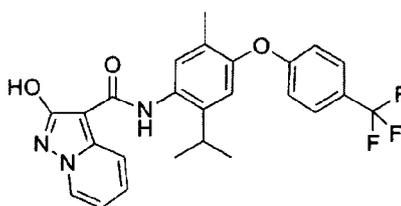
35

MEDS#626



36

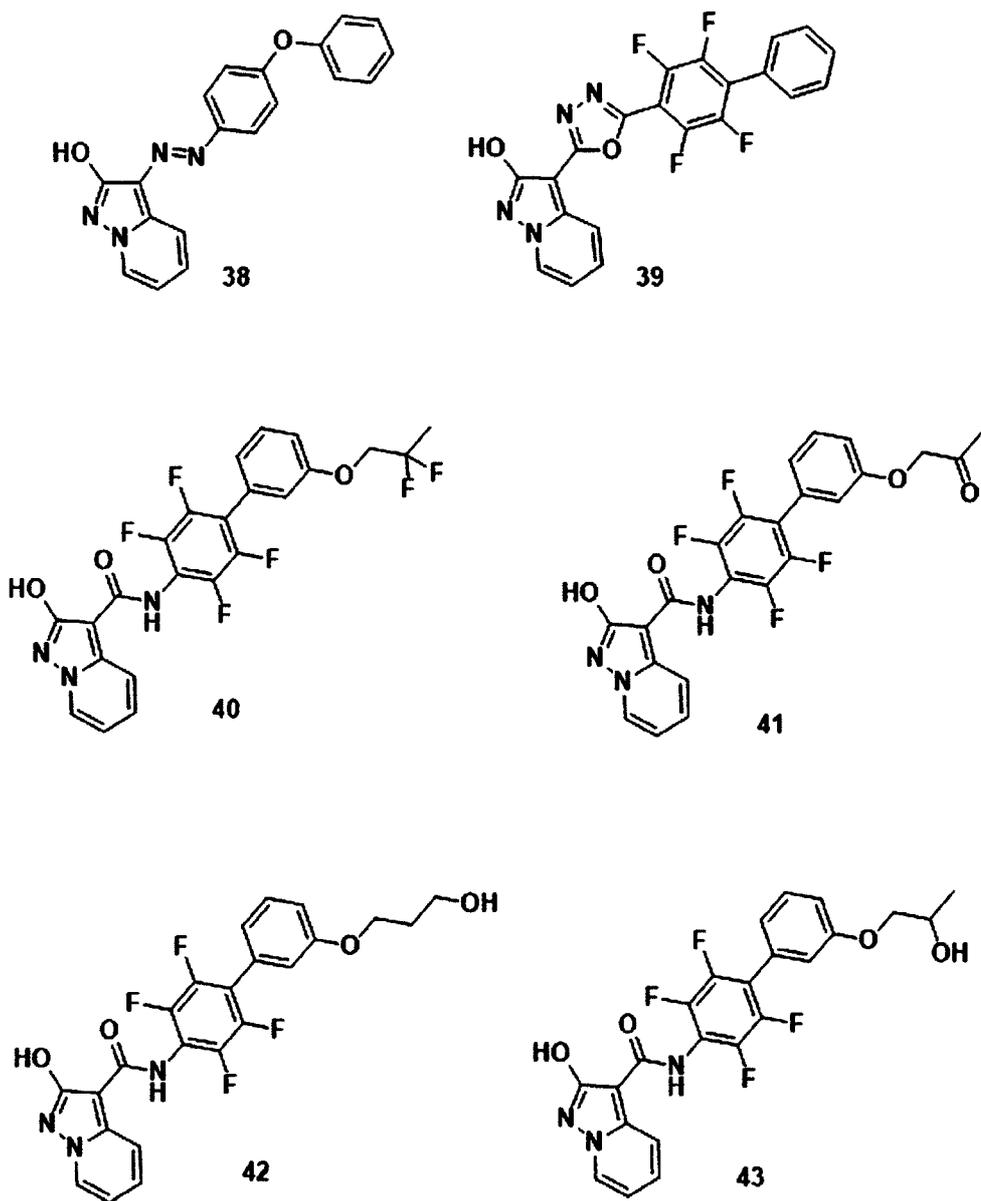
MEDS#605



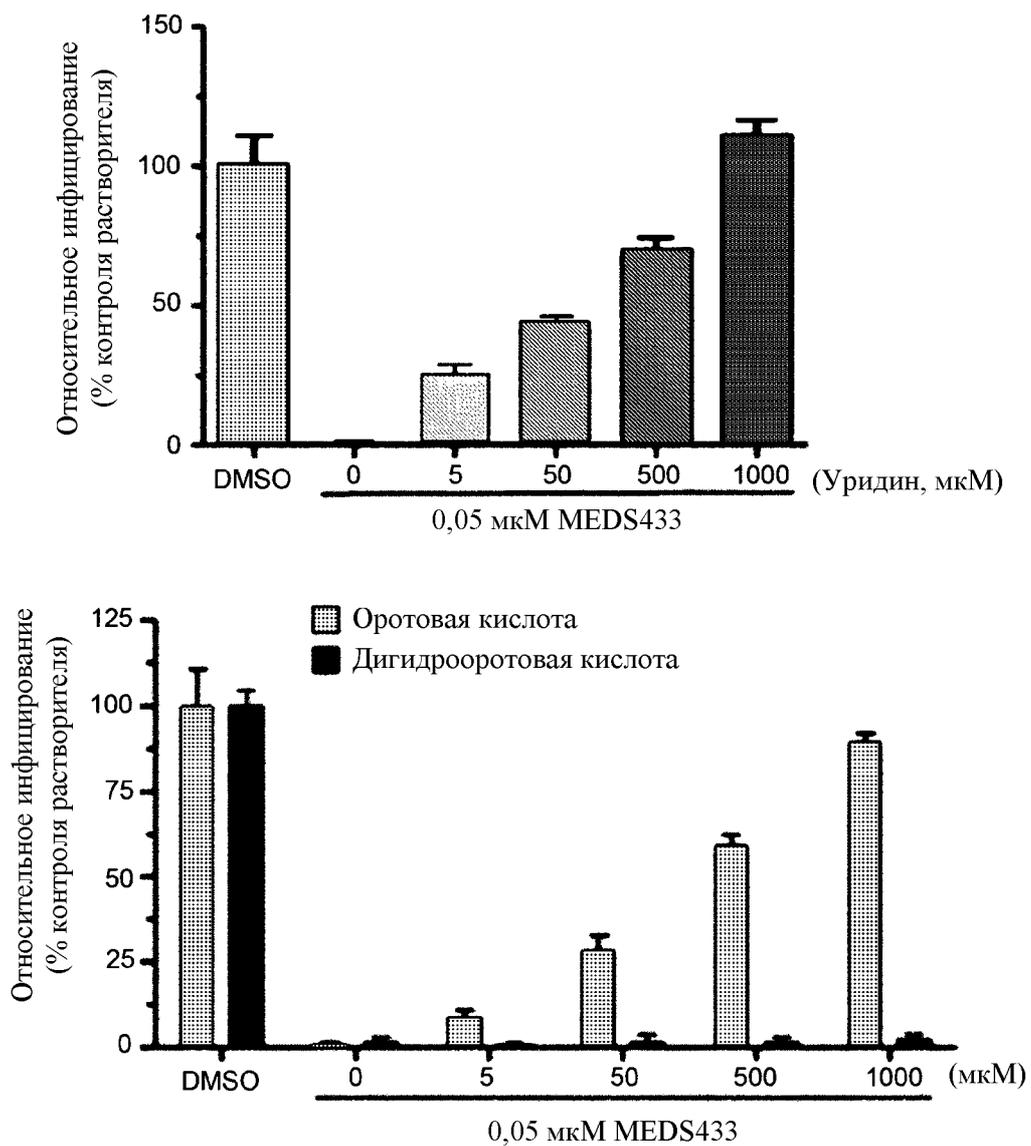
37

MEDS#554

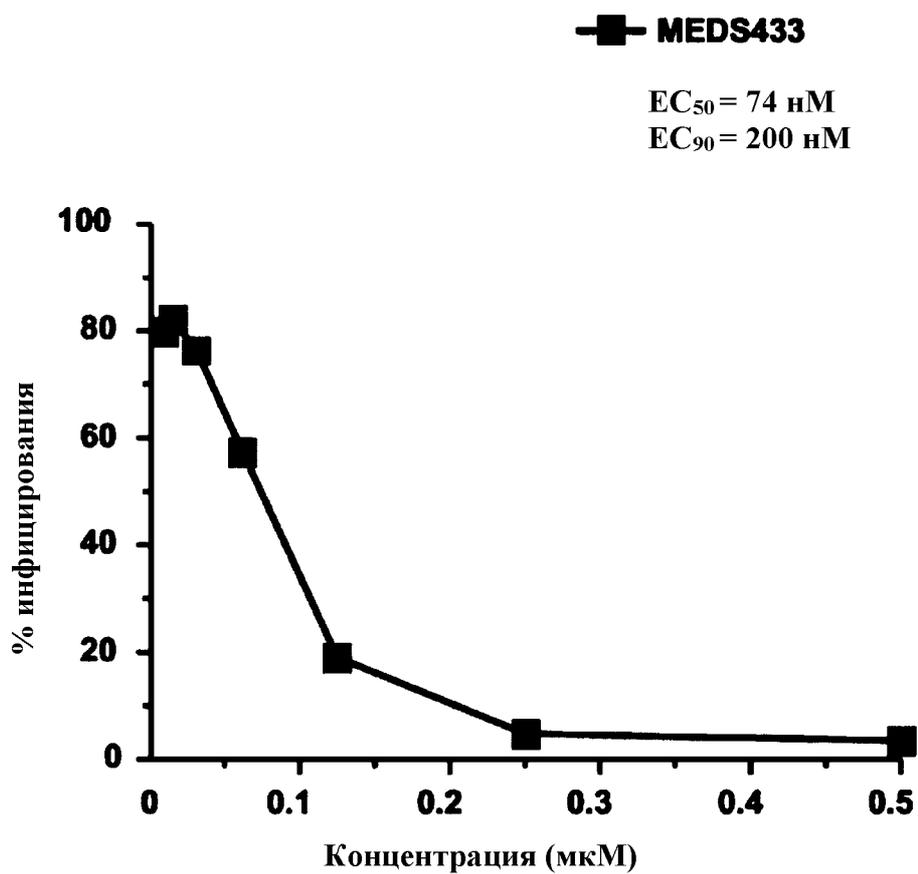
ФИГ. 2В



ФИГ. 2С



ФИГ. 3



ФИГ. 4