

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 201991490 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2019.12.30(22) Дата подачи заявки
2017.12.18

(51) Int. Cl. C07D 333/58 (2006.01)
C07D 231/12 (2006.01)
C07D 231/56 (2006.01)
C07D 333/28 (2006.01)
C07D 333/38 (2006.01)
C07D 233/64 (2006.01)
C07D 241/12 (2006.01)
C07D 495/04 (2006.01)
C07D 277/56 (2006.01)
C07D 213/56 (2006.01)
A61K 31/415 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

(54) АРОМАТИЧЕСКИЕ АМИДЫ КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ В КАЧЕСТВЕ
АНТАГОНИСТОВ РЕЦЕПТОРОВ БРАДИКИНИНА В1

(31) 16206750.8

(32) 2016.12.23

(33) EP

(86) PCT/EP2017/083290

(87) WO 2018/114786 2018.06.28

(71) Заявитель:

БАЙЕР ФАРМА

АКЦИЕНГЕЗЕЛЬШАФТ (DE)

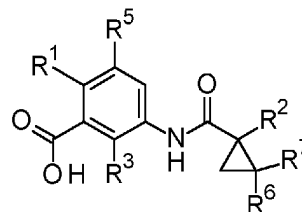
(72) Изобретатель:

Бойрле Штефан (DE), Дейвенпорт
Адам Джеймс, Стимсон Кристофер
(GB), Нагель Йенс, Шмидт Николь,
Ротгери Андреа, Грётикке Ина, Рауш
Александра, Клар Йюрген, Диркс
Томас (DE)

(74) Представитель:

Веселицкая И.А., Веселицкий М.Б.,
Кузенкова Н.В., Каксис Р.А., Белоусов
Ю.В., Куликов А.В., Кузнецова Е.В.,
Соколов Р.А., Кузнецова Т.В. (RU)

(57) Изобретение относится к соединениям - ароматическим амидам карбоновых кислот общей формулы (I), как описано и определено в данной заявке, к фармацевтическим композициям и комбинациям, содержащим указанные соединения, и к применению указанных соединений для изготовления фармацевтической композиции для лечения или профилактики заболеваний в виде единственного средства или в комбинации с другими активными компонентами.



(I)

A1

201991490

201991490

A1

АРОМАТИЧЕСКИЕ АМИДЫ КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ В КАЧЕСТВЕ АНТАГОНИСТОВ РЕЦЕПТОРОВ БРАДИКИНИНА В1

5

Настоящее изобретение относится к ароматическим амидам карбоновых кислот общей формулы (I), как описано и определено в данной заявке, к фармакологическим композициям и комбинациям, содержащим указанные соединения, и к применению указанных соединений для изготовления фармацевтической композиции для лечения или профилактики заболевания или расстройства, и для лечения болей, которые ассоциированы с такими заболеваниями, в частности, расстройств, ассоциированных с рецептором брадикинина В1, которые связаны с воспалением или, по меньшей мере, частично обусловлены нейрогенными событиями, таких как заболевания, связанные с хронической болью или состояния с повторяющимися болями, такие как, но не ограничиваясь ими, остеоартрит, ревматоидный артрит, подагра, воспалительное заболевание кишечника и эндометриоз, и заболеваний, связанных с активацией и/или повышающей регуляцией рецептора брадикинина В1 в пораженной ткани, таких как, но не ограничиваясь ими, астма, фиброз в различных тканях или диабет, в виде единственного средства или в комбинации с другими активными компонентами.

ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к химическим соединениям, которые антагонизируют действие рецептора брадикинина В1 человека (название гена BDKRB1, идент. номер гена 623).

Рецептор брадикинина В1 представляет собой мембраносвязанный рецептор, связанный с G-белком, который соединен с системой вторичных мессенджеров, запуская увеличение внутриклеточных концентраций кальция. Основной сигнальный путь связан с белком Gq и фосфолипазой C (Leeb-Lundberg, L. M. и др. (2005), Pharmacol Rev 57(1): 27-77). Было показано, что активация рецептора брадикинина В1 является проболевым, профиброзным и провоспалительным событием, в то время как антагонисты рецептора брадикинина В1 проявляли четкое противовоспалительное и анальгезирующее

действие в различных моделях животных (Gougat, J. B. и др. (2004), *J Pharmacol Exp Ther* 309(2): 661-669; Dias, J. P. и др. (2007), *Br J Pharmacol* 152(2): 280-287; Schuelert, N. и др. (2015), *Eur J Pain* 19(1): 132-142). Как следствие активности рецептора брадикинина B1, наблюдали повышенную экспрессию генов и более высокие уровни белка провоспалительных цитокинов, таких как, например, ИЛ-6 и ИЛ-8, которые привлекают и активируют воспалительные лейкоциты, увеличение уровней PGE2 (простагландина 2) и, таким образом, активацию связанного с воспалением простагландинового пути, фосфорилирование и повышающую регуляцию рецепторов TRPV1 (рецептор транзитного потенциала по ваниллоиду 1), которые являются важными медиаторами болевой трансдукции и индукции нейрогенного воспаления (высвобождения нейропептидов в воспаленной ткани) (Phagoo, S. B. и др. (1999). *Mol Pharmacol* 56(2): 325-333; Westermann, D. и др. (2009), *Diabetes* 58(6): 1373-1381; Walsh, D. A. и др. (2006), *Curr Drug Targets* 7(8): 1031-1042; Farkas S. и др. (2011), *Drugs of the Future* 36(4): 301-319). Агонисты рецептора брадикинина B1 эндогенно продуцируются активированной калликреин-кининовой системой. Эта система состоит из циркулирующих кининогенов, повсеместно экспрессируемых протеолитических ферментов калликреинов, которые активируются повреждением тканей, и кининов, которые образуются с помощью активированных калликреинов из кининогенов (Review Fincham, C. I. и др. (2009), *Expert Opin Ther Pat* 19(7): 919-941). Эти кинины (например, брадикинин, калидин, des-Arg9-брадикинин, des-Arg10-калидин) являются провоспалительными пептидами, которые опосредуют сосудистые и болевые реакции на повреждение тканей, с функциями сердечно-сосудистого гомеостаза, сокращения или расслабления гладких мышц, воспаления и ноцицепции. Они проявляют большинство своих действий, взаимодействуя с двумя классами рецепторов, связанных с G-белком, называемыми рецепторами брадикинина 1 и 2. Классификация кининовых рецепторов была первоначально выполнена с помощью фармакологических исследований, впервые проведенных в конце 1970-х годов. В течение 1990-х годов существование рецепторов брадикинина B1 и B2 было дополнительно подтверждено исследованиями клонирования и делеции генов (Menke, J. G. и др. (1994), *J Biol Chem* 269(34): 21583-21586). Последние 30 лет исследований кининовой системы показали, что как рецептор брадикинина B1, так и рецептор B2 вовлечены в случаи боли и воспаления

(Leeb-Lundberg, L. M. и др. (2005), *Pharmacol Rev* 57(1): 27-77; Marceau, F. (2005), *Trends Pharmacol Sci* 26(3): 116-118; Marceau, F. (2004), *Nat Rev Drug Discov* 3(10): 845-852; Chen, J. J. и др. (2007), *Expert Opin Ther Targets* 11(1): 21-35).

5 Было продемонстрировано, что рецептор B2 широко экспрессируется конститутивным образом в большинстве тканей млекопитающих. В отличие от этого, рецептор брадикинина B1 при нормальных условиях в значительной степени конститутивно не экспрессируется, но повышающе регулируется при различных воспалительных состояниях, таких как астма, артрит и остеоартрит, сепсис и диабет 1 типа, а также при некоторых невропатологических заболеваниях, таких как эпилепсия, удар и рассеянный склероз. Повышающая регуляция рецептора брадикинина B1 может быть индуцирована, например, посредством IL-1бета (Phagoos, S. B. и др. (1999), *Mol Pharmacol* 56(2): 325-333) и посредством активации рецептора брадикинина B2 (активации NF-kB, приводящей к экспрессии IL1b в фибробластах) (Leeb-Lundberg, L. M. и др. 15 (2005), *Pharmacol Rev* 57(1): 27-77).

После повышающей регуляции, рецептор брадикинина B1 экспрессируется на нейронах, макрофагах, нейтрофилах, фибробластах, клетках гладких мышц и эндотелии сосудов (Fincham, C. I. и др. (2009), *Expert Opin Ther Pat* 19(7): 919- 20 941). Последние результаты исследований свидетельствуют о том, что рецептор брадикинина B1, экспрессируемый в периферической и центральной нервной системе, вовлечен в процессинг воспалительной боли (Schuelert, N. и др. (2015). *Eur J Pain* 19(1): 132-142).

В отличие от рецептора брадикинина B2 и многих других GPCR (рецепторы, связанные с G-белком), рецептор брадикинина B1 не демонстрирует индуцированную агонистом интернализацию или соответствующую десенсибилизацию (Prado, G. N. и др. (2002), *J Cell Physiol* 193(3): 275-286; Eisenbarth, H. и др. (2004), *Pain* 110(1-2): 197-204). Активация рецептора брадикинина B1 запускает автоиндукцию рецептора. Это может привести к 30 увеличению воспалительных или индуцирующих боль процессов.

Вследствие этого предполагается, что рецептор брадикинина B1 играет ключевую роль также и при некоторых хронических заболеваниях, включая, но не ограничиваясь ими, диабет, фиброз, воспаление, нейровоспаление, нейродегенерацию, воспалительную боль и невропатическую боль (Campos, M.

М. и др. (2006), *Trends Pharmacol Sci* 27(12): 646-651; Wang, P. H. и др. (2009), *Int Immunopharmacol* 9(6): 653-657; Passos, G. F. и др. (2013), *Am J Pathol* 182(5): 1740-1749; Gobeil, F. и др. (2014), *Peptides* 52: 82-89; Huart, A. (2015), *Front Pharmacol* 6: 8). Вклад активации рецептора брадикинина В1 в воспалительные и болевые процессы подтверждается демонстрацией того, что мыши с нокаутированным рецептором брадикинина В1 проявляют значительно сниженную ответную реакцию на ноцицептивные и провоспалительные стимулы (Ferreira, J. и др. (2001), *Neuropharmacology* 41(8): 1006-1012; Ferreira, J. и др. (2005), *J Neurosci* 25(9): 2405-2412). Терапевтическое воздействие блокады рецептора брадикинина В1 при заболеваниях, связанных с воспалением, подтверждается также фармакологическими свойствами антагонистов рецептора брадикинина В1, продемонстрированными на многих моделях воспалительной и невропатической боли (Gougat, J. B. и др. (2004), *J Pharmacol Exp Ther* 309(2): 661-669; Fox, A. и др. (2005), *Br J Pharmacol* 144(7): 889-899).

Тот факт, что экспрессия рецептора брадикинина В1 индуцируется в условиях заболевания, явно повышает вероятность того, что терапевтическое применение антагонистов рецептора брадикинина В1 должно быть лишено нежелательных побочных действий. Это свойство подтверждает пригодность антагонистов рецептора брадикинина В1 для лечения доброкачественных заболеваний, таких как эндометриоз, в связи с ожидаемым положительным соотношением риска и пользы. Популяции пациентов с ноцицептивной болью и невропатической болью велики и обусловлены отдельными тенденциями заболеваний, которые требуют облегчения боли. Хроническая боль от умеренной до тяжелой интенсивности встречается у 19% взрослых европейцев, серьезно влияя на качество их социальной и трудовой жизни (Breivik и др., *Eur J Pain*. 2006 May;10(4):287-333). К сожалению, современные методы лечения боли являются лишь частично эффективными, и многие из них вызывают побочные действия, которые влияют на образ жизни, являются изнурительными и/или опасными. Например, нестероидные противовоспалительные лекарственные препараты (НПВП), такие как аспирин, ибупрофен и индометацин, являются умеренно эффективными против воспалительной боли, но они также токсичны для почек, и высокие дозы склонны вызывать желудочно-кишечное раздражение, язвообразование, кровотечение, провоцировать спутанность сознания и увеличивать риск возникновения сердечно-сосудистых проблем. В особенности,

препарат виокс был выведен с рынка в 2004 вследствие того, что он повышал риск инфаркта миокарда и удара. Пациенты, получающие опиоиды, часто испытывают спутанность сознания и запоры, а длительное применение опиоидов ассоциировано с толерантностью и зависимостью. Местные анестетики, такие как лидокаин и мексилетин, одновременно подавляют боль и вызывают потерю нормальной чувствительности. Кроме того, при системном применении, местные анестетики ассоциированы с нежелательными действиями на сердечно-сосудистую систему. Таким образом, в настоящее время существует нереализованная потребность в лечении хронической боли в целом.

В особенности в области гинекологической терапии, эндометриоз представляет собой заболевание, ассоциированное с хронической тазовой болью, серьезно влияющей на качество жизни пациентов. Во всем мире приблизительно 11% женщин в возрасте 15–49 лет страдают от эндометриоза и еще 6% женщин страдают от симптомов, суггестивных для эндометриоза. Основными симптомами эндометриоза являются хронические или частые тазовые боли, диспареуния, дисхезия, дизурия и субфертильность или бесплодие. Эти симптомы сильно ухудшают качество жизни пациентов. Диагностика заболевания включает полный анамнез, физикальное обследование и лапароскопию. Поскольку окончательное подтверждение эндометриоза может быть выполнено только инвазивно, а симптомы часто являются неспецифичными, среднее время от первых симптомов до постановки диагноза эндометриоза составляет приблизительно 7-10 лет. Таким образом, эндометриоз сложно диагностируется и число женщин с данным заболеванием может быть намного выше, чем предполагалось. Недавно опубликованное исследование EndoCost продемонстрировало, что стоимость потери производительности - €6,298 на одну женщину вдвое превышает объем средств, выделенных на здравоохранение - €3,113 на одну женщину, что обусловлено главным образом необходимостью хирургического вмешательства и мониторинговых визитов (Gao, X. и др. (2006), Fertil Steril 86(6): 1561-1572; Simoens S, и др. Hum Reprod (2012), 27(5):1292-9; De Graaff A, и др. (2013), Hum Reprod; 28(10): 2677-85).

Эндометриоз характеризуется ростом ткани эндометрия за пределами полости матки с формированием доброкачественных опухолей (очаговых поражений) в пораженной части тела. В зависимости от места поражения и раздражения наблюдаются выраженные болевые симптомы. Повышающая

регуляция различных маркеров воспаления, наблюдаемых в пораженной ткани и в брюшинной ткани, подчеркивает воспалительный характер заболевания (Stratton, P. и др. (2011), Hum Reprod Update 17(3): 327-346; Gao, X. и др. (2006), Fertil Steril 86(6): 1561-1572; Laux-Biehlmann и др. (2015), Trends Pharmacol Sci 36(5): 270-276).

Рецептор брадикинина B1 был идентифицирован при эндометриозном поражении с помощью иммуно-гистологически-химического (ИНС) окрашивания (Yoshino и др. Journal of Reproductive Immunology 112 (2015) 121–140; www.proteinatlas.org), и анализ экспрессии мРНК рецептора брадикинина B1 в пораженной ткани демонстрирует положительную корреляцию с выраженностью боли согласно информации от пациентов с эндометриозом. Данные, описывающие роль рецепторов брадикинина B1 во влиянии на результаты лечения, полученные в модели эндометриоза у мышей (Jingwei, C. и др. (2015), J Tradit Chin Med 35(2): 184-191), дополнительно подтверждают концепцию лечения эндометриоза с помощью антагонистов рецептора брадикинина B1.

Пациентов с подозрением на эндометриоз вначале лечат нестероидными противовоспалительными лекарственными препаратами (НПВП) или комбинированными пероральными контрацептивами (КПК), которые используются не по утвержденным показаниям. Эта методика задерживает диагностику эндометриоза. Лапароскопия является золотым стандартом для диагностики эндометриоза, которую выполняют, когда первоначальные варианты лечения не дают результатов. Во время лапароскопии, эндометриотические поражения удаляют. Однако эта методика сопровождается высокой частотой рецидивов. Приблизительно у 70% пролеченных пациентов наблюдаются стойкие симптомы, которые не вылечиваются. В настоящее время не доступны лекарственные препараты для длительного применения для пациентов с отсутствием клинического ответа на КПК/П (Комбинированные Пероральные Контрацептивы/Прогестин) при лечении эндометриоза, у которых КПК и прогестины не давали результатов. Лечение агонистами гонадотропин-высвобождающего гормона (GnRH), которые применяются в качестве терапии второй линии (без доказательства превосходства над первой линией), разрешено только в виде краткосрочного курса (6 месяцев). После применения агонистов GnRH, системные уровни эстрадиола снижаются вплоть до 90%, что приводит к химической кастрации с менопаузальными побочными действиями, такими как

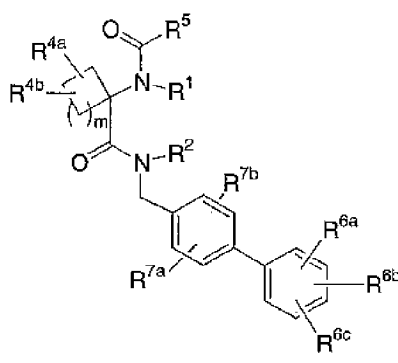
потеря костной массы и приливы. Таким образом, срочно необходимы новые и рассчитанные на длительное применение варианты лечения с ослабленными побочными действиями и высокой эффективностью для пациентов с эндометриозом, у которых отсутствует клинический ответ на КПК/Р.

- 5 Исходя из этого уровня техники, антагонисты рецептора брадикинина В1 имеют ценность для лечения расстройств, которые связаны с воспалением или по меньшей мере частично обусловлены нейрогенными событиями, таких как заболевания, связанные с хронической болью, или состояния повторяющейся боли, такие как, но не ограничиваясь ими, остеоартрит (Kaufman, G. N. и др. 10 (2011), *Arthritis Res Ther* 13(3): R76), ревматоидный артрит (Cassim, B. и др. (2009), *Rheumatology* 48(5): 490-496), подагра (Silva, C. R. и др. (2016), *Ann Rheum Dis* 75(1): 260-268), ожоговые поражения и солнечный ожог (Eisenbarth, H. и др. (2004), *Pain* 110(1-2): 197-204), воспалительное заболевание кишечника, эндометриоз (Yoshino и др. *Journal of Reproductive Immunology* 112 (2015) 121– 15 140; Laux-Biehlmann и др. (2015), *Trends Pharmacol Sci* 36(5): 270-276; Jingwei, C. и др. (2015), *J Tradit Chin Med* 35(2): 184-191), преэклампсия (Moyes, A. J. и др. (2014), *Hypertens Pregnancy* 33(2): 177-190), диабетическая невропатия (Dias, J. P. и др. (2007), *Br J Pharmacol* 152(2): 280-287), включая невропатию, связанную с диабетом типа 1 и диабетом типа 2, панкреатит (Westermann, D. и др. (2009), 20 *Diabetes* 58(6): 1373-1381), воспаление почек (Bascands, J. и др. (2009), *Biochem Biophys Res Commun* 386(2): 407-412), панкреатит и заболевания, связанные с активацией и/или повышающей регуляцией рецептора брадикинина В1 в пораженной ткани, такие как, но не ограничиваясь ими, астма и кашель (Bertram, C. M. и др. (2009), *J Leukoc Biol* 85(3): 544-552), атеросклероз, диабет (Dias, J. P. 25 и др. (2012), *J Cardiovasc Pharmacol* 60(1): 61-69), ожирение, включая метаболический синдром (Dias, J. P. и др. (2012), *Diabetes Obes Metab* 14(3): 244-253), заболевания связанные с атрофией мышц, включая кахексию (Parreiras, E. S. L. T. и др. (2014), *Clin Sci* 127(3): 185-194), включая, кроме прочего, кахексию при злокачественном новообразовании, невропатическая боль (Luiz, A. P. и др. 30 (2015), *Neuroscience* 300: 189-200), зуд или зуд (Hosogi, M. и др. (2006), *Pain* 126(1-3): 16-23), злокачественное новообразование (da Costa, P. L. и др. (2014), *Cancer Lett* 345(1): 27-38), нейродегенеративные заболевания, такие как боковой амиотрофический склероз (ALS) или заболевание Альцгеймера (Lacoste, и др. (2013) *J Neuroinflammation* 10: 57), фиброз тканей сердца (Westermann, D. и др.

(2009), Diabetes 58(6): 1373-1381), фиброз тканей почек (Huart, A. и др. (2015), Front Pharmacol 6: 8) и фиброз тканей легких, синдром сверхактивного мочевого пузыря и цистит (Forner, S. и др. (2012), Br J Pharmacol 167(8): 1737-1752 и Belichard, P. и др. (1999), Br J Pharmacol 128(1):213-219), нарушенное или
 5 болезненное заживление ран (Schremmer-Danninger, E. и др. (2004), Biol Chem 385(11): 1069-1076) и сепсис (Murugesan, P и др. (2016), J Infect Dis 213(4): 532-540).

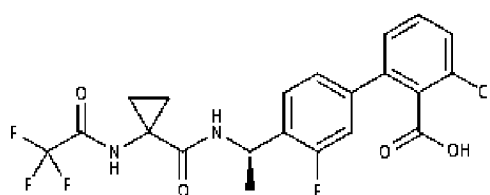
Несколько новых антагонистов рецептора брадикинина B1 известно из уровня техники (Expert Opinion on Therapeutic Patents (2012), 22:12, 1443-1452).
 10 Описаны различные подходы к поиску новых антагонистов рецептора брадикинина B1, в частности, пептидных структур и низкомолекулярных соединений. В особенности, в течение последнего десятилетия были исследованы арилсульфонамиды и так называемые циклопропилкарбоксамида в качестве двух основных типов низкомолекулярных соединений.

15 В WO2003/065789 (Merck) раскрыты антагонисты или обратные агонисты рецептора брадикинина B1 следующей общей формулы



которые являются полезными для лечения или предотвращения симптомов, таких как боль и воспаление, ассоциированных с путями брадикинина B1.

20 Компания Merck разрабатывала антагонист рецептора брадикинина B1 МК-0686 (структура показана ниже)

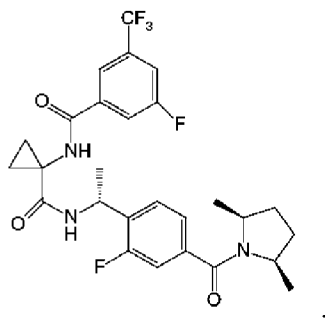


МК-0686

для потенциального лечения боли и воспаления. Было начато проведение II стадий нескольких исследований у пациентов с остеоартритом и с постгерпетической невралгией. Компания Merck считает, что соединение обладает субоптимальным фармакокинетическим профилем вследствие

5

метаболической лабильности. Компания Jerini AG, сейчас Shire Group, исследовала активные антагонисты рецептора брадикинина B1, например, соединение (см. WO2009/036996)



которое, как сообщалось, обладает в дополнение к своей активности и приемлемому профилю проникающей способности, подходящей растворимостью в воде и фармакокинетическим профилем у крысы, в то время как его метаболитическая стабильность в случае человека была все еще неудовлетворительной (Schaut M, Locardi E, Zischinsky G, и др., Bioorg Med Chem Lett 2010;20:1225-8). Компания Jerini выполняла замену

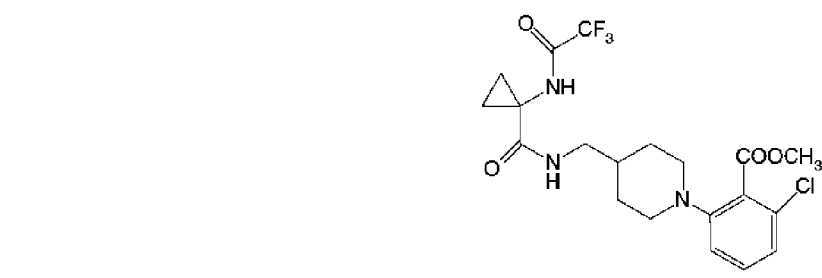
10

15

циклопропилкарбоксамидного фрагмента на семикарбазидный фрагмент или на пятичленное диаминогетероциклическое кольцо или даже на фрагменты гидроксимочевины без каких-либо пояснений.

Исходя из арилсульфонамидных соединений в качестве антагонистов рецептора брадикинина B1, компания Boehringer Ingelheim сообщила о

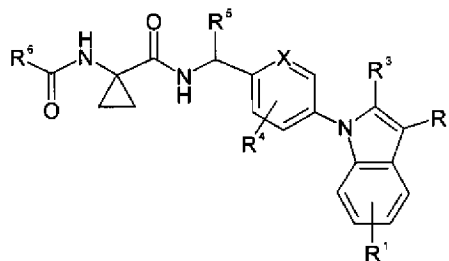
20



или родственные ему соединения, которые проявили самую высокую аффинность связывания, измеренную на клетках СНО человека,

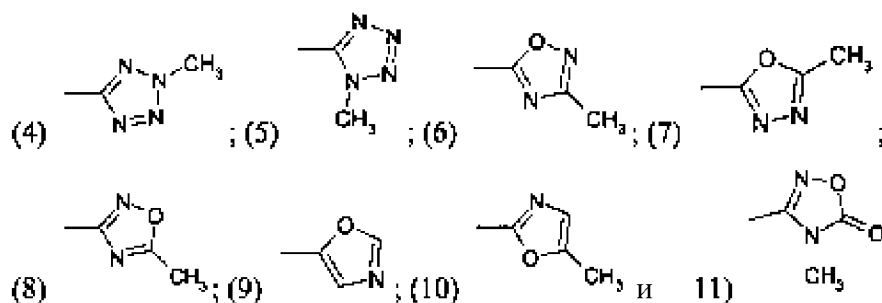
экспрессирующих B1R (Expert Opinion on Therapeutic Patents (2012), 22:12, 1443-1452).

В WO2012/059776 компания Gedeon Richter сообщала о циклопропилкарбоксамидах следующей формулы



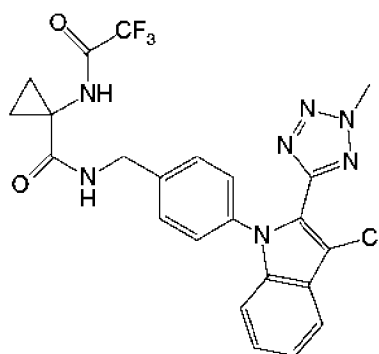
5

где R^3 выбирают из (1) $-\text{COOR}$; (2) $-\text{CN}$; (3) $-\text{CONR}^a\text{R}^b$;



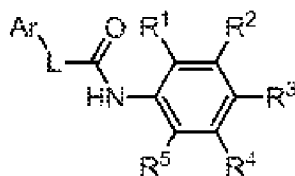
10

Большинство соединений имеют значение K_i ниже 20 нМ для рекомбинантных рецепторов брадикинина человека (экспрессированных в CHO клетках). Раскрыты некоторые индолильные соединения, примером которых является следующее соединение:



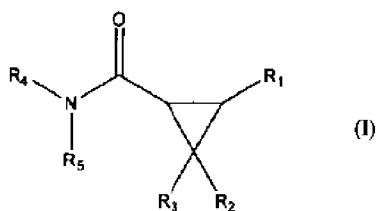
15

В WO2012/112567 (Джорджтаунский университет) раскрыты низкомолекулярные ингибиторы белка, подобного АТФ/ГТФ связывающему белку 2 (AGBL2), формулы



где Ar означает замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил; L отсутствует или означает $-(CHR^6)-$, где R^6 означает замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный алкенил, замещенный или незамещенный алкинил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил, или замещенный или незамещенный гетероарил; и R^1 , R^2 , R^3 , R^4 и R^5 каждый независимо выбирают из водорода, галогена, гидроксила, циано, нитро, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного гетероалкила, замещенного или незамещенного амина, замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного гетероарила, замещенного или незамещенного алкоксила, замещенного или незамещенного арилоксила, замещенного или незамещенного карбонила, или замещенного или незамещенного карбоксила. Описанные соединения можно применять в способах лечения или предотвращения злокачественного новообразования и неврологических расстройств, ароматические амиды с группами карбоновой кислоты и циклопропильным фрагментом специально не раскрыты.

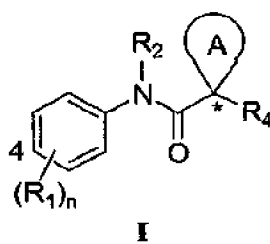
В WO2012/103583 (Bionomics) раскрыты 1,2-циклопропилкарбоксаимидные соединения формулы (I)



где R^4 выбирают из необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного гетероциклила или необязательно замещенного арила, и R^5 выбирают из водорода или необязательно замещенного алкила. Такие соединения являются полезными для положительной модуляции альфа-7 никотинового ацетилхолинового рецептора ($\alpha 7nAChR$). Публикация WO2012103583 также относится к применению таких соединений для лечения

или предотвращения широкого спектра заболеваний, при которых является благоприятной положительная модуляция $\alpha 7nAChR$, включая нейродегенеративные и невропсихиатрические заболевания и воспалительные заболевания. 1,1-Циклопропилкарбоксамидные соединения не раскрываются.

5 В WO2007/087066 (Vertex) раскрыты новые соединения и их фармацевтически приемлемые композиции, которые являются полезными в качестве модуляторов транспортеров АТФ-связывающей кассеты ("ABC") или их фрагментов, включая регулятор трансмембранной проводимости при муковисцидозе ("CFTR"), и которые имеют структуру (I) с бензамидным ядром

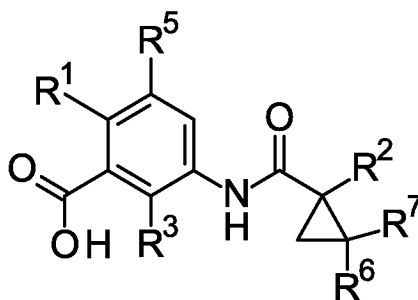


10 где кольцо А означает необязательно замещенный циклоалифатический или необязательно замещенный гетероциклоалифатический фрагмент, и где атомы кольца А, расположенные рядом с C*, представляют собой атомы углерода. R₄ означает необязательно замещенный арил или необязательно замещенный гетероарил. R¹ независимо означает необязательно замещенный C₁-C₆ алифатический фрагмент, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный C₃-C₁₀ членный циклоалифатический фрагмент или необязательно замещенный 4 - 10 членный гетероциклоалифатический фрагмент, карбокси, амидо, амина, галоген или гидрокси, при условии, что по меньшей мере один R¹ означает необязательно замещенный арил или необязательно замещенный гетероарил, и указанный R¹ присоединен к 3-му или 4-му положению фенильного кольца. Соединения настоящего изобретения не раскрываются.

25 Таким образом, в описанном выше известном уровне техники не раскрыты соединения общей формулы (I) настоящего изобретения, как определено в данной заявке, или их изомеры, энантиомеры, диастереомеры, рацематы, гидраты, сольваты или соли, или смеси таковых, как описано и определено в данной заявке, и которые в дальнейшем называются "соединениями настоящего изобретения", или их фармакологическая активность.

Краткое изложение сущности изобретения

Настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (I):



(I),

5 в которой

R¹ представляет собой

- фенил,

10 • 5- или 6-членный гетероарил, где указанный 5-членный гетероарил содержит 1, 2 или 3 гетероатома или содержащих гетероатом групп, независимо выбранных из группы, состоящей из S, N, NH и O, и где указанный 6-членный гетероарил содержит 1 или 2 атома азота, или

- бициклический 8-10-членный гетероарил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома или содержащих гетероатом групп, независимо выбранных из NH, N, O, S, SO и SO₂,

15 где указанный R¹ необязательно замещен по одному или нескольким атомам углерода 1 - 3 заместителями R^{1a}, которые являются одинаковыми или различными, где R^{1a} представляет собой C₁-C₅-алкил, C₃-C₇-циклоалкил, -(C₁-C₃-алкил)-(C₃-C₇-циклоалкил), -OC₁-C₅-алкил, -OC₃-C₇-циклоалкил, NHR⁴, N(R⁴)₂, NH(C₃-C₇-циклоалкил), галоген, CN, NHSO₂R⁴, SO₂R⁴, 5-7-членный лактам, или
20 4-7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1 или 2 гетероатома или содержащих гетероатом групп, выбранных из NH, -NR⁴, N, O, S, SO и SO₂, и

где, независимо, если R¹ представляет собой 5-членный гетероарил или бициклический 8-10-членный гетероарил, каждый кольцевой атом азота, если присутствует, указанного R¹ необязательно замещен заместителем R^{1b}, где R^{1b}
25 представляет собой C₁-C₅-алкил, -(C₁-C₃-алкил)-(C₃-C₇-циклоалкил), C₃-C₇-циклоалкил, SO₂R⁴, или 4-7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1 или 2 гетероатома или содержащих гетероатом групп, выбранных из NH, -NR⁴, N, O, S, SO и SO₂, и

если R^{1a} представляет собой C_1 - C_5 -алкил, C_3 - C_7 -циклоалкил, $-(C_1-C_3\text{-алкил})$ - $(C_3-C_7\text{-циклоалкил})$, $-OC_1-C_5\text{-алкил}$ или $-OC_3-C_7\text{-циклоалкил}$ и/или если R^{1b} представляет собой C_1 - C_5 -алкил, $-(C_1-C_3\text{-алкил})$ - $(C_3-C_7\text{-циклоалкил})$ или C_3 - C_7 -циклоалкил,

5 указанные C_1 - C_5 -алкил, C_3 - C_7 -циклоалкил, $-(C_1-C_3\text{-алкил})$ - $(C_3-C_7\text{-циклоалкил})$, $-OC_1-C_5\text{-алкил}$ или $-OC_3-C_7\text{-циклоалкил}$ независимо обязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из метила, этила, OH, OR^4 и F, и

10 если R^{1a} и/или R^{1b} представляют собой 4-7-членный гетероциклоалкил, каждый атом углерода указанного 4-7-членного гетероциклоалкила обязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из OH, OR^4 и F;

R^2 представляет собой

- $-(CH_2)_p$ - $(C_5-C_7\text{-циклоалкил})$,
- 15 • $-(CH_2)_p$ -фенил,
- 5- или 6-членный гетероарил, где указанный 5-членный гетероарил содержит 1, 2 или 3 гетероатома или содержащих гетероатом групп, независимо выбранных из группы, состоящей из S, N, NH и O, и где указанный 6-членный гетероарил содержит 1 или 2 атома N, или
- 20 • бициклический 8-10-членный гетероарил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома или содержащих гетероатом групп, независимо выбранных из NH, N, O, S, SO и SO_2 ,

25 где указанный R^2 обязательно замещен по одному или нескольким атомам углерода 1 - 3 заместителями R^{2a} , которые являются одинаковыми или различными, где R^{2a} представляет собой C_1 - C_5 -алкил, C_3 - C_7 -циклоалкил, $-(C_1-C_3\text{-алкил})$ - $(C_3-C_7\text{-циклоалкил})$, $-OC_1-C_5\text{-алкил}$, $-OC_3-C_7\text{-циклоалкил}$, галоген, OH или CN, и

30 где, независимо, если R^2 представляет собой 5-членный гетероарил или бициклический 8-10-членный гетероарил, каждый кольцевой атом азота, если присутствует, указанного R^2 обязательно замещен заместителем R^{2b} , где R^{2b} представляет собой C_1 - C_5 -алкил, C_3 - C_7 -циклоалкил или $-(C_1-C_3\text{-алкил})$ - $(C_3-C_7\text{-циклоалкил})$, и

если R^{2a} представляет собой C_1 - C_5 -алкил, C_3 - C_7 -циклоалкил, $-(C_1-C_3\text{-алкил})-(C_3-C_7\text{-циклоалкил})$, $-OC_1-C_5\text{-алкил}$ или $-OC_3-C_7\text{-циклоалкил}$ и/или если R^{2b} представляет собой C_1 - C_5 -алкил, C_3 - C_7 -циклоалкил или $-(C_1-C_3\text{-алкил})-(C_3-C_7\text{-циклоалкил})$,

5 указанные C_1 - C_5 -алкил, C_3 - C_7 -циклоалкил, $-(C_1-C_3\text{-алкил})-(C_3-C_7\text{-циклоалкил})$, $-OC_1-C_5\text{-алкил}$ и $-OC_3-C_7\text{-циклоалкил}$ независимо необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из OH, OR^4 и 1 - 5 атомов фтора;

 p 0 или 1;

10 R^3 представляет собой H или F;

R^4 представляет собой C_1 - C_5 -алкил, необязательно замещенный 1 - 5 атомами фтора;

R^5 представляет собой H, галоген, CN, C_1 - C_5 -алкил или $-OC_1-C_5\text{-алкил}$, где указанные C_1 - C_5 -алкил и $-OC_1-C_5\text{-алкил}$ необязательно замещены 1 - 5 атомами фтора; и

R^6 и R^7 представляют собой H или C_1 - C_3 -алкил, где указанный C_1 - C_3 -алкил, необязательно замещен 1 - 5 атомами фтора;

 или их изомеры, энантиомеры, диастереомеры, рацематы, гидраты, сольваты или соли, или смеси таковых.

20 Кроме того, настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям и комбинациям, содержащим указанные соединения, к применению указанных соединений для изготовления лекарственного средства для лечения или профилактики заболеваний или расстройств и для лечения болей, которые ассоциированы с такими заболеваниями, а также для лечения

25 воспаления, которое ассоциировано с такими заболеваниями; более того, настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям и комбинациям, содержащим указанные соединения, к применению указанных соединений для лечения или профилактики заболеваний или расстройств, и для лечения болей, которые ассоциированы с такими заболеваниями, а также для

30 лечения воспаления, которое ассоциировано с такими заболеваниями.

 Было обнаружено, и это составляет основу настоящего изобретения, что указанные соединения настоящего изобретения обладают неожиданными и выгодными свойствами.

В частности, неожиданно было обнаружено, что указанные соединения настоящего изобретения эффективно ингибируют рецептор брадикинина B1. Таким образом, изобретение, в частности, относится к указанным соединениям для применения для лечения или профилактики следующих заболеваний или расстройств:

боль и воспаление, в частности, любая(-ое) из

- висцеральной боли, например, связанной с панкреатитом, интерстициальным циститом, синдромом болезненного мочевого пузыря, почечной коликой или простатитом, хронической тазовой боли или боли, связанной с инфильтрирующим эндометриозом;

- невропатической боли, такой как постгерпетическая невралгия, острая опоясывающая боль, боль, связанная с повреждением нерва, "-динии", включая вульводинию, фантомные боли в ампутированных конечностях, боль, связанная с авульсией корешков, боль, связанная с радикулопатией, болезненная травматическая мононевропатия, болезненная компрессионная невропатия, боль, связанная с туннельным синдром запястья, локтевая невропатия, боль, связанная с синдромом предплюсневой канала, болезненная диабетическая нейропатия, болезненная полиневропатия, невралгия тройничного нерва или боль, связанная с семейной амилоидной полиневропатией;

- центральных болевых синдромов, потенциально вызванных практически любым повреждением на любом уровне нервной системы, включая, но не ограничиваясь ими, боль, связанную с ударом, рассеянным склерозом и повреждением спинного мозга; и

- послеоперационных болевых синдромов (включая постмастэктомический болевой синдром, постторакалотомический болевой синдром, боль культи), боли в костях и суставах (остеоартрит), боли в позвоночнике (включая острую и хроническую боль в нижней части спины, боль в шее, боль, связанную со спинальным стенозом), боли в плече, боли от повторяющихся движений, зубной боли, боли, связанной с воспалением горла, боли, связанной с онкологическим заболеванием, боли при ожогах, включая боль при солнечных ожогах, миофасциальной боли (боль, связанная с повреждением мышц, фибромиалгией), послеоперационной и периоперационной боли (включая, но не ограничиваясь ими, общую хирургию, ортопедическую и гинекологическую хирургию); и

• острой и хронической боли, хронической тазовой боли, боли, ассоциированной с эндометриозом, боли, ассоциированной с дисменореей (первичной и вторичной), боли, ассоциированной с маточными фиброидами, боли, ассоциированной с вульводинией, а также боли, ассоциированной со стенокардией, или воспалительной боли различного происхождения (включая, но не ограничиваясь ими, боль, ассоциированную с остеоартритом, ревматоидным артритом, ревматическими заболеваниями, тендосиновитом, подагрой, анкилозирующим спондилитом и бурситом);

и заболевания, выбранные из или связанные с любым из:

• гинекологических нарушений и/или заболеваний или проявлений и/или симптомов, которые негативно влияют на здоровье женщин, включая эндометриоз, маточные фиброиды, преэклампсию, гормональную недостаточность, спазмы матки или тяжелое менструальное кровотечение;

• проблем системы дыхания или экскреции, включая любые случаи воспалительной гиперреактивности дыхательных путей, воспалительные события, ассоциированные с заболеванием дыхательных путей, такие как хроническое обструктивное заболевание легких, астму, включая аллергическую астму (атопическую или неатопическую), а также бронхоспазм, индуцированный физической нагрузкой, профессиональную бронхиальную астму, обострение астмы вирусной или бактериальной этиологии, другие неаллергические типы астмы и синдром астматического бронхита новорожденных, хроническое обструктивное заболевание легких, включая эмфизему, респираторный дистресс-синдром взрослых, бронхит, пневмонию, кашель, повреждение легких, фиброз легких, аллергический ринит (сезонный и круглогодичный), вазомоторный ринит, ангионевротический отек (включая наследственный ангионевротический отек и лекарственный ангионевротический отек, включая в том числе вызванный ангиотензин-конвертирующим ферментом (АСЕ) или АСЕ/ингибиторами нейтральной эндопептидазы, такими как омпатрилат), пневмокониоз, включая алюминоз, антракоз, асбестоз, халикоз, птилоз, сидероз, силикоз, табакоз и биссиноз, заболевание кишечника, включая болезнь Крона и язвенный колит, синдром раздраженного кишечника, панкреатит, нефрит, цистит (интерстициальный цистит), синдром болезненного мочевого пузыря, фиброз почек, почечную недостаточность, гиперактивный мочевой пузырь и сверхактивный мочевой пузырь;

- дерматологических проблем, включая прурит, зуд, воспалительные расстройства кожи, включая псориаз, экзему и атопический дерматит;

- поражения суставов или костей, включая ревматоидный артрит, подагру, остеопороз, остеоартрит и анкилозирующий спондилит;

5 • поражения центральной и периферической нервной системы, включая нейродегенеративные заболевания, включая болезнь Паркинсона и Альцгеймера, боковой амиотрофический склероз (ALS), эпилепсию, деменцию, головную боль, включая кластерную головную боль, мигрень, включая профилактическое применение и применение в остром периоде, удар, закрытую травму головы и

10 рассеянный склероз;

- инфицирования, включая ВИЧ-инфицирование и туберкулез;

- травмы, ассоциированной с отеком, включая отек головного мозга, ожоги, солнечные ожоги и растяжения или переломы;

15 • отравления, включая алюминоз, антракоз, асбестоз, халикоз, птилоз, сидероз, силикоз, табакоз и биссиноз с увеитом;

 • группы диабета или проблем с метаболизмом, как, например, диабет типа 1, диабет типа 2, диабетическая васкулопатия, диабетическая невропатия, диабетическая ретинопатия, посткапиллярная резистентность или симптомы

20 диабета, ассоциированные с инсультом (например, гипергликемия, диурез, протеинурия и повышенная экскреция нитритов и калликрейна с мочой), диабетический макулярный отек, метаболический синдром, резистентность к

 инсулину, ожирение, метаболизм жиров или мышечный метаболизм;

 • кахексии, ассоциированной с или индуцированной любым из следующих заболеваний: злокачественное новообразование, СПИД, глютенная болезнь, хроническое обструктивное заболевание легких, рассеянный склероз,

25 ревматоидный артрит, застойная сердечная недостаточность, туберкулез, семейная амилоидная полиневропатия, отравление ртутью (акродиния) и гормональная недостаточность;

 • проблем сердечно-сосудистой системы, включая застойную сердечную

30 недостаточность, атеросклероз, застойную сердечную недостаточность, инфаркт миокарда и фиброз сердца; и

- других состояний, включая первичный перитонит, вторичный перитонит, септический шок, сепсис, атрофию мышц, спазмы желудочно-кишечного тракта,

доброкачественную гиперплазию предстательной железы и заболевания печени, такие как неалкогольная и алкогольная жировая дистрофия печени, неалкогольный и алкогольный стеатогепатит, фиброз печени или цирроз печени.

Кроме того, соединения настоящего изобретения уменьшают высвобождение цитокинов, связанных с воспалением, подобных IL-6 и IL-8. Таким образом, настоящее изобретение также относится к способу уменьшения воспаления, связанного с продуцированием цитокинов, который включает стадию введения эффективного количества соединения настоящего изобретения пациенту, нуждающемуся в этом. Изобретение также относится к соединениям согласно изобретению, как определено в данной заявке, для применения для лечения заболевания, ассоциированного с увеличенным высвобождением цитокинов, связанных с воспалением, предпочтительно ассоциированного с увеличенным высвобождением IL-6 и/или IL-8.

УСЛОВНЫЕ ОБОЗНАЧЕНИЯ К ФИГУРАМ

Фигура 1: Действие Соединения примера 3 на экспрессию PCNA в очагах поражения в крысиной модели эндометриоза на 4 день

Фигура 2: Действие Соединения примера 3 на фактор некроза опухолей (TNF) альфа в очагах поражения в крысиной модели эндометриоза на 4 день

Фигура 3: Действие Соединения примера 3 на интерлейкин 1 (IL-1) бета в очагах поражения в крысиной модели эндометриоза на 4 день

Фигура 4: Действие Соединения примера 3 на интерлейкин 6 (IL-6) в очагах поражения в крысиной модели эндометриоза на 4 день

Фигура 5: Действие Соединения примера 3 на интерлейкин 1 (IL-1) альфа в очагах поражения в крысиной модели эндометриоза на 15 день

Фигура 6: Действие Соединения примера 3 на интерлейкин 1 (IL-1) бета в очагах поражения в крысиной модели эндометриоза на 15 день

Фигура 7: Действие Соединения примера 3 на сигнал пероксидазы, отражающий инфлюкс нейтрофилов в мышинной модели перитонита

Фигура 8: Действие Соединения примера 3 на стимуляцию теплом в STZ модели (нагревательная плита)

Фигура 9: Эффективность Соединения примера 3 в отношении сверхактивного мочевого пузыря, измеренная в виде числа мочеиспусканий за час

Фигура 10: AUC во время фазы плато мочеиспусканий, от 4 до 10 часов после перевода в метаболические клетки

Фигура 11: Нормированный вес мочевого пузыря

Фигура 12: Интервал между сокращениями

5 **Фигура 13:** Максимальное давление сокращения мочевого пузыря

10 **Фигура 14:** Влияние лечения соединением Примера 3 на тяжесть артрита в крысиной модели AIA. Индекс активности заболевания (А) и толщину сустава (В) оценивали в день инъекции CFA (день 0) и в дальнейшем ежедневно (А) или три раза в неделю (В) после появления первых симптомов (> день 8). Лечение соединением Примера 3 (60, 15 или 3 мг/кг QD) начинали с момента индукции артрита. Здоровую контрольную группу (контроль) и AIA группу (AIA) лечили только несущей средой. Данные представлены в виде среднего значения $\pm$ SD для $n = 8$ крыс на группу. Дисперсионный анализ с тестом Даннета, * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.005$; **** $p < 0.001$ в сравнении с группой AIA.

15 **Фигура 15:** Действие лечения соединением Примера 3 на гипералгезию в крысиной модели AIA. Силу захвата определяли в день инъекции CFA (день 0) и 3 раза в неделю после появления первых симптомов (> день 8). Лечение соединением Примера 3 (60, 15 или 3 мг/кг QD) начинали с момента индукции артрита. Здоровую контрольную группу (контроль) и AIA группу (AIA) лечили только несущей средой. Данные представлены в виде среднего значения $\pm$ SD для $n = 8$ крыс на группу. Дисперсионный анализ с тестом Даннета, * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.005$; **** $p < 0.001$ в сравнении с группой AIA.

20 **Фигура 16:** Схематическое описание операции и вариантов лечения для CCI модели.

25 ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Термин "замещенный" означает, что один или несколько атомов водорода на обозначенном атоме или группе заменены на заместители, выбранные из указанной группы, при условии, что нормальная валентность обозначенного атома при существующих обстоятельствах не превышает. Допустимы комбинации заместителей и/или переменных.

30 Термин "необязательно замещенный" означает, что число заместителей может быть равно нулю или отличаться от нуля. Если не указано иное, необязательно замещенные группы могут быть замещены таким числом необязательных заместителей, которое может быть размещено путем замены

атома(-ов) водорода на заместитель(-и), не являющийся(-еся) водородом, на любом доступном атоме углерода или азота или серы. Обычно, возможное число необязательных заместителей, если они присутствуют, равно 1, 2, 3, 4 или 5, в частности, 1, 2 или 3.

5 В контексте настоящей заявки, термин "один или несколько", например, в определении заместителей соединений общей формулы (I) настоящего изобретения, означает "один или множество, вплоть до максимально возможного числа", например, если термин относится к атомам углерода C₇-циклоалкила, он
10 "1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7". В частности, "один или несколько" означает "1, 2, 3, 4 или 5, в частности, 1, 2, 3 или 4, более предпочтительно 1, 2 или 3, еще более предпочтительно 1 или 2".

В случаях, когда группы в соединениях в соответствии с изобретением являются замещенными, указанные группы могут быть монозамещенными или
15 полизамещенными заместителем(-ями), если не указано иное. В рамках настоящего изобретения, значения всех групп, которые встречаются многократно, являются независимыми друг от друга. Группы в соединениях в соответствии с изобретением могут быть замещены одним, двумя или тремя
одинаковыми или различными заместителями, в частности, одним заместителем.

Термин "содержащий", при применении в описании, включает, но не
20 ограничивается, "состоящий из".

Термины, упомянутые в настоящем тексте, предпочтительно имеют следующие значения:

Термин "атом галогена", "галоген", "галоген-" или "Hal-" следует понимать
25 в значении атома фтора, хлора, брома или йода, предпочтительно атома фтора или хлора.

Термин "C₁-C₅-алкил" означает линейную или разветвленную, насыщенную, одновалентную углеводородную группу, содержащую 1, 2, 3, 4
или 5 атомов углерода, например, метильную, этильную, пропильную, изопропильную, бутильную, *втор*-бутильную, изобутильную, *трет*-бутильную,
30 пентильную, изопентильную, 2-метилбутильную, 1-метилбутильную, 1-этилпропильную, 1,2-диметилпропильную, *нео*-пентильную или 1,1-диметилпропильную группу, или ее изомер.

Термин "C₁-C₃-алкил" означает линейную или разветвленную, насыщенную, одновалентную углеводородную группу, содержащую 1, 2 или 3

атома углерода ("C₁-C₃-алкил"), например, метильную, этильную, *n*-пропильную или изопропильную группу.

Термин "-OC₁-C₅-алкил" означает линейную или разветвленную, насыщенную, одновалентную группу, которая присоединена через атом
 5 кислорода, и для которой термин "C₁-C₅-алкил" является таким, как определено выше, например, метокси, этокси, *n*-пропокси, изопропокси, *n*-бутокси, *втор*-бутокси, изобутокси, *трет*-бутокси, пентилокси или изопентилокси группу, или ее изомер. Дефис в начале группы указывает место присоединения указанной OC₁-C₅-алкильной группы к остальной части молекулы.

10 "C₃-C₇-циклоалкил" следует понимать в значении насыщенного, одновалентного, моноциклического или бициклического углеводородного кольца, которое содержит 3, 4, 5, 6 или 7 атомов углерода. Указанная C₃-C₇-циклоалкильная группа представляет собой например, моноциклическое углеводородное кольцо, например, циклопропильную, циклобутильную,
 15 циклопентильную, циклогексильную или циклогептильную группу, или бициклическое углеводородное кольцо, например, бицикло[2.2.1]гептанильную или бицикло[3.2.0]гептанильную группу. В частности, указанное кольцо содержит 3, 4 или 5 атомов углерода ("C₃-C₅-циклоалкил") или 5, 6 или 7 атомов углерода ("C₅-C₇-циклоалкил").

20 Термин "бициклический циклоалкил" включает согласно определению спироциклоалкил, мостиковые и конденсированные бициклоалкильные группы.

Термин "спироциклоалкил" означает насыщенную, одновалентную, бициклическую углеводородную группу, в которой два кольца имеют один общий кольцевой атом углерода, и где указанная бициклическая углеводородная
 25 группа содержит 5, 6, или 7 атомов углерода, причем указанная спироциклоалкильная группа может быть присоединена к остальной части молекулы через любой из атомов углерода за исключением спиро-атома углерода. Указанная спироциклоалкильная группа означает, например, спиро[2.2]пентил, спиро[2.3]гексил или спиро[2.4]гептил.

30 Термин "конденсированный бициклоалкил" означает бициклическое, насыщенное углеводородное кольцо, содержащее суммарно 6 или 7 кольцевых атомов, в котором два кольца имеют два общих расположенных рядом кольцевых атома.

Указанная конденсированная циклоалкильная группа означает, например, бицикло[3.1.0]гексанильную или бицикло[3.2.0]гептанильную группу.

Термин "мостиковый бициклоалкил" означает бициклическое, насыщенное углеводородное кольцо, содержащее суммарно 6 или 7 кольцевых атомов, в котором два кольца имеют два общих кольцевых атома, которые не расположены рядом.

Указанная мостиковая циклоалкильная группа означает, например, бицикло[2.1.1]гексанильную или бицикло[2.2.1]гептанильную группу.

Термин "-(C₁-C₃-алкил)-(C₃-C₇-циклоалкил)" следует понимать в значении C₃-C₇-циклоалкильной группы, как определено выше, которая присоединена через любой атом углерода указанной C₃-C₇-циклоалкильной группы к любому атому C₁-C₃-алкильной группы, как определено выше. Дефис в начале группы указывает место присоединения указанной (C₁-C₃-алкил)-(C₃-C₇-циклоалкильной) группы к остальной части молекулы. Указанные (C₁-C₃-алкил)-(C₃-C₇-циклоалкильные) группы означают, например, циклопропилметил, циклобутилметил, циклопентилметил, циклогексилметил, 2-циклопропилэтил, 1-циклопропилэтил, 2-циклобутилэтил, 1-циклобутилэтил, 2-циклопентилэтил, 1-циклопентилэтил, 2-циклобутилпропил или 1-циклобутилпропил.

Термин "-OC₃-C₇-циклоалкил" означает насыщенную, одновалентную, моноциклическую группу, которая содержит 3, 4, 5, 6 или 7 атомов углерода, где термин "C₃-C₇-циклоалкил" определен выше, например, циклопропилокси, циклобутилокси, циклопентилокси, циклогексилокси или циклогептилокси группу.

Термин "гетероциклоалкил" следует понимать в значении насыщенного, одновалентного, моноциклического или бициклического углеводородного кольца с указанным числом кольцевых атомов, в котором один или два кольцевых атома углеводородного кольца заменены на один или два гетероатома или содержащие гетероатом группы, независимо выбранные из NH, -NR⁴, N, O, S, SO и SO₂, где R⁴ представляет собой C₁-C₅-алкил, необязательно замещенный 1 - 5 атомами фтора.

4-7-членный гетероциклоалкил в контексте изобретения означает моноциклический или бициклический, насыщенный гетероцикл, содержащий суммарно 4, 5, 6 или 7 кольцевых атомов, который содержит один или два одинаковых или различных кольцевых гетероатома или содержащих гетероатом

групп из ряда NH , $-\text{NR}^4$, N , O , S , SO и SO_2 , где R^4 представляет собой $\text{C}_1\text{-C}_5$ -алкил, необязательно замещенный 1 - 5 атомами фтора. Указанный 4-7-членный гетероциклоалкил может быть присоединен к остальной части молекулы через кольцевой атом углерода или азота.

5 Указанный гетероциклоалкил может быть присоединен к остальной части молекулы через атом углерода или азота, если указанный атом азота присутствует.

10 Примерами моноциклических гетероциклоалкильных групп являются азетидинил, оксетанил, тиетанил, пирролидинил, пиразолидинил, имидазолидинил, тетрагидрофуранил, тиоланил, 1,1-диоксидотиоланил, 1,2-оксазолидинил, 1,3-оксазолидинил, 1,3-тиазолидинил, пиперидинил, пиперазинил, тетрагидропиранил, тетрагидротиопиранил, 1,3-диоксанил, 1,4-диоксанил, 1,2-оксазинанил, морфолинил, тиоморфолинил, 1,1-диоксидотиоморфолинил, азепанил, 1,4-дiazепанил и 1,4-оксазепанил.

15 В частности, но не ограничиваясь перечисленным, указанный гетероциклоалкил может представлять собой, например, 4-членное кольцо, такое как азетидинил, оксетанил или тиетанил, или 5-членное кольцо, такое как тетрагидрофуранил, диоксолинил, тиоланил, пирролидинил, имидазолидинил, пиразолидинил, 1,1-диоксидотиоланил, 1,2-оксазолидинил, 1,3-оксазолидинил или 1,3-тиазолидинил, или 6-членное кольцо, такое как тетрагидропиранил, тетрагидротиопиранил, пиперидинил, морфолинил, дитианил, тиоморфолинил, пиперазинил, 1,3-диоксанил, 1,4-диоксанил или 1,2-оксазинанил, или 7-членное кольцо, такое как азепанил, 1,4-дiazепанил или 1,4-оксазепанил.

25 Термин "бициклический гетероциклоалкил" включает согласно определению гетероспироциклоалкил, конденсированные и мостиковые гетеробициклоалкильные группы.

30 Термин "гетероспироциклоалкил" означает бициклический, насыщенный гетероцикл, содержащий суммарно 6 или 7 кольцевых атомов, в котором два кольца имеют один общий кольцевой атом углерода, где "гетероспироциклоалкил" содержит один или два одинаковых или различных кольцевых гетероатома или содержащих гетероатом групп из ряда: NH , $-\text{NR}^4$, N , O , S , SO и SO_2 , где R^4 представляет собой $\text{C}_1\text{-C}_5$ -алкил, необязательно замещенный 1 - 5 атомами фтора; причем указанная гетероспироциклоалкильная группа может быть присоединена к остальной части молекулы через любой из

атомов углерода, за исключением спиро-атома углерода, или, если присутствует, атом азота.

Указанная гетероспироциклоалкильная группа означает, например, азаспиро[2.3]гексил, азаспиро[2.4]гептанил, азаспиро[3.3]гептил, оксазаспиро[3.3]гептил, тиазаспиро[3.3]гептил, оксаспиро[3.3]гептил, диазаспиро[3.3]гептил или тиазаспиро[3.3]гептил, или один из дальнейших гомологических скелетов, таких как спиро[2.3]-, спиро[2.4]-, спиро[3.3]-.

Термин "конденсированный гетероциклоалкил" означает бициклический, насыщенный гетероцикл, содержащий суммарно 6 или 7 кольцевых атомов, в котором два кольца имеют два общих расположенных рядом кольцевых атомов, причем "конденсированный гетероциклоалкил" содержит один или два одинаковых или различных кольцевых гетероатома или содержащих гетероатом групп из ряда: NH, -NR⁴, N, O, S, SO и SO₂, где R⁴ представляет собой C₁-C₅-алкил, необязательно замещенный 1 - 5 атомами фтора; причем указанная конденсированная гетероциклоалкильная группа может быть присоединена к остальной части молекулы через любой из атомов углерода или, если присутствует, атом азота.

Указанная конденсированная гетероциклоалкильная группа означает, например, 3-азабицикло[3.1.0]гексанил или 3-азабицикло[3.2.0]гептанил.

Термин "мостиковый гетероциклоалкил" означает бициклический, насыщенный гетероцикл, содержащий суммарно 6 или 7 кольцевых атомов, в котором два кольца имеют два общих кольцевых атома, которые не расположены рядом, причем "мостиковый гетероциклоалкил" содержит один или два одинаковых или различных кольцевых гетероатома или содержащих гетероатом групп из ряда: NH, -NR⁴, N, O, S, SO и SO₂, где R⁴ представляет собой C₁-C₅-алкил, необязательно замещенный 1 - 5 атомами фтора; причем указанная мостиковая гетероциклоалкильная группа может быть присоединена к остальной части молекулы через любой из атомов углерода, за исключением атомов углерода, расположенных в голове моста, или, если присутствует, атом азота.

Указанная мостиковая гетероциклоалкильная группа означает, например, азабицикло[2.2.1]гептил, оксазабицикло[2.2.1]гептил, тиазабицикло[2.2.1]гептил или диазабицикло[2.2.1]гептил.

Термин "5-7-членный лактам" означает циклические амиды аминокарбоновых кислот, которые имеют структуру 1-азациклоалкан-2-она, или аналоги, которые имеют ненасыщенность или гетероатомы, заменяющие один или несколько атомов углерода кольца, и в которых размер кольца соответствует 5, 6 или 7 атомам кольцевой системы. В частности указанный "5-7-членный лактам" означает γ -лактam (гамма-лактam), δ -лактam (дельта-лактam) и ϵ -лактam (эпсилон-лактam).

Термин "гетероарил" понимают в значении одновалентной, моноциклической или бициклической углеводородной кольцевой системы, которая имеет по меньшей мере одно ароматическое кольцо, и где по меньшей мере один кольцевой атом одновалентной, моноциклической или бициклической углеводородной кольцевой системы может быть заменен на по меньшей мере один гетероатом или содержащую гетероатом группу, такую как NH, N, O, S, SO и SO₂. Число атомов кольцевой системы указывается отдельно, как, например, в случае 5- или 6-членного гетероарила.

"5- или 6-членный гетероарил" понимают в значении одновалентного, моноциклического гетероарила, содержащего 5 или 6 кольцевых атомов, где один, два или три кольцевых атома одновалентной 5-членной углеводородной кольцевой системы заменены на один, два или три гетероатома или содержащих гетероатом групп, независимо выбранных из S, N, NH и O; и где один или два кольцевых атома одновалентной 6-членной углеводородной кольцевой системы заменены на один или два атома азота.

Указанный 5-членный гетероарил может быть присоединен через атом углерода или азота, если указанный азот атом присутствует.

Указанная 5- или 6-членная гетероарильная группа может представлять собой 5-членную гетероарильную группу, такую как, например, тиенил, фуранил, пирролил, оксазолил, тиазолил, имидазолил, пиразолил, изоксазолил, изотиазолил, оксадиазолил, триазолил или тиадиазолил; или 6-членную гетероарильную группу, такую как, например, пиридинил, пиридазинил, пиримидинил или пиразинил.

В общем и если не указано иное, термин "гетероарил" включает все его возможные изомерные формы, например, таутомеры и позиционные изомеры относительно места присоединения к остальной части молекулы. Таким образом, в качестве нескольких иллюстративных неограничивающих примеров, термин

пиридирил включает пиридин-2-ил, пиридин-3-ил и пиридин-4-ил; или термин пиримидинил включает пиримидин-2-ил, пиримидин-4-ил и пиримидин-5-ил; или термин пиразолил включает *1H*-пиразолил; или термин имидазолил включает *1H*-имидазолил и *4H*-имидазолил; термин тиофенил включает 2-тиофенил и 3-тиофенил; или термин тиазолил включает 1,3-тиазол-5-ил, 1,3-тиазол-4-ил и 1,3-тиазол-2-ил.

"Бициклический 8-10-членный гетероарил" понимают в значении бициклического, одновалентного, конденсированного гетероарила, содержащего 8, 9 или 10 кольцевых атомов и по меньшей мере одно ароматическое кольцо, где один, два или три кольцевых атома одновалентной, 8-10-членной бициклической углеводородной кольцевой системы заменены на один, два или три гетероатома или содержащих гетероатом групп, независимо выбранных из NH, N, O, S, SO и SO₂.

Указанный бициклический 8-10-членный гетероарил может быть присоединен через атом углерода или азота, если указанный азот атом присутствует.

Термин "бициклический 8-10-членный гетероарил" включает согласно определению конденсированные и мостиковые гетеробициклоалкильные группы.

В частности, бициклический гетероарил выбирают из, например, бензофуранила, бензотиенила, бензотиазолила, тиенопиридинила, тиенопиримидинила, бензоксазолила, бензизоксазолила, бензимидазолила, бензотриазолила, бензотиадиазолила, индазолила, индолила, изоиндолила и т.д. или, например, хинолинила, хиназолинила, изохинолинила и т.д.; индолизинила или циннолинила, фталазинила, хиназолинила, хиноксалинила и т.д.

Термин "C₁-C₃", употребляемый по всему данному тексту, следует понимать в значении группы, содержащей конечное число атомов углерода от 1 до 3, т.е. 1, 2 или 3 атома углерода, например, в контексте определения "C₁-C₃-алкила", его следует понимать в значении алкильной группы, содержащей конечное число атомов углерода от 1 до 3, т.е. 1, 2 или 3 атома углерода. Следует также понимать, что указанный термин "C₁-C₃" должен интерпретироваться как любой поддиапазон, содержащийся в нем, например, C₁-C₂ или C₂-C₃.

Термин "C₁-C₅", употребляемый по всему данному тексту, следует понимать в значении группы, содержащей конечное число атомов углерода от 1

до 5, т.е. 1, 2, 3, 4 или 5 атомов углерода, например, в контексте определения "C₁-C₅-алкила", его следует понимать в значении алкильной группы, содержащей конечное число атомов углерода от 1 до 5, т.е. 1, 2, 3, 4 или 5 атомов углерода. Следует также понимать, что указанный термин "C₁-C₅"
 5 должен интерпретироваться как любой поддиапазон, содержащийся в нем, например, C₁-C₅, C₂-C₅, C₃-C₄, C₂-C₃, C₂-C₄ или C₁-C₄.

Термин "C₁-C₃" используемый в контексте определения "-OC₁-C₃-алкил", следует понимать в значении алкильной группы, содержащей конечное число атомов углерода от 1 до 3, т.е. 1, 2 или 3 атома углерода.

10 Подобным образом, упомянутое выше применяется в отношении "C₁-C₄-алкила", "C₁-C₃-алкила", "C₁-C₃-алкокси", "C₁-C₂-алкила" или "C₁-C₂-алкокси".

Кроме того, в контексте настоящей заявки, термин "C₃-C₇", употребляемый по всему данному тексту, следует понимать в значении группы, содержащей конечное число атомов углерода от 3 до 7, т.е. 3, 4, 5, 6 или 7 атомов углерода,
 15 например, в контексте определения "C₃-C₇-циклоалкила", его следует понимать в значении циклоалкильной группы, содержащей конечное число атомов углерода от 3 до 7, т.е. 3, 4, 5, 6 или 7 атомов углерода. Следует также понимать, что указанный термин "C₃-C₇" должен интерпретироваться как любой поддиапазон, содержащийся в нем, например, C₃-C₆, C₄-C₅, C₃-C₅, C₃-C₄, C₄-C₆ или C₅-C₇; в
 20 частности, C₃-C₆.

Более того, в контексте настоящей заявки, термин "C₃-C₅", употребляемый в настоящем тексте, например, в контексте определения "C₃-C₅-циклоалкила", означает циклоалкильную группу, содержащую конечное число атомов углерода от 3 до 5, т.е. 3, 4 или 5 атомов углерода.

25 Когда приведен диапазон значений, указанный диапазон охватывает каждое значение и поддиапазон в пределах указанного диапазона.

Например:

"C₁-C₆" охватывает C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₁-C₆, C₁-C₅, C₁-C₄, C₁-C₃, C₁-C₂, C₂-C₆, C₂-C₅, C₂-C₄, C₂-C₃, C₃-C₆, C₃-C₅, C₃-C₄, C₄-C₆, C₄-C₅ и C₅-C₆;

30 "C₂-C₆" охватывает C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₂-C₆, C₂-C₅, C₂-C₄, C₂-C₃, C₃-C₆, C₃-C₅, C₃-C₄, C₄-C₆, C₄-C₅ и C₅-C₆;

"C₃-C₁₀" охватывает C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₃-C₁₀, C₃-C₉, C₃-C₈, C₃-C₇, C₃-C₆, C₃-C₅, C₃-C₄, C₄-C₁₀, C₄-C₉, C₄-C₈, C₄-C₇, C₄-C₆, C₄-C₅, C₅-C₁₀, C₅-C₉,

C₅-C₈, C₅-C₇, C₅-C₆, C₆-C₁₀, C₆-C₉, C₆-C₈, C₆-C₇, C₇-C₁₀, C₇-C₉, C₇-C₈, C₈-C₁₀, C₈-C₉ и C₉-C₁₀;

"C₃-C₈" охватывает C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₃-C₈, C₃-C₇, C₃-C₆, C₃-C₅, C₃-C₄, C₄-C₈, C₄-C₇, C₄-C₆, C₄-C₅, C₅-C₈, C₅-C₇, C₅-C₆, C₆-C₈, C₆-C₇ и C₇-C₈;

5 "C₃-C₆" охватывает C₃, C₄, C₅, C₆, C₃-C₆, C₃-C₅, C₃-C₄, C₄-C₆, C₄-C₅, и C₅-C₆;

"C₄-C₈" охватывает C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₄-C₈, C₄-C₇, C₄-C₆, C₄-C₅, C₅-C₈, C₅-C₇, C₅-C₆, C₆-C₈, C₆-C₇ и C₇-C₈;

"C₄-C₇" охватывает C₄, C₅, C₆, C₇, C₄-C₇, C₄-C₆, C₄-C₅, C₅-C₇, C₅-C₆ и C₆-C₇;

"C₄-C₆" охватывает C₄, C₅, C₆, C₄-C₆, C₄-C₅ и C₅-C₆;

10 "C₅-C₁₀" охватывает C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₅-C₁₀, C₅-C₉, C₅-C₈, C₅-C₇, C₅-C₆, C₆-C₁₀, C₆-C₉, C₆-C₈, C₆-C₇, C₇-C₁₀, C₇-C₉, C₇-C₈, C₈-C₁₀, C₈-C₉ и C₉-C₁₀;

"C₆-C₁₀" охватывает C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₆-C₁₀, C₆-C₉, C₆-C₈, C₆-C₇, C₇-C₁₀, C₇-C₉, C₇-C₈, C₈-C₁₀, C₈-C₉ и C₉-C₁₀.

В контексте настоящей заявки, термин "уходящая группа" означает атом или группу атомов, которая вытесняется в химической реакции в виде стабильных частиц, унося с собой связывающие электроны. В частности, такую уходящую группу выбирают из группы, содержащий: галогенид, в частности, фторид, хлорид, бромид или йодид, (метилсульфонил)окси, [(трифторметил)сульфонил]окси, [(нонафторбутил)сульфонил]окси, 15 (фенилсульфонил)окси, [(4-метилфенил)сульфонил]окси, [(4-бромфенил)сульфонил]окси, [(4-нитрофенил)сульфонил]окси, [(2-нитрофенил)сульфонил]окси, [(4-изопропилфенил)сульфонил]окси, [(2,4,6-триизопропилфенил)сульфонил]окси, [(2,4,6-триметилфенил)сульфонил]окси, [(4-*трет*-бутилфенил)сульфонил]окси и 20 [(4-метоксифенил)сульфонил]окси.

Соединения общей формулы (I) могут существовать в виде изотопных вариантов. Таким образом, изобретение включает один или несколько изотопных вариантов соединений общей формулы (I), в частности, содержащих дейтерий соединений общей формулы (I).

30 Термин "изотопный вариант" соединения или реагента определяют как соединение, демонстрирующее не природное относительное содержание одного или нескольких изотопов, которые составляют такое соединение.

Термин "изотопный вариант соединения общей формулы (I)" определяют как соединение общей формулы (I), демонстрирующее не природное

относительное содержание одного или нескольких изотопов, которые составляют такое соединение.

Выражение "не природное относительное содержание" означает относительное содержание такого изотопа, которое является более высоким, чем его распространенность в природе. Сведения касательно распространенностей изотопов в природе, упоминаемых в данном контексте, описаны в документе "Isotopic Compositions of the Elements 1997", Pure Appl. Chem., 70(1), 217-235, 1998, который включен в данное описание посредством ссылки.

Примерами таких изотопов включают стабильные и радиоактивные изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, серы, фтора, хлора, брома и йода, такие как ^2H (дейтерий), ^3H (тритий), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{32}P , ^{33}P , ^{33}S , ^{34}S , ^{35}S , ^{36}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{82}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I , ^{129}I и ^{131}I , соответственно.

Что касается лечения и/или профилактики расстройств, указанных в данной заявке, изотопные варианты соединений общей формулы (I) предпочтительно содержат дейтерий ("содержащие дейтерий соединения общей формулы (I)"). Изотопные варианты соединений общей формулы (I), в которые были включены один или несколько радиоактивных изотопов, таких как ^3H или ^{14}C , являются полезными, например, для изучения распределения лекарственного препарата и/или субстрата в ткани. Эти изотопы являются особенно предпочтительными благодаря легкости их включения и способности к обнаружению. Позитронно-активные изотопы, такие как ^{18}F или ^{11}C , могут быть включены в соединение общей формулы (I). Такие изотопные варианты соединений общей формулы (I) являются полезными для применения в *in vivo* визуализации. Содержащие дейтерий и содержащие ^{13}C соединения общей формулы (I) можно применять в масс-спектрометрических анализах в контексте доклинических или клинических исследований.

Изотопные варианты соединений общей формулы (I) обычно можно получить методами, известными специалисту в данной области техники, такими как методы, описанные на схемах и/или в примерах в данной заявке, путем замены реагента на изотопный вариант указанного реагента, предпочтительно на реагент, содержащий дейтерий. В зависимости от желательных мест дейтерирования, в некоторых случаях дейтерий из D_2O может быть введен либо непосредственно в соединения, либо в реагенты, которые являются полезными для синтеза таких соединений. Газообразный дейтерий также является полезным

реагентом для введения дейтерия в молекулы. Быстрым путем для введения дейтерия является каталитическое дейтерирование олефиновых связей и ацетиленовых связей. Металлические катализаторы (т.е. Pd, Pt и Rh) в присутствии газообразного дейтерия можно применять для прямого обмена

5 дейтерия на водород в функциональных группах, содержащих углеводороды. Множество дейтерированных реагентов и структурных элементов для синтеза являются коммерчески доступными от таких компаний, как, например, C/D/N Isotopes, Квебек, Канада; Cambridge Isotope Laboratories Inc., Андовер, Массачусетс, США; и CombiPhos Catalysts, Inc., Принстон, Нью-Джерси,

10 США. Термин "содержащее дейтерий соединение общей формулы (I)" определяют как соединение общей формулы (I), в котором один или несколько атомов водорода заменен(-ы) на один или несколько атом(-ов) дейтерия и в котором относительное содержание дейтерия в каждом дейтерированном положении соединения общей формулы (I) выше, чем распространенность

15 дейтерия в природе, которая составляет приблизительно 0.015%. В частности, в содержащем дейтерий соединении общей формулы (I) относительное содержание дейтерия в каждом дейтерированном положении соединения общей формулы (I) составляет выше чем 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70% или 80%, предпочтительно выше чем 90%, 95%, 96% или 97%, еще более

20 предпочтительно, в указанном(-ых) положении(-ях), содержание дейтерия составляет выше чем 98% или 99%. Следует понимать, что относительное содержание дейтерия в каждом дейтерированном положении не зависит от относительного содержания дейтерия в другом(-их) дейтерированном(-ых) положении(-ях).

25 Селективное введение одного или нескольких атома(-ов) дейтерия в соединение общей формулы (I) может изменить физико-химические свойства (такие как, например, кислотность [C. L. Perrin, и др., J. Am. Chem. Soc., 2007, 129, 4490], основность [C. L. Perrin и др., J. Am. Chem. Soc., 2005, 127, 9641], липофильность [B. Testa и др., Int. J. Pharm., 1984, 19(3), 271] и/или

30 метаболический профиль молекулы и может привести к изменениям отношения количеств исходного соединения к метаболитам или количеств образующихся метаболитов. Такие изменения могут привести к определенным терапевтическим преимуществам и следовательно, могут быть предпочтительными при некоторых обстоятельствах. Сообщалось о снижении скорости метаболизма и

метаболическом переключении, при котором было изменено соотношение метаболитов (А. Е. Mutlib и др., *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 2000, 169, 102). Эти изменения в воздействии исходного лекарственного средства и метаболитов могут иметь важные последствия в отношении фармакодинамики, переносимости и эффективности содержащего дейтерий соединения общей формулы (I). В некоторых случаях, замещение на дейтерий уменьшает или устраняет образование нежелательного или токсичного метаболита и увеличивает образование целевого метаболита (например, Nevirapine: А. М. Sharma и др., *Chem. Res. Toxicol.*, 2013, 26, 410; Efavirenz: А. Е. Mutlib и др., *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 2000, 169, 102; оба документа включены в данное описание посредством ссылки). В других случаях, основным эффектом дейтерирования является снижение скорости системного клиренса. В результате этого, биологическое время полужизни соединения увеличивается. Потенциальные клинические преимущества будут включать способность к поддержанию одинакового системного воздействия с уменьшенными пиковыми уровнями и повышенными остаточными уровнями. Это может привести к уменьшению побочных действий и повышению эффективности, в зависимости от соотношения фармакокинетических/фармакодинамических свойств конкретного соединения. Примерами для такого действия дейтерия являются препараты ML-337 (С. J. Wenthur и др., *J. Med. Chem.*, 2013, 56, 5208; включен в данное описание посредством ссылки) и оданакатиб (К. Kassahun и др., WO2012/112363; включен в данное описание посредством ссылки). Сообщалось также о других случаях, в которых сниженные скорости метаболизма приводят к увеличению воздействия лекарственного препарата без изменения скорости системного клиренса (например, рофекоксиб: F. Schneider и др., *Arzneim. Forsch./ Drug. Res.*, 2006, 56, 295; Telaprevir: F. Maltais и др., *J. Med. Chem.*, 2009, 52, 7993; включены в данное описание посредством ссылки). Дейтерированные лекарственные препараты, демонстрирующие это действие, могут характеризоваться пониженными требованиями к дозировке (например, меньшее число доз или более низкая доза для достижения желаемого действия) и/или могут приводить к снижению метаболических нагрузок.

Соединение общей формулы (I) может иметь несколько потенциальных мест атаки для протекания метаболизма. Для оптимизации вышеописанных воздействий на физико-химические свойства и метаболический профиль могут

быть выбраны содержащие дейтерий соединения общей формулы (I), которые имеют определенную схему обмена одного или нескольких атомов дейтерий-водород. В частности, атом(-ы) дейтерия содержащего(-их) дейтерий соединения(-й) общей формулы (I) присоединяют к атому углерода и/или
5 располагают в тех положениях соединения общей формулы (I), которые являются местами атаки метаболизирующих ферментов, таких как, например, цитохром P₄₅₀.

Оптические изомеры можно получить путем разделения рацемических смесей в соответствии с обычными способами, например, путем образования
10 диастереоизомерных солей с использованием оптически активной кислоты или основания, или образования ковалентных диастереомеров. Примерами подходящих кислот являются винная, диацетилвинная, дитолуоилвинная и камфорсульфоновая кислота. Смеси диастереоизомеров могут быть разделены на их отдельные диастереомеры на основе их физических и/или химических
15 различий с помощью методов, известных в данной области, например, с помощью хроматографии или фракционной кристаллизации. Оптически активные основания или кислоты затем высвобождают из разделенных диастереоизомерных солей. Иной способ разделения оптических изомеров включает использование хиральной хроматографии (например, хиральных
20 ВЭЖХ колонок), с обычной дериватизацией, оптимально выбранной для максимального разделения энантиомеров, или без нее. Подходящие хиральные ВЭЖХ колонки производит фирма Diacel, например, Chiracel OD и Chiracel OJ, среди многих других, обычно выбираемых. Также пригодны методы ферментативного разделения, с дериватизацией или без нее. Оптически
25 активные соединения настоящего изобретения также можно получить с помощью хирального синтеза, использующего оптически активные исходные вещества.

С целью разграничить друг от друга различные типы изомеров, дается ссылка на правила ИЮПАК, раздел E (Pure Appl Chem 45, 11-30, 1976), которые
30 тем самым включены в настоящее описание.

Кроме того, соединения настоящего изобретения могут существовать в виде таутомеров.

Настоящее изобретение включает все возможные таутомеры соединений настоящего изобретения в виде отдельных таутомеров, или в виде любой смеси указанных таутомеров, в любом соотношении.

5 Настоящее изобретение также относится к пригодным формам соединений, как раскрыто в данной заявке, таким как гидраты, сольваты и соли, в частности, фармацевтически приемлемые соли.

Если в данной заявке используется форма множественного числа для слова соединения, соли, полиморфы, гидраты, сольваты и т.п., то это также следует понимать как одно соединение, соль, полиморф, изомер, гидрат, сольват или т.п.

10 Под "стабильным соединением" или "стабильной структурой" подразумевают соединение, которое достаточно устойчиво, чтобы выдержать выделение до пригодной степени чистоты из реакционной смеси и приготовление из него эффективного терапевтического средства.

15 Соединения настоящего изобретения могут существовать в виде гидрата, или в виде сольвата, где соединения настоящего изобретения содержат полярные растворители, в частности, воду, метанол или этанол, например, в качестве структурного элемента кристаллической решетки соединений. Количество полярных растворителей, в частности, воды, может находиться в стехиометрическом или нестехиометрическом соотношении. В случае
20 стехиометрических сольватов, например, гидрата, возможны геми- (полу-), моно-, сескви-, ди-, три-, тетра-, пента- и т.д. сольваты или гидраты, соответственно. Настоящее изобретение включает все такие гидраты или сольваты.

25 Кроме того, соединения настоящего изобретения могут существовать в свободном виде, например, в виде свободного основания, или в виде свободной кислоты, или в виде цвиттериона, или могут существовать в форме соли. Указанная соль может быть любой солью, или органической или неорганической солью присоединения, в частности любой фармацевтически приемлемой органической или неорганической солью присоединения, обычно используемой
30 в фармацевтическом деле.

Термин "фармацевтически приемлемая соль" относится к относительно нетоксичной соли присоединения неорганической или органической кислоты к соединению настоящего изобретения. Например, см. S. M. Berge, *и др.* "Pharmaceutical Salts" J. Pharm. Sci. **1977**, 66, 1-19, включенный в данное

описание посредством ссылки. Подходящая фармацевтически приемлемая соль соединений настоящего изобретения может представлять собой, например, соль присоединения кислоты к соединению настоящего изобретения, несущему атом азота, например, в цепи или в кольце, который является достаточно основным, такую как соль присоединения с неорганической кислотой, такой как, например, соляная, бромистоводородная, йодистоводородная, серная, бисерная, фосфорная или азотная кислота, или с органической кислотой, такой как, например, муравьиная, уксусная, ацетоуксусная, пировиноградная, трифторуксусная, пропионовая, масляная, гексановая, гептановая, ундекановая, лауриновая, бензойная, салициловая, 2-(4-гидроксibenzoил)-бензойная, камфорная, коричневая, циклопентанпропионовая, диглюконовая, 3-гидрокси-2-нафтойная, никотиновая, памоевая, пектиновая, надсерная, 3-фенилпропионовая, пикриновая, пивалевая, 2-гидроксиэтансульфоновая, итаконовая, сульфаминовая, трифторметансульфоновая, додецилсерная, этансульфоновая, бензолсульфоновая, *пара*-толуолсульфоновая, метансульфоновая, 2-нафталинсульфоновая, нафталиндисульфоновая, камфорсульфоновая кислота, лимонная, винная, стеариновая, молочная, щавелевая, малоновая, янтарная, яблочная, адипиновая, альгиновая, малеиновая, фумаровая, D-глюконовая, миндальная, аскорбиновая, глюкогоптановая, глицерофосфорная, аспарагиновая, сульфосалициловая, гемисерная или тиоциановая кислота.

Кроме того, другая подходящая фармацевтически приемлемая соль соединения настоящего изобретения, которое является в достаточной мере кислым, представляет собой соль щелочного металла, например, соль натрия или калия, соль щелочноземельного металла, например, соль кальция или магния, соль аммония или соль с органическим основанием, которое дает физиологически приемлемый катион, например, соль с N-метилглюкамином, диметилглюкамином, этилглюкамином, лизином, дициклогексиламином, 1,6-гексadiaмином, этаноламином, глюкозамином, саркозином, серином, трис-гидроксиметиламинметаном, аминопропандиолом, основанием Совака, 1-амино-2,3,4-бутантриолом. Кроме того, группы, содержащие основной азот, могут быть кватернизованы такими реагентами, как низшие алкилгалогениды, такие как метил-, этил-, пропил- и бутил-хлориды, -бромиды и -йодиды; диалкилсульфаты, такие как диметил-, диэтил- и дибутил-сульфат; и диамилсульфаты; длинноцепочечные галогениды, такие как децил-, лаурил-,

миристил- и стеарил-хлориды, -бромиды и -йодиды; аралкилгалогениды, такие как бензил- и фенетил-бромиды, и другие.

Специалисты в данной области техники далее признают, что соли присоединения кислот к заявленным соединениям можно получить по реакции соединений с подходящей неорганической или органической кислотой с помощью любого из ряда известных методов. Альтернативно, соли щелочных и щелочноземельных металлов с кислыми соединениями изобретения получают по реакции соединений изобретения с подходящим основанием с помощью множества известных методов.

Настоящее изобретение включает все возможные соли соединений настоящего изобретения в виде отдельных солей, или в виде любой смеси указанных солей, в любом соотношении.

Если не указано иное, соединения настоящего изобретения также относятся к их изомерам, энантиомерам, диастереомерам, рацематам, гидратам, сольватам и солям, или смесям таковых.

В контексте настоящей заявки, термин "гидролизующийся *in vivo* сложный эфир" понимают как означающий гидролизующийся *in vivo* сложный эфир соединения настоящего изобретения, содержащего карбоксильную или гидроксильную группу, например, фармацевтически приемлемый сложный эфир, который гидролизуется в организме человека или животного с получением исходной кислоты или спирта. Подходящие фармацевтически приемлемые сложные эфиры в случае указанной карбоксильной группы включают, например, алкиловые, циклоалкиловые и необязательно замещенные фенилалкиловые, в частности, бензиловые сложные эфиры, C₁-C₆-алкоксиметилловые сложные эфиры, например, метоксиметилловые, C₁-C₆-алканоилоксиметилловые сложные эфиры, например, пивалоилоксиметилловые, фталидилловые сложные эфиры, C₃-C₈-циклоалкоксикарбонилокси-C₁-C₆-алкиловые сложные эфиры, например, 1-циклогексилкарбонилоксиэтиловые; 1,3-диоксолен-2-карбонил оксиметилловые сложные эфиры, например, 5-метил-1,3-диоксолен-2-карбонил оксиметилловые; и C₁-C₆-алкоксикарбонилоксиэтиловые сложные эфиры, например, 1-метоксикарбонил оксиэтиловые, и могут быть образованы с вовлечением любой карбоксильной группы в соединениях настоящего изобретения. Гидролизующиеся *in vivo* сложные эфиры соединения настоящего изобретения, содержащего гидроксильную группу, включают неорганические сложные эфиры,

такие как сложные эфиры фосфорной кислоты и [альфа]-ацилоксиалкиловые эфиры и родственные соединения, которые в результате *in vivo* гидролиза сложноэфирной группы расщепляются с получением исходной гидроксильной группы. Примеры [альфа]-ацилоксиалкиловых эфиров включают ацетоксиметокси и 2,2-диметилпропионилоксиметокси. Перечень выбираемых групп, образующих гидролизующийся *in vivo* сложный эфир в случае гидрокси включает алканоил, бензоил, фенилацетил и замещенный бензоил, и фенилацетил, алкоксикарбонил (с получением алкилкарбонатных сложных эфиров), диалкилкарбамоил и N-(диалкиламиноэтил)-N-алкилкарбамоил (с получением карбаматов), диалкиламиноацетил и карбоксиацетил. Настоящее изобретение охватывает все такие сложные эфиры.

Более того, настоящее изобретение включает все возможные кристаллические формы, или полиморфы, соединений настоящего изобретения, либо в виде отдельных полиморфов, либо в виде смеси более чем одного полиморфа, в любом соотношении.

В соответствии с первым аспектом, настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (I),

где

R^1 представляет собой

- фенил,
- 5- или 6-членный гетероарил, где указанный 5-членный гетероарил содержит 1, 2 или 3 гетероатома или содержащих гетероатом групп, независимо выбранных из группы, состоящей из S, N, NH и O, и где указанный 6-членный гетероарил содержит 1 или 2 атома азота, или
- бициклический 9-10-членный гетероарил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома или содержащих гетероатом групп, независимо выбранных из NH, N, O, S, SO и SO₂,

где R^1 необязательно замещен, как определено для формулы (I).

Также предпочтительными являются соединения общей формулы (I), в которой

R^1 представляет собой

- фенил,

• 5- или 6-членный гетероарил, где указанный 5-членный гетероарил содержит 1, 2 или 3 гетероатома или содержащих гетероатом групп, независимо выбранных из группы, состоящей из S, N, NH и O, и где указанный 6-членный гетероарил содержит 1 или 2 атома азота, или

- 5 • бициклический 9-10-членный гетероарил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома или содержащих гетероатом групп, независимо выбранных из NH, N, O, S, SO и SO₂,

10 где указанный R¹ необязательно замещен по одному или нескольким атомам углерода 1 или 2 заместителями R^{1a}, которые являются одинаковыми или различными, где R^{1a} представляет собой C₁-C₅-алкил, C₃-C₇-циклоалкил, -(C₁-C₃-алкил)-(C₃-C₇-циклоалкил), -OC₁-C₅-алкил, -OC₃-C₇-циклоалкил, галоген или CN, и

15 где, независимо, если R¹ представляет собой 5-членный гетероарил или бициклический 9- или 10-членный гетероарил, каждый кольцевой атом азота, если присутствует, указанного R¹ необязательно замещен заместителем R^{1b}, где R^{1b} представляет собой C₁-C₅-алкил, -(C₁-C₃-алкил)-(C₃-C₇-циклоалкил) или C₃-C₇-циклоалкил, и

20 если R^{1a} представляет собой C₁-C₅-алкил, C₃-C₇-циклоалкил, -(C₁-C₃-алкил)-(C₃-C₇-циклоалкил), -OC₁-C₅-алкил или -OC₃-C₇-циклоалкил и/или если R^{1b} представляет собой C₁-C₅-алкил, -(C₁-C₃-алкил)-(C₃-C₇-циклоалкил) или C₃-C₇-циклоалкил,

25 указанные C₁-C₅-алкил, C₃-C₇-циклоалкил, -(C₁-C₃-алкил)-(C₃-C₇-циклоалкил), -OC₁-C₅-алкил или -OC₃-C₇-циклоалкил независимо необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из метила, OH, OR⁴ и F; и

R⁴ имеет такое же значение, как определено выше для общей формулы (I).

Также предпочтительными являются соединения общей формулы (I), в которой

R¹ представляет собой

- 30 • 6-членный гетероарил, в частности, пиридинил, пиримидинил или пиазинил,

где указанный R¹ необязательно замещен по одному или нескольким атомам углерода 1 или 2 заместителями R^{1a}, которые являются одинаковыми или различными, где R^{1a} представляет собой C₁-C₅-алкил, C₃-C₇-циклоалкил, -(C₁-C₃-

алкил)-(C₃-C₇-циклоалкил), -OC₁-C₅-алкил, -OC₃-C₇-циклоалкил, галоген или CN,
и

где указанные C₁-C₅-алкил, C₃-C₇-циклоалкил, -(C₁-C₃-алкил)-(C₃-C₇-
циклоалкил), -OC₁-C₅-алкил и -OC₃-C₇-циклоалкил независимо необязательно
5 замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из
группы, состоящей из OH, OR⁴ и F; и где

R⁴ имеет такое же значение, как определено выше для общей формулы (I).

Также предпочтительными являются соединения общей формулы (I), в
которой

10 R¹ представляет собой пиридинил, в частности, пиридин-3-ил,
необязательно замещенный по одному или нескольким атомам углерода 1 или 2
заместителями R^{1a}, которые являются одинаковыми или различными, где R^{1a}
представляет собой C₁-C₅-алкил, C₃-C₇-циклоалкил, -(C₁-C₃-алкил)-(C₃-C₇-
циклоалкил), -OC₁-C₅-алкил, -OC₃-C₇-циклоалкил, галоген или CN, и

15 где заместитель или по меньшей мере один из указанных заместителей R^{1a}
предпочтительно расположен в *пара*-положении к атому углерода, через
который пиридинил, в частности, пиридин-3-ил, присоединен к остальной части
молекулы, и

20 где указанные C₁-C₅-алкил, C₃-C₇-циклоалкил, -(C₁-C₃-алкил)-(C₃-C₇-
циклоалкил), -OC₁-C₅-алкил и -OC₃-C₇-циклоалкил независимо необязательно
замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из
группы, состоящей из OH, OR⁴ и F; и где

R⁴ имеет такое же значение, как определено выше для общей формулы (I).

25 Также предпочтительными являются соединения общей формулы (I), в
которой

30 R¹ представляет собой пиридинил, в частности, пиридин-3-ил,
замещенный по одному или нескольким атомам углерода 1 или 2 заместителями
R^{1a}, которые являются одинаковыми или различными, где R^{1a} представляет
собой метил, этил, циклобутил, метокси, этокси, трифторметил, дифторметил,
1,1-дифторэтил, 1,1-дифторпропил или 2,2,2-трифторэтил, и

где заместитель или по меньшей мере один из указанных заместителей R^{1a}
предпочтительно расположен в *пара*-положении к атому углерода, через
который пиридинил, в частности, пиридин-3-ил, присоединен к остальной части
молекулы.

Также предпочтительными являются соединения общей формулы (I), в которой

R^1 представляет собой пиридинил, в частности, пиридин-2-ил, необязательно замещенный по одному или нескольким атомам углерода 1 или 2 заместителями R^{1a} , которые являются одинаковыми или различными, где R^{1a} представляет собой C_1 - C_5 -алкил, C_3 - C_7 -циклоалкил, $-(C_1$ - C_3 -алкил)-(C_3 - C_7 -циклоалкил), $-OC_1$ - C_5 -алкил, $-OC_3$ - C_7 -циклоалкил, галоген или CN, и

где заместитель или по меньшей мере один из указанных заместителей R^{1a} предпочтительно расположен в *пара*-положении к атому углерода, через который пиридинил, в частности, пиридин-2-ил, присоединен к остальной части молекулы, и

где указанные C_1 - C_5 -алкил, C_3 - C_7 -циклоалкил, $-(C_1$ - C_3 -алкил)-(C_3 - C_7 -циклоалкил), $-OC_1$ - C_5 -алкил и $-OC_3$ - C_7 -циклоалкил независимо необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из OH, OR^4 и F; и где

R^4 имеет такое же значение, как определено выше для общей формулы (I).

Также предпочтительными являются соединения общей формулы (I), в которой

R^1 представляет собой пиридинил, в частности, пиридин-2-ил, замещенный по одному или нескольким атомам углерода 1 или 2 заместителями R^{1a} , которые являются одинаковыми или различными, где R^{1a} представляет собой метил, этил, циклобутил, метокси, этокси, трифторметил, дифторметил, 1,1-дифторэтил, 1,1-дифторпропил или 2,2,2-трифторэтил, и

где заместитель или по меньшей мере один из указанных заместителей R^{1a} предпочтительно расположен в *пара*-положении к атому углерода, через который пиридинил, в частности, пиридин-2-ил, присоединен к остальной части молекулы.

Также предпочтительными являются соединения общей формулы (I), в которой

R^1 представляет собой

- 5-членный гетероарил, где указанный 5-членный гетероарил содержит 1, 2 или 3 гетероатома или содержащих гетероатом групп, независимо выбранных из группы, состоящей из S, N, NH и O, в частности, пиразолил, тиазолил, имидазолил или тиофенил,

где указанный R^1 необязательно замещен по одному или нескольким атомам углерода 1 или 2 заместителями R^{1a} , которые являются одинаковыми или различными, где R^{1a} представляет собой C_1 - C_5 -алкил, C_3 - C_7 -циклоалкил, $-(C_1-C_3$ -алкил)-(C_3 - C_7 -циклоалкил), $-OC_1$ - C_5 -алкил, $-OC_3$ - C_7 -циклоалкил, галоген или CN,
и

где независимо каждый кольцевой атом азота, если присутствует, указанного R^1 необязательно замещен заместителем R^{1b} , где R^{1b} представляет собой C_1 - C_5 -алкил, $-(C_1-C_3$ -алкил)-(C_3 - C_7 -циклоалкил) или C_3 - C_7 -циклоалкил, и

если R^{1a} представляет собой C_1 - C_5 -алкил, C_3 - C_7 -циклоалкил, $-(C_1-C_3$ -алкил)-(C_3 - C_7 -циклоалкил), $-OC_1$ - C_5 -алкил или $-OC_3$ - C_7 -циклоалкил и/или если R^{1b} представляет собой C_1 - C_5 -алкил, $-(C_1-C_3$ -алкил)-(C_3 - C_7 -циклоалкил) или C_3 - C_7 -циклоалкил, указанные C_1 - C_5 -алкил, C_3 - C_7 -циклоалкил, $-(C_1-C_3$ -алкил)-(C_3 - C_7 -циклоалкил), $-OC_1$ - C_5 -алкил и $-OC_3$ - C_7 -циклоалкил независимо необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из метила, этила, OH, OR^4 и F; и где

R^4 имеет такое же значение, как определено выше для общей формулы (I).

Также предпочтительными являются соединения общей формулы (I), в которой

R^1 представляет собой пиразолил, в частности, пиразол-4-ил, необязательно замещенный по одному или нескольким атомам углерода 1 или 2 заместителями R^{1a} , которые являются одинаковыми или различными, где R^{1a} представляет собой C_1 - C_5 -алкил, C_3 - C_7 -циклоалкил, $-(C_1-C_3$ -алкил)-(C_3 - C_7 -циклоалкил), $-OC_1$ - C_5 -алкил, $-OC_3$ - C_7 -циклоалкил, галоген или CN, и

где независимо каждый кольцевой атом азота указанного R^1 необязательно замещен заместителем R^{1b} , где R^{1b} представляет собой C_1 - C_5 -алкил, $-(C_1-C_3$ -алкил)-(C_3 - C_7 -циклоалкил) или C_3 - C_7 -циклоалкил, и

если R^{1a} представляет собой C_1 - C_5 -алкил, C_3 - C_7 -циклоалкил, $-(C_1-C_3$ -алкил)-(C_3 - C_7 -циклоалкил), $-OC_1$ - C_5 -алкил или $-OC_3$ - C_7 -циклоалкил и/или если R^{1b} представляет собой C_1 - C_5 -алкил, $-(C_1-C_3$ -алкил)-(C_3 - C_7 -циклоалкил) или C_3 - C_7 -циклоалкил, указанные C_1 - C_5 -алкил, C_3 - C_7 -циклоалкил, $-(C_1-C_3$ -алкил)-(C_3 - C_7 -циклоалкил), $-OC_1$ - C_5 -алкил и $-OC_3$ - C_7 -циклоалкил независимо необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из метила, этила, OH, OR^4 и F; и где

R^4 имеет такое же значение, как определено выше для общей формулы (I).

Также предпочтительными являются соединения общей формулы (I), в которой

R^1 представляет собой пиразол-4-ил, замещенный по атому азота в положении 1 заместителем R^{1b} , где R^{1b} представляет собой C_1 - C_5 -алкил, $-(C_1$ - C_3 -алкил)-(C_3 - C_7 -циклоалкил) или C_3 - C_7 -циклоалкил, где указанные C_1 - C_5 -алкил, C_3 - C_7 -циклоалкил и $-(C_1$ - C_3 -алкил)-(C_3 - C_7 -циклоалкил) необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из метила, этила, OH, OR^4 и F; и где

R^4 имеет такое же значение, как определено выше для общей формулы (I).

Кроме того, предпочтительными являются соединения общей формулы (I), в которой

R^1 представляет собой пиразолил, в частности, пиразол-4-ил, где указанный R^1 необязательно замещен 1 или 2 заместителями R^{1b} , которые являются одинаковыми или различными, где R^{1a} представляет собой C_1 - C_5 -алкил, C_3 - C_7 -циклоалкил и $-(C_1$ - C_3 -алкил)-(C_3 - C_7 -циклоалкил), и

где один из указанных заместителей R^{1b} присоединен к атому азота пиразолила в положении 1, предпочтительно присоединен к атому азота пиразол-4-ила в положении 1, и где указанные C_1 - C_5 -алкил, C_3 - C_7 -циклоалкил и $-(C_1$ - C_3 -алкил)-(C_3 - C_7 -циклоалкил) независимо необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из метила, этила, OH, OR^4 и F; и где

R^4 имеет такое же значение, как определено выше для общей формулы (I).

Кроме того, предпочтительными являются соединения общей формулы (I), в которой

R^1 представляет собой пиразол-4-ил, замещенный по атому азота в положении 1 C_3 - C_7 -циклоалкилом, где указанный C_3 - C_7 -циклоалкил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из метила, этила, OH, OR^4 и F; и где

R^4 имеет такое же значение, как определено выше для общей формулы (I).

Кроме того, предпочтительными являются соединения общей формулы (I), в которой

R^1 представляет собой пиразол-4-ил, замещенный по атому азота в положении 1 C_3 - C_7 -циклоалкилом, где указанный C_3 - C_7 -циклоалкил

необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо
выбранными из группы, состоящей из метила, OH, OR⁴ и F; и где

R⁴ имеет такое же значение, как определено выше для общей формулы (I).

Также предпочтительными являются соединения общей формулы (I), в
5 которой

R¹ представляет собой пиразол-4-ил, замещенный по атому азота в
положении 1 заместителем, выбранным из группы, состоящей из метила, этила,
пропила, пропан-2-ила, 2-метилпропила, *трет*-бутила, бутан-2-ила,
циклобутила, 2,2-диметилпропила, 3-метилбутан-2-ила, цикlopентила,
10 циклогексила, 1-циклопропилметила, 1-циклопропилэтила, 1-циклобутилметила,
1-(1-метилциклопропил)метила и 2,2,2-трифторэтила, в частности, этила,
пропан-2-ила, 2-метилпропила, бутан-2-ила, циклобутила, цикlopентила, 2,2-
диметилпропила, 1-циклопропилметила, 1-циклопропилэтила, 1-(1-
метилциклопропил)метила и 1-циклобутилметила.

Особенно предпочтительными являются соединения общей формулы (I), в
15 которой

R¹ представляет собой пиразол-4-ил, замещенный по атому азота в
положении 1 циклобутилом.

Также предпочтительными являются соединения общей формулы (I), в
20 которой

R¹ представляет собой тиазолил, в частности, тиазол-5-ил,
необязательно замещенный по одному или нескольким атомам углерода 1 или 2
заместителями R^{1a}, которые являются одинаковыми или различными, где R^{1a}
представляет собой C₁-C₅-алкил, C₃-C₇-циклоалкил, -(C₁-C₃-алкил)-(C₃-C₇-
25 циклоалкил), -OC₁-C₅-алкил, -OC₃-C₇-циклоалкил, галоген или CN,

где указанные C₁-C₅-алкил, C₃-C₇-циклоалкил, -(C₁-C₃-алкил)-(C₃-C₇-
циклоалкил), -OC₁-C₅-алкил и -OC₃-C₇-циклоалкил независимо обязательно
замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из
группы, состоящей из метила, этила, OH, OR⁴ и F; и где

30 R⁴ имеет такое же значение, как определено выше для общей формулы (I).

Также предпочтительными являются соединения общей формулы (I), в
которой

R¹ представляет собой тиазолил, в частности, тиазол-5-ил,
необязательно замещенный по одному или нескольким атомам углерода 1 или 2

заместителями R^{1a} , которые являются одинаковыми или различными, где R^{1a} представляет собой C_1 - C_5 -алкил, C_3 - C_7 -циклоалкил, $-(C_1-C_3\text{-алкил})-(C_3-C_7\text{-циклоалкил})$, $-OC_1-C_5\text{-алкил}$, $-OC_3-C_7\text{-циклоалкил}$, галоген или CN,

где один из указанных заместителей R^{1a} предпочтительно расположен в *мета*-положении к атому углерода, через который тиазолил, в частности, тиазол-5-ил, присоединен к остальной части молекулы, и

где указанные C_1 - C_5 -алкил, C_3 - C_7 -циклоалкил, $-(C_1-C_3\text{-алкил})-(C_3-C_7\text{-циклоалкил})$, $-OC_1-C_5\text{-алкил}$ и $-OC_3-C_7\text{-циклоалкил}$ независимо необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из метила, этила, OH, OR^4 и F; и где

R^4 имеет такое же значение, как определено выше для общей формулы (I).

Также предпочтительными являются соединения общей формулы (I), в которой

R^1 представляет собой тиазол-5-ил, необязательно замещенный по атому углерода заместителем R^{1a} , где R^{1a} представляет собой C_1 - C_5 -алкил, $-(C_1-C_3\text{-алкил})-(C_3-C_7\text{-циклоалкил})$ или C_3 - C_7 -циклоалкил,

где указанные C_1 - C_5 -алкил, C_3 - C_7 -циклоалкил или $-(C_1-C_3\text{-алкил})-(C_3-C_7\text{-циклоалкил})$ необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из метила, этила, OH, OR^4 и F; и

где

R^4 имеет такое же значение, как определено выше для общей формулы (I).

Также предпочтительными являются соединения общей формулы (I), в которой

R^1 представляет собой тиазол-5-ил, необязательно замещенный по атому углерода заместителем R^{1a} , где R^{1a} представляет собой C_1 - C_5 -алкил, $-(C_1-C_3\text{-алкил})-(C_3-C_7\text{-циклоалкил})$ или C_3 - C_7 -циклоалкил,

где указанный заместитель R^{1a} предпочтительно присоединен к атому углерода в положении 2 тиазол-5-ила, и

где указанные C_1 - C_5 -алкил, C_3 - C_7 -циклоалкил или $-(C_1-C_3\text{-алкил})-(C_3-C_7\text{-циклоалкил})$ необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из метила, этила, OH, OR^4 и F; и где

R^4 имеет такое же значение, как определено выше для общей формулы (I).

Кроме того, предпочтительными являются соединения общей формулы (I), в которой

R^1 представляет собой тиазол-5-ил, замещенный по атому углерода в положении 2 C_3 - C_7 -циклоалкилом, где указанный C_3 - C_7 -циклоалкил
5 необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из метила, этила, OH, OR^4 и F, и где

R^4 имеет такое же значение, как определено выше для общей формулы (I).

Кроме того, предпочтительными являются соединения общей формулы (I), в которой

R^1 представляет собой тиазол-5-ил, замещенный по атому углерода в положении 2 C_3 - C_7 -циклоалкилом, где указанный C_3 - C_7 -циклоалкил
10 необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из метила, OH, OR^4 и F, и где

R^4 имеет такое же значение, как определено выше для общей формулы (I).

Также предпочтительными являются соединения общей формулы (I), в которой

R^1 представляет собой тиазол-5-ил, замещенный по атому углерода в положении 2 заместителем, выбранным из группы, состоящей из метила, этила, пропила, пропан-2-ила, 2-метилпропила, *трет*-бутила, бутан-2-ила, циклопропила, циклобутила, 2,2-диметилпропила, 3-метилбутан-2-ила, циклопентила, циклогексила, 1-циклопропилметила, 1-циклопропилэтила, 1-циклобутилметила, 1-(1-метилциклопропил)метила и 2,2,2-трифторэтила, в частности, этила, пропан-2-ила, 2-метилпропила, бутан-2-ила, циклобутила, циклопентила, 2,2-диметилпропила, 1-циклопропилметила, 1-циклопропилэтила, 1-(1-метилциклопропил)метила и 1-циклобутилметила.
20
25

Также предпочтительными являются соединения общей формулы (I), в которой

R^1 представляет собой тиазолил, в частности, тиазол-2-ил, необязательно замещенный по одному или нескольким атомам углерода 1 или 2 заместителями R^{1a} , которые являются одинаковыми или различными, где R^{1a}
30 представляет собой C_1 - C_5 -алкил, C_3 - C_7 -циклоалкил, $-(C_1-C_3\text{-алкил})-(C_3-C_7\text{-циклоалкил})$, $-OC_1-C_5\text{-алкил}$, $-OC_3-C_7\text{-циклоалкил}$, галоген или CN,

где указанные C_1 - C_5 -алкил, C_3 - C_7 -циклоалкил, $-(C_1-C_3\text{-алкил})-(C_3-C_7\text{-циклоалкил})$, $-OC_1-C_5\text{-алкил}$ и $-OC_3-C_7\text{-циклоалкил}$ независимо необязательно

замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из метила, этила, OH, OR⁴ и F; и

R⁴ имеет такое же значение, как определено выше для общей формулы (I).

Также предпочтительными являются соединения общей формулы (I), в которой

R¹ представляет собой тиазол-2-ил, необязательно замещенный по одному или нескольким атомам углерода 1 или 2 заместителями R^{1a}, которые являются одинаковыми или различными, где R^{1a} представляет собой C₁-C₅-алкил, C₃-C₇-циклоалкил, -(C₁-C₃-алкил)-(C₃-C₇-циклоалкил), -OC₁-C₅-алкил, -OC₃-C₇-циклоалкил, галоген или CN,

где один из указанных заместителей R^{1a} предпочтительно присоединен к атому углерода в положении 5 тиазол-2-ила, и

где указанные C₁-C₅-алкил, C₃-C₇-циклоалкил, -(C₁-C₃-алкил)-(C₃-C₇-циклоалкил), -OC₁-C₅-алкил и -OC₃-C₇-циклоалкил независимо необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из метила, этила, OH, OR⁴ и F; и где

R⁴ имеет такое же значение, как определено выше для общей формулы (I).

Также предпочтительными являются соединения общей формулы (I), в которой

R¹ представляет собой тиазол-2-ил, необязательно замещенный по атому углерода заместителем R^{1a}, где R^{1a} представляет собой C₁-C₅-алкил, -(C₁-C₃-алкил)-(C₃-C₇-циклоалкил) или C₃-C₇-циклоалкил,

где указанные C₁-C₅-алкил, C₃-C₇-циклоалкил или -(C₁-C₃-алкил)-(C₃-C₇-циклоалкил) необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из метила, этила, OH, OR⁴ и F; и где

R⁴ имеет такое же значение, как определено выше для общей формулы (I).

Также предпочтительными являются соединения общей формулы (I), в которой

R¹ представляет собой тиазол-2-ил, необязательно замещенный по атому углерода заместителем R^{1a}, где R^{1a} представляет собой C₁-C₅-алкил, -(C₁-C₃-алкил)-(C₃-C₇-циклоалкил) или C₃-C₇-циклоалкил,

где указанный заместитель R^{1a} предпочтительно присоединен к атому углерода в положении 5 тиазол-2-ила, и

где указанные C_1 - C_5 -алкил, C_3 - C_7 -циклоалкил или $-(C_1$ - C_3 -алкил)-(C_3 - C_7 -циклоалкил) необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из метила, этила, OH, OR^4 и F; и

R^4 имеет такое же значение, как определено выше для общей формулы (I).

5 Кроме того, предпочтительными являются соединения общей формулы (I), в которой

R^1 представляет собой тиазол-2-ил, замещенный по атому углерода в положении 5 C_3 - C_7 -циклоалкилом, где указанный C_3 - C_7 -циклоалкил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо
10 выбранными из группы, состоящей из метила, этила, OH, OR^4 и F; и где

R^4 имеет такое же значение, как определено выше для общей формулы (I).

Кроме того, предпочтительными являются соединения общей формулы (I), в которой

R^1 представляет собой тиазол-2-ил, замещенный по атому углерода в
15 положении 5 C_3 - C_7 -циклоалкилом, где указанный C_3 - C_7 -циклоалкил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из метила, OH, OR^4 и F; и где

R^4 имеет такое же значение, как определено выше для общей формулы (I).

20 Также предпочтительными являются соединения общей формулы (I), в которой

R^1 представляет собой тиазол-2-ил, замещенный по атому углерода в
положении 5 заместителем выбранным из группы, состоящей из метила, этила, пропил, пропан-2-ила, 2-метилпропила, *трет*-бутила, бутан-2-ила, циклопропила, циклобутила, 2,2-диметилпропила, 3-метилбутан-2-ила,
25 цикlopентила, циклогексила, 1-циклопропилметила, 1-циклопропилэтила, 1-циклобутилметила, 1-(1-метилциклопропил)метила и 2,2,2-трифторэтила, в частности, этила, пропан-2-ила, 2-метилпропила, бутан-2-ила, циклобутила, цикlopентила, 2,2-диметилпропила, 1-циклопропилметила, 1-циклопропилэтила, 1-(1-метилциклопропил)метила и 1-циклобутилметила.

30 Также предпочтительными являются соединения общей формулы (I), в которой

R^1 представляет собой

• бициклический 9-членный гетероарил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома или содержащих гетероатом групп, независимо выбранных из NH, N, O, S, SO и SO₂, в частности, бензотиофенил,

5 где указанный R¹ необязательно замещен по одному или несколькими атомам углерода 1 или 2 заместителями R^{1a}, которые являются одинаковыми или различными, где R^{1a} представляет собой C₁-C₅-алкил, C₃-C₇-циклоалкил, -(C₁-C₃-алкил)-(C₃-C₇-циклоалкил), -OC₁-C₅-алкил, -OC₃-C₇-циклоалкил, галоген или CN, и

10 где независимо каждый кольцевой атом азота указанного R¹ необязательно замещен 1 заместителем R^{1b}, где R^{1b} представляет собой C₁-C₅-алкил, -(C₁-C₃-алкил)-(C₃-C₇-циклоалкил) или C₃-C₇-циклоалкил, и

если R^{1a} представляет собой C₁-C₅-алкил, C₃-C₇-циклоалкил, -(C₁-C₃-алкил)-(C₃-C₇-циклоалкил), -OC₁-C₅-алкил или -OC₃-C₇-циклоалкил и/или если R^{1b} представляет собой C₁-C₅-алкил, -(C₁-C₃-алкил)-(C₃-C₇-циклоалкил) или C₃-C₇-циклоалкил, указанные C₁-C₅-алкил, C₃-C₇-циклоалкил, -(C₁-C₃-алкил)-(C₃-C₇-циклоалкил), -OC₁-C₅-алкил и -OC₃-C₇-циклоалкил независимо необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из метила, этила, OH, OR⁴ и F; и где

R⁴ имеет такое же значение, как определено выше для общей формулы (I).

20 Кроме того, предпочтительными являются соединения общей формулы (I), в которой

R¹ представляет собой фенил, пиридинил, пиразолил, тиазолил, имидазолил, тиофенил или бензотиофенил, в частности, пиридинил, пиразолил, тиазолил или имидазолил,

25 где указанный R¹ необязательно замещен по одному или несколькими атомам углерода 1 или 2 заместителями R^{1a}, которые являются одинаковыми или различными, где R^{1a} представляет собой C₁-C₅-алкил, C₃-C₇-циклоалкил, -(C₁-C₃-алкил)-(C₃-C₇-циклоалкил), -OC₁-C₅-алкил, -OC₃-C₇-циклоалкил, галоген или CN, и где, независимо, если R¹ представляет собой пиразолил, тиазолил или имидазолил, каждый кольцевой атом азота указанного R¹, необязательно замещен заместителем R^{1b}, где R^{1b} представляет собой C₁-C₅-алкил, -(C₁-C₃-алкил)-(C₃-C₇-циклоалкил) или C₃-C₇-циклоалкил, и

30 если R^{1a} представляет собой C₁-C₅-алкил, C₃-C₇-циклоалкил, -(C₁-C₃-алкил)-(C₃-C₇-циклоалкил), -OC₁-C₅-алкил или -OC₃-C₇-циклоалкил и/или если R^{1b}

представляет собой C_1 - C_5 -алкил, $-(C_1$ - C_3 -алкил)-(C_3 - C_7 -циклоалкил) или C_3 - C_7 -циклоалкил, указанные C_1 - C_5 -алкил, C_3 - C_7 -циклоалкил, $-(C_1$ - C_3 -алкил)-(C_3 - C_7 -циклоалкил), $-OC_1$ - C_5 -алкил и $-OC_3$ - C_7 -циклоалкил независимо необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из

5 группы, состоящей из метила, этила, OH, OR^4 и F; и где

R^4 имеет такое же значение, как определено выше для общей формулы (I).

В соответствии с дополнительным аспектом, настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (I), в которой

10 R^4 представляет собой C_1 - C_5 -алкил, в частности, метил, этил, пропил, или бутил, необязательно замещенный 1 - 3 атомами фтора.

Также предпочтительными являются соединения общей формулы (I), в которой

R^4 представляет собой метил, дифторметил или трифторметил.

15 В соответствии с дополнительным аспектом, настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (I), в которой

R^3 представляет собой H.

В соответствии с дополнительным аспектом, настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (I), в которой

R^5 представляет собой H, F, Cl или метил, в частности, H или F.

20 Особенно предпочтительными являются соединения общей формулы (I), в которой

R^5 представляет собой H.

Также предпочтительными являются соединения общей формулы (I), в которой

25 R^5 представляет собой F.

Особенно предпочтительными являются соединения общей формулы (I), в которой

R^3 представляет собой H; и

R^5 представляет собой H.

30 Особенно предпочтительными являются соединения общей формулы (I), в которой

R^3 представляет собой H; и

R^5 представляет собой F.

В соответствии с дополнительным аспектом, настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (I), в которой

R^2 представляет собой

- $-(CH_2)_p-(C_5-C_7\text{-циклоалкил})$,
- $-(CH_2)_p\text{-фенил}$,
- 6-членный гетероарил, содержащий 1 или 2 атома N, или
- бициклический 9-10-членный гетероарил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома или содержащих гетероатом групп, независимо выбранных из NH, N, O, S, SO и SO_2 ,

где указанный R^2 необязательно замещен по одному или нескольким атомам углерода 1 или 2 заместителями R^{2a} , которые являются одинаковыми или различными, где R^{2a} представляет собой $C_1-C_5\text{-алкил}$, $C_3-C_7\text{-циклоалкил}$, $-(C_1-C_3\text{-алкил})-(C_3-C_7\text{-циклоалкил})$, $-OC_1-C_5\text{-алкил}$, $-OC_3-C_7\text{-циклоалкил}$, галоген, OH или CN, и

где независимо каждый атом азота указанного R^2 , если присутствует, необязательно замещен заместителем R^{2b} , где R^{2b} представляет собой $C_1-C_5\text{-алкил}$, $C_3-C_7\text{-циклоалкил}$ или $-(C_1-C_3\text{-алкил})-(C_3-C_7\text{-циклоалкил})$, и

если R^{2a} представляет собой $C_1-C_5\text{-алкил}$, $C_3-C_7\text{-циклоалкил}$, $-(C_1-C_3\text{-алкил})-(C_3-C_7\text{-циклоалкил})$, $-OC_1-C_5\text{-алкил}$ или $-OC_3-C_7\text{-циклоалкил}$ и/или если R^{2b} представляет собой $C_1-C_5\text{-алкил}$, $-(C_1-C_3\text{-алкил})-(C_3-C_7\text{-циклоалкил})$ или $C_3-C_7\text{-циклоалкил}$, указанные $C_1-C_5\text{-алкил}$, $C_3-C_7\text{-циклоалкил}$, $-(C_1-C_3\text{-алкил})-(C_3-C_7\text{-циклоалкил})$, $-OC_1-C_5\text{-алкил}$ и $-OC_3-C_7\text{-циклоалкил}$ независимо необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из OH, OR^4 и F; и где

p и R^4 имеют такие же значения, как определено для общей формулы (I).

Предпочтительный вариант осуществления настоящего изобретения охватывает соединения общей формулы (I), в которой

R^2 представляет собой

- $-(CH_2)_p-(C_5-C_7\text{-циклоалкил})$,
- $-(CH_2)_p\text{-фенил}$, или
- 6-членный гетероарил, содержащий 1 или 2 атома N,

где указанный R^2 необязательно замещен по одному или нескольким атомам углерода 1 или 2 заместителями R^{2a} , которые являются одинаковыми или

различными, где R^{2a} представляет собой C_1 - C_5 -алкил, C_3 - C_7 -циклоалкил, OC_1 - C_5 -алкил, галоген или CN,

где указанные C_1 - C_5 -алкил, $-OC_1$ - C_5 -алкил и C_3 - C_7 -циклоалкил независимо необязательно замещены OH, OR^4 или 1 - 5 атомами фтора, и где

5 r и R^4 имеют такие же значения, как определено для общей формулы (I).

Предпочтительный вариант осуществления настоящего изобретения охватывает соединения общей формулы (I), в которой

10 R^2 представляет собой $-(CH_2)_p$ -(C_5 - C_7 -циклоалкил), необязательно замещенный по одному или нескольким атомам углерода 1 или 2 заместителями R^{2a} , которые являются одинаковыми или различными, где R^{2a} представляет собой C_1 - C_5 -алкил, C_3 - C_7 -циклоалкил, OC_1 - C_5 -алкил, галоген или CN,

где указанные C_1 - C_5 -алкил, $-OC_1$ - C_5 -алкил и C_3 - C_7 -циклоалкил независимо необязательно замещены OH, OR^4 или 1 - 5 атомами фтора, и где

r и R^4 имеют такие же значения, как определено для общей формулы (I).

15 Предпочтительный вариант осуществления настоящего изобретения охватывает соединения общей формулы (I), в которой

R^2 представляет собой C_5 - C_7 -циклоалкил, необязательно замещенный по одному или нескольким атомам углерода 1 или 2 заместителями R^{2a} , которые являются одинаковыми или различными, где R^{2a} представляет собой C_1 - C_5 -алкил, C_3 - C_7 -циклоалкил, OC_1 - C_5 -алкил, галоген или CN,

20 где указанные C_1 - C_5 -алкил, $-OC_1$ - C_5 -алкил и C_3 - C_7 -циклоалкил независимо необязательно замещены OH, OR^4 или 1 - 5 атомами фтора, и где

R^4 имеет такое же значение, как определено для общей формулы (I).

25 Предпочтительный вариант осуществления настоящего изобретения охватывает соединения общей формулы (I), в которой

R^2 представляет собой $-(CH_2)_p$ -фенил, необязательно замещенный по одному или нескольким атомам углерода 1 или 2 заместителями R^{2a} , которые являются одинаковыми или различными, где R^{2a} представляет собой C_1 - C_5 -алкил, C_3 - C_7 -циклоалкил, OC_1 - C_5 -алкил, галоген или CN,

30 где указанные C_1 - C_5 -алкил, $-OC_1$ - C_5 -алкил и C_3 - C_7 -циклоалкил независимо необязательно замещены OH, OR^4 или 1 - 5 атомами фтора, и

r и R^4 имеют такие же значения, как определено для общей формулы (I).

Также предпочтительными являются соединения общей формулы (I), в которой

R^2 представляет собой фенил, необязательно замещенный 1 или 2 заместителями R^{2a} , которые являются одинаковыми или различными, где R^{2a} представляет собой C_1 - C_5 -алкил, C_3 - C_7 -циклоалкил, OC_1 - C_5 -алкил, галоген или CN,

5 где указанные C_1 - C_5 -алкил, $-OC_1$ - C_5 -алкил и C_3 - C_7 -циклоалкил независимо необязательно замещены OH, OR^4 или 1 - 5 атомами фтора, и

R^4 имеет такое же значение, как определено для общей формулы (I).

Также предпочтительными являются соединения общей формулы (I), в которой

10 R^2 представляет собой фенил, необязательно замещенный 1 или 2 заместителями R^{2a} , которые являются одинаковыми или различными, где R^{2a} представляет собой C_1 - C_5 -алкил, OC_1 - C_5 -алкил, F или Cl,

где указанные C_1 - C_5 -алкил и $-OC_1$ - C_5 -алкил независимо необязательно замещены OH, OR^4 или 1 - 5 атомами фтора, и

15 R^4 имеет такое же значение, как определено для общей формулы (I).

Также предпочтительными являются соединения общей формулы (I), в которой

R^2 представляет собой фенил, замещенный 1 или 2 заместителями R^{2a} , которые являются одинаковыми или различными, где R^{2a} представляет собой C_1 -
20 C_5 -алкил, OC_1 - C_5 -алкил, F или Cl,

причем, если заместитель или по меньшей мере один из указанных заместителей означает F, он предпочтительно расположен в *орто*-положении к атому углерода, через который фенил присоединен к остальной части молекулы, и

25 где указанные C_1 - C_5 -алкил и $-OC_1$ - C_5 -алкил независимо необязательно замещены 1 - 5 атомами фтора.

Также предпочтительными являются соединения общей формулы (I), в которой

R^2 представляет собой фенил, замещенный 1 или 2 заместителями R^{2a} ,
30 которые являются одинаковыми или различными, где R^{2a} представляет собой C_1 - C_5 -алкил, OC_1 - C_5 -алкил, F или Cl,

причем, если заместитель или по меньшей мере один из указанных заместителей означает C_1 - C_5 -алкил, $-OC_1$ - C_5 -алкил или Cl, он предпочтительно

расположен в *пара*-положении к атому углерода, через который фенил присоединен к остальной части молекулы, и

где указанные C_1 - C_5 -алкил и $-OC_1$ - C_5 -алкил независимо обязательно замещены 1 - 5 атомами фтора.

5 Также предпочтительными являются соединения общей формулы (I), в которой

R^2 представляет собой фенил замещенный 2 заместителями R^{2a} , которые являются одинаковыми или различными, где R^{2a} представляет собой C_1 - C_5 -алкил, OC_1 - C_5 -алкил, F или Cl,

10 причем, если заместитель или по меньшей мере один из указанных заместителей означает F, он предпочтительно расположен в *орто*-положении к атому углерода, через который фенил присоединен к остальной части молекулы, и

15 причем, если заместитель или по меньшей мере один из указанных заместителей означает C_1 - C_5 -алкил, $-OC_1$ - C_5 -алкил или Cl, он предпочтительно расположен в *пара*-положении к атому углерода, через который фенил присоединен к остальной части молекулы; и

где указанные C_1 - C_5 -алкил и $-OC_1$ - C_5 -алкил независимо обязательно замещены 1 - 5 атомами фтора.

20 Также предпочтительными являются соединения общей формулы (I), в которой

R^2 представляет собой фенил, optionally замещенный 1 или 2 заместителями R^{2a} , которые являются одинаковыми или различными, где R^{2a} представляет собой метил, трифторметил, трифторметокси, F или Cl,

25 причем, если заместитель или по меньшей мере один из указанных заместителей означает F, он предпочтительно расположен в *орто*-положении к атому углерода, через который фенил присоединен к остальной части молекулы, и

30 причем, если заместитель или по меньшей мере один из указанных заместителей означает метил, трифторметил, трифторметокси или Cl, он предпочтительно расположен в *пара*-положении к атому углерода, через который фенил присоединен к остальной части молекулы.

Также предпочтительными являются соединения общей формулы (I), в которой

R^2 представляет собой

- 6-членный гетероарил, содержащий 1 или 2 атома N, в частности, пиридинил,

5 где указанный R^2 необязательно замещен по одному или несколькими атомам углерода 1 или 2 заместителями R^{2a} , которые являются одинаковыми или различными, где R^{2a} представляет собой C_1 - C_5 -алкил, OC_1 - C_5 -алкил, C_3 - C_7 -циклоалкил, галоген или CN,

где указанные C_1 - C_5 -алкил, $-OC_1$ - C_5 -алкил и C_3 - C_7 -циклоалкил независимо необязательно замещены OH, OR^4 или 1 - 5 атомами фтора, и

10 R^4 имеет такое же значение, как определено для общей формулы (I).

Также предпочтительными являются соединения общей формулы (I), в которой

R^2 представляет собой пиридинил, в частности, пиридин-2-ил, необязательно замещенный по одному или несколькими атомам углерода 1 или 2 заместителями R^{2a} , которые являются одинаковыми или различными, где R^{2a} представляет собой C_1 - C_5 -алкил, OC_1 - C_5 -алкил, F или Cl,

где указанные C_1 - C_5 -алкил и $-OC_1$ - C_5 -алкил независимо необязательно замещены OH, OR^4 или 1 - 5 атомами фтора, и

R^4 имеет такое же значение, как определено для общей формулы (I).

20 В соответствии с дополнительным аспектом, настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (I), в которой

r представляет собой 0.

В соответствии с дополнительным аспектом, настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (I), в которой

25 R^6 и R^7 представляют собой H.

В соответствии с дополнительным аспектом, настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (I), в которой

R^1 представляет собой

- фенил,

30 • 5- или 6-членный гетероарил, где указанный 5-членный гетероарил содержит 1, 2 или 3 гетероатома или содержащих гетероатом групп, независимо выбранных из группы, состоящей из S, N, NH и O, и где указанный 6-членный гетероарил содержит 1 или 2 атома азота, или

• бициклический 9-10-членный гетероарил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома или содержащих гетероатом групп, независимо выбранных из NH, N, O, S, SO и SO₂,

где указанный R¹ необязательно замещен по одному или несколькими атомам углерода 1 - 3 заместителями R^{1a}, которые являются одинаковыми или различными, где R^{1a} представляет собой C₁-C₅-алкил, C₃-C₇-циклоалкил, -(C₁-C₃-алкил)-(C₃-C₇-циклоалкил), -OC₁-C₅-алкил, -OC₃-C₇-циклоалкил, NHR⁴, N(R⁴)₂, NH(C₃-C₇-циклоалкил), галоген, CN, NHSO₂R⁴, SO₂R⁴, 5-7-членный лактам или 4-7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1 или 2 гетероатома или содержащих гетероатом групп, выбранных из NH, -NR⁴, N, O, S, SO и SO₂, и

где, независимо, если R¹ представляет собой 5-членный гетероарил или бициклический 8-10-членный гетероарил, каждый кольцевой атом азота, если присутствует, указанного R¹ необязательно замещен заместителем R^{1b}, где R^{1b} представляет собой C₁-C₅-алкил, -(C₁-C₃-алкил)-(C₃-C₇-циклоалкил), C₃-C₇-циклоалкил, SO₂R⁴ или 4-7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1 или 2 гетероатома или содержащих гетероатом групп, выбранных из NH, -NR⁴, N, O, S, SO и SO₂, и

если R^{1a} представляет собой C₁-C₅-алкил, C₃-C₇-циклоалкил, -(C₁-C₃-алкил)-(C₃-C₇-циклоалкил), -OC₁-C₅-алкил или -OC₃-C₇-циклоалкил и/или если R^{1b} представляет собой C₁-C₅-алкил, -(C₁-C₃-алкил)-(C₃-C₇-циклоалкил) или C₃-C₇-циклоалкил,

указанные C₁-C₅-алкил, C₃-C₇-циклоалкил, -(C₁-C₃-алкил)-(C₃-C₇-циклоалкил), -OC₁-C₅-алкил или -OC₃-C₇-циклоалкил независимо необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из метила, этила, OH, OR⁴ и F, и

если R^{1a} и/или R^{1b} представляют собой 4-7-членный гетероциклоалкил, каждый атом углерода указанного 4-7-членного гетероциклоалкила необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из OH, OR⁴ и F,

R³ представляет собой H или F, в частности, H,

R⁵ представляет собой H, F, Cl или метил, в частности, H или F, и

R⁶ и R⁷ представляют собой H.

В соответствии с дополнительным аспектом, настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (I), в которой

R^1 представляет собой

- фенил,
- 6-членный гетероарил, содержащий 1 или 2 атома N,

где указанный R^1 необязательно замещен по одному или несколькими атомам углерода 1 или 2 заместителями R^{1a} , которые являются одинаковыми или различными, где R^{1a} представляет собой C_1 - C_5 -алкил, C_3 - C_7 -циклоалкил, $-(C_1$ - C_3 -алкил)-(C_3 - C_7 -циклоалкил), $-OC_1$ - C_5 -алкил, $-OC_3$ - C_7 -циклоалкил, галоген или CN,

где указанные C_1 - C_5 -алкил, C_3 - C_7 -циклоалкил, $-(C_1$ - C_3 -алкил)-(C_3 - C_7 -циклоалкил), $-OC_1$ - C_5 -алкил и $-OC_3$ - C_7 -циклоалкил независимо необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из OH, OR^4 и F,

R^3 представляет собой H или F, в частности, H,

R^4 представляет собой C_1 - C_5 -алкил, необязательно замещенный 1 - 5 атомами фтора,

R^5 представляет собой H, F, Cl или метил, в частности, H или F, и

R^6 и R^7 представляют собой H.

В соответствии с другим аспектом, настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (I), в которой

R^1 представляет собой

• 5-членный гетероарил, где указанный 5-членный гетероарил содержит 1, 2 или 3 гетероатома или содержащих гетероатом групп, независимо выбранных из группы, состоящей из S, N, NH и O, в частности, пиразолил, тиазолил, имидазолил или тиофенил,

где указанный R^1 необязательно замещен по одному или несколькими атомам углерода 1 или 2 заместителями R^{1a} , которые являются одинаковыми или различными, где R^{1a} представляет собой C_1 - C_5 -алкил, C_3 - C_7 -циклоалкил, $-(C_1$ - C_3 -алкил)-(C_3 - C_7 -циклоалкил), $-OC_1$ - C_5 -алкил, $-OC_3$ - C_7 -циклоалкил, галоген или CN, и

где независимо каждый кольцевой атом азота, если присутствует, указанного R^1 необязательно замещен заместителем R^{1b} , которые являются одинаковыми или различными, где R^{1b} представляет собой C_1 - C_5 -алкил, $-(C_1$ - C_3 -алкил)-(C_3 - C_7 -циклоалкил) и C_3 - C_7 -циклоалкил,

если R^{1a} представляет собой C_1 - C_5 -алкил, C_3 - C_7 -циклоалкил, $-(C_1$ - C_3 -алкил)-(C_3 - C_7 -циклоалкил), $-OC_1$ - C_5 -алкил или $-OC_3$ - C_7 -циклоалкил и/или если R^{1b}

представляет собой C_1 - C_5 -алкил, $-(C_1-C_3\text{-алкил})-(C_3-C_7\text{-циклоалкил})$ или C_3 - C_7 -циклоалкил, указанные C_1 - C_5 -алкил, C_3 - C_7 -циклоалкил, $-(C_1-C_3\text{-алкил})-(C_3-C_7\text{-циклоалкил})$, $-OC_1$ - C_5 -алкил и $-OC_3$ - C_7 -циклоалкил независимо необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из метила, этила, OH, OR^4 и F,

R^3 представляет собой H или F, в частности, H,

R^4 представляет собой C_1 - C_5 -алкил, необязательно замещенный 1 - 5 атомами фтора,

R^5 представляет собой H, F, Cl или метил, в частности, H или F, и

R^6 и R^7 представляют собой H.

В соответствии с другим аспектом, настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (I), в которой

R^1 представляет собой пиридирил, в частности, пиридин-3-ил, необязательно замещенный по одному или нескольким атомам углерода 1 или 2 заместителями R^{1a} , которые являются одинаковыми или различными, где R^{1a} представляет собой C_1 - C_5 -алкил, C_3 - C_7 -циклоалкил, $-(C_1-C_3\text{-алкил})-(C_3-C_7\text{-циклоалкил})$, $-OC_1$ - C_5 -алкил, $-OC_3$ - C_7 -циклоалкил, галоген или CN, и

где один из указанных заместителей R^{1a} предпочтительно расположен в *пара*-положении к атому углерода, через который пиридирил, в частности, пиридин-3-ил, присоединен к остальной части молекулы, и

где указанные C_1 - C_5 -алкил, C_3 - C_7 -циклоалкил, $-(C_1-C_3\text{-алкил})-(C_3-C_7\text{-циклоалкил})$, $-OC_1$ - C_5 -алкил и $-OC_3$ - C_7 -циклоалкил независимо необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из метила, этила, OH, OR^4 и F,

R^3 представляет собой H или F, в частности, H,

R^4 представляет собой C_1 - C_5 -алкил, необязательно замещенный 1 - 5 атомами фтора,

R^5 представляет собой H, F, Cl или метил, в частности, H или F, и

R^6 и R^7 представляют собой H.

В соответствии с другим аспектом, настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (I), в которой

R^1 представляет собой пиридирил, в частности, пиридин-3-ил, замещенный по одному или нескольким атомам углерода 1 или 2 заместителями R^{1a} , которые являются одинаковыми или различными, где R^{1a} представляет

собой метил, этил, метокси, этокси, циклобутил, трифторметил, дифторметил, 1,1-дифторэтил, 1,1-дифторпропил или 2,2,2-трифторэтил, и

где заместитель или по меньшей мере один из указанных заместителей предпочтительно расположен в *пара*-положении к атому углерода, через который пиридинил, в частности, пиридин-3-ил, присоединен к остальной части молекулы, и

R^3 представляет собой H или F, в частности, H,

R^5 представляет собой H, F, Cl или метил, в частности, H или F, и

R^6 и R^7 представляют собой H.

В соответствии с другим аспектом, настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (I), в которой

R^1 представляет собой пиридинил, в частности, пиридин-2-ил, необязательно замещенный по одному или нескольким атомам углерода 1 или 2 заместителями R^{1a} , которые являются одинаковыми или различными, где R^{1a} представляет собой C_1 - C_5 -алкил, C_3 - C_7 -циклоалкил, $-(C_1-C_3\text{-алкил})-(C_3-C_7\text{-циклоалкил})$, $-OC_1-C_5\text{-алкил}$, $-OC_3-C_7\text{-циклоалкил}$, галоген или CN, и

где один из указанных заместителей R^{1a} предпочтительно расположен в *пара*-положении к атому углерода, через который пиридинил, в частности, пиридин-2-ил, присоединен к остальной части молекулы, и

где указанные C_1 - C_5 -алкил, C_3 - C_7 -циклоалкил, $-(C_1-C_3\text{-алкил})-(C_3-C_7\text{-циклоалкил})$, $-OC_1-C_5\text{-алкил}$ и $-OC_3-C_7\text{-циклоалкил}$ независимо необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из метила, этила, OH, OR^4 и F,

R^3 представляет собой H или F, в частности, H,

R^4 представляет собой C_1 - C_5 -алкил, необязательно замещенный 1 - 5 атомами фтора,

R^5 представляет собой H, F, Cl или метил, в частности, H или F, и

R^6 и R^7 представляют собой H.

В соответствии с другим аспектом, настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (I), в которой

R^1 представляет собой пиридинил, в частности, пиридин-2-ил, замещенный по одному или нескольким атомам углерода 1 или 2 заместителями R^{1a} , которые являются одинаковыми или различными, где R^{1a} представляет

собой метил, этил, метокси, этокси, циклобутил, трифторметил, дифторметил, 1,1-дифторэтил, 1,1-дифторпропил или 2,2,2-трифторэтил, и

где заместитель или по меньшей мере один из указанных заместителей предпочтительно расположен в *пара*-положении к атому углерода, через который пиридинил, в частности, пиридин-2-ил, присоединен к остальной части молекулы, и

R^3 представляет собой H или F, в частности, H,

R^5 представляет собой H, F, Cl или метил, в частности, H или F, и

R^6 и R^7 представляют собой H.

В соответствии с другим аспектом, настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (I), в которой

R^1 представляет собой пиазолил, в частности, пиазол-4-ил, необязательно замещенный по одному или нескольким атомам углерода 1 или 2 заместителями R^{1a} , которые являются одинаковыми или различными, где R^{1a} представляет собой C_1 - C_5 -алкил, C_3 - C_7 -циклоалкил, $-(C_1-C_3\text{-алкил})-(C_3-C_7\text{-циклоалкил})$, $-OC_1-C_5\text{-алкил}$, $-OC_3-C_7\text{-циклоалкил}$, галоген или CN, и

где независимо каждый атом азота указанного R^1 необязательно замещен заместителем R^{1b} , где R^{1b} представляет собой C_1 - C_5 -алкил, $-(C_1-C_3\text{-алкил})-(C_3-C_7\text{-циклоалкил})$ и C_3 - C_7 -циклоалкил, и

если R^{1a} представляет собой C_1 - C_5 -алкил, C_3 - C_7 -циклоалкил, $-(C_1-C_3\text{-алкил})-(C_3-C_7\text{-циклоалкил})$, $-OC_1-C_5\text{-алкил}$ или $-OC_3-C_7\text{-циклоалкил}$ и/или если R^{1b} представляет собой C_1 - C_5 -алкил, $-(C_1-C_3\text{-алкил})-(C_3-C_7\text{-циклоалкил})$ или C_3 - C_7 -циклоалкил, указанные C_1 - C_5 -алкил, C_3 - C_7 -циклоалкил, $-(C_1-C_3\text{-алкил})-(C_3-C_7\text{-циклоалкил})$, $-OC_1-C_5\text{-алкил}$ и $-OC_3-C_7\text{-циклоалкил}$ независимо необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из метила, OH, OR^4 и F,

R^3 представляет собой H или F, в частности, H,

R^4 представляет собой C_1 - C_5 -алкил, необязательно замещенный 1 - 5 атомами фтора,

R^5 представляет собой H, F, Cl или метил, в частности, H или F, и

R^6 и R^7 представляют собой H.

Предпочтительный вариант осуществления настоящего изобретения охватывает соединения общей формулы (I), в которой

R^1 представляет собой пиразолил, в частности, пиразол-4-ил, необязательно замещенный по одному или нескольким атомам углерода 1 или 2 заместителями R^{1a} , которые являются одинаковыми или различными, где R^{1a} представляет собой C_1 - C_5 -алкил, C_3 - C_7 -циклоалкил, $-(C_1-C_3\text{-алкил})-(C_3-C_7\text{-циклоалкил})$, $-OC_1-C_5\text{-алкил}$, $-OC_3-C_7\text{-циклоалкил}$, галоген или CN, и

где независимо каждый атом азота указанного R^1 необязательно замещен заместителем R^{1b} , которые являются одинаковыми или различными, где R^{1b} представляет собой C_1 - C_5 -алкил, $-(C_1-C_3\text{-алкил})-(C_3-C_7\text{-циклоалкил})$ или C_3 - C_7 -циклоалкил, и

если R^{1a} представляет собой C_1 - C_5 -алкил, C_3 - C_7 -циклоалкил, $-(C_1-C_3\text{-алкил})-(C_3-C_7\text{-циклоалкил})$, $-OC_1-C_5\text{-алкил}$ или $-OC_3-C_7\text{-циклоалкил}$ и/или если R^{1b} представляет собой C_1 - C_5 -алкил, $-(C_1-C_3\text{-алкил})-(C_3-C_7\text{-циклоалкил})$ или C_3 - C_7 -циклоалкил, указанные C_1 - C_5 -алкил, C_3 - C_7 -циклоалкил, $-(C_1-C_3\text{-алкил})-(C_3-C_7\text{-циклоалкил})$, $-OC_1-C_5\text{-алкил}$ и $-OC_3-C_7\text{-циклоалкил}$ независимо необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из метила, OH, OR^4 и F,

R^3 представляет собой H или F, в частности, H,

R^4 представляет собой C_1 - C_5 -алкил, необязательно замещенный 1 - 5 атомами фтора,

R^5 представляет собой H, F, Cl или метил, в частности, H или F, и

R^6 и R^7 представляют собой H.

Предпочтительный вариант осуществления настоящего изобретения охватывает соединения общей формулы (I), в которой

R^1 представляет собой пиразол-4-ил, необязательно замещенный по атому азота 1 заместителем R^{1b} , выбранным из группы, состоящей из C_1 - C_5 -алкила, $-(C_1-C_3\text{-алкил})-(C_3-C_7\text{-циклоалкила})$ и C_3 - C_7 -циклоалкила, где, независимо, указанные C_1 - C_5 -алкил, C_3 - C_7 -циклоалкил и $-(C_1-C_3\text{-алкил})-(C_3-C_7\text{-циклоалкил})$ необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из метила, OH, OR^4 и F,

R^3 представляет собой H или F, в частности, H,

R^4 представляет собой C_1 - C_5 -алкил, необязательно замещенный 1 - 5 атомами фтора,

R^5 представляет собой H, F, Cl или метил, в частности, H или F, и

R^6 и R^7 представляют собой H.

Предпочтительный вариант осуществления настоящего изобретения охватывает соединения общей формулы (I), в которой

R^1 представляет собой пиразол-4-ил, замещенный по атому азота заместителем R^{1b} , выбранным из группы, состоящей из метила, этила, пропил, пропан-2-ила, 2-метилпропила, циклопропила, *трет*-бутила, бутан-2-ила, циклобутила, 2,2-диметилпропила, 3-метилбутан-2-ила, циклопентила, циклогексила, 1-циклопропилметила, 1-циклопропилэтила, 1-циклобутилметила, 1-(1-метилциклопропил)метила и 2,2,2-трифторэтила, в частности, этила, пропан-2-ила, 2-метилпропила, бутан-2-ила, циклобутила, циклопентила, 2,2-диметилпропила, 1-циклопропилметила, 1-циклопропилэтила, 1-(1-метилциклопропил)метила и 1-циклобутилметила,

R^3 представляет собой H или F, в частности, H,

R^5 представляет собой H, F, Cl или метил, в частности, H или F, и

R^6 и R^7 представляют собой H.

В соответствии с другим аспектом, настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (I), в которой

R^1 представляет собой тиазолил, в частности, тиазол-5-ил, необязательно замещенный по одному или нескольким атомам углерода 1 или 2 заместителями R^{1a} , которые являются одинаковыми или различными, где R^{1a} представляет собой C_1 - C_5 -алкил, C_3 - C_7 -циклоалкил, $-(C_1-C_3\text{-алкил})-(C_3-C_7\text{-циклоалкил})$, $-OC_1-C_5\text{-алкил}$, $-OC_3-C_7\text{-циклоалкил}$, галоген или CN,

где указанные C_1 - C_5 -алкил, C_3 - C_7 -циклоалкил, $-(C_1-C_3\text{-алкил})-(C_3-C_7\text{-циклоалкил})$, $-OC_1-C_5\text{-алкил}$ и $-OC_3-C_7\text{-циклоалкил}$ независимо необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из метила, OH, OR^4 и F,

R^3 представляет собой H или F, в частности, H,

R^4 представляет собой C_1 - C_5 -алкил, необязательно замещенный 1 - 5 атомами фтора,

R^5 представляет собой H, F, Cl или метил, в частности, H или F, и

R^6 и R^7 представляют собой H.

Предпочтительный вариант осуществления настоящего изобретения охватывает соединения общей формулы (I), в которой

R^1 представляет собой тиазолил, в частности, тиазол-5-ил, замещенный по одному или нескольким атомам углерода 1 или 2 заместителями

R^{1a} , которые являются одинаковыми или различными, где R^{1a} представляет собой C_1 - C_5 -алкил, C_3 - C_7 -циклоалкил, $-(C_1$ - C_3 -алкил)-(C_3 - C_7 -циклоалкил), $-OC_1$ - C_5 -алкил, $-OC_3$ - C_7 -циклоалкил, галоген или CN,

где один из указанных заместителей R^{1a} предпочтительно расположен в *мета*-положении к атому углерода, через который тиазолил, в частности, тиазол-5-ил, присоединен к остальной части молекулы, и

где указанные C_1 - C_5 -алкил, C_3 - C_7 -циклоалкил, $-(C_1$ - C_3 -алкил)-(C_3 - C_7 -циклоалкил), $-OC_1$ - C_5 -алкил и $-OC_3$ - C_7 -циклоалкил независимо необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из метила, OH, OR^4 и F,

R^3 представляет собой H или F, в частности, H,

R^4 представляет собой C_1 - C_5 -алкил, необязательно замещенный 1 - 5 атомами фтора,

R^5 представляет собой H, F, Cl или метил, в частности, H или F, и

R^6 и R^7 представляют собой H.

Предпочтительный вариант осуществления настоящего изобретения охватывает соединения общей формулы (I), в которой

R^1 представляет собой тиазол-5-ил, необязательно замещенный по атому углерода заместителем R^{1a} , где R^{1a} представляет собой C_1 - C_5 -алкил, $-(C_1$ - C_3 -алкил)-(C_3 - C_7 -циклоалкил) или C_3 - C_7 -циклоалкил,

где указанный заместитель R^{1a} предпочтительно присоединен к атому углерода в положении 2 тиазол-5-ила, и

где указанные C_1 - C_5 -алкил, C_3 - C_7 -циклоалкил и $-(C_1$ - C_3 -алкил)-(C_3 - C_7 -циклоалкил) независимо необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из метила, OH, OR^4 и F,

R^3 представляет собой H или F, в частности, H,

R^4 представляет собой C_1 - C_5 -алкил, необязательно замещенный 1 - 5 атомами фтора,

R^5 представляет собой H, F, Cl или метил, в частности, H или F, и

R^6 и R^7 представляют собой H.

Предпочтительный вариант осуществления настоящего изобретения охватывает соединения общей формулы (I), в которой

R^1 представляет собой тиазол-5-ил, замещенный по атому углерода в положении 2 C_3 - C_7 -циклоалкилом,

где указанный C_3 - C_7 -циклоалкил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из метила, OH, OR^4 и F,

R^3 представляет собой H или F, в частности, H,

R^4 представляет собой C_1 - C_5 -алкил, необязательно замещенный 1 - 5 атомами фтора,

R^5 представляет собой H, F, Cl или метил, в частности, H или F, и

R^6 и R^7 представляют собой H.

Предпочтительный вариант осуществления настоящего изобретения охватывает соединения общей формулы (I), в которой

R^1 представляет собой тиазол-5-ил, замещенный по атому углерода в положении 2 заместителем, выбранным из группы, состоящей из метила, этила, пропила, пропан-2-ила, 2-метилпропила, циклопропила, *трет*-бутила, бутан-2-ила, циклобутила, 2,2-диметилпропила, 3-метилбутан-2-ила, циклопентила, циклогексила, 1-циклопропилметила, 1-циклопропилэтила, 1-циклобутилметила, 1-(1-метилциклопропил)метила и 2,2,2-трифторэтила, в частности, этила, пропан-2-ила, циклопропила, 2-метилпропила, бутан-2-ила, циклобутила, циклопентила, 2,2-диметилпропила, 1-циклопропилметила, 1-циклопропилэтила, 1-(1-метилциклопропил)метила и 1-циклобутилметила,

R^3 представляет собой H или F, в частности, H,

R^5 представляет собой H, F, Cl или метил, в частности, H или F, и

R^6 и R^7 представляют собой H.

В соответствии с другим аспектом, настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (I), в которой

R^1 представляет собой тиазол-2-ил, необязательно замещенный по атому углерода заместителем R^{1a} , где R^{1a} представляет собой C_1 - C_5 -алкил, $-(C_1$ - C_3 -алкил)-(C_3 - C_7 -циклоалкил) или C_3 - C_7 -циклоалкил,

где указанный заместитель R^{1a} предпочтительно присоединен к атому углерода в положении 5 тиазол-2-ила, и

где указанные C_1 - C_5 -алкил, C_3 - C_7 -циклоалкил и $-(C_1$ - C_3 -алкил)-(C_3 - C_7 -циклоалкил) независимо необязательно замещены одним или несколькими

заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из метила, OH, OR⁴ и F,

R³ представляет собой H или F, в частности, H,

R⁴ представляет собой C₁-C₅-алкил, необязательно замещенный 1 - 5

5 атомами фтора,

R⁵ представляет собой H, F, Cl или метил, в частности, H или F, и

R⁶ и R⁷ представляют собой H.

Предпочтительный вариант осуществления настоящего изобретения охватывает соединения общей формулы (I), в которой

10 R¹ представляет собой тиазол-2-ил, замещенный по атому углерода в положении 5 C₃-C₇-циклоалкилом, и

где указанный C₃-C₇-циклоалкил, необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из метила, OH, OR⁴ и F,

15 R³ представляет собой H или F, в частности, H,

R⁴ представляет собой C₁-C₅-алкил, необязательно замещенный 1 - 5

атомами фтора,

R⁵ представляет собой H, F, Cl или метил, в частности, H или F, и

R⁶ и R⁷ представляют собой H.

20 Предпочтительный вариант осуществления настоящего изобретения охватывает соединения общей формулы (I), в которой

R¹ представляет собой тиазол-2-ил, замещенный по атому углерода в положении 5 заместителем, выбранным из группы, состоящей из метила, этила, пропила, пропан-2-ила, циклопропила, 2-метилпропила, *трет*-бутила, бутан-2-ила, циклобутила, 2,2-диметилпропила, 3-метилбутан-2-ила, циклопентила, циклогексила, 1-циклопропилметила, 1-циклопропилэтила, 1-циклобутилметила, 1-(1-метилциклопропил)метила и 2,2,2-трифторэтила, в частности, этила, пропан-2-ила, циклопропила, 2-метилпропила, бутан-2-ила, циклобутила, циклопентила, 2,2-диметилпропила, 1-циклопропилметила, 1-циклопропилэтила, 1-(1-метилциклопропил)метила и 1-циклобутилметила,

30

R³ представляет собой H или F, в частности, H,

R⁵ представляет собой H, F, Cl или метил, в частности, H или F, и

R⁶ и R⁷ представляют собой H.

В соответствии с дополнительным аспектом, настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (I), в которой

R^2 представляет собой

- C_5 - C_7 -циклоалкил,
- фенил, или
- 6-членный гетероарил, содержащий 1 или 2 атома N, в частности, пиридин-2-ил,

где указанный R^2 необязательно замещен по одному или несколькими атомам углерода 1 или 2 заместителями R^{2a} , которые являются одинаковыми или различными, где R^{2a} представляет собой C_1 - C_5 -алкил, C_3 - C_7 -циклоалкил, OC_1 - C_5 -алкил, галоген или CN,

где указанные C_1 - C_5 -алкил, $-OC_1$ - C_5 -алкил и C_3 - C_7 -циклоалкил независимо необязательно замещены OH, OR^4 или 1 - 5 атомами фтора,

R^3 представляет собой H или F, в частности, H,

R^4 представляет собой C_1 - C_5 -алкил, необязательно замещенный 1 - 5 атомами фтора,

R^5 представляет собой H, F, Cl или метил, в частности, H или F, и

R^6 и R^7 представляют собой H.

Предпочтительный вариант осуществления изобретения относится к соединениям общей формулы (I), в которой

R^2 представляет собой фенил, необязательно замещенный по одному или несколькими атомам углерода 1 или 2 заместителями R^{2a} , которые являются одинаковыми или различными, где R^{2a} представляет собой C_1 - C_5 -алкил, C_3 - C_7 -циклоалкил, OC_1 - C_5 -алкил, F и Cl, где указанные C_1 - C_5 -алкил, $-OC_1$ - C_5 -алкил или C_3 - C_7 -циклоалкил, необязательно замещены 1 - 5 атомами фтора,

R^3 представляет собой H или F, в частности, H,

R^5 представляет собой H, F, Cl или метил, в частности, H или F, и

R^6 и R^7 представляют собой H.

Предпочтительный вариант осуществления изобретения относится к соединениям общей формулы (I), в которой

R^2 представляет собой фенил, замещенный 1 или 2 заместителями R^{2a} , которые являются одинаковыми или различными, где R^{2a} представляет собой C_1 - C_5 -алкил, OC_1 - C_5 -алкил, F или Cl, и

причем, если заместитель или по меньшей мере один из указанных заместителей означает F, он предпочтительно расположен в *орто*-положении к атому углерода, через который фенил присоединен к остальной части молекулы, и

5 где указанные C₁-C₅-алкил и -OC₁-C₅-алкил независимо необязательно замещены 1 - 5 атомами фтора,

R³ представляет собой H или F, в частности, H,

R⁵ представляет собой H, F, Cl или метил, в частности, H или F, и

R⁶ и R⁷ представляют собой H.

10 Предпочтительный вариант осуществления изобретения относится к соединениям общей формулы (I), в которой

R² представляет собой фенил, замещенный 1 или 2 заместителями R^{2a}, которые являются одинаковыми или различными, где R^{2a} представляет собой C₁-C₅-алкил, OC₁-C₅-алкил, F или Cl, и

15 причем, если заместитель или по меньшей мере один из указанных заместителей означает C₁-C₅-алкил, -OC₁-C₅-алкил или Cl, он предпочтительно расположен в *пара*-положении к атому углерода, через который фенил присоединен к остальной части молекулы, и

20 где указанные C₁-C₅-алкил и -OC₁-C₅-алкил независимо необязательно замещены 1 - 5 атомами фтора,

R³ представляет собой H или F, в частности, H,

R⁵ представляет собой H, F, Cl или метил, в частности, H или F, и

R⁶ и R⁷ представляют собой H.

25 Предпочтительный вариант осуществления изобретения относится к соединениям общей формулы (I), в которой

R² представляет собой фенил, замещенный 1 или 2 заместителями R^{2a}, которые являются одинаковыми или различными, где R^{2a} представляет собой C₁-C₅-алкил, OC₁-C₅-алкил, F или Cl, и

30 причем, если заместитель или по меньшей мере один из указанных заместителей означает F, он предпочтительно расположен в *орто*-положении к атому углерода, через который фенил присоединен к остальной части молекулы, и

причем, если заместитель или по меньшей мере один из указанных заместителей означает C₁-C₅-алкил, -OC₁-C₅-алкил или Cl, он предпочтительно

расположен в *пара*-положении к атому углерода, через который фенил присоединен к остальной части молекулы, и

где указанные C₁-C₅-алкил и -OC₁-C₅-алкил независимо необязательно замещены 1 - 5 атомами фтора,

- 5 R³ представляет собой H или F, в частности, H,
 R⁵ представляет собой H, F, Cl или метил, в частности, H или F, и
 R⁶ и R⁷ представляют собой H.

Предпочтительный вариант осуществления изобретения относится к соединениям общей формулы (I), в которой

- 10 R² представляет собой фенил, замещенный 1 или 2 заместителями R^{2a},
 которые являются одинаковыми или различными, где R^{2a} представляет собой метил, трифторметил, трифторметокси, F или Cl, и

- причем, если заместитель или по меньшей мере один из указанных заместителей означает F, он предпочтительно расположен в *орто*-положении к
 15 атому углерода, через который фенил присоединен к остальной части молекулы,
 и

- причем, если заместитель или по меньшей мере один из указанных заместителей означает метил, трифторметил, трифторметокси или Cl, он предпочтительно расположен в *пара*-положении к атому углерода, через
 20 который фенил присоединен к остальной части молекулы, и

- R³ представляет собой H или F, в частности, H,
 R⁵ представляет собой H, F, Cl или метил, в частности, H или F, и
 R⁶ и R⁷ представляют собой H.

- В соответствии с дополнительным аспектом, настоящее изобретение
 25 охватывает соединения общей формулы (I), в которой

 R¹ представляет собой пиридинил, в частности, пиридин-3-ил, необязательно замещенный, как определено для общей формулы (I) и,

 R² представляет собой фенил или пиридин-2-ил, в частности, фенил, где R² необязательно замещен, как определено для общей формулы (I),

- 30 R³ представляет собой H или F, в частности, H,
 R⁵ представляет собой H, F, Cl или метил, в частности, H или F, и
 R⁶ и R⁷ представляют собой H.

Предпочтительный вариант осуществления настоящего изобретения охватывает соединения общей формулы (I), в которой

R^1 представляет собой пиридинил, в частности, пиридин-3-ил, необязательно замещенный по одному или нескольким атомам углерода 1 или 2 заместителями R^{1a} , которые являются одинаковыми или различными, где R^{1a} представляет собой C_1 - C_5 -алкил, C_3 - C_7 -циклоалкил, $-(C_1-C_3\text{-алкил})-(C_3-C_7\text{-циклоалкил})$, $-OC_1-C_5\text{-алкил}$, $-OC_3-C_7\text{-циклоалкил}$, галоген или CN,

где заместитель или по меньшей мере один из указанных заместителей предпочтительно расположен в *пара*-положении к атому углерода, через который пиридинил, в частности, пиридин-3-ил, присоединен к остальной части молекулы, и

где указанные C_1 - C_5 -алкил, C_3 - C_7 -циклоалкил, $-(C_1-C_3\text{-алкил})-(C_3-C_7\text{-циклоалкил})$, $-OC_1-C_5\text{-алкил}$ и $-OC_3-C_7\text{-циклоалкил}$ независимо необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из OH, OR^4 и F,

R^2 представляет собой фенил, необязательно замещенный 1 или 2 заместителями R^{2a} , которые являются одинаковыми или различными, где R^{2a} представляет собой C_1 - C_5 -алкил, $OC_1-C_5\text{-алкил}$, F или Cl, и

где указанные C_1 - C_5 -алкил и $-OC_1-C_5\text{-алкил}$ независимо необязательно замещены 1 - 5 атомами фтора,

R^3 представляет собой H или F, в частности, H,

R^4 представляет собой C_1 - C_5 -алкил, необязательно замещенный 1 - 5 атомами фтора,

R^5 представляет собой H, F, Cl или метил, в частности, H или F, и

R^6 и R^7 представляют собой H.

Предпочтительный вариант осуществления настоящего изобретения охватывает соединения общей формулы (I), в которой

R^1 представляет собой пиридинил, в частности, пиридин-3-ил, необязательно замещенный по одному или нескольким атомам углерода 1 или 2 заместителями R^{1a} , которые являются одинаковыми или различными, где R^{1a} представляет собой C_1 - C_5 -алкил, C_3 - C_7 -циклоалкил, $-(C_1-C_3\text{-алкил})-(C_3-C_7\text{-циклоалкил})$, $-OC_1-C_5\text{-алкил}$, $-OC_3-C_7\text{-циклоалкил}$, галоген или CN,

где заместитель или по меньшей мере один из указанных заместителей предпочтительно расположен в *пара*-положении к атому углерода, через который пиридинил, в частности, пиридин-3-ил, присоединен к остальной части молекулы, и

где указанные C_1 - C_5 -алкил, C_3 - C_7 -циклоалкил, $-(C_1-C_3\text{-алкил})-(C_3-C_7\text{-циклоалкил})$, $-OC_1-C_5\text{-алкил}$ и $-OC_3-C_7\text{-циклоалкил}$ независимо необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из OH, OR^4 и F,

5 R^2 представляет собой фенил, замещенный 1 или 2 заместителями R^{2a} , которые являются одинаковыми или различными, где R^{2a} представляет собой C_1 - C_5 -алкил, $OC_1-C_5\text{-алкил}$, F или Cl, и

10 причем, если заместитель или по меньшей мере один из указанных заместителей означает F, он предпочтительно расположен в *орто*-положении к атому углерода, через который фенил присоединен к остальной части молекулы, и

где указанные C_1 - C_5 -алкил и $-OC_1-C_5\text{-алкил}$ независимо необязательно замещены 1 - 5 атомами фтора,

R^3 представляет собой H или F, в частности, H,

15 R^4 представляет собой C_1 - C_5 -алкил, необязательно замещенный 1 - 5 атомами фтора,

R^5 представляет собой H, F, Cl или метил, в частности, H или F, и

R^6 и R^7 представляют собой H.

20 Предпочтительный вариант осуществления настоящего изобретения охватывает соединения общей формулы (I), в которой

R^1 представляет собой пиридирил, в частности, пиридин-3-ил, необязательно замещенный по одному или нескольким атомам углерода 1 или 2 заместителями R^{1a} , которые являются одинаковыми или различными, где R^{1a} представляет собой C_1 - C_5 -алкил, C_3 - C_7 -циклоалкил, $-(C_1-C_3\text{-алкил})-(C_3-C_7\text{-циклоалкил})$, $-OC_1-C_5\text{-алкил}$, $-OC_3-C_7\text{-циклоалкил}$, галоген или CN,

25 где заместитель или по меньшей мере один из указанных заместителей предпочтительно расположен в *пара*-положении к атому углерода, через который пиридирил, в частности, пиридин-3-ил, присоединен к остальной части молекулы; и

30 где указанные C_1 - C_5 -алкил, C_3 - C_7 -циклоалкил, $-(C_1-C_3\text{-алкил})-(C_3-C_7\text{-циклоалкил})$, $-OC_1-C_5\text{-алкил}$ и $-OC_3-C_7\text{-циклоалкил}$ независимо необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из OH, OR^4 и F,

R^2 представляет собой фенил, замещенный 1 или 2 заместителями R^{2a} , которые являются одинаковыми или различными, где R^{2a} представляет собой C_1 - C_5 -алкил, OC_1 - C_5 -алкил, F или Cl,

5 причем, если заместитель или по меньшей мере один из указанных заместителей означает C_1 - C_5 -алкил, $-OC_1$ - C_5 -алкил или Cl, он предпочтительно расположен в *пара*-положении к атому углерода, через который фенил присоединен к остальной части молекулы, и

 где указанные C_1 - C_5 -алкил и $-OC_1$ - C_5 -алкил независимо необязательно замещены 1 - 5 атомами фтора,

10 R^3 представляет собой H или F, в частности, H,

R^4 представляет собой C_1 - C_5 -алкил, необязательно замещенный 1 - 5 атомами фтора,

R^5 представляет собой H, F, Cl или метил, в частности, H или F, и

R^6 и R^7 представляют собой H.

15 Предпочтительный вариант осуществления настоящего изобретения охватывает соединения общей формулы (I), в которой

R^1 представляет собой пиридинил, в частности, пиридин-3-ил, необязательно замещенный по одному или нескольким атомам углерода 1 или 2 заместителями R^{1a} , которые являются одинаковыми или различными, где R^{1a}
20 представляет собой C_1 - C_5 -алкил, C_3 - C_7 -циклоалкил, $-(C_1-C_3\text{-алкил})-(C_3-C_7\text{-циклоалкил})$, $-OC_1$ - C_5 -алкил, $-OC_3$ - C_7 -циклоалкил, галоген или CN,

 где один из указанных заместителей предпочтительно расположен в *пара*-положении к атому углерода, через который пиридинил, в частности, пиридин-3-ил, присоединен к остальной части молекулы, и

25 где указанные C_1 - C_5 -алкил, C_3 - C_7 -циклоалкил, $-(C_1-C_3\text{-алкил})-(C_3-C_7\text{-циклоалкил})$, $-OC_1$ - C_5 -алкил и $-OC_3$ - C_7 -циклоалкил независимо необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из OH, OR^4 и F,

R^2 представляет собой фенил, замещенный 2 заместителями R^{2a} ,
30 которые являются одинаковыми или различными, где R^{2a} представляет собой C_1 - C_5 -алкил, OC_1 - C_5 -алкил, F и Cl, и

 причем, если заместитель или по меньшей мере один из указанных заместителей означает F, он предпочтительно расположен в *орто*-положении к

атому углерода, через который фенил присоединен к остальной части молекулы,
и

причем, если заместитель или по меньшей мере один из указанных заместителей означает C_1 - C_5 -алкил, $-OC_1$ - C_5 -алкил или Cl, он предпочтительно
5 расположен в *пара*-положении к атому углерода, через который фенил присоединен к остальной части молекулы, и

где указанные C_1 - C_5 -алкил и $-OC_1$ - C_5 -алкил независимо необязательно замещены 1 - 5 атомами фтора,

R^3 представляет собой H или F, в частности, H,

10 R^4 представляет собой C_1 - C_5 -алкил, необязательно замещенный 1 - 5 атомами фтора,

R^5 представляет собой H, F, Cl или метил, в частности, H или F, и

R^6 и R^7 представляют собой H.

Предпочтительный вариант осуществления настоящего изобретения
15 охватывает соединения общей формулы (I), в которой

R^1 представляет собой пиридинил, в частности, пиридин-3-ил, замещенный по одному или нескольким атомам углерода 1 или 2 заместителями R^{1a} , которые являются одинаковыми или различными, где R^{1a} представляет собой метил, этил, метокси, этокси, циклобутил, трифторметил, дифторметил,
20 1,1-дифторэтил, 1,1-дифторпропил или 2,2,2-трифторэтил, и

где заместитель или по меньшей мере один из указанных заместителей предпочтительно расположен в *пара*-положении к атому углерода, через который пиридинил, в частности, пиридин-3-ил, присоединен к остальной части молекулы, и

25 R^2 представляет собой фенил, замещенный 1 или 2 заместителями R^{1a} , которые являются одинаковыми или различными, где R^{1a} представляет собой метил, трифторметил, трифторметокси, F или Cl, и

причем, если заместитель или по меньшей мере один из указанных заместителей означает F, он предпочтительно расположен в *орто*-положении к
30 атому углерода, через который фенил присоединен к остальной части молекулы, и

причем, если заместитель или по меньшей мере один из указанных заместителей означает метил, трифторметил, трифторметокси или Cl, он

предпочтительно расположен в *пара*-положении к атому углерода, через который фенил присоединен к остальной части молекулы, и

R^3 представляет собой H или F, в частности, H,

R^5 представляет собой H, F, Cl или метил, в частности, H или F, и

5 R^6 и R^7 представляют собой H.

В соответствии с дополнительным аспектом, настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (I), в которой

R^1 представляет собой пиридинил, в частности, пиридин-2-ил, необязательно замещенный, как определено для общей формулы (I),

10 R^2 представляет собой фенил или пиридин-2-ил, в частности, фенил, необязательно замещенный, как определено для общей формулы (I),

R^3 представляет собой H или F, в частности, H,

R^5 представляет собой H, F, Cl или метил, в частности, H или F, и

R^6 и R^7 представляют собой H.

15 Предпочтительный вариант осуществления настоящего изобретения охватывает соединения общей формулы (I), в которой

R^1 представляет собой пиридинил, в частности, пиридин-2-ил, необязательно замещенный по одному или нескольким атомам углерода 1 или 2 заместителями R^{1a} , которые являются одинаковыми или различными, где R^{1a}
20 представляет собой C_1 - C_5 -алкил, C_3 - C_7 -циклоалкил, $-(C_1-C_3\text{-алкил})-(C_3-C_7\text{-циклоалкил})$, $-OC_1-C_5\text{-алкил}$, $-OC_3-C_7\text{-циклоалкил}$, галоген или CN,

25 где заместитель или по меньшей мере один из указанных заместителей предпочтительно расположен в *пара*-положении к атому углерода, через который пиридинил, в частности, пиридин-2-ил, присоединен к остальной части молекулы, и

где указанные C_1 - C_5 -алкил, C_3 - C_7 -циклоалкил, $-(C_1-C_3\text{-алкил})-(C_3-C_7\text{-циклоалкил})$, $-OC_1-C_5\text{-алкил}$ и $-OC_3-C_7\text{-циклоалкил}$ независимо необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из OH, OR^4 и F,

30 R^2 представляет собой фенил, замещенный 1 или 2 заместителями R^{2a} , которые являются одинаковыми или различными, где R^{2a} представляет собой C_1 - C_5 -алкил, $OC_1-C_5\text{-алкил}$, F или Cl,

причем, если заместитель или по меньшей мере один из указанных заместителей означает C_1 - C_5 -алкил, $-OC_1-C_5\text{-алкил}$ или Cl, он предпочтительно

расположен в *пара*-положении к атому углерода, через который фенил присоединен к остальной части молекулы, и

где указанные C₁-C₅-алкил и -OC₁-C₅-алкил независимо обязательно замещены 1 - 5 атомами фтора,

5 R³ представляет собой H или F, в частности, H,

R⁴ представляет собой C₁-C₅-алкил, независимо замещенный 1 - 5 атомами фтора,

R⁵ представляет собой H, F, Cl или метил, в частности, H или F, и

R⁶ и R⁷ представляют собой H.

10 Предпочтительный вариант осуществления настоящего изобретения охватывает соединения общей формулы (I), в которой

R¹ представляет собой пиридинил, в частности, пиридин-2-ил, независимо замещенный по одному или нескольким атомам углерода 1 или 2 заместителями R^{1a}, которые являются одинаковыми или различными, где R^{1a}

15 представляет собой C₁-C₅-алкил, C₃-C₇-циклоалкил, -(C₁-C₃-алкил)-(C₃-C₇-циклоалкил), -OC₁-C₅-алкил, -OC₃-C₇-циклоалкил, галоген или CN,

где один из указанных заместителей предпочтительно расположен в *пара*-положении к атому углерода, через который пиридинил, в частности, пиридин-2-ил, присоединен к остальной части молекулы, и

20 где указанные C₁-C₅-алкил, C₃-C₇-циклоалкил, -(C₁-C₃-алкил)-(C₃-C₇-циклоалкил), -OC₁-C₅-алкил и -OC₃-C₇-циклоалкил независимо обязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из OH, OR⁴ и F,

25 R² представляет собой фенил, замещенный 2 заместителями R^{2a}, которые являются одинаковыми или различными, где R^{2a} представляет собой C₁-C₅-алкил, OC₁-C₅-алкил, F и Cl, и

причем, если заместитель или по меньшей мере один из указанных заместителей означает F, он предпочтительно расположен в *орто*-положении к атому углерода, через который фенил присоединен к остальной части молекулы, и

30 и причем, если заместитель или по меньшей мере один из указанных заместителей означает C₁-C₅-алкил, -OC₁-C₅-алкил или Cl, он предпочтительно расположен в *пара*-положении к атому углерода, через который фенил присоединен к остальной части молекулы, и

где указанные C_1 - C_5 -алкил и $-OC_1$ - C_5 -алкил независимо необязательно замещены 1 - 5 атомами фтора,

R^3 представляет собой H или F, в частности, H,

R^4 представляет собой C_1 - C_5 -алкил, необязательно замещенный 1 - 5 атомами фтора,

R^5 представляет собой H, F, Cl или метил, в частности, H или F, и

R^6 и R^7 представляют собой H.

Предпочтительный вариант осуществления настоящего изобретения охватывает соединения общей формулы (I), в которой

R^1 представляет собой пиридирил, в частности, пиридин-2-ил, замещенный по одному или нескольким атомам углерода 1 или 2 заместителями R^{1a} , которые являются одинаковыми или различными, где R^{1a} представляет собой метил, этил, метокси, этокси, циклобутил, трифторметил, дифторметил, 1,1-дифторэтил, 1,1-дифторпропил или 2,2,2-трифторэтил, и

где заместитель или по меньшей мере один из указанных заместителей предпочтительно расположен в *пара*-положении к атому углерода, через который пиридирил, в частности, пиридин-2-ил, присоединен к остальной части молекулы, и

R^2 представляет собой фенил, замещенный 1 или 2 заместителями R^{1a} , которые являются одинаковыми или различными, где R^{1a} представляет собой метил, трифторметил, трифторметокси, F или Cl, и

причем, если заместитель или по меньшей мере один из указанных заместителей означает F, он предпочтительно расположен в *орто*-положении к атому углерода, через который фенил присоединен к остальной части молекулы, и

причем, если заместитель или по меньшей мере один из указанных заместителей означает метил, трифторметил, трифторметокси или Cl, он предпочтительно расположен в *пара*-положении к атому углерода, через который фенил присоединен к остальной части молекулы, и

R^3 представляет собой H или F, в частности, H,

R^5 представляет собой H, F, Cl или метил, в частности, H или F, и

R^6 и R^7 представляют собой H.

Предпочтительный вариант осуществления настоящего изобретения охватывает соединения общей формулы (I), в которой

R^1 представляет собой 5-членный гетероарил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома или содержащих гетероатом групп, независимо выбранных из группы, состоящей из S, N, NH и O, в частности, пиразолил, тиазолил, имидазолил или тиофенил,

5 где R^1 необязательно замещен, как определено для общей формулы (I) и,

R^2 представляет собой фенил, необязательно замещенный 1 или 2 заместителями R^{2a} , которые являются одинаковыми или различными, где R^{2a} представляет собой C_1 - C_5 -алкил, OC_1 - C_5 -алкил, F или Cl, и

10 где указанные C_1 - C_5 -алкил и $-OC_1$ - C_5 -алкил, необязательно замещены 1 - 5 атомами фтора,

R^3 представляет собой H или F, в частности, H,

R^5 представляет собой H, F, Cl или метил, в частности, H или F, и

R^6 и R^7 представляют собой H.

15 Предпочтительный вариант осуществления настоящего изобретения охватывает соединения общей формулы (I), в которой

R^1 представляет собой 5-членный гетероарил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома или содержащих гетероатом групп, независимо выбранных из группы, состоящей из S, N, NH и O, в частности, пиразолил, тиазолил, имидазолил или тиофенил,

20 где R^1 необязательно замещен, как определено для общей формулы (I) и,

R^2 представляет собой фенил, замещенный 1 или 2 заместителями R^{2a} , которые являются одинаковыми или различными, где R^{2a} представляет собой C_1 - C_5 -алкил, OC_1 - C_5 -алкил, F или Cl, и

25 причем, если заместитель или по меньшей мере один из указанных заместителей означает F, он предпочтительно расположен в *орто*-положении к атому углерода, через который фенил присоединен к остальной части молекулы, и

где указанные C_1 - C_5 -алкил и $-OC_1$ - C_5 -алкил независимо необязательно замещены 1 - 5 атомами фтора,

30 R^3 представляет собой H или F, в частности, H,

R^5 представляет собой H, F, Cl или метил, в частности, H или F, и

R^6 и R^7 представляют собой H.

Предпочтительный вариант осуществления настоящего изобретения охватывает соединения общей формулы (I), в которой

R^1 представляет собой 5-членный гетероарил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома или содержащих гетероатом групп, независимо выбранных из группы, состоящей из S, N, NH и O, в частности, пиразолил, тиазолил, имидазолил или тиофенил,

5 где R^1 необязательно замещен, как определено для общей формулы (I) и,
 R^2 представляет собой фенил, замещенный 1 или 2 заместителями R^{2a} , которые являются одинаковыми или различными, где R^{2a} представляет собой C_1 - C_5 -алкил, OC_1 - C_5 -алкил, F или Cl,

10 причем, если заместитель или по меньшей мере один из указанных заместителей означает C_1 - C_5 -алкил, $-OC_1$ - C_5 -алкил или Cl, он предпочтительно расположен в *пара*-положении к атому углерода, через который фенил присоединен к остальной части молекулы, и

где указанные C_1 - C_5 -алкил и $-OC_1$ - C_5 -алкил независимо необязательно замещены 1 - 5 атомами фтора,

15 R^3 представляет собой H или F, в частности, H,
 R^5 представляет собой H, F, Cl или метил, в частности, H или F, и
 R^6 и R^7 представляют собой H.

Предпочтительный вариант осуществления настоящего изобретения охватывает соединения общей формулы (I), в которой

20 R^1 представляет собой 5-членный гетероарил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома или содержащих гетероатом групп, независимо выбранных из группы, состоящей из S, N, NH и O, в частности, пиразолил, тиазолил, имидазолил или тиофенил,

где R^1 необязательно замещен, как определено для общей формулы (I) и,

25 R^2 представляет собой фенил, замещенный 2 заместителями R^{2a} , которые являются одинаковыми или различными, где R^{2a} представляет собой C_1 - C_5 -алкил, OC_1 - C_5 -алкил, F или Cl, и

30 причем, если заместитель или по меньшей мере один из указанных заместителей означает F, он предпочтительно расположен в *орто*-положении к атому углерода, через который фенил присоединен к остальной части молекулы, и

причем, если заместитель или по меньшей мере один из указанных заместителей означает C_1 - C_5 -алкил, $-OC_1$ - C_5 -алкил или Cl, он предпочтительно

расположен в *пара*-положении к атому углерода, через который фенил присоединен к остальной части молекулы, и

где указанные C₁-C₅-алкил и -OC₁-C₅-алкил независимо необязательно замещены 1 - 5 атомами фтора,

- 5 R³ представляет собой H или F, в частности, H,
 R⁵ представляет собой H, F, Cl или метил, в частности, H или F, и
 R⁶ и R⁷ представляют собой H.

Предпочтительный вариант осуществления настоящего изобретения охватывает соединения общей формулы (I), в которой

- 10 R¹ представляет собой 5-членный гетероарил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома или содержащих гетероатом групп, независимо выбранных из группы, состоящей из S, N, NH и O, в частности, пиразолил, тиазолил, имидазолил или тиофенил,

где R¹ необязательно замещен, как определено для общей формулы (I) и,

- 15 R² представляет собой фенил, замещенный 1 или 2 заместителями R^{2a}, которые являются одинаковыми или различными, где R^{2a} представляет собой метил, трифторметил, трифторметокси, F или Cl, и

- причем, если заместитель или по меньшей мере один из указанных заместителей означает F, он предпочтительно расположен в *орто*-положении к
 20 атому углерода, через который фенил присоединен к остальной части молекулы, и

- причем, если заместитель или по меньшей мере один из указанных заместителей означает метил, трифторметил, трифторметокси или Cl, он предпочтительно расположен в *пара*-положении к атому углерода, через
 25 который фенил присоединен к остальной части молекулы, и

- R³ представляет собой H или F, в частности, H,
 R⁵ представляет собой H, F, Cl или метил, в частности, H или F, и
 R⁶ и R⁷ представляют собой H.

- 30 Предпочтительный вариант осуществления настоящего изобретения охватывает соединения общей формулы (I), в которой

 R¹ представляет собой пиразолил, в частности, пиразол-4-ил, замещенный по одному или нескольким атомам углерода 1 или 2 заместителями R^{1a}, которые являются одинаковыми или различными, где R^{1a} представляет

собой C_1 - C_5 -алкил, C_3 - C_7 -циклоалкил, $-(C_1-C_3\text{-алкил})-(C_3-C_7\text{-циклоалкил})$, $-OC_1-C_5\text{-алкил}$, $-OC_3-C_7\text{-циклоалкил}$, галоген или CN, и

где независимо каждый атом азота указанного R^1 необязательно замещен заместителем R^{1b} , которые являются одинаковыми или различными, где R^{1b} представляет собой C_1 - C_5 -алкил, $-(C_1-C_3\text{-алкил})-(C_3-C_7\text{-циклоалкил})$ или C_3 - C_7 -циклоалкил, и

если R^{1a} представляет собой C_1 - C_5 -алкил, C_3 - C_7 -циклоалкил, $-(C_1-C_3\text{-алкил})-(C_3-C_7\text{-циклоалкил})$, $-OC_1-C_5\text{-алкил}$ или $-OC_3-C_7\text{-циклоалкил}$ и/или если R^{1b} представляет собой C_1 - C_5 -алкил, $-(C_1-C_3\text{-алкил})-(C_3-C_7\text{-циклоалкил})$ или C_3 - C_7 -циклоалкил, указанные C_1 - C_5 -алкил, C_3 - C_7 -циклоалкил, $-(C_1-C_3\text{-алкил})-(C_3-C_7\text{-циклоалкил})$, $-OC_1-C_5\text{-алкил}$ и $OC_3-C_7\text{-циклоалкил}$ независимо необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из метила, OH, OR^4 и F, и

R^2 представляет собой фенил, необязательно замещенный 1 или 2 заместителями R^{2a} , которые являются одинаковыми или различными, где R^{2a} представляет собой C_1 - C_5 -алкил, $OC_1-C_5\text{-алкил}$, F или Cl, и

где указанные C_1 - C_5 -алкил и $-OC_1-C_5\text{-алкил}$ независимо необязательно замещены 1 - 5 атомами фтора,

R^3 представляет собой H или F, в частности, H,

R^4 представляет собой C_1 - C_5 -алкил, необязательно замещенный 1 - 5 атомами фтора,

R^5 представляет собой H, F, Cl или метил, в частности, H или F, и

R^6 и R^7 представляют собой H.

Предпочтительный вариант осуществления настоящего изобретения охватывает соединения общей формулы (I), в которой

R^1 представляет собой пиразолил, в частности, пиразол-4-ил, необязательно замещенный по одному или нескольким атомам углерода 1 или 2 заместителями R^{1a} , которые являются одинаковыми или различными, где R^{1a} представляет собой C_1 - C_5 -алкил, C_3 - C_7 -циклоалкил, $-(C_1-C_3\text{-алкил})-(C_3-C_7\text{-циклоалкил})$, $-OC_1-C_5\text{-алкил}$, $-OC_3-C_7\text{-циклоалкил}$, галоген или CN, и

где независимо каждый атом азота указанного R^1 необязательно замещен заместителем R^{1b} , которые являются одинаковыми или различными, где R^{1b} представляет собой C_1 - C_5 -алкил, $-(C_1-C_3\text{-алкил})-(C_3-C_7\text{-циклоалкил})$ или C_3 - C_7 -циклоалкил, и

если R^{1a} представляет собой C_1 - C_5 -алкил, C_3 - C_7 -циклоалкил, $-(C_1-C_3\text{-алкил})$ - $(C_3-C_7\text{-циклоалкил})$, $-OC_1-C_5\text{-алкил}$ или $-OC_3-C_7\text{-циклоалкил}$ и/или если R^{1b} представляет собой C_1 - C_5 -алкил, $-(C_1-C_3\text{-алкил})$ - $(C_3-C_7\text{-циклоалкил})$ или C_3 - C_7 -циклоалкил, указанные C_1 - C_5 -алкил, C_3 - C_7 -циклоалкил, $-(C_1-C_3\text{-алкил})$ - $(C_3-C_7\text{-циклоалкил})$, $-OC_1-C_5\text{-алкил}$ и $OC_3-C_7\text{-циклоалкил}$ независимо необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из метила, OH, OR^4 и F, и

R^2 представляет собой фенил, замещенный 1 или 2 заместителями R^{2a} , которые являются одинаковыми или различными, где R^{2a} представляет собой C_1 - C_5 -алкил, $OC_1-C_5\text{-алкил}$, F или Cl, и

причем, если заместитель или по меньшей мере один из указанных заместителей означает F, он предпочтительно расположен в *орто*-положении к атому углерода, через который фенил присоединен к остальной части молекулы, и

где указанные C_1 - C_5 -алкил и $-OC_1-C_5\text{-алкил}$ независимо необязательно замещены 1 - 5 атомами фтора,

R^3 представляет собой H или F, в частности, H,

R^4 представляет собой C_1 - C_5 -алкил, необязательно замещенный 1 - 5 атомами фтора,

R^5 представляет собой H, F, Cl или метил, в частности, H или F, и

R^6 и R^7 представляют собой H.

Предпочтительный вариант осуществления настоящего изобретения охватывает соединения общей формулы (I), в которой

R^1 представляет собой пиразолил, в частности, пиразол-4-ил, необязательно замещенный по одному или нескольким атомам углерода 1 или 2 заместителями R^{1a} , которые являются одинаковыми или различными, где R^{1a} представляет собой C_1 - C_5 -алкил, C_3 - C_7 -циклоалкил, $-(C_1-C_3\text{-алкил})$ - $(C_3-C_7\text{-циклоалкил})$, $-OC_1-C_5\text{-алкил}$, $-OC_3-C_7\text{-циклоалкил}$, галоген или CN, и

где независимо каждый атом азота указанного R^1 необязательно замещен заместителем R^{1b} , которые являются одинаковыми или различными, где R^{1b} представляет собой C_1 - C_5 -алкил, $-(C_1-C_3\text{-алкил})$ - $(C_3-C_7\text{-циклоалкил})$ или C_3 - C_7 -циклоалкил,

если R^{1a} представляет собой C_1 - C_5 -алкил, C_3 - C_7 -циклоалкил, $-(C_1-C_3\text{-алкил})$ - $(C_3-C_7\text{-циклоалкил})$, $-OC_1-C_5\text{-алкил}$ или $-OC_3-C_7\text{-циклоалкил}$ и/или если R^{1b}

представляет собой C_1 - C_5 -алкил, $-(C_1-C_3\text{-алкил})-(C_3-C_7\text{-циклоалкил})$ или C_3 - C_7 -циклоалкил, указанные C_1 - C_5 -алкил, C_3 - C_7 -циклоалкил, $-(C_1-C_3\text{-алкил})-(C_3-C_7\text{-циклоалкил})$, $-OC_1-C_5\text{-алкил}$ и $OC_3-C_7\text{-циклоалкил}$ независимо необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из метила, OH, OR^4 и F, и

R^2 представляет собой фенил, замещенный 1 или 2 заместителями R^{2a} , которые являются одинаковыми или различными, где R^{2a} представляет собой C_1 - C_5 -алкил, $OC_1-C_5\text{-алкил}$, F или Cl,

причем, если заместитель или по меньшей мере один из указанных заместителей означает C_1 - C_5 -алкил, $-OC_1-C_5\text{-алкил}$ или Cl, он предпочтительно расположен в *пара*-положении к атому углерода, через который фенил присоединен к остальной части молекулы, и

где указанные C_1 - C_5 -алкил и $-OC_1-C_5\text{-алкил}$ независимо необязательно замещены 1 - 5 атомами фтора,

R^3 представляет собой H или F, в частности, H,

R^4 представляет собой C_1 - C_5 -алкил, необязательно замещенный 1 - 5 атомами фтора,

R^5 представляет собой H, F, Cl или метил, в частности, H или F, и

R^6 и R^7 представляют собой H.

Предпочтительный вариант осуществления настоящего изобретения охватывает соединения общей формулы (I), в которой

R^1 представляет собой пиразолил, в частности, пиразол-4-ил, необязательно замещенный по одному или нескольким атомам углерода 1 или 2 заместителями R^{1a} , которые являются одинаковыми или различными, где R^{1a} представляет собой C_1 - C_5 -алкил, C_3 - C_7 -циклоалкил, $-(C_1-C_3\text{-алкил})-(C_3-C_7\text{-циклоалкил})$, $-OC_1-C_5\text{-алкил}$, $-OC_3-C_7\text{-циклоалкил}$, галоген или CN, и

где независимо каждый атом азота указанного R^1 необязательно замещен заместителем R^{1b} , которые являются одинаковыми или различными, где R^{1b} представляет собой C_1 - C_5 -алкил, $-(C_1-C_3\text{-алкил})-(C_3-C_7\text{-циклоалкил})$ или C_3 - C_7 -циклоалкил,

если R^{1a} представляет собой C_1 - C_5 -алкил, C_3 - C_7 -циклоалкил, $-(C_1-C_3\text{-алкил})-(C_3-C_7\text{-циклоалкил})$, $-OC_1-C_5\text{-алкил}$ или $-OC_3-C_7\text{-циклоалкил}$ и/или если R^{1b} представляет собой C_1 - C_5 -алкил, $-(C_1-C_3\text{-алкил})-(C_3-C_7\text{-циклоалкил})$ или C_3 - C_7 -циклоалкил, указанные C_1 - C_5 -алкил, C_3 - C_7 -циклоалкил, $-(C_1-C_3\text{-алкил})-(C_3-C_7\text{-циклоалкил})$

циклоалкил), $-\text{OC}_1\text{-C}_5\text{-алкил}$ и $\text{OC}_3\text{-C}_7\text{-циклоалкил}$ независимо обязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из метила, OH , OR^4 и F , и

R^2 представляет собой фенил, замещенный 2 заместителями R^{2a} ,
 5 которые являются одинаковыми или различными, где R^{2a} представляет собой $\text{C}_1\text{-C}_5\text{-алкил}$, $\text{OC}_1\text{-C}_5\text{-алкил}$, F или Cl , и

причем, если заместитель или по меньшей мере один из указанных заместителей означает F , он предпочтительно расположен в *орто*-положении к атому углерода, через который фенил присоединен к остальной части молекулы,
 10 и

причем, если заместитель или по меньшей мере один из указанных заместителей означает $\text{C}_1\text{-C}_5\text{-алкил}$, $-\text{OC}_1\text{-C}_5\text{-алкил}$ или Cl , он предпочтительно расположен в *пара*-положении к атому углерода, через который фенил присоединен к остальной части молекулы, и

15 где указанные $\text{C}_1\text{-C}_5\text{-алкил}$ и $-\text{OC}_1\text{-C}_5\text{-алкил}$ независимо обязательно замещены 1 - 5 атомами фтора,

R^3 представляет собой H или F , в частности, H ,

R^4 представляет собой $\text{C}_1\text{-C}_5\text{-алкил}$, независимо замещенный 1 - 5 атомами фтора,

20 R^5 представляет собой H , F , Cl или метил, в частности, H или F , и

R^6 и R^7 представляют собой H .

Предпочтительный вариант осуществления настоящего изобретения охватывает соединения общей формулы (I), в которой

R^1 представляет собой пиразолил, в частности, пиразол-4-ил,
 25 обязательно замещенный по одному или нескольким атомам углерода 1 или 2 заместителями R^{1a} , которые являются одинаковыми или различными, где R^{1a} представляет собой $\text{C}_1\text{-C}_5\text{-алкил}$, $\text{C}_3\text{-C}_7\text{-циклоалкил}$, $-(\text{C}_1\text{-C}_3\text{-алкил})\text{-(C}_3\text{-C}_7\text{-циклоалкил)}$, $-\text{OC}_1\text{-C}_5\text{-алкил}$, $-\text{OC}_3\text{-C}_7\text{-циклоалкил}$, галоген или CN , и

где независимо каждый атом азота указанного R^1 обязательно замещен заместителем R^{1b} , которые являются одинаковыми или различными, где R^{1b}
 30 представляет собой $\text{C}_1\text{-C}_5\text{-алкил}$, $-(\text{C}_1\text{-C}_3\text{-алкил})\text{-(C}_3\text{-C}_7\text{-циклоалкил)}$ или $\text{C}_3\text{-C}_7\text{-циклоалкил}$,

если R^{1a} представляет собой $\text{C}_1\text{-C}_5\text{-алкил}$, $\text{C}_3\text{-C}_7\text{-циклоалкил}$, $-(\text{C}_1\text{-C}_3\text{-алкил})\text{-(C}_3\text{-C}_7\text{-циклоалкил)}$, $-\text{OC}_1\text{-C}_5\text{-алкил}$ или $-\text{OC}_3\text{-C}_7\text{-циклоалкил}$ и/или если R^{1b}

представляет собой C_1 - C_5 -алкил, $-(C_1-C_3\text{-алкил})-(C_3-C_7\text{-циклоалкил})$ или C_3 - C_7 -циклоалкил, указанные C_1 - C_5 -алкил, C_3 - C_7 -циклоалкил, $-(C_1-C_3\text{-алкил})-(C_3-C_7\text{-циклоалкил})$, $-OC_1$ - C_5 -алкил и OC_3 - C_7 -циклоалкил независимо необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из метила, OH, OR^4 и F, и

R^2 представляет собой фенил, замещенный 1 или 2 заместителями R^{2a} , которые являются одинаковыми или различными, где R^{2a} представляет собой метил, трифторметил, трифторметокси, F или Cl, и

причем, если заместитель или по меньшей мере один из указанных заместителей означает F, он предпочтительно расположен в *орто*-положении к атому углерода, через который фенил присоединен к остальной части молекулы, и

причем, если заместитель или по меньшей мере один из указанных заместителей означает метил, трифторметил, трифторметокси или Cl, он предпочтительно расположен в *пара*-положении к атому углерода, через который фенил присоединен к остальной части молекулы,

R^3 представляет собой H или F, в частности, H,

R^4 представляет собой C_1 - C_5 -алкил, необязательно замещенный 1 - 5 атомами фтора,

R^5 представляет собой H, F, Cl или метил, в частности, H или F, и

R^6 и R^7 представляют собой H.

Предпочтительный вариант осуществления настоящего изобретения охватывает соединения общей формулы (I), в которой

R^1 представляет собой пиразол-4-ил, необязательно замещенный по атому азота заместителем R^{1b} , выбранным из группы, состоящей из C_1 - C_5 -алкила, $-(C_1-C_3\text{-алкил})-(C_3-C_7\text{-циклоалкила})$ и C_3 - C_7 -циклоалкила,

где указанные C_1 - C_5 -алкил, C_3 - C_7 -циклоалкил и $-(C_1-C_3\text{-алкил})-(C_3-C_7\text{-циклоалкил})$ независимо необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из метила, OH, OR^4 и F,

R^2 представляет собой фенил, замещенный 1 или 2 заместителями R^{2a} , которые являются одинаковыми или различными, где R^{2a} представляет собой метил, трифторметил, трифторметокси, F или Cl, и

причем, если заместитель или по меньшей мере один из указанных заместителей означает F, он предпочтительно расположен в *орто*-положении к атому углерода, через который фенил присоединен к остальной части молекулы, и

5 причем, если заместитель или по меньшей мере один из указанных заместителей означает метил, трифторметил, трифторметокси или Cl, он предпочтительно расположен в *пара*-положении к атому углерода, через который фенил присоединен к остальной части молекулы, и

R^3 представляет собой H или F, в частности, H,

10 R^4 представляет собой C_1 - C_5 -алкил, необязательно замещенный 1 - 5 атомами фтора,

R^5 представляет собой H, F, Cl или метил, в частности, H или F, и

R^6 и R^7 представляют собой H.

Предпочтительный вариант осуществления настоящего изобретения
15 охватывает соединения общей формулы (I), в которой

R^1 представляет собой пиразол-4-ил, замещенный по атому азота заместителем R^{1b} , выбранным из группы, состоящей из метила, этила, пропила, пропан-2-ила, циклопропила, 2-метилпропила, *трет*-бутила, бутан-2-ила, циклобутила, 2,2-диметилпропила, 3-метилбутан-2-ила, цикlopентила, циклогексила, 1-циклопропилметила, 1-циклопропилэтила, 1-циклобутилметила, 20 1-(1-метилциклопропил)метила и 2,2,2-трифторэтила, в частности, этила, пропан-2-ила, 2-метилпропила, бутан-2-ила, циклобутила, цикlopентила, 2,2-диметилпропила, 1-циклопропилметила, 1-циклопропилэтила, 1-(1-метилциклопропил)метила или 1-циклобутилметила,

25 R^2 представляет собой фенил, замещенный 1 или 2 заместителями R^{2a} , которые являются одинаковыми или различными, где R^{2a} представляет собой метил, трифторметил, трифторметокси, F или Cl, и

причем, если заместитель или по меньшей мере один из указанных заместителей означает F, он предпочтительно расположен в *орто*-положении к атому углерода, через который фенил присоединен к остальной части молекулы, и
30

причем, если заместитель или по меньшей мере один из указанных заместителей означает метил, трифторметил, трифторметокси или Cl, он

предпочтительно расположен в *пара*-положении к атому углерода, через который фенил присоединен к остальной части молекулы, и

R^3 представляет собой H или F, в частности, H,

R^5 представляет собой H, F, Cl или метил, в частности, H или F, и

5 R^6 и R^7 представляют собой H.

Предпочтительный вариант осуществления настоящего изобретения охватывает соединения общей формулы (I), в которой

10 R^1 представляет собой пиразол-4-ил, замещенный по атому азота в положении 1 заместителем R^{1b} , выбранным из группы, состоящей из метила, этила, пропила, пропан-2-ила, циклопропила, 2-метилпропила, *трет*-бутила, бутан-2-ила, циклобутила, 2,2-диметилпропила, 3-метилбутан-2-ила, циклопентила, циклогексила, 1-циклопропилметила, 1-циклопропилэтила, 1-циклобутилметила, 1-(1-метилциклопропил)метила и 2,2,2-трифторэтила, в частности, этила, пропан-2-ила, 2-метилпропила, бутан-2-ила, циклобутила, 15 циклопентила, 2,2-диметилпропила, 1-циклопропилметила, 1-циклопропилэтила, 1-(1-метилциклопропил)метила или 1-циклобутилметила,

R^2 представляет собой фенил, замещенный 1 или 2 заместителями R^{2a} , которые являются одинаковыми или различными, где R^{2a} представляет собой метил, трифторметил, трифторметокси, F или Cl, и

20 причем, если заместитель или по меньшей мере один из указанных заместителей означает F, он предпочтительно расположен в *орто*-положении к атому углерода, через который фенил присоединен к остальной части молекулы, и

25 причем, если заместитель или по меньшей мере один из указанных заместителей означает метил, трифторметил, трифторметокси или Cl, он предпочтительно расположен в *пара*-положении к атому углерода, через который фенил присоединен к остальной части молекулы, и

R^3 представляет собой H,

R^5 представляет собой H, и

30 R^6 и R^7 представляют собой H.

Предпочтительный вариант осуществления настоящего изобретения охватывает соединения общей формулы (I), в которой

R^1 представляет собой пиразол-4-ил, замещенный по атому азота в положении 1 заместителем R^{1b} , выбранным из группы, состоящей из метила,

этила, пропила, пропан-2-ила, циклопропила, 2-метилпропила, *трет*-бутила, бутан-2-ила, циклобутила, 2,2-диметилпропила, 3-метилбутан-2-ила, циклопентила, циклогексила, 1-циклопропилметила, 1-циклопропилэтила, 1-циклобутилметила, 1-(1-метилциклопропил)метила и 2,2,2-трифторэтила, в частности, этила, пропан-2-ила, 2-метилпропила, бутан-2-ила, циклобутила, циклопентила, 2,2-диметилпропила, 1-циклопропилметила, 1-циклопропилэтила, 1-(1-метилциклопропил)метила или 1-циклобутилметила,

R^2 представляет собой фенил, замещенный 1 или 2 заместителями R^{2a} , которые являются одинаковыми или различными, где R^{2a} представляет собой метил, трифторметил, трифторметокси, F или Cl, и

причем, если заместитель или по меньшей мере один из указанных заместителей означает F, он предпочтительно расположен в *орто*-положении к атому углерода, через который фенил присоединен к остальной части молекулы, и

причем, если заместитель или по меньшей мере один из указанных заместителей означает метил, трифторметил, трифторметокси или Cl, он предпочтительно расположен в *пара*-положении к атому углерода, через который фенил присоединен к остальной части молекулы, и

R^3 представляет собой H,

R^5 представляет собой F, и

R^6 и R^7 представляют собой H.

Предпочтительный вариант осуществления настоящего изобретения охватывает соединения общей формулы (I), в которой

R^1 представляет собой пиразол-4-ил, замещенный по атому азота заместителем R^{1b} , выбранным из группы, состоящей из C_1 - C_5 -алкила, $-(C_1-C_3\text{-алкил})-(C_3-C_7\text{-циклоалкила})$ и C_3 - C_7 -циклоалкила,

где указанные C_1 - C_5 -алкил, C_3 - C_7 -циклоалкил и $-(C_1-C_3\text{-алкил})-(C_3-C_7\text{-циклоалкил})$ независимо необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из OH, OR^4 и F,

R^2 представляет собой C_5 - C_7 -циклоалкил, необязательно замещенный 1 или 2 заместителями R^{2a} , которые являются одинаковыми или различными, где R^{2a} представляет собой C_1 - C_5 -алкил, OC_1 - C_5 -алкил, F или Cl, и

где указанные C_1 - C_5 -алкил и $-OC_1$ - C_5 -алкил независимо необязательно замещены 1 - 5 атомами фтора,

R^3 представляет собой H или F, в частности, H,

R^4 представляет собой C_1 - C_5 -алкил, необязательно замещенный 1 - 5 атомами фтора,

R^5 представляет собой H, F, Cl или метил, в частности, H или F, и

5 R^6 и R^7 представляют собой H.

В соответствии с другим аспектом, настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (I), в которой

10 R^1 представляет собой тиазолил, в частности, тиазол-5-ил, необязательно замещенный по одному или нескольким атомам углерода 1 или 2 заместителями R^{1a} , которые являются одинаковыми или различными, где R^{1a} представляет собой C_1 - C_5 -алкил, C_3 - C_7 -циклоалкил, $-(C_1-C_3\text{-алкил})-(C_3-C_7\text{-циклоалкил})$, $-OC_1-C_5\text{-алкил}$, $-OC_3-C_7\text{-циклоалкил}$, галоген или CN,

15 где указанные C_1 - C_5 -алкил, C_3 - C_7 -циклоалкил, $-(C_1-C_3\text{-алкил})-(C_3-C_7\text{-циклоалкил})$, $-OC_1-C_5\text{-алкил}$ и $-OC_3-C_7\text{-циклоалкил}$ независимо необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из метила, OH, OR^4 и F,

R^2 представляет собой фенил, необязательно замещенный 1 или 2 заместителями R^{2a} , которые являются одинаковыми или различными, где R^{2a} представляет собой C_1 - C_5 -алкил, $OC_1-C_5\text{-алкил}$, F или Cl, и

20 где указанные C_1 - C_5 -алкил и $-OC_1-C_5\text{-алкил}$ независимо необязательно замещены 1 - 5 атомами фтора,

R^3 представляет собой H или F, в частности, H,

R^4 представляет собой C_1 - C_5 -алкил, необязательно замещенный 1 - 5 атомами фтора,

25 R^5 представляет собой H, F, Cl или метил, в частности, H или F, и

R^6 и R^7 представляют собой H.

Предпочтительный вариант осуществления настоящего изобретения охватывает соединения общей формулы (I), в которой

30 R^1 представляет собой тиазолил, в частности, тиазол-5-ил, необязательно замещенный по одному или нескольким атомам углерода 1 или 2 заместителями R^{1a} , которые являются одинаковыми или различными, где R^{1a} представляет собой C_1 - C_5 -алкил, C_3 - C_7 -циклоалкил, $-(C_1-C_3\text{-алкил})-(C_3-C_7\text{-циклоалкил})$, $-OC_1-C_5\text{-алкил}$, $-OC_3-C_7\text{-циклоалкил}$, галоген или CN,

где заместитель или по меньшей мере один из указанных заместителей предпочтительно расположен в *мета*-положении к атому углерода, через который тиазолил, в частности, тиазол-5-ил, присоединен к остальной части молекулы; и

5 где указанные C_1 - C_5 -алкил, C_3 - C_7 -циклоалкил, $-(C_1-C_3\text{-алкил})-(C_3-C_7\text{-циклоалкил})$, $-OC_1-C_5\text{-алкил}$ и $-OC_3-C_7\text{-циклоалкил}$ независимо необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из метила, OH, OR^4 и F, и

10 R^2 представляет собой фенил, замещенный 1 или 2 заместителями R^{2a} , которые являются одинаковыми или различными, где R^{2a} представляет собой C_1 - C_5 -алкил, $OC_1-C_5\text{-алкил}$, F или Cl, и

15 причем, если заместитель или по меньшей мере один из указанных заместителей означает F, он предпочтительно расположен в *орто*-положении к атому углерода, через который фенил присоединен к остальной части молекулы, и

где указанные C_1 - C_5 -алкил и $-OC_1-C_5\text{-алкил}$ независимо необязательно замещены 1 - 5 атомами фтора,

R^3 представляет собой H или F, в частности, H,

20 R^4 представляет собой C_1 - C_5 -алкил, необязательно замещенный 1 - 5 атомами фтора,

R^5 представляет собой H, F, Cl или метил, в частности, H или F, и

R^6 и R^7 представляют собой H.

Предпочтительный вариант осуществления настоящего изобретения охватывает соединения общей формулы (I), в которой

25 R^1 представляет собой тиазол-5-ил, где указанный R^1 замещен по атому углерода заместителем R^{1a} , выбранным из группы, состоящей из C_1 - C_5 -алкила, $-(C_1-C_3\text{-алкил})-(C_3-C_7\text{-циклоалкила})$ и C_3 - C_7 -циклоалкила,

где указанный заместитель R^{1a} предпочтительно присоединен к атому углерода в положении 2 тиазол-5-ила; и

30 где указанные C_1 - C_5 -алкил, C_3 - C_7 -циклоалкил и $-(C_1-C_3\text{-алкил})-(C_3-C_7\text{-циклоалкил})$ независимо необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из метила, OH, OR^4 и F,

R^2 представляет собой фенил, замещенный 1 или 2 заместителями R^{2a} , которые являются одинаковыми или различными, где R^{2a} представляет собой C_1 - C_5 -алкил, OC_1 - C_5 -алкил, F или Cl,

5 причем, если заместитель или по меньшей мере один из указанных заместителей означает C_1 - C_5 -алкил, $-OC_1$ - C_5 -алкил или Cl, он предпочтительно расположен в *пара*-положении к атому углерода, через который фенил присоединен к остальной части молекулы, и

 где указанные C_1 - C_5 -алкил и $-OC_1$ - C_5 -алкил независимо необязательно замещены 1 - 5 атомами фтора,

10 R^3 представляет собой H или F, в частности, H,

R^4 представляет собой C_1 - C_5 -алкил, необязательно замещенный 1 - 5 атомами фтора,

R^5 представляет собой H, F, Cl или метил, в частности, H или F, и

R^6 и R^7 представляют собой H.

15 Предпочтительный вариант осуществления настоящего изобретения охватывает соединения общей формулы (I), в которой

R^1 представляет собой тиазол-5-ил, замещенный по атому углерода в положении 2 C_3 - C_7 -циклоалкилом, где указанный C_3 - C_7 -циклоалкил независимо необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо
20 выбранными из группы, состоящей из метила, OH, OR^4 и F,

R^2 представляет собой фенил, замещенный 1 или 2 заместителями R^{2a} , которые являются одинаковыми или различными, где R^{2a} представляет собой метил, трифторметил, трифторметокси, F или Cl, и

25 причем, если заместитель или по меньшей мере один из указанных заместителей означает F, он предпочтительно расположен в *орто*-положении к атому углерода, через который фенил присоединен к остальной части молекулы, и

30 причем, если заместитель или по меньшей мере один из указанных заместителей означает метил, трифторметил, трифторметокси или Cl, он предпочтительно расположен в *пара*-положении к атому углерода, через который фенил присоединен к остальной части молекулы, и

R^3 представляет собой H или F, в частности, H,

R^4 представляет собой C_1 - C_5 -алкил, необязательно замещенный 1 - 5 атомами фтора,

R^5 представляет собой H, F, Cl или метил, в частности, H или F, и R^6 и R^7 представляют собой H.

Предпочтительный вариант осуществления настоящего изобретения охватывает соединения общей формулы (I), в которой

5 R^1 представляет собой тиазол-5-ил, необязательно замещенный по атому углерода в положении 2 заместителем R^{1a} , выбранным из группы, состоящей из метила, этила, пропила, пропан-2-ила, циклопропила, 2-метилпропила, *трет*-бутила, бутан-2-ила, циклобутила, 2,2-диметилпропила, 3-метилбутан-2-ила, циклопентила, циклогексила, 1-циклопропилметила, 1-циклопропилэтила, 1-циклобутилметила, 1-(1-метилциклопропил)метила и 2,2,2-трифторэтила, в частности, этила, пропан-2-ила, циклопропила, 2-метилпропила, бутан-2-ила, циклобутила, 2,2-диметилпропила, циклопентила, 1-циклопропилметила, 1-циклопропилэтила, 1-(1-метилциклопропил)метила и 1-циклобутилметила,

15 R^2 представляет собой фенил, замещенный 1 или 2 заместителями R^{2a} , которые являются одинаковыми или различными, где R^{2a} представляет собой метил, трифторметил, трифторметокси, F или Cl, и

причем, если заместитель или по меньшей мере один из указанных заместителей означает F, он предпочтительно расположен в *орто*-положении к атому углерода, через который фенил присоединен к остальной части молекулы, и

20 причем, если заместитель или по меньшей мере один из указанных заместителей означает метил, трифторметил, трифторметокси или Cl, он предпочтительно расположен в *пара*-положении к атому углерода, через который фенил присоединен к остальной части молекулы,

R^3 представляет собой H или F, в частности, H,

R^5 представляет собой H, F, Cl или метил, в частности, H или F, и R^6 и R^7 представляют собой H.

30 Предпочтительный вариант осуществления настоящего изобретения охватывает соединения общей формулы (I), в которой

R^1 представляет собой тиазол-5-ил, необязательно замещенный по атому углерода в положении 2 заместителем R^{1a} , выбранным из группы, состоящей из метила, этила, пропила, пропан-2-ила, циклопропила, 2-метилпропила, *трет*-бутила, бутан-2-ила, циклобутила, 2,2-диметилпропила, 3-

метилбутан-2-ила, цикlopентила, циклогексила, 1-циклопропилметила, 1-циклопропилэтила, 1-циклобутилметила, 1-(1-метилциклопропил)метила и 2,2,2-трифторэтила, в частности, этила, пропан-2-ила, циклопропила, 2-метилпропила, бутан-2-ила, циклобутила, 2,2-диметилпропила, цикlopентила, 1-циклопропилметила, 1-циклопропилэтила, 1-(1-метилциклопропил)метила и 1-циклобутилметила,

R^2 представляет собой фенил, замещенный 1 или 2 заместителями R^{2a} , которые являются одинаковыми или различными, где R^{2a} представляет собой метил, трифторметил, трифторметокси, F или Cl, и

причем, если заместитель или по меньшей мере один из указанных заместителей означает F, он предпочтительно расположен в *орто*-положении к атому углерода, через который фенил присоединен к остальной части молекулы, и

причем, если заместитель или по меньшей мере один из указанных заместителей означает метил, трифторметил, трифторметокси или Cl, он предпочтительно расположен в *пара*-положении к атому углерода, через который фенил присоединен к остальной части молекулы,

R^3 представляет собой H,

R^5 представляет собой H, и

R^6 и R^7 представляют собой H.

Предпочтительный вариант осуществления настоящего изобретения охватывает соединения общей формулы (I), в которой

R^1 представляет собой тиазол-5-ил, необязательно замещенный по атому углерода в положении 2 заместителем R^{1a} , выбранным из группы, состоящей из метила, этила, пропила, пропан-2-ила, циклопропила, 2-метилпропила, *трет*-бутила, бутан-2-ила, циклобутила, 2,2-диметилпропила, 3-метилбутан-2-ила, цикlopентила, циклогексила, 1-циклопропилметила, 1-циклопропилэтила, 1-циклобутилметила, 1-(1-метилциклопропил)метила и 2,2,2-трифторэтила, в частности, этила, пропан-2-ила, циклопропила, 2-метилпропила, бутан-2-ила, циклобутила, 2,2-диметилпропила, цикlopентила, 1-циклопропилметила, 1-циклопропилэтила, 1-(1-метилциклопропил)метила и 1-циклобутилметила,

R^2 представляет собой фенил, замещенный 1 или 2 заместителями R^{2a} , которые являются одинаковыми или различными, где R^{2a} представляет собой метил, трифторметил, трифторметокси, F или Cl, и

5 причем, если заместитель или по меньшей мере один из указанных заместителей означает F, он предпочтительно расположен в *орто*-положении к атому углерода, через который фенил присоединен к остальной части молекулы, и

10 причем, если заместитель или по меньшей мере один из указанных заместителей означает метил, трифторметил, трифторметокси или Cl, он предпочтительно расположен в *пара*-положении к атому углерода, через который фенил присоединен к остальной части молекулы,

R^3 представляет собой H,

R^5 представляет собой F, и

R^6 и R^7 представляют собой H.

15 В соответствии с другим аспектом, настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (I), в которой

20 R^1 представляет собой тиазолил, в частности, тиазол-2-ил, необязательно замещенный по одному или нескольким атомам углерода 1 или 2 заместителями R^{1a} , которые являются одинаковыми или различными, где R^{1a} представляет собой C_1 - C_5 -алкил, C_3 - C_7 -циклоалкил, $-(C_1-C_3\text{-алкил})-(C_3-C_7\text{-циклоалкил})$, $-OC_1-C_5\text{-алкил}$, $-OC_3-C_7\text{-циклоалкил}$, галоген или CN,

25 где указанные C_1 - C_5 -алкил, C_3 - C_7 -циклоалкил, $-(C_1-C_3\text{-алкил})-(C_3-C_7\text{-циклоалкил})$, $-OC_1-C_5\text{-алкил}$ и $-OC_3-C_7\text{-циклоалкил}$ независимо необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из метила, OH, OR^4 и F,

R^2 представляет собой фенил, необязательно замещенный 1 или 2 заместителями R^{2a} , которые являются одинаковыми или различными, где R^{2a} представляет собой C_1 - C_5 -алкил, $OC_1-C_5\text{-алкил}$, F или Cl, и

30 где указанные C_1 - C_5 -алкил и $-OC_1-C_5\text{-алкил}$ независимо необязательно замещены 1 - 5 атомами фтора,

R^3 представляет собой H или F, в частности, H,

R^4 представляет собой C_1 - C_5 -алкил, необязательно замещенный 1 - 5 атомами фтора,

R^5 представляет собой H, F, Cl или метил, в частности, H или F, и

R^6 и R^7 представляют собой H.

Предпочтительный вариант осуществления настоящего изобретения охватывает соединения общей формулы (I), в которой

R^1 представляет собой тиазол-2-ил, замещенный по атому углерода заместителем R^{1a} , выбранным из группы, состоящей из C_1 - C_5 -алкила, $-(C_1-C_3$ -алкил)-(C_3-C_7 -циклоалкила) и C_3-C_7 -циклоалкила,

где указанный заместитель R^{1a} предпочтительно присоединен к атому углерода в положении 5 тиазол-2-ила; и

где указанные C_1 - C_5 -алкил, C_3 - C_7 -циклоалкил и $-(C_1-C_3$ -алкил)-(C_3-C_7 -циклоалкил) независимо необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из метила, OH, OR^4 и F,

R^2 представляет собой фенил, замещенный 1 или 2 заместителями R^{2a} , которые являются одинаковыми или различными, где R^{2a} представляет собой C_1 - C_5 -алкил, OC_1 - C_5 -алкил, F или Cl,

причем, если заместитель или по меньшей мере один из указанных заместителей означает C_1 - C_5 -алкил, $-OC_1$ - C_5 -алкил или Cl, он предпочтительно расположен в *пара*-положении к атому углерода, через который фенил присоединен к остальной части молекулы, и

где указанные C_1 - C_5 -алкил и $-OC_1$ - C_5 -алкил независимо необязательно замещены 1 - 5 атомами фтора,

R^3 представляет собой H или F, в частности, H,

R^4 представляет собой C_1 - C_5 -алкил, необязательно замещенный 1 - 5 атомами фтора,

R^5 представляет собой H, F, Cl или метил, в частности, H или F, и

R^6 и R^7 представляют собой H.

Предпочтительный вариант осуществления настоящего изобретения охватывает соединения общей формулы (I), в которой

R^1 представляет собой тиазол-2-ил, замещенный по атому углерода в положении 5 C_3 - C_7 -циклоалкилом, где указанный C_3 - C_7 -циклоалкил независимо необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из метила, OH, OR^4 и F,

R^2 представляет собой фенил, замещенный 1 или 2 заместителями R^{2a} , которые являются одинаковыми или различными, где R^{2a} представляет собой метил, трифторметил, трифторметокси, F или Cl, и

5 причем, если заместитель или по меньшей мере один из указанных заместителей означает F, он предпочтительно расположен в *орто*-положении к атому углерода, через который фенил присоединен к остальной части молекулы, и

10 причем, если заместитель или по меньшей мере один из указанных заместителей означает метил, трифторметил, трифторметокси или Cl, он предпочтительно расположен в *пара*-положении к атому углерода, через который фенил присоединен к остальной части молекулы, и

R^3 представляет собой H или F, в частности, H,

R^4 представляет собой C_1 - C_5 -алкил, необязательно замещенный 1 - 5 атомами фтора,

15 R^5 представляет собой H, F, Cl или метил, в частности, H или F, и

R^6 и R^7 представляют собой H.

Предпочтительный вариант осуществления настоящего изобретения охватывает соединения общей формулы (I), в которой

20 R^1 представляет собой тиазол-2-ил, необязательно замещенный по атому углерода в положении 5 заместителем R^{1a} , выбранным из группы, состоящей из метила, этила, пропила, пропан-2-ила, циклопропила, 2-метилпропила, *трет*-бутила, бутан-2-ила, циклобутила, 2,2-диметилпропила, 3-метилбутан-2-ила, циклопентила, циклогексила, 1-циклопропилметила, 1-циклопропилэтила, 1-циклобутилметила, 1-(1-метилциклопропил)метила и 2,2,2-
25 трифторэтила, в частности, этила, пропан-2-ила, циклопропила, 2-метилпропила, бутан-2-ила, циклобутила, 2,2-диметилпропила, циклопентила, 1-циклопропилметила, 1-циклопропилэтила, 1-(1-метилциклопропил)метила и 1-циклобутилметила,

30 R^2 представляет собой фенил, замещенный 1 или 2 заместителями R^{2a} , которые являются одинаковыми или различными, где R^{2a} представляет собой метил, трифторметил, трифторметокси, F или Cl, и

причем, если заместитель или по меньшей мере один из указанных заместителей означает F, он предпочтительно расположен в *орто*-положении к

атому углерода, через который фенил присоединен к остальной части молекулы,
и

причем, если заместитель или по меньшей мере один из указанных заместителей означает метил, трифторметил, трифторметокси или Cl, он предпочтительно расположен в *пара*-положении к атому углерода, через который фенил присоединен к остальной части молекулы,

R^3 представляет собой H или F, в частности, H,

R^5 представляет собой H, F, Cl или метил, в частности, H или F, и

R^6 и R^7 представляют собой H.

Предпочтительный вариант осуществления настоящего изобретения охватывает соединения общей формулы (I), в которой

R^1 представляет собой тиазол-2-ил, необязательно замещенный по атому углерода в положении 5 заместителем R^{1a} , выбранным из группы, состоящей из метила, этила, пропила, пропан-2-ила, циклопропила, 2-метилпропила, *трет*-бутила, бутан-2-ила, циклобутила, 2,2-диметилпропила, 3-метилбутан-2-ила, циклопентила, циклогексила, 1-циклопропилметила, 1-циклопропилэтила, 1-циклобутилметила, 1-(1-метилциклопропил)метила и 2,2,2-трифторэтила, в частности, этила, пропан-2-ила, циклопропила, 2-метилпропила, бутан-2-ила, циклобутила, 2,2-диметилпропила, циклопентила, 1-циклопропилметила, 1-циклопропилэтила, 1-(1-метилциклопропил)метила и 1-циклобутилметила,

R^2 представляет собой фенил, замещенный 1 или 2 заместителями R^{2a} , которые являются одинаковыми или различными, где R^{2a} представляет собой метил, трифторметил, трифторметокси, F или Cl, и

причем, если заместитель или по меньшей мере один из указанных заместителей означает F, он предпочтительно расположен в *орто*-положении к атому углерода, через который фенил присоединен к остальной части молекулы,
и

причем, если заместитель или по меньшей мере один из указанных заместителей означает метил, трифторметил, трифторметокси или Cl, он предпочтительно расположен в *пара*-положении к атому углерода, через который фенил присоединен к остальной части молекулы,

R^3 представляет собой H,

R^5 представляет собой H, и

R^6 и R^7 представляют собой H.

Предпочтительный вариант осуществления настоящего изобретения охватывает соединения общей формулы (I), в которой

R^1 представляет собой тиазол-2-ил, необязательно замещенный по атому углерода в положении 5 заместителем R^{1a} , выбранным из группы, состоящей из метила, этила, пропила, пропан-2-ила, циклопропила, 2-метилпропила, *трет*-бутила, бутан-2-ила, циклобутила, 2,2-диметилпропила, 3-метилбутан-2-ила, циклопентила, циклогексила, 1-циклопропилметила, 1-циклопропилэтила, 1-циклобутилметила, 1-(1-метилциклопропил)метила и 2,2,2-трифторэтила, в частности, этила, пропан-2-ила, циклопропила, 2-метилпропила, бутан-2-ила, циклобутила, 2,2-диметилпропила, циклопентила, 1-циклопропилметила, 1-циклопропилэтила, 1-(1-метилциклопропил)метила и 1-циклобутилметила,

R^2 представляет собой фенил, замещенный 1 или 2 заместителями R^{2a} , которые являются одинаковыми или различными, где R^{2a} представляет собой метил, трифторметил, трифторметокси, F или Cl, и

причем, если заместитель или по меньшей мере один из указанных заместителей означает F, он предпочтительно расположен в *орто*-положении к атому углерода, через который фенил присоединен к остальной части молекулы, и

причем, если заместитель или по меньшей мере один из указанных заместителей означает метил, трифторметил, трифторметокси или Cl, он предпочтительно расположен в *пара*-положении к атому углерода, через который фенил присоединен к остальной части молекулы,

R^3 представляет собой H,

R^5 представляет собой F, и

R^6 и R^7 представляют собой H.

Предпочтительными соединениями являются:

2-(1-бензотиофен-2-ил)-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]циклопропил)карбонил]амино]бензойная кислота

2-[6-(1,1-дифторпропил)пиридин-3-ил]-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]циклопропил)карбонил]амино]бензойная кислота

2-(1-циклобутил-1H-пиразол-4-ил)-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]циклопропил)карбонил]амино]бензойная кислота

- 2-(6-этоксипиридин-3-ил)-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]циклопропил)карбонил]амино]бензойная кислота
- 2-(6-этоксипиридин-3-ил)-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметокси)фенил]циклопропил)карбонил]амино]бензойная кислота
- 5 2-(1-циклобутил-1Н-пиразол-4-ил)-3-фтор-5-([1-(2-фтор-4-метилфенил)циклопропил]карбонил)амино]бензойная кислота
- 2-[6-(1,1-дифторпропил)пиридин-3-ил]-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметокси)фенил]циклопропил)карбонил]амино]бензойная кислота
- 3-фтор-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]циклопропил)карбонил]амино]-2-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]бензойная кислота
- 10 5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]циклопропил)карбонил]амино]-2-[1-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-пиразол-4-ил]бензойная кислота
- 5-([1-(4-хлорфенил)циклопропил]карбонил)амино)-2-(1-циклобутил-1Н-пиразол-4-ил)-3-фторбензойная кислота
- 15 2-(1-циклобутил-1Н-пиразол-4-ил)-3-фтор-5-[(1-[4-(трифторметил)фенил]циклопропил)карбонил]амино]бензойная кислота
- 2-(1-циклобутил-1Н-пиразол-4-ил)-3-фтор-5-[(1-[4-(трифторметокси)фенил]циклопропил)карбонил]амино]бензойная кислота
- 20 2-(1-циклобутил-1Н-пиразол-4-ил)-5-([1-(3,4-дифторфенил)циклопропил]карбонил)амино)-3-фторбензойная кислота
- 2-(1-циклобутил-1Н-пиразол-4-ил)-3-фтор-5-[(1-[3-фтор-4-(трифторметил)фенил]циклопропил)карбонил]амино]бензойная кислота
- 2-(1-циклобутил-1Н-пиразол-4-ил)-5-([1-(2,4-дифторфенил)циклопропил]карбонил)амино)-3-фторбензойная кислота
- 25 5-([1-(4-хлор-2-фторфенил)циклопропил]карбонил)амино)-2-(1-циклобутил-1Н-пиразол-4-ил)-3-фторбензойная кислота
- 2-(1-циклобутил-1Н-пиразол-4-ил)-3-фтор-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]циклопропил)карбонил]амино]бензойная кислота
- 30 2-(1-циклобутил-1Н-пиразол-4-ил)-3-фтор-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметокси)фенил]циклопропил)карбонил]амино]бензойная кислота
- 2-(1-циклобутил-1Н-пиразол-4-ил)-3-фтор-5-([1-(5-фторпиридин-2-ил)циклопропил]карбонил)амино)бензойная кислота

- 2-(1-циклобутил-3-фтор-1Н-пиразол-4-ил)-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]циклопропил} карбонил)амино]бензойная кислота
- 5-([1-(4-хлор-3-фторфенил)циклопропил]карбонил}амино)-2-(1-циклобутил-1Н-пиразол-4-ил)бензойная кислота
- 5 2-(1-циклобутил-1Н-пиразол-4-ил)-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметокси)фенил]циклопропил} карбонил)амино]бензойная кислота
- 5-([1-(4-хлор-2-фторфенил)циклопропил]карбонил}амино)-2-(1-циклобутил-1Н-пиразол-4-ил)бензойная кислота
- 10 5-([1-(5-хлор-2-фторфенил)циклопропил]карбонил}амино)-2-(1-циклобутил-1Н-пиразол-4-ил)бензойная кислота
- 2-(1-этил-1Н-пиразол-4-ил)-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]циклопропил} карбонил)амино]бензойная кислота
- 2-(1-этил-1Н-пиразол-4-ил)-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметокси)фенил]циклопропил} карбонил)амино]бензойная кислота
- 15 5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]циклопропил} карбонил)амино]-2-[1-(пропан-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил]бензойная кислота
- 5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметокси)фенил]циклопропил} карбонил)амино]-2-[1-(пропан-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил]бензойная кислота
- 2-(1-*трет*-бутил-1Н-пиразол-4-ил)-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]циклопропил} карбонил)амино]бензойная кислота
- 20 2-(1-*трет*-бутил-1Н-пиразол-4-ил)-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметокси)фенил]циклопропил} карбонил)амино]бензойная кислота
- 5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]циклопропил} карбонил)амино]-2-[1-(2-метилпропил)-1Н-пиразол-4-ил]бензойная кислота
- 25 5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметокси)фенил]циклопропил} карбонил)амино]-2-[1-(2-метилпропил)-1Н-пиразол-4-ил]бензойная кислота
- 2-[1-(2,2-диметилпропил)-1Н-пиразол-4-ил]-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]циклопропил} карбонил)амино]бензойная кислота
- 2-[1-(2,2-диметилпропил)-1Н-пиразол-4-ил]-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметокси)фенил]циклопропил} карбонил)амино]бензойная кислота
- 30 3-фтор-5-([1-(2-фтор-4-метилфенил)циклопропил]карбонил}амино)-2-[1-(пропан-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил]бензойная кислота

- 3-фтор-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]циклопропил)карбонил)амино]-2-[1-(пропан-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил]бензойная кислота
- 5 3-фтор-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметокси)фенил]циклопропил)карбонил)амино]-2-[1-(пропан-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил]бензойная кислота
- 2-(4-*трет*-бутил-1Н-имидазол-1-ил)-3-фтор-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]циклопропил)карбонил)амино]бензойная кислота
- 10 2-(4-*трет*-бутил-1Н-имидазол-1-ил)-3-фтор-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметокси)фенил]циклопропил)карбонил)амино]бензойная кислота
- 3-фтор-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]циклопропил)карбонил)амино]-2-[1-(2-метилпропил)-1Н-пиразол-4-ил]бензойная кислота
- 15 2-[6-(дифторметил)пиридин-3-ил]-3-фтор-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]циклопропил)карбонил)амино]бензойная кислота
- 2-[6-(дифторметил)пиридин-3-ил]-3-фтор-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметокси)фенил]циклопропил)карбонил)амино]бензойная кислота
- 2-[6-(1,1-дифторпропил)пиридин-3-ил]-3-фтор-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]циклопропил)карбонил)амино]бензойная кислота
- 20 2-[6-(1,1-дифторпропил)пиридин-3-ил]-3-фтор-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметокси)фенил]циклопропил)карбонил)амино]бензойная кислота
- 3-хлор-2-(1-циклобутил-1Н-пиразол-4-ил)-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]циклопропил)карбонил)амино]бензойная кислота
- 3-хлор-2-(1-циклобутил-1Н-пиразол-4-ил)-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметокси)фенил]циклопропил)карбонил)амино]бензойная кислота
- 25 3-хлор-2-[6-(1,1-дифторпропил)пиридин-3-ил]-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]циклопропил)карбонил)амино]бензойная кислота
- 3-хлор-2-[6-(1,1-дифторпропил)пиридин-3-ил]-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметокси)фенил]циклопропил)карбонил)амино]бензойная кислота
- 30 2-(1-циклобутил-1Н-пиразол-4-ил)-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]циклопропил)карбонил)амино]-3-метилбензойная кислота
- 2-(1-циклобутил-1Н-пиразол-4-ил)-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметокси)фенил]циклопропил)карбонил)амино]-3-метилбензойная кислота

- 2-[1-(циклобутилметил)-1H-пиразол-4-ил]-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]циклопропил)карбонил]амино]бензойная кислота
- 2-[1-(циклобутилметил)-1H-пиразол-4-ил]-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметокси)фенил]циклопропил)карбонил]амино]бензойная кислота
- 5 2-(1-циклопентил-1H-пиразол-4-ил)-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]циклопропил)карбонил]амино]бензойная кислота
- 2-(1-циклогексил-1H-пиразол-4-ил)-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]циклопропил)карбонил]амино]бензойная кислота
- 10 2-(1-циклогексил-1H-пиразол-4-ил)-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметокси)фенил]циклопропил)карбонил]амино]бензойная кислота
- 2-[1-(циклопропилметил)-1H-пиразол-4-ил]-3-фтор-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]циклопропил)карбонил]амино]бензойная кислота
- 2-[1-(циклопропилметил)-1H-пиразол-4-ил]-3-фтор-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметокси)фенил]циклопропил)карбонил]амино]бензойная кислота
- 15 3-фтор-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]циклопропил)карбонил]амино]-2-(6-метилпиридин-3-ил)бензойная кислота
- 2-{1-[(2S)-бутан-2-ил]-1H-пиразол-4-ил}-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]циклопропил)карбонил]амино]бензойная кислота
- 20 2-{1-[(2R)-бутан-2-ил]-1H-пиразол-4-ил}-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметокси)фенил]циклопропил)карбонил]амино]бензойная кислота
- 2-{1-[(2S)-бутан-2-ил]-1H-пиразол-4-ил}-3-фтор-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]циклопропил)карбонил]амино]бензойная кислота
- 2-{1-[(2R)-бутан-2-ил]-1H-пиразол-4-ил}-3-фтор-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]циклопропил)карбонил]амино]бензойная кислота
- 25 2-(1-этил-1H-пиразол-4-ил)-3-фтор-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]циклопропил)карбонил]амино]бензойная кислота
- 2-(1-этил-1H-пиразол-4-ил)-3-фтор-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметокси)фенил]циклопропил)карбонил]амино]бензойная кислота
- 30 5-([1-(4-хлор-2-фторфенил)циклопропил]карбонил)амино)-3-фтор-2-[1-(пропан-2-ил)-1H-пиразол-4-ил]бензойная кислота
- 5-([1-(4-хлор-2-фторфенил)циклопропил]карбонил)амино)-2-(2-циклобутил-1,3-тиазол-5-ил)бензойная кислота

2-(2-циклобутил-1,3-тиазол-5-ил)-5-([1-(2-фтор-4-метилфенил)циклопропил]карбонил)амино]бензойная кислота

2-(2-циклобутил-1,3-тиазол-5-ил)-5-([1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]циклопропил]карбонил)амино]бензойная кислота

5 2-(2-циклобутил-1,3-тиазол-5-ил)-5-([1-[2-фтор-4-(трифторметокси)фенил]циклопропил]карбонил)амино]бензойная кислота

5-([1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]циклопропил]карбонил)амино]-2-{1-[(1-метилциклопропил)метил]-1H-пиразол-4-ил}бензойная кислота

10 5-([1-[2-фтор-4-(трифторметокси)фенил]циклопропил]карбонил)амино]-2-{1-[(1-метилциклопропил)метил]-1H-пиразол-4-ил}бензойная кислота

2-{1-[(1S)-1-циклопропилэтил]-1H-пиразол-4-ил}-5-([1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]циклопропил]карбонил)амино]бензойная кислота

2-(6-этилпиридин-3-ил)-5-([1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]циклопропил]карбонил)амино]бензойная кислота

15 2-(6-этилпиридин-3-ил)-5-([1-[2-фтор-4-(трифторметокси)фенил]циклопропил]карбонил)амино]бензойная кислота

2-(6-этилпиридин-3-ил)-3-фтор-5-([1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]циклопропил]карбонил)амино]бензойная кислота

20 3-фтор-5-([1-[2-фтор-4-(трифторметокси)фенил]циклопропил]карбонил)амино]-2-(1-метил-1H-индазол-6-ил)бензойная кислота

2-(2-циклопентил-1,3-тиазол-5-ил)-5-([1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]циклопропил]карбонил)амино]бензойная кислота

25 2-(2-циклобутил-1,3-тиазол-5-ил)-3-фтор-5-([1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]циклопропил]карбонил)амино]бензойная кислота

3-фтор-5-([1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]циклопропил]карбонил)амино]-2-[1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-4-ил]бензойная кислота

30 или их изомеры, энантиомеры, диастереомеры, таутомеры, рацематы, гидраты, сольваты или соли, или смеси таковых.

Следует понимать, что настоящее изобретение относится также к любой комбинации предпочтительных вариантов осуществления, описанных выше.

Как упомянуто выше, соединения настоящего изобретения эффективно ингибируют рецептор брадикинина B1 и вследствие этого могут применяться

для лечения или профилактики заболеваний, которые связаны с болью и с воспалением.

Кроме того, соединения настоящего изобретения уменьшают высвобождение цитокинов, связанных с воспалением, подобных IL-6 и IL-8.

5 **Фармацевтические композиции соединений изобретения**

Соединения в соответствии с изобретением могут проявлять системную и/или местную активность. Для этой цели, они могут быть введены подходящим образом, как, например, пероральным, парентеральным, пульмональным, назальным, сублингвальным, лингвальным, буккальным, ректальным, вагинальным, дермальным, трансдермальным, конъюнктивальным, ушным путем или в виде имплантата или стента.

Для этих путей введения, соединения в соответствии с изобретением можно вводить в подходящих лекарственных формах.

Для перорального введения, соединения в соответствии с изобретением можно ввести в лекарственные формы, известные в уровне техники, которые доставляют соединения изобретения быстро и/или модифицированным образом, такие как, например, таблетки (непокрытые или покрытые оболочкой таблетки, например, с покрытиями, устойчивыми к желудочному соку или обеспечивающими контролируемое высвобождение, которые растворяются с задержкой или нерастворимы), таблетки, растворяющиеся во рту, пленки/облатки, пленки/лиофилизаты, капсулы (например, твердые или мягкие желатиновые капсулы), таблетки с сахарным покрытием, гранулы, пеллеты, порошки, эмульсии, суспензии, аэрозоли или растворы. В указанные лекарственные формы соединения в соответствии с изобретением можно включать в кристаллической и/или аморфизированной и/или растворенной форме.

Парентеральное введение можно выполнить, избегая стадии абсорбции (например, внутривенно, внутриартериально, внутрисердечно, интраспинально или интралимбально) или с включением абсорбции (например, внутримышечно, подкожно, внутрикожно, чрескожно или внутрибрюшинно). Лекарственными формами, которые являются подходящими для парентерального введения, являются, среди прочего, препараты для инъекции и инфузии в форме растворов, суспензий, эмульсий, лиофилизатов или стерильных порошков.

Примерами, которые являются подходящими для других путей введения, являются фармацевтические формы для ингаляции [среди прочего, включающие применение порошковых ингаляторов, небулайзеров], капли в нос, растворы для носа, спреи для носа, таблетки/пленки/облатки/капсулы для лингвального, сублингвального или буккального введения, суппозитории, глазные капли, глазные мази, глазные ванночки, глазные вставки, ушные капли, ушные спреи, ушные порошки, препараты для промывания ушей, ушные тампоны; вагинальные капсулы, водные суспензии (лосьоны, взбалтываемые смеси), липофильные суспензии, эмульсии, мази, кремы, трансдермальные терапевтические системы (такие как, например, пластыри), молочко, пасты, пены, присыпки, имплантаты или стенты.

Соединения в соответствии с изобретением могут быть включены в указанные лекарственные формы. Это можно осуществить способом, известным как таковым, путем смешивания с фармацевтически подходящими наполнителями. Фармацевтически подходящие наполнители включают, среди прочего,

- филлеры и носители (такие как, например, целлюлоза, микрокристаллическая целлюлоза (такая как, например, Avicel[®]), лактоза, маннит, крахмал, фосфат кальция (такой как, например, Di-Cafos[®]),
- мазевые основы (такие как, например, вазелиновое масло, парафины, триглицериды, воски, воск шерсти, спирты воска шерсти, ланолин, гидрофильная мазь, полиэтиленгликоли),
- основы для суппозиториев (такие как, например, полиэтиленгликоли, какао-масло, твердый жир),
- растворители (такие как, например, вода, этанол, изопропанол, глицерин, пропиленгликоль, жирные масла - триглицериды со средней длиной цепи, жидкие полиэтиленгликоли, парафины),
- поверхностно-активные вещества, эмульгаторы, диспергаторы или смачиватели (такие как, например, додецилсульфат натрия, лецитин, фосфолипиды, жирные спирты (такие как, например, Lanette[®]), сложные эфиры сорбита и жирных кислот (такие как, например, Span[®]), полиоксиэтиленовые сложные эфиры сорбита и жирных кислот (такие как, например, Tween[®]), полиоксиэтиленовые глицериды жирных кислот (такие как, например,

Сremophor[®]), полиоксиэтиленовые сложные эфиры жирных кислот, полиоксиэтиленовые простые эфиры жирных спиртов, глицериновые сложные эфиры жирных кислот, полуксамеры (такие как, например, Pluronic[®]),

• буферы, кислоты и основания (такие как, например, фосфаты, карбонаты, лимонная кислота, уксусная кислота, соляная кислота, раствор гидроксида натрия, карбонат аммония, трометамол, триэтаноламин),

• изотонические средства (такие как, например, глюкоза, хлорид натрия),

• адсорбенты (такие как, например, высокодисперсный силикагель),

• повышающие вязкость агенты, гелеобразователи, загустители и/или связующие (такие как, например, поливинилпирролидон, метилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, натрий-карбоксиметилцеллюлоза, крахмал, карбомеры, полиакриловые кислоты (такие как, например, Carbopol[®]), альгинаты, желатин),

• разрыхлители (такие как, например, модифицированный крахмал, натрий-карбоксиметилцеллюлоза, натрия крахмалгликолят (такой как, например, Explotab[®]), поперечно сшитый поливинилпирролидон, натрий кроскармеллоза (такая как, например, AcDiSol[®])),

• регуляторы потока, смазывающие вещества, скользящие вещества и разделительные смазки для пресс-форм (такие как, например, стеарат магния, стеариновая кислота, тальк, высокодисперсный силикагель (такой как, например, Aerosil[®])),

• покрывающие вещества (такие как, например, сахар, шеллак) и пленкообразователи для пленок или диффузионных мембран, которые растворяются быстро или модифицированным образом (например, поливинилпирролидоны (такие как, например, Kollidon[®]), поливиниловый спирт, гидроксипропилметилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, этилцеллюлоза, фталат гидроксипропилметилцеллюлозы, ацетат целлюлозы, ацетатфталат целлюлозы, полиакрилаты, полиметакрилаты, такие как, например, Eudragit[®])),

• вещества для капсул (такие как, например, желатин, гидроксипропилметилцеллюлоза),

• синтетические полимеры (такие как, например, полилактиды, полигликолиды, полиакрилаты, полиметакрилаты (такие как, например, Eudragit[®]), поливинилпирролидоны (такие как, например, Kollidon[®]),

поливиниловые спирты, поливинилацетаты, полиэтиленоксиды, полиэтиленгликоли и их сополимеры и блок-сополимеры),

- пластификаторы (такие как, например, полиэтиленгликоли, пропиленгликоль, глицерин, триацетин, триацетилцитрат, дибутилфталат),

5 • вещества, способствующие проникновению,

- стабилизаторы (такие как, например, антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота, аскорбилпальмитат, аскорбат натрия, бутилгидроксанизол, бутилгидрокситолуол, пропилгаллат),

10 • консерванты (такие как, например, парабены, сорбиновая кислота, тиомерсал, хлорид бензалкония, ацетат хлоргексидина, бензоат натрия),

- красители (такие как, например, неорганические пигменты, такие как оксиды железа, диоксид титана),

- ароматизирующие вещества, подсластители, вещества, корректирующие вкус и/или запах.

15 Более того, настоящее изобретение также относится к фармацевтической композиции, которая содержит по меньшей мере одно соединение в соответствии с изобретением, обычно вместе с одним или несколькими фармацевтически подходящим(-и) наполнителем(-ями), и к ее применению в соответствии с настоящим изобретением.

20 **Комбинированная терапия**

Термин "комбинация" в настоящем изобретении используется в качестве известного специалистам в данной области техники и может быть представлен в виде фиксированной комбинации, нефиксированной комбинации или набора компонентов.

25 Термин "фиксированная комбинация" в настоящем изобретении используется в качестве известного специалистам в данной области техники и его определяют как комбинацию, в которой указанный первый активный компонент и указанный второй активный компонент присутствуют вместе в одной единичной лекарственной форме или в форме единого целого. Одним из
30 примеров "фиксированной комбинации" является фармацевтическая композиция, в которой указанный первый активный компонент и указанный второй активный компонент присутствуют в смеси для одновременного введения, как например, в составе. Другим примером "фиксированной

комбинации" является фармацевтическая комбинация, в которой указанный первый активный компонент и указанный второй активный компонент присутствуют в одной единице в не смешанном состоянии.

5 Термин "нефиксированная комбинация" или "набор компонентов" в настоящем изобретении используется в качестве известного специалистам в данной области техники и его определяют как комбинацию, в которой указанный первый активный компонент и указанный второй активный компонент присутствуют в более, чем одной единице. Одним из примеров нефиксированной комбинации или набора компонентов является комбинация, в 10 которой указанный первый активный компонент и указанный второй активный компонент присутствуют раздельно. Компоненты нефиксированной комбинации или набора компонентов могут быть введены раздельно, последовательно, одновременно, параллельно или хронологически смещено.

Соединения настоящего изобретения могут вводиться в виде единственного 15 фармацевтического средства или в комбинации с одним или несколькими другими фармацевтическими средствами, где комбинация не вызывает неприемлемые побочные действия. Настоящее изобретение относится также к таким комбинациям.

Например, соединения данного изобретения можно комбинировать с 20 известными гормональными терапевтическими средствами.

В частности, соединения настоящего изобретения можно вводить в комбинации или в качестве сопутствующих препаратов с гормональными контрацептивами. Гормональными контрацептивами являются, например, комбинированные пероральные контрацептивы (КПК) или пилюли, содержащие 25 только прогестин (ПТП) или устройства, содержащие гормоны.

КПК включают, но не ограничиваются перечисленными, противозачаточные пилюли или методы контрацепции, в которых используют комбинацию эстрогена (эстрадиол) и прогестогена (прогестин). Эстрогенная часть в большинстве КПК представляет собой этинилэстрадиол. Некоторые КПК 30 содержат эстрадиол или эстрадиол валерат.

Указанные КПК содержат прогестины норэтинодрел, норэтиндрон, норэтиндрон ацетат, этинодиол ацетат, норгестрел, левоноргестрел, норгестимат, дезогестрел, гестоден, дроспиренон, диеногест или номегестрол ацетат.

Противозачаточные пилюли включают, например, но не ограничиваются перечисленными, препараты ямин, джес, оба содержащие этинилэстрадиол и дроспиренон; микрогинон или миранова, содержащие левоноргестрел и этинилэстрадиол; препарат марвелон, содержащий этинилэстрадиол и дезогестрел; валетте, содержащий этинилэстрадиол и диеногест; белара и энрика, содержащие этинилэстрадиол и хлормадинонацетат; препарат клайра, содержащий эстрадиол валерат и диеногест в качестве активных компонентов; и зоэли, содержащий эстрадиол и номегестрол.

ПТП представляют собой противозачаточные пилюли, которые содержит только синтетические прогестогены (прогестины) и не содержат эстроген. Они в разговорной речи известны как "мини-пили".

ПТП включают, но не ограничиваются перечисленными, препарат чарозетта, содержащий дезогестрел; и микронор, содержащий норэтиндрон.

Другие формы, содержащие только прогестины, представляют собой внутриматочные устройства (ВМУ), как, например, система мирена, содержащая левоноргестрел, или инъекционные формы, например, депо-провера, содержащая ацетат медроксипрогестерона, или импланты, например, импланон, содержащий этоногестрел.

Другие устройства, содержащие гормоны с контрацептивным действием, которые являются подходящими для комбинирования с соединениями настоящего изобретения, представляют собой вагинальные кольца, подобные нуварингу, содержащему этинилэстрадиол и этоногестрел, или трансдермальные системы, подобные контрацептивным пластырям, например, *орто*-эвра, содержащему этинилэстрадиол и норэлгестромин, или апплик (лисви), содержащему этинилэстрадиол и гестоден.

Предпочтительным вариантом осуществления настоящего изобретения является введение соединения общей формулы (I) в комбинации с КПК или ПТП или другими формами, содержащими только прогестины, а также использование в комбинации с вагинальными кольцами или контрацептивными пластырями, как упомянуто выше.

Более того, соединения настоящего изобретения можно комбинировать с терапевтическими средствами или активными компонентами, которые уже одобрены или которые все еще находятся на стадии разработки, для лечения

и/или профилактики заболеваний, которые связаны с рецептором брадикинина В1 или опосредуются им.

5 Для лечения и/или профилактики заболеваний мочевыводящих путей, соединения настоящего изобретения можно вводить в комбинации или в качестве сопутствующих препаратов с любым веществом, которое может применяться в качестве терапевтического средства при следующих показаниях:

10 Болезненные состояния мочевыводящих путей, ассоциированные с обструкцией выходного отверстия мочевого пузыря; состояния недержания мочи, такие как сниженная емкость мочевого пузыря, повышенная частота мочеиспускания, императивное недержание, недержание мочи при напряжении, или гиперреактивность мочевого пузыря; доброкачественная гипертрофия предстательной железы; гиперплазия предстательной железы; простатит; детрузорная гиперрефлексия; сверхактивный мочевой пузырь и симптомы, связанные со сверхактивным мочевым пузырем, где указанными симптомами
15 являются, в частности, повышенная частота мочеиспускания, ноктурия, императивный позыв к мочеиспусканию или императивное недержание; тазовая гиперчувствительность; уретрит; простатит; простатодиния; цистит, в частности, интерстициальный цистит; синдром болезненного мочевого пузыря; идиопатическая гиперчувствительность мочевого пузыря.

20 Для лечения и/или профилактики гиперактивного мочевого пузыря и симптомов, связанных с гиперактивным мочевым пузырем, соединения настоящего изобретения можно вводить в комбинации или в качестве сопутствующих препаратов в дополнение к поведенческой терапии, подобной режиму питания, образу жизни или тренировки мочевого пузыря, с
25 антихолинергическими средствами, подобными оксибутинину, толтеродину, пропиверину, солифенацину, дарифенацину, тропию, фезотердину; агонистами β -3, подобными мирабегрону; нейротоксинами, подобными онаботулинутоксину А; или антидепрессантами, подобными имипрамину, дулоксетину.

30 Для лечения и/или профилактики интерстициального цистита и/или синдрома болезненного мочевого пузыря, соединения настоящего изобретения можно вводить в комбинации или в качестве сопутствующих препаратов в дополнение к поведенческой терапии, подобной режиму питания, образу жизни или тренировки мочевого пузыря, с пентозанами подобными элмирону;

антидепрессантами, подобными амитриптилину, имипрамину; или антигистаминами, подобными лоратадину.

Для лечения и/или профилактики гинекологических заболеваний, соединения настоящего изобретения можно вводить в комбинации или в качестве сопутствующих препаратов с любым веществом, которое может применяться в качестве терапевтического средства при следующих показаниях:

дисменорея, включая первичную и вторичную; диспареуния; эндометриоз; боль, ассоциированная с эндометриозом; симптомы, ассоциированные с эндометриозом, такие как, в частности, дисменорея, диспареуния, дизурия, или дисхезия.

Для лечения и/или профилактики дисменореи, включая первичную и вторичную; диспареунии; эндометриоза и боли, ассоциированной с эндометриозом, соединения настоящего изобретения можно вводить в комбинации с лечением, ингибирующим овуляцию, в частности, КПК, как упомянуто выше, или применяться в комбинации с контрацептивными пластырями, подобными *орто*-эвра или аплик (лисви); или с прогестогенами, подобными диеногесту (визан); или с GnRH, аналогичными, в частности, агонистам и антагонистам GnRH, как, например, лейпрорелин, нафарелин, гозерелин, цетрореликс, абареликс, ганиреликс, дегареликс; или с андрогенами: даназол.

Для лечения и/или профилактики заболеваний, которые ассоциированы с болью, или болевых синдромов, соединения настоящего изобретения можно вводить в комбинации или в качестве сопутствующих препаратов с любым веществом, которое может применяться в качестве терапевтического средства при следующих показаниях:

заболевания или нарушения, ассоциированные с болью, подобные гипералгезии, аллодинии, функциональным расстройствам кишечника (таким как синдром раздраженного кишечника) и артриту (такому как остеоартрит, ревматоидный артрит и анкилозирующий спондилит), синдрому жжения полости рта, ожогам, мигрени или кластерной головной боли, повреждению нерва, травматическому повреждению нерва, посттравматическим повреждениям (включая костные и спортивные травмы), невриту, невралгии, отравлению, ишемическому поражению, интерстициальному циститу, синдрому болезненного мочевого пузыря, вирусной невралгии, невралгии тройничного нерва,

невропатии малых волокон, диабетической невропатии, хроническому артриту и связанным с ним невралгиям, индуцированным ВИЧ и лечением ВИЧ невропатиям.

5 Соединения настоящего изобретения можно комбинировать с другими лекарственными средствами и соединениями, которые предназначены для лечения воспалительных заболеваний, воспалительной боли или общих болевых состояний.

10 В дополнении к хорошо известным лекарственным средствам, которые уже одобрены и имеются в продаже, соединения настоящего изобретения можно вводить в комбинации с ингибиторами семейства пуринергического рецептора P2X (P2X3, P2X4), с ингибиторами IRAK4 и с антагонистами простаноидного EP4 рецептора.

15 В частности, соединения настоящего изобретения можно вводить в комбинации с лекарственными средствами для лечения эндометриоза, предназначенными для лечения воспалительных заболеваний, воспалительной боли или общих болевых состояний и/или влияющими на пролиферацию эндометрия и связанные с эндометриозом симптомы, а именно с ингибиторами альдо-кето-редуктазы1C3 (AKR1C3) и с функциональными блокирующими антителами рецептора пролактина.

20 Соединения настоящего изобретения можно комбинировать с другими лекарственными средствами и соединениями, которые предназначены для лечения, предотвращения или ведения злокачественного новообразования.

25 В частности, соединения настоящего изобретения могут быть введены в комбинации со следующими компонентами: 131I-chTNT, абареликс, абиратерон, акларубицин, адо-трастузумаб эмтансин, афатиниб, афлиберцепт, алдеслейкин, алемтузумаб, алендроновая кислота, алитретиноин, алтретамин, амифостин, аминоксифосфат, амрубицин, амсакрин, анастрозол, анцестим, анетол дитиолетион, ангиотензин II, антитромбин III, апрепитант, арцитумомаб, арглабин, триоксид мышьяка, аспарагиназа, акситиниб, 30 азациитидин, базиликсимаб, белотекан, бендамустин, белиноостат, бевацизумаб, бексаротен, бикалутамид, бисантрен, блеомицин, бортезомиб, бусерелин, босутиниб, брентуксимаб ведотин, бусульфат, кабазитаксел, кабозантиниб, фолиат кальция, левофолиат кальция, капецитабин, капромаб, карбоплатин, карфилзомиб, кармофур, кармустин, катумаксомаб, целекоксиб, целмолейкин,

церитиниб, цетуксимаб, хлорамбуцил, хлормадион, хлорметин, цидофовир,
 цинакалцет, цисплатин, кладрибин, клодроновая кислота, клофарабин,
 копанлисиб, крисантаспас, циклофосфамид, ципротерон, цитарабин, дакарбазин,
 дактиномицин, дарбепозитин альфа, дабрафениб, дасатиниб, даунорубицин,
 5 децитабин, дегареликс, денилейкин дифтитокс, деносумаб, депреотид,
 деслорелин, дексразоксан, диброспидий хлорид, диангидрогалактитол,
 диклофенак, доцетаксел, доласетрон, доксифлуридин, доксорубицин,
 доксорубицин + эстрон, дронабинол, экулизумаб, эдреколомаб, элиптиний
 ацетат, элтромбопаг, эндостатин, эноцитабин, энзалутамид, эпирубицин,
 10 эпителиостанол, эпоетин альфа, эпоетин бета, эпоетин зета, эптаплатин, эрибулин,
 эрлотиниб, эсомепразол, эстрадиол, эстрамустин, этопосид, эверолимус,
 эксместан, фадрозол, фентанил, филграстим, флуоксиместерон, флоксуридин,
 флударабин, фторурацил, флутамид, фолиновая кислота, форместан,
 фосапрепитант, фотемустин, фулвестрант, гадобутрол, гадотеридол, гадотеровая
 15 кислота, меглумин, гадоверсетамид, гадоксетовая кислота, нитрат галлия,
 ганиреликс, гефитиниб, гемцитабин, гемтузумаб, глюкарпидас, глутоксим, GM-
 CSF, госсерелин, гранисетрон, колониестимулирующий фактор гранулоцитов,
 дигидрохлорид гистамина, гистрелин, гидроксикарбамид, зерна I-125,
 лансопразол, ибандроновая кислота, ибритумомаб тиуксетан, ибрутиниб,
 20 идарубицин, ифосфамид, иматиниб, имиквимод, импросульфат, индисетрон,
 инкадроновая кислота, ингенол мебулат, интерферон альфа, интерферон бета,
 интерферон гамма, иобитридол, иобенгуан (123I), иомепрол, ипилимумаб,
 иринотекан, итраконазол, иксабепилон, ланреотид, лапатиниб, ласохолин,
 леналидомид, ленограстим, лентинан, летрозол, леупрорелин, левамисол,
 25 левоноргрестел, натрия левотироксин, лисурид, лобоплатин, ломустин,
 лонидамин, масопрокол, медроксипрогестерон, мегестрол, меларсопрол,
 мелфалан, мепитиостан, меркаптопурин, месна, метадон, метотрексат,
 метоксален, метиламинолевулинат, метилпреднизолон, метилтестостерон,
 метиризин, мифамуртид, милтефозин, мироплатин, митобронитол, митогуазон,
 30 митолактол, митомицин, митотан, митоксантрон, могамулизумаб, молграмостим,
 мопидамол, гидрохлорид морфина, сульфат морфина, набилон, набиксимолс,
 нафарелин, налоксон + пентазоцин, налтрексон, нартограстим, недаплатин,
 неларабин, неридроновая кислота, ниволумабпентетреотид, нилотиниб,
 нилутамид, ниморазол, нимотузумаб, нимустин, нитракрин, ниволумаб,

обинутузумаб, октреотид, офатумумаб, омацетаксин мепесуцинат, омепразол, ондансетрон, опрелвекин, орготейн, орилотимод, оксалиплатин, оксикодон, оксиметолон, озогамидин, р53 генная терапия, паклитаксел, палифермин, зерна палладия-103, палонсетрон, памидроновая кислота, панитумумаб, пантопразол, пазопаниб, пегаспаргаза, ПЭГ-эпоетин бета (метокси ПЭГ-эпоетин бета), пембролизумаб, пегфилграстим, пегинтерферон альфа-2b, пеметрексед, пентазоцин, пентостатин, пепломицин, перфлубутан, перфосфамид, пертузумаб, пицибанил, пилокарпин, пирарубицин, пиксантрон, плериксафор, пликамицин, полиглусам, фосфат полиэстрадиола, поливинилпирролидон + гиалуронат натрия, полисахарид-К, помалидомид, понатиниб, натрий порфимер, пралатрексад, преднимустин, преднизон, прокарбазин, прокодазол, пропранолол, хиноголид, рабепразол, ракотумумаб, хлорид радия-223, радотиниб, ралоксифен, ралтитрексед, рамосетрон, рамуцирумаб, ранимустин, расбурикас, разоксан, рефаметиниб, регорафениб, ризедроновая кислота, этидронат рения-186, ритуксимаб, ромидепсин, ромиплостим, ромуртид, ронициклиб, самарий (153Sm) лексидроном, сарграмостим, сатумомаб, секретин, сипулейцел-Т, сизофиран, собузоксан, натрия глицидидазол, сорафениб, станозолол, стрептозоцин, сунитиниб, талапорфин, тамибаротен, тамоксифен, тапентадол, тасонермин, тецелейкин, технеций (99mTc) нофетумомаб-мерпентан, 99mTc-HYNIC-[Tyr3]-октреотид, тегафур, тегафур + гимерацил + отерацил, темопорфин, темозоломид, темсиролимус, тенипозид, тестостерон, тетрофосмин, талидомид, тиотепа, тималфасин, тиротропин альфа, тиогуанин, тоцилизумаб, топотекан, торемифен, тоситумомаб, трабектедин, трамадол, трастузумаб, трастузумаб эмтансин, треосульфат, третиноин, трифлуридин + типирацил, трилостан, трипторелин, траметиниб, трофосфамид, тромбopoэтин, триптофан, убенимекс, валатиниб, валрубицин, вандетаниб, вапреотид, вемурафениб, винбластин, винкристин, виндесин, винфлунин, винорелбин, висмодегиб, вориностат, ворозол, стеклянные микросферы иттрия-90, зиностатин, зиностатин стимуламер, золедроновая кислота или зорубицин.

30 Более того, соединения настоящего изобретения можно комбинировать с активными компонентами, которые хорошо известны для лечения связанной со злокачественным новообразованием боли и хронической боли. Такие комбинации включают, но не ограничиваются перечисленными, опиоиды II ступени, подобные фосфату кодеина, декстропропоксифену, дигидрокодеину,

трамадолу, опиоиды III ступени, подобные морфину, фентанилу, бупренорфину, оксиморфону, оксикодону и гидроморфону; и другие медицинские препараты, применяемые для лечения онкологической боли, подобные стероидам, таким как дексаметазон и метилпреднизолон; бисфосфонаты, подобные этидронату, 5 клодронату, алендронату, ризедронату и золедронату; трициклические антидепрессанты, подобные амитриптилину, кломипрамину, дезипрамину, имипрамину и доксепину; антиаритмические препараты I класса, подобные мексилетину и лидокаину; антиконвульсанты, подобные карбамазепину, габапентину, окскарбазепину, фенитоину, прегабалину, топирамату, 10 алпразоламу, диазепаму, флуразепаму, пентобарбиталу и фенобарбиталу.

В дополнение к упомянутым выше, ингибиторы брадикинина B1 согласно изобретению также можно комбинировать с любым из следующих активных компонентов:

Активные компоненты для терапии болезни Альцгеймера, например, 15 ингибиторы ацетилхолинэстеразы (например, донепезил, ривастигмин, галантамин, такрин), антагонисты NMDA (N-метил-D-аспартат) рецептора (например, мемантин); L-DOPA/карбидопа (L-3,4-дигидроксифенилаланин), ингибиторы COMT (катехол-О-метилтрансферазы) (например, энтакапон), агонисты допамина (например, ропинрол, прамипексол, бромокриптин), 20 ингибиторы MAO-B (моноаминоксидазы-B) (например, селегилин), антихолинергические средства (например, тригексифенидил) и антагонисты NMDA (например, амантадин) для лечения болезни Паркинсона; бета-интерферон (IFN-бета) (например, IFN бета-1b, IFN бета-1a авонекс[®] и бетаферон[®]), глатирамер ацетат, иммуноглобулины, натализумаб, финголимод и 25 иммуносупрессанты, такие как митоксантрон, азатиоприн и циклофосфамид для лечения рассеянного склероза; вещества для лечения легочных нарушений, например, бета-2-симпатомиметики (например, сальбутамол), антихолинергические средства (например, гликопирроний), метилксантины (например, теофиллин), антагонисты рецептора лейкотриена (например, 30 монтелукаст), ингибиторы PDE-4 (фосфодиэстеразы 4-го типа) (например, рофлумиласт), метотрексат, IgE антитела, азатиоприн и циклофосфамид, содержащие кортизол препараты; вещества для лечения остеоартрита, такие как нестероидные противовоспалительные вещества (НПВП). В дополнение к упомянутым двум терапиям, для ревматоидных нарушений, таких как

ревматоидный артрит и ювенильный идиопатический артрит, могут быть упомянуты метотрексат и биологические препараты для В-клеточной и Т-клеточной терапии (например, ритуксимаб, абатацепт).

Нейротрофические вещества, такие как ингибиторы ацетилхолинэстеразы (например, донепезил), ингибиторы МАО (моноаминооксидазы) (например, селегилин), интерфероны и противосудорожные медикаменты (например, габапентин); активные компоненты для лечения сердечно-сосудистых нарушений, такие как бета-блокаторы (например, метопролол), ингибиторы АСЕ (например, беназеприл), диуретические средства (например, гидрохлортиазид), блокаторы кальциевых каналов (например, нифедипин), статины (например, симвастатин); противодиабетические препараты, например, метформин и глибенкламид, сульфонилмочевины (например, толбутамид) и инсулинотерапия для лечения диабета и метаболического синдрома.

Активные компоненты, такие как месалазин, сульфасалазин, азатиоприн, 6-меркаптопурин или метотрексат, пробиотические бактерии (мутафлор, VSL#3[®], Lactobacillus GG, Lactobacillus plantarum, L. acidophilus, L. casei, Bifidobacterium infantis 35624, Enterococcus fecium SF68, Bifidobacterium longum, Escherichia coli Nissle 1917), антибиотики, например, ципрофлоксацин и метронидазол, противодиарейные препараты, например, лоперамид, или слабительные средства (бисакодил) для лечения хронических воспалительных нарушений кишечника.

Иммуносупрессанты, такие как глюкокортикоиды и нестероидные противовоспалительные вещества (НПВП), кортизон, хлорохин, циклоспорин, азатиоприн, белимумаб, ритуксимаб, циклофосфамид для лечения красной волчанки. В качестве примера, но не для ограничения, ингибиторы кальциневрина (например, такролимус и циклоспорин), ингибиторы деления клеток (например, азатиоприн, мофетила микофенолат, микофеноловая кислота, эверолимус или сиролимус), рапамицин, базиликсимаб, даклизумаб, анти-CD3 антитела, анти-Т-лимфоцитарный глобулин/анти-лимфоцитарный глобулин для случаев трансплантации органов, аналоги витамина D3, например, кальцитриол, такальцитол или кальцитриол, салициловая кислота, мочевиная, циклоспорин, метотрексат или эфализумаб для дерматологических нарушений.

Способы лечения

Настоящее изобретение относится к способу применения соединений настоящего изобретения и их композиций, для ингибирования рецептора брадикинина В1.

5 Настоящее изобретение относится к способу применения соединений настоящего изобретения и их композиций, для лечения расстройств и заболеваний у млекопитающих, которые включают, но не ограничиваются перечисленными:

10 Заболевания, связанные с болью и воспалением, в частности, выбранные из группы, состоящей из

- висцеральной боли, например, связанной с панкреатитом, интерстициальным циститом, синдромом болезненного мочевого пузыря, почечной коликой или простатитом, хронической тазовой боли или боли, связанной с инфильтрирующим эндометриозом;

15 • невропатической боли, такой как постгерпетическая невралгия, острая опоясывающая боль, боль, связанная с повреждением нерва, "-динии", включая вульводинию, фантомные боли в ампутированных конечностях, боль, связанная с авульсией корешков, боль, связанная с радикулопатией, болезненная травматическая мононевропатия, болезненная компрессионная невропатия, боль, связанная с туннельным синдром запястья, локтевая невропатия, боль, связанная с синдромом предплюсневой канала, болезненная диабетическая нейропатия, болезненная полиневропатия, невралгия тройничного нерва или боль, связанная с семейной амилоидной полиневропатией;

20

- центральных болевых синдромов, потенциально вызванных практически любым повреждением на любом уровне нервной системы, включая, но не ограничиваясь ими, боль, связанную с ударом, рассеянным склерозом и повреждением спинного мозга;

25

- послеоперационных болевых синдромов (включая постмастэктомический болевой синдром, постторакалотомический болевой синдром, боль культи), боли в костях и суставах (остеоартрит), боли в позвоночнике (включая острую и хроническую боль в нижней части спины, боль в шее, боль, связанную со спинальным стенозом), боли в плече, боли от повторяющихся движений, зубной боли, боли, связанной с воспалением горла, боли, связанной с онкологическим

30

заболеванием, боли при ожогах, включая боль при солнечных ожогах, миофасциальной боли (боль, связанная с повреждением мышц, фибромиалгией), послеоперационной и периоперационной боли (включая, но не ограничиваясь ими, общую хирургию, ортопедическую и гинекологическую хирургию); и

- 5 • острой и хронической боли, хронической тазовой боли, боли, ассоциированной с эндометриозом, боли, ассоциированной с дисменореей (первичной и вторичной), боли, ассоциированной с маточными фиброидами, боли, ассоциированной с вульвдинией, а также боли, ассоциированной со стенокардией, или воспалительной боли различного происхождения (включая, но не ограничиваясь ими, боль, ассоциированную с остеоартритом, ревматоидным артритом, ревматическими заболеваниями, тендосиновитом, подагрой, анкилозирующим спондилитом и бурситом);

и заболеваний, подобных или связанных с заболеванием, выбранным из группы, состоящей из:

- 15 • гинекологических нарушений и/или заболеваний или проявлений и/или симптомов, которые негативно влияют на здоровье женщин, включая эндометриоз, маточные фиброиды, преэклампсию, гормональную недостаточность, спазмы матки или тяжелое менструальное кровотечение;

- 20 • проблем системы дыхания или экскреции, включая любые случаи воспалительной гиперреактивности дыхательных путей, воспалительные события, ассоциированные с заболеванием дыхательных путей, такие как хроническое обструктивное заболевание легких, астму, включая аллергическую астму (атопическую или неатопическую), а также бронхоспазм, индуцированный физической нагрузкой, профессиональную бронхиальную астму, обострение астмы вирусной или бактериальной этиологии, другие неаллергические типы астмы и синдром астматического бронхита новорожденных, хроническое обструктивное заболевание легких, включая эмфизему, респираторный дистресс-синдром взрослых, бронхит, пневмонию, кашель, повреждение легких, фиброз легких, аллергический ринит (сезонный и круглогодичный), вазомоторный
- 25 ринит, ангионевротический отек (включая наследственный ангионевротический отек и лекарственный ангионевротический отек, включая в том числе вызванный ангиотензин-конвертирующим ферментом (АСЕ) или АСЕ/ингибиторами нейтральной эндопептидазы, такими как омпатрилат), пневмокониоз, включая алюминоз, антракоз, асбестоз, халикоз, птилоз, сидероз, силикоз, табакоз и
- 30

биссиноз, заболевание кишечника, включая болезнь Крона и язвенный колит, синдром раздраженного кишечника, панкреатит, нефрит, цистит (интерстициальный цистит), синдром болезненного мочевого пузыря, фиброз почек, почечную недостаточность, гиперактивный мочевой пузырь и
5 сверхактивный мочевой пузырь;

- дерматологических проблем, включая пруриг, зуд, воспалительные расстройства кожи, включая псориаз, экзему и атопический дерматит;

- поражения суставов или костей, включая ревматоидный артрит, подагру, остеопороз, остеоартрит и анкилозирующий спондилит;

10 • поражения центральной и периферической нервной системы, включая нейродегенеративные заболевания, включая болезнь Паркинсона и Альцгеймера, боковой амиотрофический склероз (ALS), эпилепсию, деменцию, головную боль, включая кластерную головную боль, мигрень, включая профилактическое применение и применение в остром периоде, удар, закрытую травму головы и
15 рассеянный склероз;

- инфицирования, включая ВИЧ-инфицирование и туберкулез;

- травмы, ассоциированной с отеком, включая отек головного мозга, ожоги, солнечные ожоги и растяжения или переломы;

20 • отравления, включая алюминоз, антракоз, асбестоз, халикоз, птилоз, сидероз, силикоз, табакоз и биссиноз с увеитом;

• группы диабета или проблем с метаболизмом, как, например, диабет типа 1, диабет типа 2, диабетическая васкулопатия, диабетическая невропатия, диабетическая ретинопатия, посткапиллярная резистентность или симптомы диабета, ассоциированные с инсулитом (например, гипергликемия, диурез, протеинурия и повышенная экскреция нитритов и калликрейна с мочой),
25 диабетический макулярный отек, метаболический синдром, резистентность к инсулину, ожирение или метаболизм жиров, или мышечный метаболизм;

• кахексии, ассоциированной с или индуцированной любым из следующих заболеваний: злокачественное новообразование, СПИД, глютеновая болезнь, хроническое обструктивное заболевание легких, рассеянный склероз, ревматоидный артрит, застойная сердечная недостаточность, туберкулез, семейная амилоидная полиневропатия, отравление ртутью (акродиния) и
30 гормональная недостаточность;

- проблем сердечно-сосудистой системы, включая застойную сердечную недостаточность, атеросклероз, застойную сердечную недостаточность, инфаркт миокарда и фиброз сердца; и

- других состояний, включая первичный перитонит, вторичный перитонит, септический шок, сепсис, атрофию мышц, спазмы желудочно-кишечного тракта, доброкачественную гиперплазию предстательной железы и заболевания печени, такие как неалкогольная и алкогольная жировая дистрофия печени, неалкогольный и алкогольный стеатогепатит, фиброз печени или цирроз печени.

Предпочтительный вариант осуществления настоящего изобретения относится к способу применения соединений настоящего изобретения и их композиций, для лечения гинекологического заболевания, предпочтительно дисменореи, диспареунии или эндометриоза, боли, ассоциированной с эндометриозом, или других симптомов, ассоциированных с эндометриозом, где указанные симптомы включают дисменорею, диспареунию, дизурию или дисхезию. В дополнение к этому настоящее изобретение относится к способу применения соединений настоящего изобретения и их композиций, для лечения остеоартрита, ревматоидного артрита, подагры, невропатической боли, астмы, кашля, повреждения легких, фиброза легких, пневмонии, фиброза почек, почечной недостаточности, прурита, заболевания раздраженного кишечника, сверхактивного мочевого пузыря, диабета типа 1, диабета типа 2, диабетической невропатии, диабетической ретинопатии, диабетического макулярного отека, метаболического синдрома, ожирения, фиброза сердца, кахексии, атрофии мышц, болезни Альцгеймера, синдрома болезненного мочевого пузыря и интерстициального цистита.

Эти расстройства были хорошо охарактеризованы у людей, но также существуют с подобной этиологией у других млекопитающих, и могут лечиться путем введения фармацевтических композиций настоящего изобретения.

Термин "лечить" или "лечение", как он указан в данном документе, использован традиционно, например, подразумевает ведение пациента или уход за ним с целью борьбы с состоянием, облегчения, уменьшения, освобождения, улучшения состояния, и т.д., заболевания или нарушения, такого как гинекологическое заболевание.

Доза и введение

На основании стандартных лабораторных методов, известных для оценки соединений, пригодных для лечения нарушений и/или заболеваний, которые опосредуются рецептором брадикинина В1, с помощью стандартных тестов на токсичность и стандартных фармакологических исследований для определения параметров лечения состояний, идентифицированных выше, у млекопитающих, и путем сравнения этих результатов с результатами известных лекарственных средств, которые применяются для лечения этих состояний, может быть легко определена эффективная дозировка соединений настоящего изобретения для лечения каждого желательного показания. Количество активного компонента, подлежащее введению при лечении одного из этих состояний, может широко варьироваться согласно таким рассматриваемым факторам, как конкретное соединение и используемая единица дозировки, способ введения, период лечения, возраст и пол пациента, подвергающегося лечению, и природа и степень состояния, подвергающегося лечению.

Общее количество активного компонента, подлежащее введению, обычно будет варьироваться от приблизительно 0.001 мг/кг до приблизительно 200 мг/кг массы тела в сутки, предпочтительно от приблизительно 0.01 мг/кг до приблизительно 20 мг/кг массы тела в сутки. Предпочтительное количество соединения настоящего изобретения для введения находится в диапазоне от 0.1 мг/кг до приблизительно 10 мг/кг массы тела в сутки, но не ограничивается им. Клинически пригодные схемы дозирования будут варьироваться от дозирования один - три раза в сутки до дозирования один раз каждые четыре недели. Кроме того, "лекарственные каникулы", в течение которых пациент не принимает лекарственное средство на протяжении определенного промежутка времени, могут быть выгодными для общего равновесия между фармакологическим действием и переносимостью. Единичная лекарственная форма может содержать приблизительно от 0.5 мг до приблизительно 1500 мг активного компонента, и может вводиться один или несколько раз в сутки или реже одного раза в сутки. Предпочтительная пероральная единичная лекарственная форма для введения соединений настоящего изобретения включает активный компонент в количестве, но не ограничивается указанным, от 0.1 мг/кг до приблизительно 10 мг/кг массы тела, и водится от одного - трех раз в сутки до одного раза в неделю. Средняя суточная дозировка для введения путем инъекции, включая

внутривенные, внутримышечные, подкожные и парентеральные инъекции, и использование методик инфузии, предпочтительно будет составлять от 0.01 до 200 мг/кг общей массы тела. Режим среднего суточного ректального дозирования предпочтительно будет составлять от 0.01 до 200 мг/кг общей массы тела. Режим среднего суточного вагинального дозирования предпочтительно будет составлять от 0.01 до 200 мг/кг общей массы тела. Режим среднего суточного местного дозирования предпочтительно будет составлять от 0.1 до 200 мг, которые вводят один - четыре раза в сутки. Трансдермальная концентрация будет предпочтительно такой, которая необходима для поддержания суточной дозы от 0.01 до 200 мг/кг. Режим среднего суточного дозирования ингаляцией предпочтительно будет составлять от 0.01 до 100 мг/кг общей массы тела.

Несомненно определенный начальный и продолжающийся режим дозирования для каждого пациента будет варьироваться в зависимости от природы и тяжести состояния, определенного лечащим диагностом, активности определенного используемого соединения, возраста и общего состояния пациента, времени введения, пути введения, скорости выведения лекарственного средства из организма, комбинаций лекарственных средств, и т.п. Желательный способ лечения и количество доз соединения настоящего изобретения или его фармацевтически приемлемой соли или сложного эфира или композиции могут быть установлены специалистами в данной области с использованием обычных методов экспериментального лечения.

Предпочтительно, заболеваниями, которые лечат указанным способом, являются гинекологические нарушения, более предпочтительно дисменорея, диспареуния или эндометриоз, боль, ассоциированная с эндометриозом, или другие симптомы, ассоциированные с эндометриозом, где указанные симптомы включают дисменорею, диспареунию, дизурию или дисхезию. Другими заболеваниями, которые можно лечить указанным способом, являются остеоартрит, ревматоидный артрит, подагра, невропатическая боль, астма, кашель, повреждение легких, фиброз легких, пневмония, фиброз почек, почечная недостаточность, пруриг, заболевания раздраженного кишечника, сверхактивный мочевой пузырь, диабет типа 1, диабет типа 2, диабетическая невропатия, диабетическая ретинопатия, диабетический макулярный отек, метаболический синдром, ожирение, фиброз сердца, кахексия, атрофия мышц,

болезнь Альцгеймера, синдром болезненного мочевого пузыря и интерстициальный цистит.

Предпочтительно, способ лечения заболеваний, упомянутых выше, не ограничивается лечением указанного заболевания, а также включает и лечение

5 боли, связанной или ассоциированной с указанными заболеваниями.

Соединения настоящего изобретения можно применять, в частности, для терапии и предотвращения, т.е. профилактики, мочеполового, желудочно-кишечного, респираторного или связанного с болью заболевания, состояния или нарушения.

10 Методы тестирования конкретного фармакологического или фармацевтического свойства хорошо известны специалистам в данной области техники.

Иллюстративные тестовые эксперименты, описанные в данном документе, служат для иллюстрации настоящего изобретения и изобретение не ограничено

15 приведенными примерами.

Синтез соединений общей формулы (I) настоящего изобретения

Соединения общей формулы (I), в которой R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^6 и R^7 принимают значения, как определено для общей формулы (I), можно синтезировать с помощью различных общих методик.

20 На Схеме 1 проиллюстрирован синтез исходя из синтонов формулы (II), где Hal означает Cl, Br или I, причем Br является предпочтительным; и где ALK означает C_1 - C_5 -алкил, причем метил, этил и пропил являются предпочтительными). Арилгалогениды общей формулы (II) можно подвергнуть кросс-сочетанию с бороновыми кислотами общей формулы (III) или

25 альтернативно с их соответствующими пинаколовыми эфирами с получением соединений общей формулы (IV) с помощью Pd-опосредованных реакций (сочетания Сузуки), известных специалистам в данной области техники. Используют подходящий растворитель (например, N,N-диметилформамид, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, 1,2-диметоксиэтан и необязательно воду) и

30 основание (такое как триэтиламин, карбонат калия, карбонат цезия) и смесь катализатор-лиганд, например, ацетат палладия(II)/трифенилфосфин, тетракис(трифенилфосфин)палладий(0), дихлорид бис(трифенилфосфин)палладия(II),

бис(дифенилфосфино)ферроцендихлорпалладий(II) при температурах между 20 °C и 120 °C, предпочтительно при 100 °C.

Ароматические амины общей формулы (IV) можно подвергнуть реакции с карбоновыми кислотами общей формулы (V) с помощью методов, известных специалистам в данной области техники с получением амидных соединений общей формулы (VI). Реакция опосредуется путем активации карбоновой кислоты общей формулы (V) реагентами, такими как дициклогексилкарбодиимид (DCC), 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимид (EDCI), N-гидроксibenзотриазол (HOBT), гексафторфосфат N-[(диметиламино)-(3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-3-илокси)метилиден]-N-метилметанаминия (HATU) или пропилфосфоновый ангидрид (T3P). Например, реакцию с HATU проводят в инертном растворителе, таком как N,N-диметилформамид, дихлорметан или диметилсульфоксид, в присутствии подходящего анилина общей формулы (IV) и третичного амина (такого как триэтиламин или диизопропилэтиламин) при температурах между -30 °C и +60 °C.

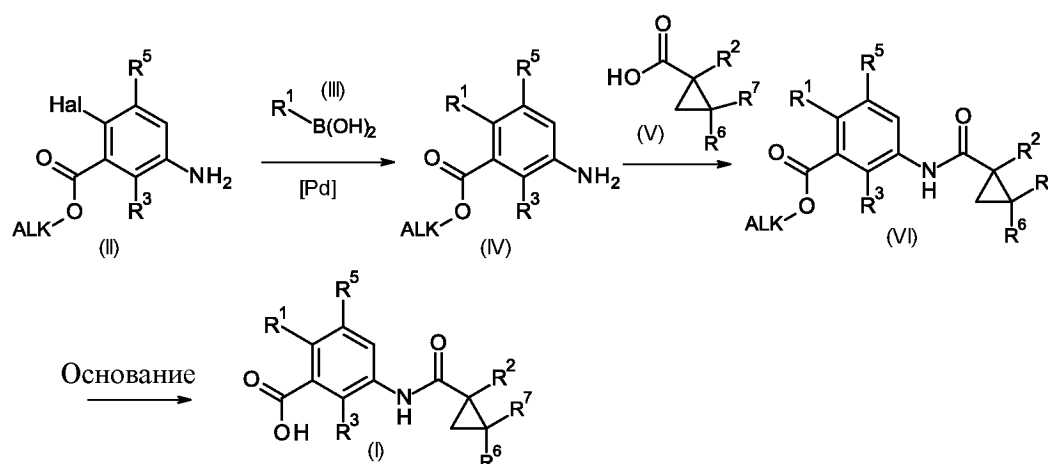
Кроме того, карбоновую кислоту общей формулы (V) можно превратить в соответствующий хлорангидрид карбоновой кислоты с помощью хлорангидрида неорганической кислоты (такого как пентахлорид фосфора, трихлорид фосфора или тионилхлорид) и затем в амидные соединения общей формулы (VI) в пиридине или растворителе (таком как дихлорметан, или N,N-диметилформамид), в присутствии подходящего амина формулы (IV) и третичного амина (например, триэтиламина) при температурах между -30 °C и +60 °C. Сложноэфирный фрагмент соединений общей формулы (VI) затем подвергают превращению, получая конечные целевые соединения общей формулы (I), путем омыления сложноэфирной группы в растворителе (таком как тетрагидрофуран, метанол или N,N-диметилформамид) с использованием подходящего основания (например, водного гидроксида лития или водного гидроксида натрия) при температурах между 0 °C и +80 °C. Альтернативно, сложноэфирные соединения общей формулы (VI) можно превратить в конечные целевые соединения общей формулы (I) путем омыления сложноэфирной группы с использованием подходящей неорганической кислоты (например, хлористоводородной кислоты или серной кислоты) при температурах между 0 °C и +80 °C, обычно при температуре прибл. +60 °C.

Арилгалогениды общей формулы (II) являются либо коммерчески доступными, либо могут быть синтезированы специалистами в данной области техники их соответствующих соединений - карбоновых кислот. Например, по реакции соответствующей карбоновой кислоты со спиртом (таким как метанол, этанол или пропанол) в неорганической кислоте (например, хлористоводородной кислоте или серной кислоте) при температурах между 0 °C и 100 °C.

Исходные вещества общей формулы (II) являются либо коммерчески доступными, либо могут быть синтезированы с помощью методов, известных специалистам в данной области техники из подходящих предшественников. Например, аминогруппу можно получить путем восстановления соответствующей нитрогруппы водородом в присутствии палладиевого катализатора в растворителях, таких как этанол, этилацетат или их смеси. Альтернативно, нитрогруппу можно восстановить, используя железный порошок в растворителях, таких как метанол или этанол, в присутствии кислоты (такой как соляная или уксусная кислота). Нитрогруппу можно ввести с помощью классических методов, таких как обработка азотной кислотой/серной кислотой или нитратом калия/серной кислотой (с подходящими концентрациями и объемным соотношением) при температурах между 0 °C и 25 °C. Последовательность стадий реакции (восстановление нитрогруппы, реакция Сузуки, образование амида, гидролиз нитрила) может быть изменен подходящим образом.

Карбоновые кислоты общей формулы (V) являются либо коммерчески доступными, либо могут быть синтезированы с помощью методов, известных специалистам в данной области техники из подходящих предшественников. Например, арилциклопропанкарбоновые кислоты можно получить из соответствующего арилацетонитрила путем циклопропанирования 1-бром-2-хлорэтаном (1.5 экв) в водном основании (таком как раствор гидроксида натрия) в присутствии хлорида бензилтриэтиламмония (0.02 экв.) и последующего кислотного или основного гидролиза нитрила, например, гидроксидом лития в воде или концентрированной хлористоводородной кислотой при температурах между 20 °C и 100 °C.

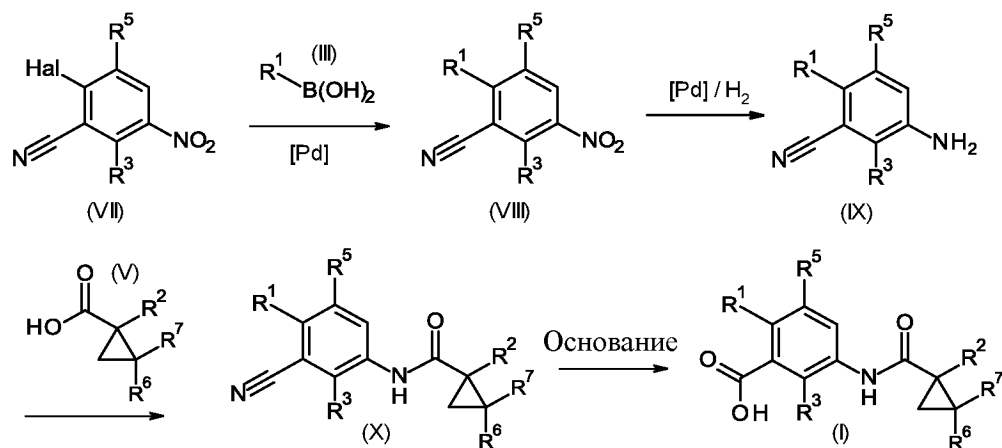
Схема 1



На Схеме 2 проиллюстрирован синтез исходя из синтонов формулы (VII),
 где Hal означает Cl, Br или I, причем Br является предпочтительным. Арилгалогениды общей формулы (VII) можно подвергнуть кросс-сочетанию с бороновыми кислотами общей формулы (III) или альтернативно с их соответствующими пинаколовыми эфирами с получением соединений общей формулы (VIII) с помощью Pd-опосредованных реакций (сочетания Сузуки),
 известных специалистам в данной области техники. Используют подходящий растворитель (например, N,N-диметилформамид, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, 1,2-диметоксиэтан и необязательно воду) и основание (такое как карбонат калия или карбонат цезия) и смесь катализатор-лиганд, например, ацетат палладия(II)/трифенилфосфин, тетракис(трифенилфосфин)палладий(0),
 дихлорид бис(трифенилфосфин)-палладия(II), бис(дифенилфосфино)ферроцендихлорпалладий(II) при температурах между 20 °C и 120 °C, предпочтительно при 100 °C. Нитрогруппу соединения общей формулы (VIII) затем восстанавливают до соответствующего анилина общей формулы (IX) по реакции в атмосфере водорода в присутствии палладиевого катализатора (например, 5-10% палладия на угле) в подходящем растворителе (например, этаноле или этилацетате) при температурах между 0 °C и 100 °C. По аналогии с методиками, описанными для Схемы 1, амидное сочетание дает соединения общей формулы (X). Нитрильный фрагмент формулы (X) гидролизуют с получением карбоновой кислоты общей формулы (I) по реакции либо с неорганическим основанием (например, водным гидроксидом лития или водным гидроксидом натрия), либо с неорганической кислотой (например,

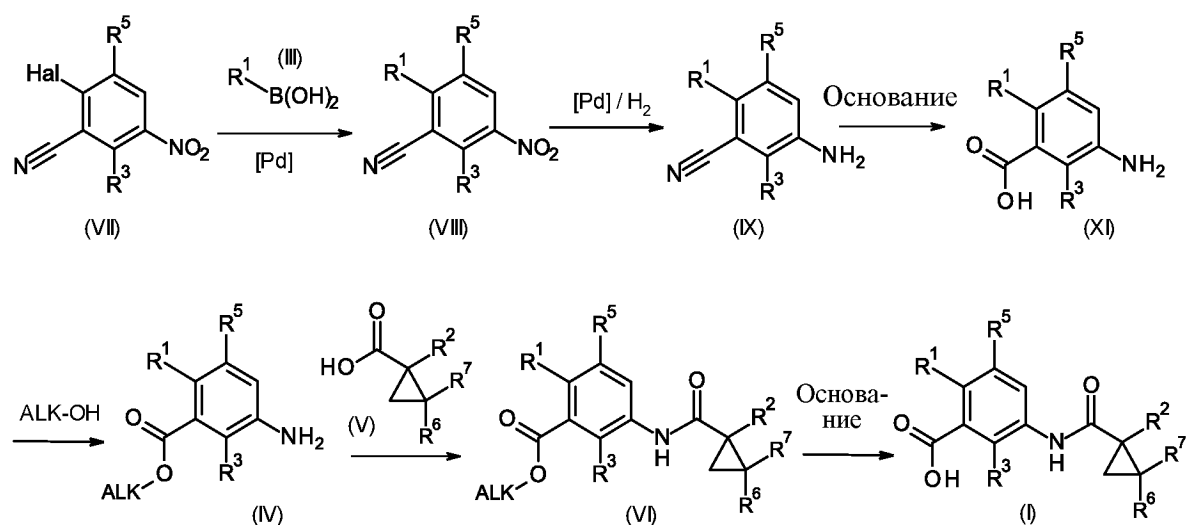
хлористоводородной кислотой или серной кислотой), необязательно в инертном растворителе (таком как тетрагидрофуран, 1,4-диоксан или N,N-диметилформамид) при температурах между 10 °С и 100 °С.

5 **Схема 2**



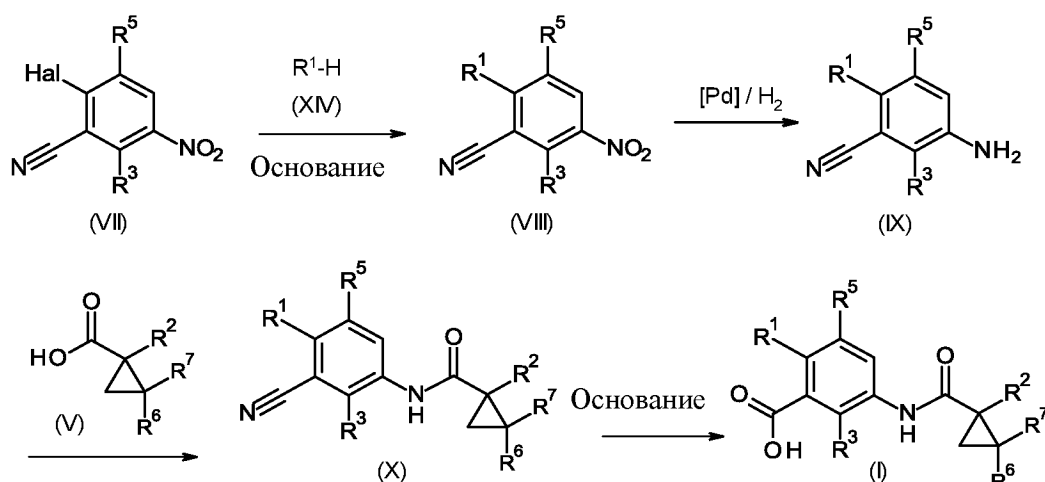
На Схеме 3 проиллюстрирован альтернативный подход, в котором последовательность стадий реакции изменена, и нитрильный фрагмент общей формулы (IX) превращают в сложноэфирную группу в две стадии (где ALK означает метил, этил или пропил) и позже раскрывают в виде функциональной группы карбоновой кислоты. Исходя из синтонов общей формулы (IX), сначала нитрил подвергают превращению в карбоновую кислоту общей формулы (XI) и затем подвергают реакции с подходящим спиртом (таким как метанол, этанол или пропанол) в неорганической кислоте (например, хлористоводородной кислоте или серной кислоте) при температурах между 0 °С и 100 °С с образованием сложноэфирных соединений общей формулы (IV). По аналогии с методиками, описанным для Схемы 1, амидное сочетание дает соединения общей формулы (VI), и последующее омыление сложноэфирной группы приводит к получению целевых соединений общей формулы (I).

Схема 3



На Схеме 4 проиллюстрирован альтернативный подход к синтезу соединений общей формулы (I), где R^1 означает N-присоединенную необязательно замещенную 5-членную гетероарильную группу, например, пиразолил или имидазолил, или альтернативно R^1 означает N-присоединенную необязательно замещенную бициклическую 8-10-членную гетероарильную группу, например, индол. Исходя из синтонов общей формулы (VII) (где Hal означает F, Cl или Br) арилгалогенид можно сначала подвергнуть реакции замещения нуклеофилом общей формулы (XIV) с получением соединения общей формулы (VIII). Замещение проводят в диполярном апротонном растворителе, таком как ацетонитрил, диметилсульфоксид или N,N-диметилформамид, и в присутствии подходящего основания (например, карбоната калия или гидроксида натрия) при температурах между 20 °C и 100 °C, предпочтительно при 60 °C. По аналогии с методиками, описанными для Схемы 2, восстановление нитрогруппы с последующим образованием амида дает соединения общей формулы (X), которые затем превращают в конечные целевые соединения общей формулы (I) путем гидролиза нитрильной группы.

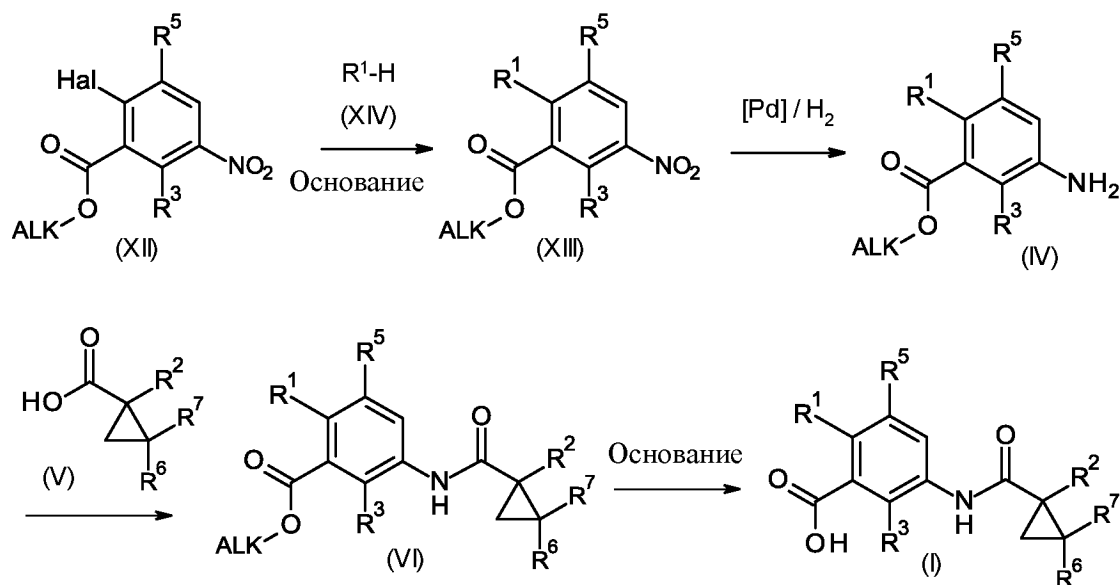
Схема 4



На Схеме 4 общая формула (XIV) представляет собой R¹-H, где R¹ означает
 5 необязательно замещенную 5-членную гетероарильную группу, присоединенную
 через кольцевой атом азота к атому водорода, или R¹ означает необязательно
 замещенный бициклический 8-10-членный гетероарил, присоединенный через
 кольцевой атом азота к атому водорода.

На Схеме 5 проиллюстрирован альтернативный подход для синтеза
 10 соединений общей формулы (I), где R¹ означает N-присоединенную
 необязательно замещенную 5-членную гетероарильную группу, например,
 пиразолил или имидазолил, или альтернативно R¹ означает N-присоединенную
 необязательно замещенную бициклическую 8-10-членную гетероарильную
 группу, например, индол. Исходя из синтонов общей формулы (XII) (где Hal
 15 означает F, Cl или Br; и где ALK означает метил, этил или пропил),
 арилгалогенид можно сначала подвергнуть реакции замещения нуклеофилом
 общей формулы (XIV) с получением соединения общей формулы (XIII).
 Замещение проводят в диполярном апротонном растворителе, таком как
 ацетонитрил, диметилсульфоксид или N,N-диметилформамид, и в присутствии
 20 подходящего основания (например, карбоната калия или гидрида натрия) при
 температурах между 20 °C и 100 °C, предпочтительно при 60 °C. По аналогии с
 методиками, описанными для Схемы 2, восстановление нитрогруппы дает
 соединения общей формулы (IV), последующее амидное сочетание дает
 соединения общей формулы (VI), и последующее омыление сложноэфирной
 25 группы приводит к получению целевых соединений общей формулы (I).

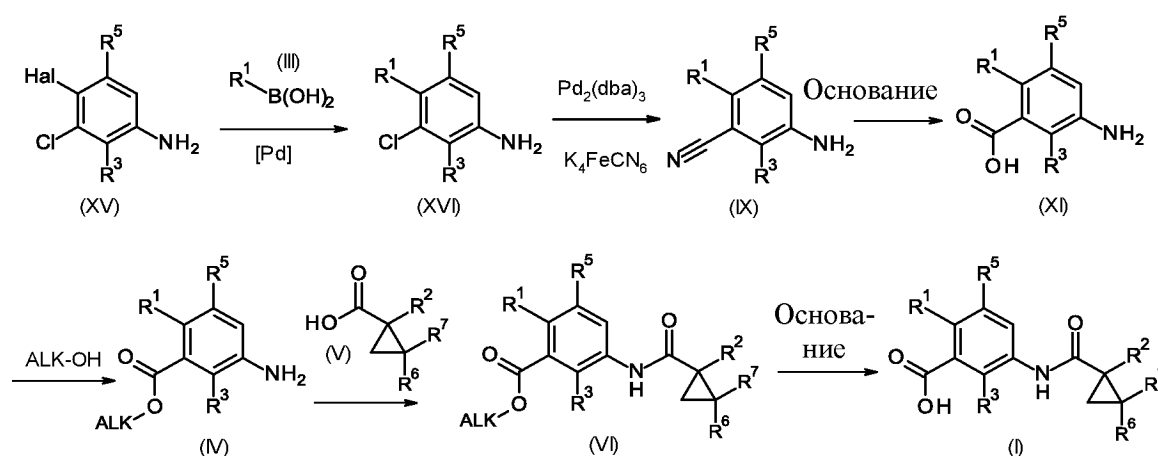
Схема 5



- 5 На Схеме 5 общая формула (XIV) представляет собой R¹-H, где R¹ означает необязательно замещенную 5-членную гетероарильную группу, присоединенную через кольцевой атом азота к атому водорода, или R¹ означает необязательно замещенный бициклический 8-10-членный гетероарил, присоединенный через кольцевой атом азота к атому водорода.
- 10 На Схеме 6 проиллюстрирован синтез, исходя из синтонов формулы (XV), где Hal означает Br или I, причем Br является предпочтительным. Арилгалогениды общей формулы (XV) можно подвергнуть кросс-сочетанию с бороновыми кислотами общей формулы (III) или альтернативно с их соответствующими пинаколовыми эфирами с получением соединений общей
- 15 формулы (XVI) с помощью Pd-опосредованных реакций (сочетания Сузуки), известных специалистам в данной области техники. Используют подходящий растворитель (например, N,N-диметилформамид, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, 1,2-диметоксиэтан и необязательно воду) и основание (такое как триэтиламин, карбонат калия, карбонат цезия) и смесь катализатор-лиганд, например, ацетат
- 20 палладия(II)/трифенилфосфин, тетракис(трифенилфосфин)палладий(0), дихлорид бис(трифенилфосфин)-палладия(II), бис(дифенилфосфино)ферроцендихлорпалладий(II) при температурах между 20 °С и 120 °С, предпочтительно при 100 °С. Хлор-группу соединения общей формулы (XVI) подвергают превращению в нитрильную группу с получением

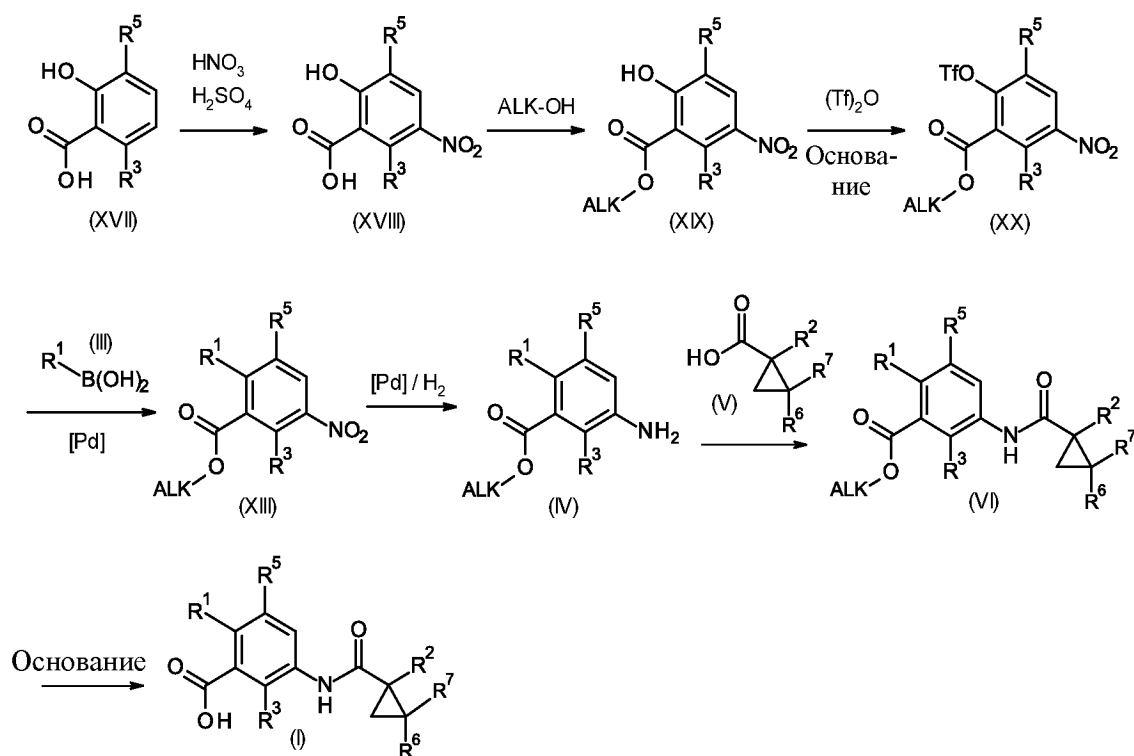
соединений общей формулы (IX), с помощью Pd-опосредованных реакций
 цианирования ферроцианидом калия, известных специалистам в данной области
 техники. Используют подходящую смесь растворителей (например, 1,4-диоксан
 или тетрагидрофуран и необязательно воду) и основание (такое как ацетат
 5 калия) и смесь катализатор-лиганд (например,
 трис[дибензилиденацетон]дипалладий/дициклогексил[2',4',6'-три(пропан-2-
 ил)бифенил-2-ил]фосфан) при температурах между 20 °С и 120 °С, обычно при
 100 °С. По аналогии с методиками, описанными для Схемы 3, нитрильный
 фрагмент общей формулы (IX) подвергают превращению с получением
 10 карбоновой кислоты общей формулы (XI), и затем ее подвергают реакции с
 подходящим спиртом (таким как метанол, этанол или пропанол; где ALK
 означает метил, этил или пропил) в неорганической кислоте (например,
 хлористоводородной кислоте или серной кислоте) при температурах между 0 °С
 и 100 °С с образованием сложноэфирных соединений общей формулы (IV). По
 15 аналогии с методиками, описанными для Схемы 1, амидное сочетание дает
 соединения общей формулы (VI), и последующее омыление сложноэфирной
 группы приводит к получению целевых соединений общей формулы (I).
 Последовательность стадий реакции (гидролиз нитрила, образование амида)
 может быть изменена подходящим образом. По аналогии со Схемой 2, конечные
 20 соединения общей формулы (I) можно получить непосредственно посредством
 гидролиза нитрильной группы, проводимого в качестве заключительного
 превращения.

Схема 6



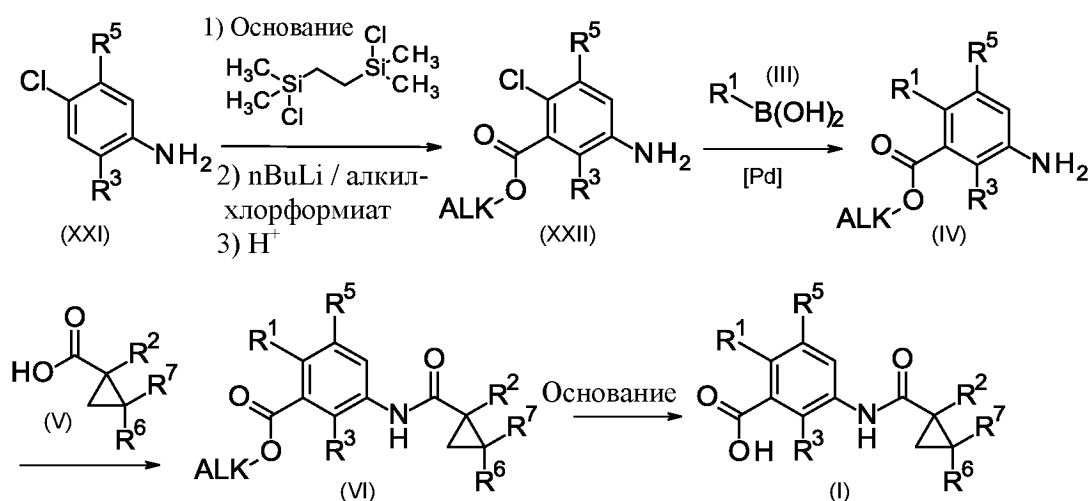
На Схеме 7 проиллюстрирован альтернативный подход к синтезу соединений общей формулы (I), в которой R^1 , R^2 , X и R^3 принимают значения, как определено для общей формулы (I). Арильную группу общей формулы (XVII) можно нитровать по реакции со смесью азотной кислоты и серной кислоты при температурах между $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ и $+20\text{ }^{\circ}\text{C}$, предпочтительно ниже $+10\text{ }^{\circ}\text{C}$. Группу карбоновой кислоты соединения общей формулы (XVIII) подвергают реакции с подходящим спиртом (таким как метанол, этанол или пропанол; где ALK означает метил, этил или пропил) в неорганической кислоте (например, хлористоводородной кислоте или серной кислоте) при температурах между $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ и $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ с образованием сложноэфирных соединений общей формулы (XIX). Гидроксигруппу соединения общей формулы (XIX) подвергают превращению в трифлатную группу с получением соединений общей формулы (XX) по реакции с трифторметансульфоновым ангидридом в основании (например, триэтилаmine) и инертном растворителе (таким как дихлорметан) при температурах между $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ и $+40\text{ }^{\circ}\text{C}$, обычно при $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. Арилтрифлаты общей формулы (XX) можно подвергнуть кросс-сочетанию с бороновыми кислотами общей формулы (III) или альтернативно с их соответствующими пинаколовыми эфирами с получением соединений общей формулы (XIII) с помощью Pd-опосредованных реакций (сочетания Сузуки), известных специалистам в данной области техники. Используют подходящий растворитель (например, N,N-диметилформамид, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, 1,2-диметоксиэтан и необязательно воду) и основание (такое как триэтиламин, карбонат калия, карбонат цезия) и смесь катализатор-лиганд, например, ацетат палладия(II)/трифенилфосфин, тетракис(трифенилфосфин)палладий(0), дихлорид бис(трифенилфосфин)-палладия(II), бис(дифенилфосфино)ферроцендихлорпалладий(II) при температурах между $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ и $120\text{ }^{\circ}\text{C}$, предпочтительно при $100\text{ }^{\circ}\text{C}$. По аналогии с методиками, описанными для Схемы 2, восстановление нитрогруппы с последующим образованием амида дает соединения общей формулы (VI), которые затем превращают в конечные целевые соединения общей формулы (I) путем гидролиза сложноэфирной группы, как подробно изложено на Схеме 1.

Схема 7



На Схеме 8 проиллюстрирован альтернативный подход к синтезу соединений общей формулы (I). Исходя из синтонов общей формулы (XXI), анилин можно сначала защитить с использованием комбинации двух эквивалентов сильного основания (такого как $n\text{BuLi}$) и 1,2-бис(хлордиметилсилил)этана. Полученное промежуточное соединение затем можно литировать *in situ*, используя $n\text{BuLi}$, и затем гасить алкилхлорформиатом (таким как этилхлорформиат). Последующая обработка неорганической водной кислотой (такой как хлористоводородная кислота) дает соединения общей формулы (XXII), где ALK означает метил, этил или пропил. По аналогии с методиками, описанными для Схемы 1, сочетание Сузуки с последующим амидным сочетанием дает соединения общей формулы (VI). Последующее омыление сложноэфирной группы приводит к получению целевых соединений общей формулы (I).

Схема 8

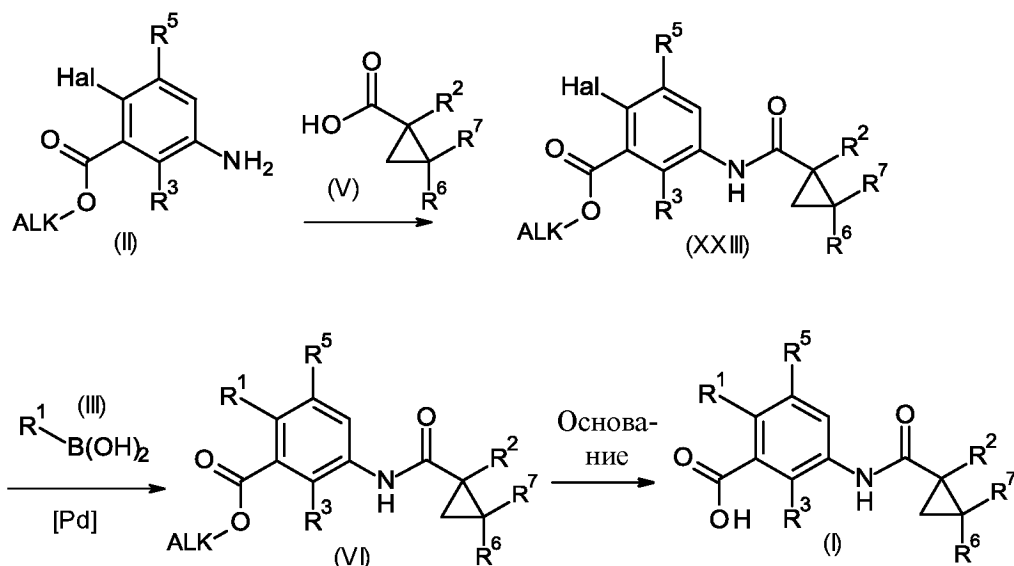


На Схеме 9 проиллюстрирован альтернативный подход к синтезу соединений общей формулы (I), в котором по сравнению со Схемой 1, где Hal означает Cl, Br или I, причем Br является предпочтительным; и где ALK означает метил, этил или пропил, изменена последовательность стадий реакции. Исходя из синтонов общей формулы (II), ароматический амин можно подвергнуть реакции с карбоновыми кислотами общей формулы (V) с помощью методов, известных специалистам в данной области техники с получением амидных соединений общей формулы (XXIII). Реакция опосредуется путем активации карбоновой кислоты общей формулы (V) реагентами, такими как дициклогексилкарбодиимид (DCC), 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимид (EDCI), N-гидроксисбензотриазол (HOBT), гексафторфосфат N-[(диметиламино)-(3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-3-илокси)метилен]-N-метилметанаминия (HATU) или пропилфосфоновый ангидрид (ТЗР). Например, реакцию с ТЗР проводят в инертном растворителе, таком как N,N-диметилформамид или дихлорметан, в присутствии подходящего анилина общей формулы (II) и третичного амина (такого как триэтиламин или диизопропилэтиламин) при температурах между $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ и $+60\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Арилгалогениды общей формулы (XXIII) можно подвергнуть кросс-сочетанию с бороновыми кислотами общей формулы (III) или альтернативно с их соответствующими пинаколовыми эфирами с получением соединений общей формулы (VI) с помощью Pd-опосредованных реакций (сочетания Сузуки), известных специалистам в данной области техники. Используют подходящий

растворитель (например, N,N-диметилформамид, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, 1,2-диметоксиэтан и необязательно воду) и основание (такое как карбонат калия или карбонат цезия) и смесь катализатор-лиганд, например, ацетат палладия(II)/трифенилфосфин, тетракис(трифенилфосфин)палладий(0), бис(трифенилфосфин)палладия(II), бис(дифенилфосфино)ферроцендихлорпалладий(II) при температурах между 20 °С и 120 °С, предпочтительно при 100 °С. По аналогии с методиками, описанными для Схемы 1, омыление сложноэфирной группы промежуточного соединения общей формулы (VI) приводит к получению целевых соединений общей формулы (I).

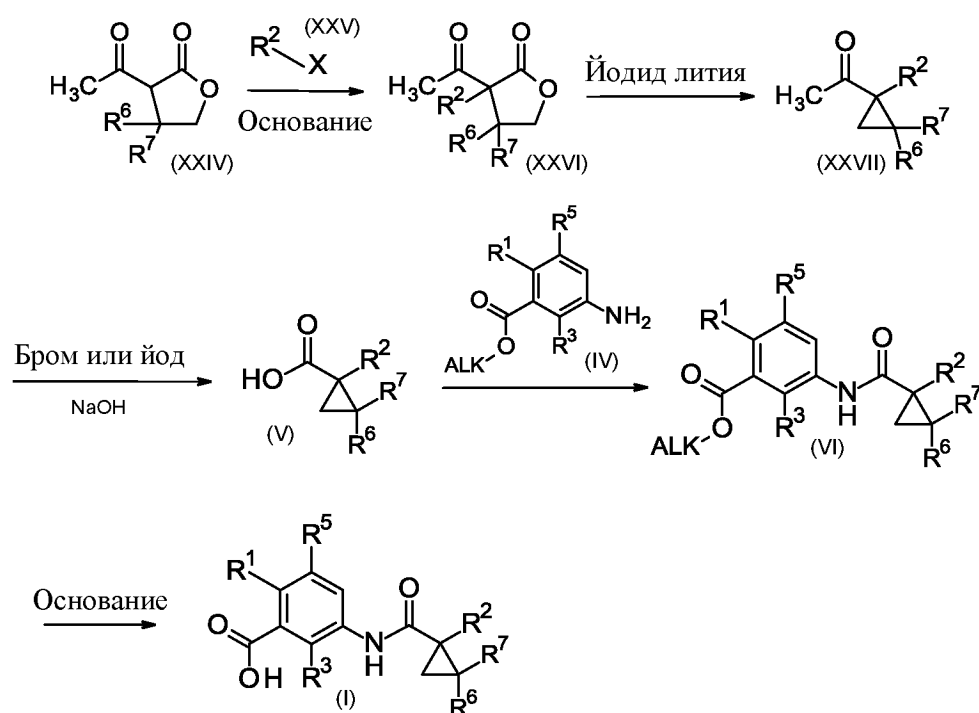
Схема 9



На Схеме 10 проиллюстрирован альтернативный подход к синтезу соединений общей формулы (I). Алкилирование 2-ацетилбутиролактонов общей формулы (XXIV) можно выполнить с помощью алкилирующего реагента общей формулы (XXV), где X означает Cl, Br или I, причем Br является предпочтительным, в присутствии основания (такого как карбонат калия или карбонат натрия) в неполярном растворителе (таком как ацетонитрил или тетрагидрофуран) при температуре между 20 °С и 60 °С. Последующую перегруппировку соединений общей формулы (XXVI) с получением циклопропанов общей формулы (XXVII) можно выполнить по реакции с йодидом лития в полярном растворителе (таком как диметилформамид или 1-метил-2-пирролидинон) при температурах между 100 °С и 200 °С. Карбоновые

кислоты общей формулы (V) затем можно получить по реакции соединений общей формулы (XXVII) с бромом или йодом в присутствии гидроксида натрия в растворителе (таком как тетрагидрофуран или 1,4-диоксан) при температурах между 0 °С и 20 °С. По аналогии с методиками, описанными для Схемы 1, амидное сочетание дает соединения общей формулы (VI). Последующее омыление сложноэфирной группы приводит к получению целевых соединений общей формулы (I).

Схема 10



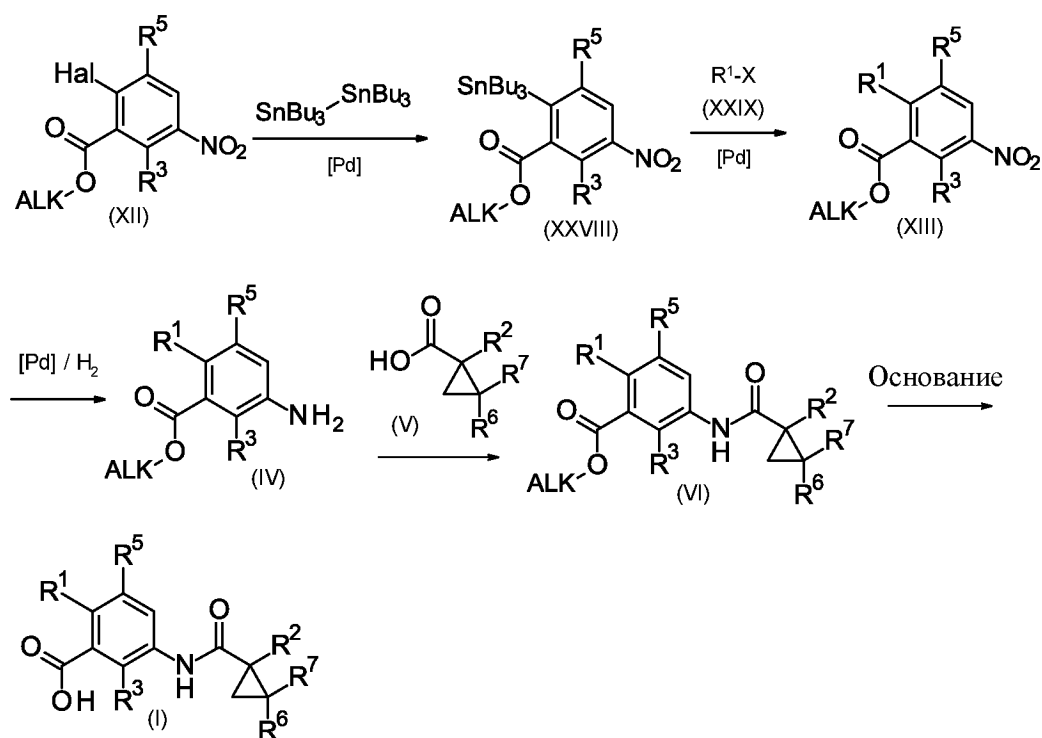
10

На Схеме 11 проиллюстрирован альтернативный подход к синтезу соединений общей формулы (I). Исходя из синтонов общей формулы (XII) (где Hal означает Cl, Br или I; и где ALK означает метил, этил или пропил) арилгалогенид сначала можно превратить в станнан общей формулы (XXVIII) по реакции с гексабутилдиستانнаном в присутствии палладиевого катализатора (такого как тетракис(трифенилфосфин)палладий(0), дихлорид бис(трифенилфосфин)-палладия(II)) в подходящем растворителе (например, N,N-диметилформамиде, тетрагидрофуране, 1,4-диоксане или 1,2-диметоксиэтаноле) при температурах между 20 °С и 120 °С, предпочтительно при 100 °С. Арилстаннан общей формулы (XXVIII) затем можно подвергнуть реакции кросс-сочетания с арилгалогенидами общей формулы (XXIX), со

20

значениями R^1 , как определено для общей формулы (I), с помощью Pd-опосредованных реакций (сочетание Стилле), известных специалистам в данной области техники. Используют подходящий растворитель (например, N,N-диметилформамид, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан или 1,2-диметоксиэтан) со смесью катализатор-лиганд, например, ацетат палладия(II)/трифенилфосфин, тетракис(трифенилфосфин)палладий(0), дихлорид бис(трифенилфосфин)-палладия(II), бис(дифенилфосфино)ферроцендихлорпалладий(II) при температурах между 20 °C и 120 °C, предпочтительно при 100 °C. По аналогии с методиками, описанными для Схемы 1, восстановление нитрогруппы дает соединения общей формулы (IV), последующим амидное сочетание дает соединения общей формулы (VI), и последующее омыление сложноэфирной группы приводит к получению целевых соединений общей формулы (I).

Схема 11



ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Иллюстративные тестовые эксперименты, описанные в данном документе, служат для иллюстрации настоящего изобретения и изобретение не ограничено приведенными примерами.

В следующей таблице перечислены сокращения, используемые в данном разделе, и в разделе "Примеры".

Сокращение	Значение
Cs_2CO_3	Карбонат цезия
Cu(I)Cl	Хлорид меди(I)
прибл.	Приблизительно
DCE	1,2-Дихлорэтан
ДХМ	Дихлорметан
DIAD	Диизопропилазодикарбоксилат
DIPEA	N-Этил-N-изопропилпропан-2-амин
DMAP	N,N-Диметилпиридин-4-амин
DME	1,2-Диметоксиэтан
ДМФА	N,N-Диметилформамид
ДМСО	Диметилсульфоксид
ЦП	Целевой продукт
ЭА	Этилацетат
ч	Час
HATU	Гексафторфосфат N-[(диметиламино)(3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-3-илокси)метиле)]-N-метилметанаминия
HBr	Бромоводород
HCl	Хлороводород
гекс.	n-Гексан
ВЭЖХ	Высокоэффективная жидкостная хроматография
HNO_3	Азотная кислота
H_2SO_4	Серная кислота
Пром. соед.	Промежуточное соединение
IPC	Междооперационная проверка
K_2CO_3	Карбонат калия
ЖХ-МС	жидкостная хроматография – масс-спектрометрия
ЖХМС	жидкостная хроматография – масс-спектрометрия
LiOH	Гидроксид лития
М	Молярная
μW	Микроволновый
MeCN	Ацетонитрил

MeOH	Метанол
MgSO ₄	Сульфат магния
мин	Минута(-ы)
н.	Нормальная
Na ₂ CO ₃	Карбонат натрия
NaH	Гидрид натрия
NaHCO ₃	Бикарбонат натрия
NaI	Йодид натрия
NaOH	Гидроксид натрия
Na ₂ SO ₄	Сульфат натрия
NH ₄ Cl	Хлорид аммония
ЯМР	Ядерная магнитно-резонансная спектроскопия
PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	Дихлорид бис(трифенилфосфин)палладия(II)
Pd(dppf)Cl ₂	[1,1'-Бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II)
Pd(dppf)Cl ₂ ·CH ₂ Cl ₂	Комплекс 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-дихлорид палладия(II) / дихлорметан
PPh ₃	Трифенилфосфин
м.д.	миллионные доли
Py	Пиридин
КТ	Комнатная температура
rt	Время удержания
Rt	Время удержания
насыщ.	Насыщенный
SEM	2-(Триметилсилил)этоксиметил
ИБ	Исходное вещество
СТАВ	Триацетоксиборгидрид натрия
HSnBu ₃	Гидрид трибутилолова
TMS-азид	Азидотриметилсилан
TMS-N ₃	Азидотриметилсилан
ТЗР	Пропилфосфоновый ангидрид
ТВАВ	Бромид тетра-N-бутиламмония
ТВАИ	Йодид тетра-N-бутиламмония
ТВМЕ	<i>трет</i> -Бутилметилловый эфир

TEA	Триэтиламин
ТФУ	Трифторуксусная кислота
(Tf) ₂ O	Трифторметансульфоновый ангидрид
TfO-	Трифторметансульфонат
ТГФ	Тетрагидрофуран

Методы анализа

Методы аналитической ЖХМС

Метод 1: Прибор: Waters Acquity Platform ZQ4000; колонка: Waters BEH C18, 50 мм x 2.1 мм, 1.7 мкм; элюент А: вода/0.05% муравьиной кислоты, элюент В: ацетонитрил/0.05% муравьиной кислоты; градиент: 0.0 мин 98% А → 0.2 мин: 98% А → 1.7 мин: 10% А → 1.9 мин: 10% А → 2 мин: 98% А → 2.5 мин: 98% А; поток: 1.3 мл/мин; температура колонки: 60°C; УФ-детектирование: 200-400 нм.

Метод 2: Прибор: Waters Acquity LCT; колонка: Phenomenex Kinetex C18, 50 мм x 2.1 мм, 2.6 мкм; элюент А: вода/0.05% муравьиной кислоты, элюент В: ацетонитрил/0.05% муравьиной кислоты; градиент: 0.0 мин 98% А → 0.2 мин: 98% А → 1.7 мин: 10% А → 1.9 мин: 10% А → 2 мин: 98% А → 2.5 мин: 98% А; поток: 1.3 мл/мин; температура колонки: 60°C; УФ-детектирование: 200-400 нм.

Метод 3: Прибор: Waters Acquity UPLCMS SingleQuad; колонка: Acquity UPLC BEH C18 1.7 мкм, 50x2.1 мм; элюент А: вода + 0.1 об. % муравьиной кислоты (99%), элюент В: ацетонитрил; градиент: 0-1.6 мин 1-99% В, 1.6-2.0 мин 99% В; поток: 0.8 мл/мин; температура: 60 °C; ДМД - сканирование: 210-400 нм.

Метод 4: Прибор: Waters Acquity UPLCMS SingleQuad; колонка: Acquity UPLC BEH C18 1.7 мкм, 50x2.1 мм; элюент А: вода + 0.2 об. % водного раствора аммиака (32%), элюент В: ацетонитрил; градиент: 0-1.6 мин 1-99% В, 1.6-2.0 мин 99% В; поток: 0.8 мл/мин; температура: 60 °C; ДМД - сканирование: 210-400 нм.

ЖХ-МС, аналитический метод А: обычный высокоскоростной анализ

Колонка: Kinetex Core-Shell C18, 2.1 x 50 мм, 5 мкм; элюент А: вода + 0.1% муравьиной кислоты, элюент В: ацетонитрил + 0.1% муравьиной кислоты; градиент 0.00 мин 95% А → 1.20 мин 100% В → 1.30 мин 100% В → 1.31 мин 95% А; температура колонки: 40 °C; поток: скорость 1.2 мл/мин; объем вводимой пробы: 3 мкл; диапазон УФ-детектирования: 210-420 нм.

ЖХ-МС, аналитический метод В: обычный высокоскоростной анализ

Колонка: Waters Atlantis dC18, 2.1 x 50 мм, 3 мкм; элюент А: вода + 0.1% муравьиной кислоты, элюент В: ацетонитрил + 0.1% муравьиной кислоты; градиент 0.00 мин 95% А → 2.5 мин 100% В → 2.7 мин 100% В → 2.71 мин 5% А → 3.5 мин 5% А; температура колонки: 40 °С; поток: скорость 1.0 мл/мин; объем вводимой пробы: 3 мкл; диапазон УФ-детектирования: 210-420 нм.

ЖХ-МС, аналитический метод С: обычный высокоскоростной анализ при высоком pH

Колонка: Phenomenex Gemini-NX C18, 2.0 x 50 мм, 3 мкм; элюент А: 2 мМ бикарбонат аммония, буферизованный до pH 10, элюент В: ацетонитрил; градиент 0.00 мин 99% А → 1.80 мин 100% В → 2.10 мин 100% В → 2.30 мин 99% А → 3.50 мин 99% А; температура колонки: 40 °С; поток: скорость 1.0 мл/мин; объем вводимой пробы: 3 мкл; диапазон УФ-детектирования: 210-420 нм.

ЖХ-МС, аналитический метод D:

Колонка: Waters Atlantis dC18, 2.1 x 100 мм, 3 мкм; элюент А: вода + 0.1% муравьиной кислоты, элюент В: ацетонитрил + 0.1% муравьиной кислоты; градиент 0.00 мин 95% А → 5.00 мин 100% В → 5.40 мин 100% В → 5.42 мин 95% А → 7.00 мин 95% А; температура колонки: 40 °С; поток: скорость 0.6 мл/мин; объем вводимой пробы: 3 мкл; диапазон УФ-детектирования: 210-420 нм.

ЖХ-МС, Аналитический метод E: высокое pH

Колонка: Phenomenex Gemini –NX C18, 2.0 x100 мм, 3 мкм; элюент А: 2 мМ бикарбонат аммония, буферизованный до pH 10, элюент В: ацетонитрил; градиент 0.00 мин 95% А → 5.50 мин 100% В → 5.90 мин 100% В → 5.92 мин 95% А → 7.00 мин 95% А; температура колонки: 40 °С; поток: скорость 0.5 мл/мин; объем вводимой пробы: 3 мкл; диапазон УФ-детектирования: 210-420 нм.

ЖХ-МС, Аналитический метод F:

Колонка: Phenomenex Kinetix-XB C18, 2.1 x 100 мм, 1.7 мкм; элюент А: вода + 0.1% муравьиной кислоты, элюент В: ацетонитрил + 0.1% муравьиной кислоты; градиент 0.00 мин 95% А → 5.30 мин 100% В → 5.80 мин 100% В → 5.82 мин 95% А → 7.00 мин 95% А; температура колонки: 40 °С; поток: скорость

0.6 мл/мин; объем вводимой пробы: 1 мкл; диапазон УФ-детектирования: 200-400 нм.

Методы очистки:

Хроматографическая система Biotage Isolera™ с использованием
5 заправленных силикагелем и заправленных модифицированным силикагелем картриджей.

Препаративная ВЭЖХ, метод А: высокое pH

Колонка: Waters Xbridge C18, 30 x 100 мм, 10 мкм; растворитель А: вода +
0.2% гидроксида аммония, растворитель В: ацетонитрил + 0.2% гидроксида
10 аммония; градиент 0.00 мин 90% А → 0.55 мин 90% А → 14.44 мин 95% В →
16.55 мин 95% В → 16.75 90% А; температура колонки: комнатная температура;
поток: скорость 40 мл/мин; объем вводимой пробы: 1500 мкл; детектирование:
УФ 215 нм.

Препаративная ВЭЖХ, метод В: низкое pH

15 Колонка: Waters Sunfire C18, 30 x 100 мм, 10 мкм; растворитель А: вода +
0.1% муравьиной кислоты, растворитель В: ацетонитрил + 0.1% муравьиной
кислоты; градиент 0.00 мин 90% А → 0.55 мин 90% А → 14.44 мин 95% В →
16.55 мин 95% В → 16.75 90% А; температура колонки: комнатная температура;
поток: скорость 40 мл/мин; объем вводимой пробы: 1500 мкл; детектирование:
20 УФ 215 нм.

Методы препаративной ВЭЖХ

Препаративная ВЭЖХ, метод 1:

Система: Waters autopurification system: насос 2545, устройство
пробоподготовки 2767, CFO, ДМД 2996, ИДСР 2424, ОКД; колонка: XBridge C18
25 5 мкм 100x30 мм; растворитель: А = H₂O + 0.1 об. % муравьиной кислоты (99%),
В = ацетонитрил; градиент: 0-8 мин 10-100% В, 8-10 мин 100% В; поток: 50
мл/мин; температура: комнатная темп.; раствор: макс. 250 мг / макс. 2.5 мл
ДМСО или ДМФА; введение: 1 x 2.5 мл; детектирование: диапазон ДМД -
сканирования 210–400 нм; МС ЭРИ+, ЭРИ-, диапазон сканирования 160-1000
30 m/z.

Препаративная ВЭЖХ, метод 2:

Система: Waters autopurification system: насос 2545, устройство
пробоподготовки 2767, CFO, ДМД 2996, ИДСР 2424, ОКД; колонка: XBridge C18
5 мкм 100x30 мм; растворитель: А = H₂O + 0.1 % об. аммиака (99%), В =

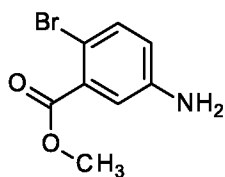
ацетонитрил; градиент: 0-8 мин 10-100% В, 8-10 мин 100% В; поток: 50 мл/мин; температура: комнатная темп.; раствор: макс. 250 мг / макс. 2.5 мл ДМСО или ДМФА; введение: 1 x 2.5 мл; детектирование: диапазон ДМД - сканирования 210–400 нм; МС ЭРИ+, ЭРИ-, диапазон сканирования 160-1000 m/z.

5 ПРИМЕРЫ

Химические названия Примеров (также называемых Соединениями примеров) и Промежуточных соединений были сгенерированы с использованием программного обеспечения ACD от ACD/LABS или программного обеспечения Marvin от ChemAxon.

10 Время реакций либо явно указано в протоколах экспериментальной части, либо реакции проводили до тех пор, пока они не завершатся. Химические реакции контролировали и их завершение оценивали, используя методы, хорошо известные специалисту в данной области техники, такие, как тонкослойная хроматография, например, на пластинах, покрытых силикагелем, или с помощью
15 ЖХМС методов.

Промежуточное соединение 1А: метил 5-амино-2-бромбензоат

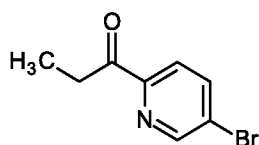


К раствору 5-амино-2-бромбензойной кислоты (9.85 г, 45.6 ммоль) в метаноле (100 мл) по каплям добавляли тионилхлорид (1.1 экв., 3.7 мл, 50
20 ммоль) при 0°C. Полученную в результате смесь перемешивали при 70 °C в течение 16 ч. Смесь упаривали досуха. Полученное в результате серое твердое вещество использовали без дальнейшей очистки.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.] 3.83 (s, 3H), 6.92 (dd, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.49 (d, 1H).

25 ЖХМС (метод 3): Rt = 0.87 мин, МС (ЭРИ положит.) m/z = 230/232 (M+H)⁺, Вг - изотопная картина.

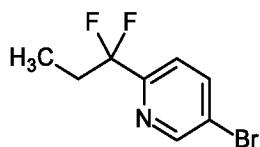
Промежуточное соединение 2А: 1-(5-бромпиридин-2-ил)пропан-1-он



5-Бромпиридин-2-карбонитрил (5.0 г, 27.3 ммоль) растворяли в сухом тетрагидрофуране (100 мл) и раствор охлаждали до -20 °С. При этой температуре по каплям добавляли этилмагнийбромид (11.4 мл 3М раствора в диэтиловом эфире, 34.1 ммоль), и реакционной смеси давали нагреться до КТ в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до -20 °С и медленно добавляли 1М водный раствор HCl, и смеси давали повторно нагреться до комнатной температуры. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом, органический слой собирали и промывали соляным раствором, сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Масло золотистого цвета кристаллизовалось с обеспечением указанного в заголовке соединения (5.25 г, выход 85%).

¹H ЯМР (250 МГц, Хлороформ-d) δ [м.д.] 8.74 (dd, J = 2.0, 0.9 Гц, 1H), 8.04 – 7.89 (m, 2H), 3.22 (q, J = 7.3 Гц, 2H), 1.23 (t, J = 7.3 Гц, 3H).

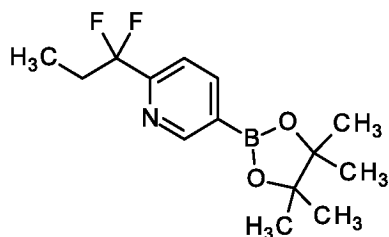
Промежуточное соединение 3А: 5-бром-2-(1,1-дифторпропил)пиридин



К раствору 1-(5-бромпиридин-2-ил)пропан-1-она (Пром. соедин. **2А**, 5.25 г, 24.5 ммоль) в 1,2-дихлорэтано (61.5 мл) в атмосфере азота по каплям добавляли трифторид диэтиламиносеры (12.96 мл, 98.1 ммоль) с получением оранжевого раствора. Реакционную смесь нагревали до 60 °С и перемешивали в течение 16 часов. Охлажденную реакционную смесь разбавляли путем добавления по каплям водного раствора NaOH (2М) (ВНИМАНИЕ: бурная реакция). Органический слой удаляли, промывали соляным раствором, сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, и очищали с помощью хроматографии Biotage Isolera™ (силикагель, элюирование смесями ТВМЕ / гептан; 0 - 20%) с получением указанного в заголовке соединения (3.25 г, выход 50%) в виде бледно-желтого масла.

¹H ЯМР (250 МГц, Хлороформ-d) δ [м.д.] 8.74 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 7.95 (dd, J = 8.4, 2.3 Гц, 1H), 7.55 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 2.34 (m, 2H), 1.02 (t, J = 7.5 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 4A: 2-(1,1-дифторпропил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин

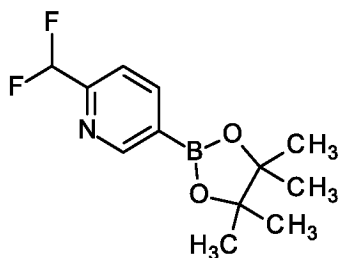


Раствор 5-бром-2-(1,1-дифторпропил)пиридина (Пром. соедин. **3A**, 3.25 г, 12.39 ммоль), бис(пинаколато)дибора (3.46 г, 13.63 ммоль), ацетата калия (3.65 г, 37.17 ммоль) и хлорида 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроценпалладия(II) (453 мг, 0.62 ммоль) в 1,4-диоксане (70 мл) дегазировали с использованием баллона с газообразным азотом в течение 5 минут. Реакционную смесь нагревали при 100 °С в течение 16 часов, охлаждали до КТ и разбавляли с помощью EtOAc, фильтровали через набивку целита и концентрировали в вакууме. Фильтрат собирали и концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью хроматографии Biotage Isolera™ (силикагелевый картридж, элюирование с градиентом элюентов; 0 - 30% EtOAc в гептане) с получением указанного в заголовке соединения (3.25 г, выход 83%) в виде золотистого масла, которое кристаллизовалось при стоянии.

^1H ЯМР (250 МГц, Хлороформ- d) δ [м.д.] 9.00 (s, 1H), 8.19 (dd, J = 7.8, 1.5 Гц, 1H), 7.62 (dd, J = 7.8, 0.8 Гц, 1H), 2.35 (m, 2H), 1.38 (s, 12H), 1.00 (t, J = 7.5 Гц, 3H).

ЖХМС (Аналитический метод A): R_t = 0.89 мин; МС (ЭРИ положит.) m/z = 201.95 (масса бороновой кислоты + H) $^+$.

Промежуточное соединение 5A: 2-(дифторметил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин



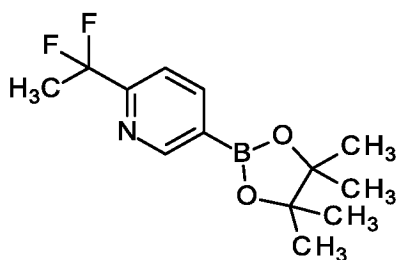
К раствору 5-бром-2-(дифторметил)пиридина (1.0 г, 4.8 ммоль) и бис(пинаколато)дибора (1.34 г, 5.3 ммоль) в диоксане (5 мл) при КТ добавляли

ацетата калия (1.4 г, 14.4 ммоль). Газообразный азот барботировали через смесь в течение 5 минут и добавляли хлорид 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроценпалладия(II) (264 мг, 0.36 ммоль), и смесь нагревали при 100 °С в течение 1 часа. Реакционную смесь затем разбавляли с помощью EtOAc (50 мл), фильтровали через целит и промывали EtOAc (50 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью хроматографии Biotage Isolera™ (Biotage SNAP Cartridge KP-Sil 50 г; элюирование 0-100% EtOAc в гептане) с получением указанного в заголовке соединения (1.15 г, выход 89%) в виде бледно-желтого кристаллического твердого вещества.

¹H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ [м.д.] 8.97 (s, 1H), 8.21 (dd, J = 7.7, 1.4 Гц, 1H), 7.62 (d, J = 7.7 Гц, 1H), 6.64 (t, J = 55.4 Гц, 1H), 1.36 (s, 12H).

ЖХМС (Аналитический метод А): Rt = 0.78 мин, МС (ЭРИ положит.) m/z = 173.9 (масса бороновой кислоты + H)⁺.

Промежуточное соединение 6А: 2-(1,1-дифторэтил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин



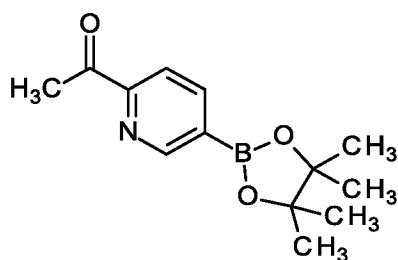
К раствору 5-бром-2-(1,1-дифторэтил)пиридина (1.69 г, 6.70 ммоль) в диоксане (30 мл) добавляли бис(пинаколато)дибор (1.87 г, 7.37 ммоль) и ацетат калия (1.97 г, 20.09 ммоль). Полученную в результате смесь дегазировали азотом в течение пяти минут, после чего добавляли комплекс [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) с дихлорметаном (328 мг, 0.40 ммоль). Смесь нагревали до 100 °С и перемешивали при такой температуре в течение 2.5 часов. В соответствии с ЖХМС анализом по прошествии этого времени исходного вещества не оставалось. Нагревание удаляли и реакционной смеси давали охладиться до комнатной температуры, по завершении чего смесь фильтровали через слой целита, промывая MeOH (3 x 10 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью хроматографии Biotage Isolera™ (элюирование 0-100% EtOAc в гептане).

Указанное в заголовке соединение получали в виде не совсем белого порошкообразного твердого вещества (1.39 г, выход 66%).

^1H ЯМР (250 МГц, ДМСО- d_6) δ [м.д.] 1.32 (s, 12H), 1.99 (t, $J = 19.1$ Гц, 3H), 7.71 (dd, $J = 7.8, 0.9$ Гц, 1H), 8.18 (dd, $J = 7.8, 1.7$ Гц, 1H), 8.79 – 8.87 (m, 1H).

5 ЖХМС (Аналитический метод А): $R_t = 0.87$ мин; масс ионов не регистрировали.

Промежуточное соединение 7А: 1-[5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-ил]этанон



10 К раствору 1-(5-бромпиридин-2-ил)этанона (2.0 г, 9.98 ммоль) в диоксане (50 мл) в атмосфере азота добавляли бис(пинаколато)дибор (2.8 г, 11.0 ммоль), ацетат калия (2.94 г, 30.0 ммоль) и комплекс [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) с дихлорметаном (244 мг, 0.30 ммоль). Смесь нагревали с обратным холодильником в течение 4 часов.

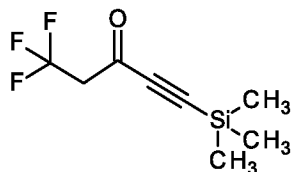
15 Смесь затем охлаждали до комнатной температуры, затем фильтровали через целит (промывание с помощью EtOAc) и концентрировали при пониженном давлении. Остаток непосредственно очищали с помощью хроматографии Biotage Isolera™ (элюирование с градиентом элюентов; 0 - 50 % EtOAc в гептане) с получением целевого продукта (2.22 г, выход 90%) в виде бледно-желтого

20 твердого вещества.

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ [м.д.] 8.89 (s, 1H), 8.20 (dd, $J = 7.7, 1.6$ Гц, 1H), 7.95 (d, $J = 7.7$ Гц, 1H), 2.65 (s, 3H), 1.33 (s, 12H).

ЖХМС (Аналитический метод А): $R_t=0.74$ мин, масс ионов не регистрировали.

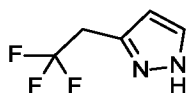
Промежуточное соединение 8А: 5,5,5-трифтор-1-(триметилсилил)пент-1-ин-3-он



К перемешиваемому раствору этин-1,2-диилбис(триметилсилана) (1.0 г, 5.868 ммоль) и 3,3,3-трифторпропаноилхлорида (0.946 г, 6.455 ммоль) в дихлорметане (15 мл) добавляли трихлорид алюминия (0.939 г, 7.042 ммоль) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 часа и затем выливали в смесь 2М НСl (20 мл) и дробленого льда (~20 г). Добавляли дихлорметан (20 мл) и смесь оставляли стоять в течение приблизительно 2 часов. Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали дихлорметаном (20 мл). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (20 мл), сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (1.18 г, выход 75%) в виде бледно-желтого масла.

¹Н ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ [м.д.] 3.38 (q, J = 10.0 Гц, 2H), 0.26 (s, 9H).

Промежуточное соединение 9А: 3-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-пиразол

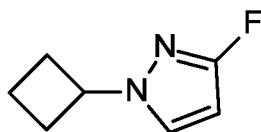


К раствору 5,5,5-трифтор-1-(триметилсилил)пент-1-ин-3-она (Пром. соедин. **8А**, 1.18 г, 4.82 ммоль) в этаноле (10 мл) добавляли гидразингидрат (0.469 мл, 9.63 ммоль) при комнатной температуре (наблюдали экзотермическую реакцию). Смесь перемешивали в течение 1 часа и затем концентрировали при пониженном давлении (~50 мбар). Остаток растворяли в дихлорметане (50 мл), промывали 2М раствором K₂CO₃ (20 мл), соляным раствором (20 мл), сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (630 мг, выход 73%) в виде желтого масла.

¹Н ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ [м.д.] 7.57 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 6.35 (d, J = 1.8 Гц, 1H), 3.51 (q, J = 10.7 Гц, 2H).

ЖХМС (Аналитический метод А): $R_t = 0.81$ мин; МС (ЭРИ положит.) $m/z = 150.9$ $(M+H)^+$.

Промежуточное соединение 10А: 1-циклобутил-3-фтор-1H-пиразол

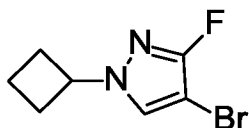


- 5 3-Фтор-1H-пиразол (150 мг, 2.91 ммоль) растворяли в ДМФА (10 мл) при КТ. Добавляли гидрид натрия (152 мг, 3.49 ммоль, 1.2 экв) и смесь перемешивали в течение 10 мин. Затем добавляли циклобутилбромид (0.82 мл, 8.71 ммоль, 3 экв.) и смесь перемешивали в течение 2 ч при 50°C. После охлаждения до КТ, смесь выливали в воду и экстрагировали 4х этилацетатом.
- 10 Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили сульфатом натрия и растворители удаляли в вакууме. Полученный сырой продукт не требовал дополнительной очистки: 400 мг (98% от теории), бледно-желтое масло.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ [м.д.] 1.68 – 1.79 (m, 2H), 2.28 – 2.43 (m, 4H), 4.88 (quint, 1H), 5.91 (dd, 1H), 7.71(t, 1H).

ЖХМС (метод 1): $R_t = 0.84$ мин; МС (ЭРИ положит.) $m/z = 141$ $(M+H)^+$.

Промежуточное соединение 11А: 4-бром-1-циклобутил-3-фтор-1H-пиразол

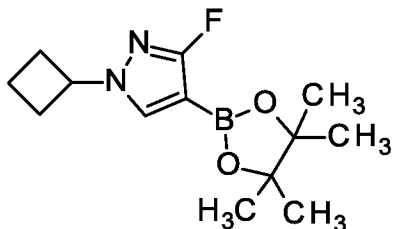


- 1-Циклобутил-3-фтор-1H-пиразол (Пром. соедин. **10А**, 400 мг, 2.85 ммоль)
- 20 растворяли в 17 мл хлороформа и охлаждали до 0°C в течение 10 мин. Затем по каплям добавляли бром (480 мг, 3.00 ммоль, 1.05 экв), растворенный в 5 мл хлороформа, при 0°C. Смесь перемешивали в течение 1 ч, затем разбавляли дихлорметаном. Смесь промывали насыщенным раствором тиосульфата натрия, затем соляным раствором, затем сушили сульфатом натрия и растворители упаривали. Сырой продукт (400 мг, 63% от теории, бесцветное масло)
- 25 использовали без дальнейшей очистки.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ [м.д.] 1.68 – 1.79 (m, 2H), 2.27 – 2.42 (m, 4H), 4.69 (quint, 1H), 8.07(d, 1H).

ЖХМС (метод 1): $R_t = 1.13$ мин; МС (ЭРИ положит.) $m/z = 219/212$ ($M+H$)⁺,
Вг - изотопная картина.

Промежуточное соединение 12А: 1-циклобутил-3-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол



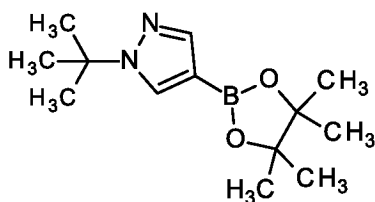
5

4-Бром-1-циклобутил-3-фтор-1Н-пиразол (Пром. соедин. **11А**, 400 мг, 1.83 ммоль) и 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би-1,3,2-диоксаборолан (510 мг, 2.01 ммоль, 1.1 экв) растворяли в 1,4-диоксане и дегазировали в потоке аргона. Затем добавляли (1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен)-дихлорпалладий(II) (100 мг, 0.14 ммоль, 0.075 экв) и ацетат калия (538 мг, 5.48 ммоль, 3 экв) и смесь перемешивали в течение 1 ч при 100 °С и в течение еще 2 часов при КТ. Смесь разбавляли этилацетатом, фильтровали через целит и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток фильтровали через силикагель (гекс./ЭА 0-40%) с получением указанного в заголовке соединения (420 мг) в виде бледно-желтого масла, которое кристаллизовалось при стоянии.

15

ЖХМС (метод 3): $R_t = 0.98$ мин; МС (ЭРИ положит.) $m/z = 367$ ($M+H$)⁺.

Промежуточное соединение 13А: 1-*трет*-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол



20

К раствору 4-бром-1-*трет*-бутил-1Н-пиразола (2.40 г, 9.836 ммоль) и бис(пинаколато)дибора (1.64 г, 7.995 ммоль) в диоксане (30 мл) при комнатной температуре добавляли ацетат калия (2.54 г, 29.5 ммоль). Газообразный азот барботировали через смесь в течение 5 минут и затем добавляли хлорид 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроценпалладия(II) (125 мг, 0.153 ммоль). Смесь нагревали при 100 °С в течение 8 часов. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (50 мл), фильтровали через целит и промывали EtOAc (50 мл).

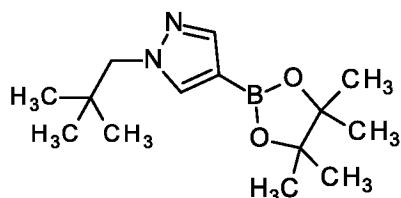
25

Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью хроматографии Biotage Isolera™ [SNAP Cartridge KP-Sil 100 г; элюирование с градиентом элюентов; 0-100% EtOAc в гептане] с получением указанного в заголовке продукта (0.65 г, выход 29%) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ [м.д.] 7.78 (d, $J = 0.6$ Гц, 1H), 7.76 (s, 1H), 1.53 (s, 9H), 1.26 (s, 12H).

ЖХМС (Аналитический метод А): $R_t = 1.18$ мин; МС (ЭРИ положит.) $m/z = 251.05$ (M+H) $^+$.

Промежуточное соединение 14А: 1-(2,2-диметилпропил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол

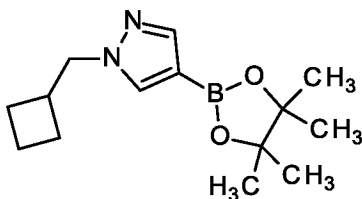


Смесь 4-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (2.0 г, 10.2 ммоль), 1-йод-2,2-диметилпропана (3.03 г, 15.3 ммоль) и карбоната калия (4.23 г, 30.6 ммоль) в N,N-диметилформамиде (20 мл) нагревали при 100 °C в течение 20 часов. Реакционную смесь затем разбавляли ТВМЕ (100 мл) и водой (50 мл). Органический слой отделяли, промывали водой (2 x 50 мл) и соляным раствором (30 мл), сушили (Na_2SO_4) и концентрировали при пониженном давлении. К остатку добавляли гептан (50 мл) и смесь ненадолго нагревали с обратным холодильником. После охлаждения до комнатной температуры, твердое исходное вещество удаляли путем фильтрования. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью хроматографии Biotage Isolera™ [Biotage SNAP Cartridge KP-Sil 25 г; элюирование с градиентом элюентов; 0-30% EtOAc в гептане]. Содержащие продукт фракции объединяли и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке продукта (0.27 г, выход 9%) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ [м.д.] 7.75 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 3.90 (s, 2H), 1.31 (s, 12H), 0.94 (s, 9H).

ЖХМС (Аналитический метод А): $R_t = 1.32$ мин; МС (ЭРИ положит.) $m/z = 264.8$ (M+H) $^+$.

Промежуточное соединение 15А: 1-(циклобутилметил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол

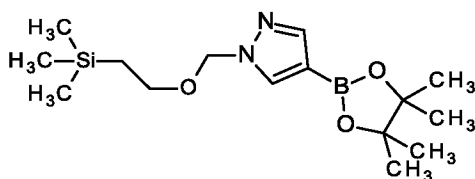


Смесь 4-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразола (0.58 г, 2.96 ммоль), (бромметил)циклобутана (0.50 мл, 4.44 ммоль) и карбоната калия (1.23 г, 8.88 ммоль) в N,N-диметилформамиде (6 мл) нагревали при 100 °С в течение 20 часов. Реакционную смесь охлаждали до КТ, разбавляли с помощью EtOAc (50 мл) и воды (50 мл). Органический слой отделяли, промывали водой (50 мл) и соляным раствором (30 мл), сушили (MgSO₄), концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью хроматографии Biotage Isolera™ (используя колонку с силикагелем 25 г и градиент элюентов; 0-30% EtOAc в гептане) с получением указанного в заголовке соединения (330 мг, выход 41%) в виде бесцветного масла.

¹H ЯМР (250 МГц, Хлороформ-d) δ [м.д.] 7.76 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 4.13 (d, J = 7.3 Гц, 2H), 2.95 – 2.70 (m, 1H), 2.20 – 1.64 (m, 6H), 1.31 (s, 12H).

ЖХМС (Аналитический метод А): Rt = 1.13 мин, МС (ЭРИ положит.): m/z = 262.9 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 306А: 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-1Н-пиразол



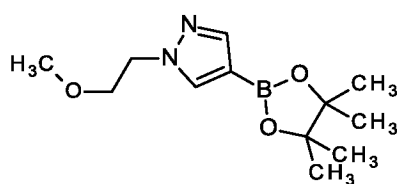
К раствору метил 4-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразола (1.238 г, 6.316 ммоль) в ДМФА (20 мл) при комнатной температуре добавляли карбонат калия (2.62 г, 18.95 ммоль) и [2-(хлорметокси)этил](триметил)силан (1.68 мл, 9.48 ммоль). Смесь перемешивали в течение 3 часов и затем распределяли между TBME (100 мл) и водой (50 мл). Органический слой отделяли, промывали водой (2 x 30 мл) и соляным раствором (30 мл), сушили (Na₂SO₄) и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с

помощью хроматографии Biotage Isolera™ [Biotage SNAP Cartridge KP-Sil 50 г; используя градиент элюентов, 0-50% EtOAc в гептане]. Содержащие продукт фракции объединяли и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (1.20 г, выход 56%) в виде бесцветного масла.

¹H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ [м.д.] 7.88 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 5.46 (s, 2H), 3.61 – 3.55 (m, 2H), 1.35 (s, 12H), 0.96 – 0.90 (m, 2H), 0.00 (s, 9H).

ЖХМС (Аналитический метод А): Rt = 1.34 мин; МС (ЭРИ положит.) m/z = 324.95 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 307А: 1-(2-метоксиэтил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол

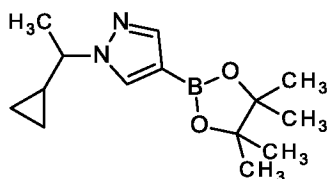


К раствору 4-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (1.00 г, 5.1 ммоль) в ДМФА (5 мл) при комнатной температуре добавляли гидрид натрия (245 мг 60% дисперсии в минеральном масле, 6.1 ммоль). Смесь затем перемешивали при комнатной температуре в течение 60 минут. Смесь охлаждали до 0 °С и с помощью шприца по каплям добавляли 2-бромэтилметилэфир (0.72 мл, 7.7 ммоль). После завершения добавления, смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение часа перед добавлением этилацетата (70 мл) и воды (30 мл). Органический слой отделяли, промывали водой (2 x 30 мл) и соляным раствором (30 мл), сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии Biotage Isolera™ [Biotage SNAP Cartridge KP-Sil 50 г; используя градиент элюентов, 0-50% EtOAc в гептане] с получением указанного в заголовке соединения (333 мг, выход 26%) в виде бесцветного масла.

¹H ЯМР (250 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.] 7.88 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 4.32 – 4.20 (m, 2H), 3.73 – 3.60 (m, 2H), 3.21 (s, 3H), 1.25 (s, 12H).

ЖХМС (Аналитический метод А): Rt = 1.01 мин, МС (ЭРИ положит.): m/z = 253 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 308А: 1-(1-циклопропилэтил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол в виде 1:1 смеси энантиомеров

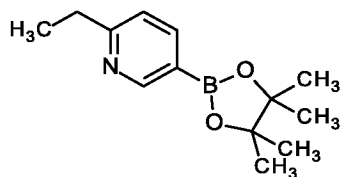


- 5 К охлажденному льдом раствору 4-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразола (600 мг, 3.09 ммоль), рацемического 1-циклопропилэтанола (346 мг, 4.02 ммоль) и трифенилфосфина (1054 мг, 4.02 ммоль) в безводном ТГФ (40 мл) по каплям добавляли диизопропил азодикарбоксилат (0.79 мл, 4.02 ммоль) и
- 10 реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры, и перемешивали в течение ночи. На следующий день добавляли дополнительные количества 1-циклопропилэтанола (133 мг, 1.55 ммоль), трифенилфосфина (406 мг, 1.55 ммоль) и диизопропил азодикарбоксилата (0.30 мл, 1.55 ммоль), и
- 15 реакционную смесь продолжали перемешивать в течение еще 6 часов. Реакционную смесь затем концентрировали при пониженном давлении и добавляли диэтиловый эфир. Полученную в результате смесь охлаждали 0 °С, получая белый осадок. Осадок отфильтровывали и удаляли, и полученный в
- 20 результате фильтрат концентрировали при пониженном давлении и затем очищали с помощью хроматографии Biotage Isolera™ (50 г SiO₂ колонка; элюирование с градиентом элюентов, 0-35% EtOAc в гептане) с получением указанного в заголовке соединения (260 мг, выход 32%) в виде бледно-желтого масла.

¹Н ЯМР (250 МГц, Хлороформ-d) δ [м.д.] 7.83 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 3.70 – 3.51 (m, 1H), 1.58 (d, J = 6.1 Гц, 3H), 1.32 (s, 12H), 1.28 – 1.15 (m, 1H), 0.73 – 0.62 (m, 1H), 0.61 – 0.48 (m, 1H), 0.43 – 0.24 (m, 2H).

- 25 ЖХМС (Аналитический метод А): Rt = 1.36 мин, МС (ЭРИ положит.): m/z = 263.1 (M+H)⁺.

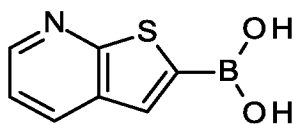
Промежуточное соединение 309А: 2-этил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин



К раствору 5-бром-2-этилпиридина (0.55 г, 2.956 ммоль) и бис(пинаколато)дибора (0.826 г, 9.8 ммоль) в 1,4-диоксане (8 мл) при комнатной температуре добавляли ацетат калия (0.87 г, 8.87 ммоль). Газообразный азот барботировали через смесь в течение 5 минут и затем добавляли хлорид 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроценпалладия(II) (65 мг, 0.089 ммоль). Смесь нагревали при 100°C в запаянной трубке в течение 5 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли с помощью EtOAc (20 мл), фильтровали через целит и промывали EtOAc (30 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью хроматографии Biotage Isolera™ [Biotage SNAP Cartridge KP-Sil 25 г; элюирование с градиентом элюентов, 0-100% EtOAc в гептане] с получением указанного в заголовке соединения (213 мг, выход 29%) в виде оранжевого масла.

¹H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ [м.д.] 8.89 – 8.82 (m, 1H), 7.97 (dd, J = 7.7, 1.8 Гц, 1H), 7.15 (d, J = 7.7 Гц, 1H), 2.83 (q, J = 7.6 Гц, 2H), 1.34 (s, 12H), 1.30 (t, J = 7.6 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 16А: тиено[2,3-b]пиридин-2-ил бороновая кислота



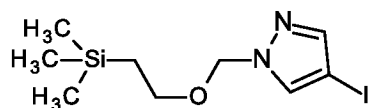
Тиено[2,3-b]пиридин (950 мг, 7.09 ммоль) растворяли в ТГФ и раствор охлаждали до -45 °С. По каплям добавляли *n*-бутиллитий (1.1 экв., 7.73 ммоль, 4.83 мл, 1.6 М в гексане) и смесь перемешивали в течение еще 1 ч при -45 °С. По каплям добавляли триизопропилборат (1.2 экв., 1.59 г, 8.43 ммоль, 1.95 мл) и смесь перемешивали в течение еще 2 часов при КТ. По каплям добавляли ортофосфорную кислоту (85%, 0.57 мл, 140 ммоль) и смесь перемешивали в течение еще 15 мин. Полученную в результате желтую суспензию разбавляли

диэтиловым эфиром (40 мл) и водой (40 мл). Осадок собирали путем
 фильтрования, промывали диэтиловым эфиром и сушили в вакууме с
 получением указанного в заголовке соединения (810 мг, выход 64%) в виде
 желтого твердого вещества. При стоянии фильтрата при КТ образовывался
 5 второй осадок, который отделяли таким же образом с получением
 дополнительного количества указанного в заголовке соединения (410 мг, выход
 33%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ [м.д.] 7.41 (dd, 1H), 7.94 (s, 1H), 8.30 (dd,
 1H), 8.58 (dd, 1H), 8.62 (s, br, 2H).

10 ЖХМС (метод 2): $R_t = 0.50$ мин; МС (ЭРИ положит.) $m/z = 180$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Промежуточное соединение 17A: 4-йод-1-{[2-(
 (триметилсилил)этокси]метил}-1H-пиразол

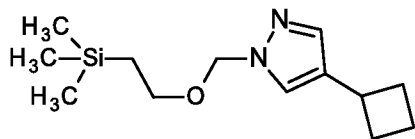


К раствору 4-йод-1H-пиразола (2.0 г, 10.31 ммоль) в тетрагидрофуране (20
 15 мл) добавляли гидрид натрия (619 мг, 15.47 ммоль) при 0 °С. Полученную в
 результате белую суспензию перемешивали при 0 °С в течение 2 часов. По
 каплям добавляли 2-(хлорметоксиэтил)триметилсилан (SEM-Cl, чистота 90%,
 2.101 г, 2.230 мл, 11.34 ммоль) при 0 °С. Суспензии затем давали нагреться до
 комнатной температуры и перемешивали в течение 16 часов. Реакцию гасили
 20 водой (0.5 мл), и концентрировали до объема ~5 мл при пониженном давлении.
 Смесь затем распределяли между EtOAc (50 мл) и насыщенным раствором
 NaHCO_3 (30 мл). Органический слой отделяли, промывали соляным раствором
 (20 мл), сушили (Na_2SO_4) и концентрировали при пониженном давлении.
 Остаток очищали с помощью хроматографии Biotage IsoleraTM [SNAP Cartridge
 25 KP-Sil 50 г; элюирование с градиентом элюентов; 0-20% EtOAc в гептане] с
 получением указанного в заголовке соединения (3.27 г, выход 91%) в виде
 бесцветного масла.

^1H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ [м.д.] 7.62 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 5.40 (s,
 2H), 3.59 – 3.51 (m, 2H), 0.94 – 0.85 (m, 2H), -0.02 (s, 9H).

30 ЖХМС (Аналитический метод A): $R_t = 1.36$ мин; МС (ЭРИ положит.) $m/z =$
 324.9 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Промежуточное соединение 18А: 4-циклобутил-1-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-1Н-пиразол

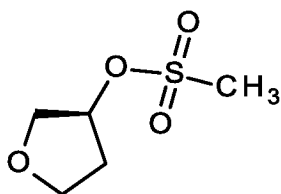


К дегазированной смеси 4-йод-1-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-1Н-пиразола (Пром. соед. **17А**, 1.50 г, 4.626 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляли 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцендихлорпалладий(II) (50 мг, 0.068 ммоль). Смесь перемешивали в течение 5 минут при комнатной температуре и затем добавляли 0.5М раствор бром(циклобутил)цинка в ТГФ (11.5 мл, 5.75 ммоль). Смесь нагревали при 65 °С в течении двух часов, затем охлаждали до комнатной температуры и реакцию гасили путем добавления воды (1 мл). Смесь распределяли между EtOAc (100 мл) и водой (30 мл), органический слой отделяли, промывали соляным раствором (30 мл), сушили (Na₂SO₄) и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии Biotage Isolera™ [SNAP Cartridge KP-Sil 50 г; элюирование с градиентом элюентов; 0-20% EtOAc в гептане], с получением указанного в заголовке соединения (540 мг, выход 46%) в виде бесцветного масла.

¹Н ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ [м.д.] 7.40 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 5.36 (s, 2H), 3.58 – 3.51 (m, 2H), 3.44 – 3.35 (m, 1H), 2.37 – 2.26 (m, 2H), 2.08 – 1.84 (m, 4H), 0.94 – 0.85 (m, 2H), -0.03 (s, 9H).

ЖХМС (Аналитический метод А): Rt = 1.52 мин; МС (ЭРИ) m/z = 253.05 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 19А: (3S)-тетрагидрофуран-3-ил метансульфонат

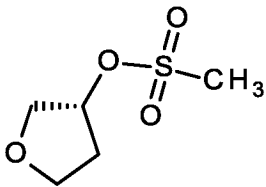


К раствору (3S)-тетрагидрофуран-3-ола (1.00 г, 11.4 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламина (2.4 мл, 13.6 ммоль) в дихлорметане (20 мл) при 0 °С по каплям добавляли метансульфонилхлорид (1.05 мл, 13.6 ммоль) и реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры, и перемешивали в течение 2

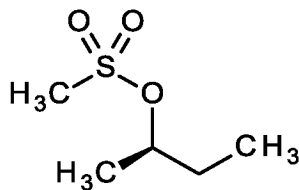
ч. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном (20 мл) и промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия (30 мл), органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (1.58 г) в виде оранжевого масла. Его использовали на следующей стадии без очистки.

^1H ЯМР (250 МГц, Хлороформ-d) δ [м.д.] 5.40 – 5.24 (m, 1H), 4.09 – 3.82 (m, 4H), 3.04 (s, 3H), 2.30 – 2.17 (m, 2H).

По аналогии с методикой, описанной для Промежуточного соединения **19A**, получали следующее промежуточное соединение, используя метансульфонилхлорид и подходящий спирт.

Пром. соедин.	Структура	Название	Аналитические данные
20A		(3R)-тетрагидрофуран-3-ил метансульфонат	^1H ЯМР (250 МГц, Хлороформ-d) δ 5.37 – 5.25 (m, 1H), 4.10 – 3.79 (m, 4H), 3.04 (s, 3H), 2.34 – 2.16 (m, 2H).

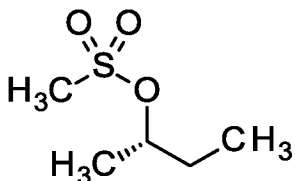
Промежуточное соединение **21A**: (2R)-бутан-2-ил метансульфонат



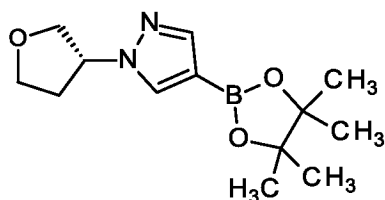
К раствору (2R)-бутан-2-ола (0.90 г, 12.2 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламина (1.88 мл, 15.6 ммоль) при 0 °С в дихлорметане (21 мл) по каплям добавляли метансульфонилхлорид (1.67 мл, 14.6 ммоль). Реакционной смеси давали нагреться до КТ и перемешивали в течение 16 часов. Реакционная смесь промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили (MgSO_4), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (1.60 г) в виде бледно-желтого масла. Последнее использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

^1H ЯМР (250 МГц, Хлороформ-d) δ [м.д.] 4.77 (m, 1H), 3.02 (s, 3H), 1.79 – 1.66 (m, 2H), 1.44 (d, J = 6.3 Гц, 3H), 1.01 (t, J = 7.4 Гц, 3H).

По аналогии с методикой, описанной для Промежуточного соединения **21A**, получали следующее промежуточное соединение, используя метансульфонилхлорид и подходящий спирт.

Пром. соедин.	Структура	Название	Аналитические данные
22A		(2S)-бутан-2-ил метансульфонат	¹ H ЯМР (250 МГц, Хлороформ-d) δ [м.д.] 4.81 - 4.72 (m, 1H), 3.02 (s, 3H), 1.79 – 1.66 (m, 2H), 1.44 (d, J = 6.3 Гц, 3H), 1.01 (t, J = 7.4 Гц, 3H).

5 **Промежуточное соединение 23A:** 1-[(3R)-тетрагидрофуран-3-ил]-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол

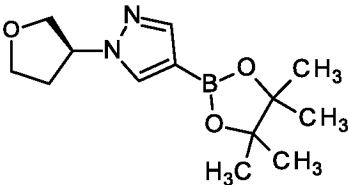
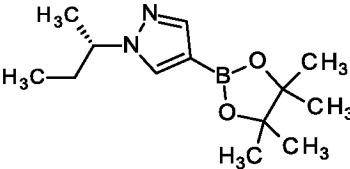
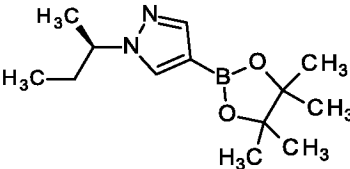
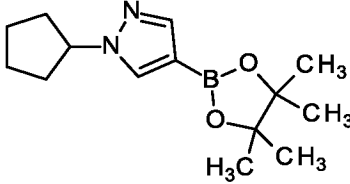


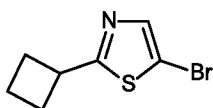
К раствору 4-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (674 мг, 3.47 ммоль) в безводном ДМФА (14 мл) добавляли NaNH (60% дисперсия в минеральном масле, 180 мг, 4.51 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 15 мин. Затем добавляли (3S)-тетрагидрофуран-3-ил метансульфонат (750 мг, 4.51 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 100 °C в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, концентрировали при пониженном давлении и распределяли между EtOAc и водой. Водный слой один раз экстрагировали с помощью EtOAc и объединенные органические экстракты сушили над MgSO₄, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью хроматографии Biotage Isolera™ (50 г силикагелевый картридж, элюирование с градиентом элюентов; 0-60% EtOAc в гептане) с получением указанного в заголовке соединения (380 мг, выход 40%) в виде бесцветного масла, которое затвердевало при стоянии.

¹H ЯМР (250 МГц, Хлороформ-d) δ [м.д.] 7.78 (s, 2H), 5.05 – 4.91 (m, 1H), 4.19 – 4.02 (m, 3H), 4.00 – 3.86 (m, 1H), 2.55 – 2.21 (m, 2H), 1.31 (s, 12H).

ЖХМС (Аналитический метод А): Rt = 1.10 мин, МС (ЭРИ положит.): m/z = 264.8 (M+H)⁺.

По аналогии с методикой, описанной для Промежуточного соединения **23А**, следующие промежуточные соединения получали, используя 4-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол и подходящий мезилат.

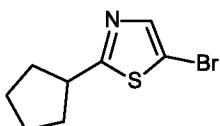
Пром. соед.	Структура	Название	Аналитические данные
24А		1-[(3S)-тетрагидрофуран-3-ил]-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол	^1H ЯМР (250 МГц, Хлороформ-d) δ [м.д.] 7.78 (s, 2H), 5.07 – 4.85 (m, 1H), 4.19 – 4.02 (m, 3H), 3.99 – 3.88 (m, 1H), 2.55 – 2.16 (m, 2H), 1.31 (s, 12H). ЖХМС (Аналитический метод А): Rt = 1.12 мин, МС (ЭРИ положит.): m/z = 264.9 (M+H) $^+$.
25А		1-[(2S)-бутан-2-ил]-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол	^1H ЯМР (250 МГц, Хлороформ-d) δ [м.д.] 7.82 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 4.35 – 4.19 (m, 1H), 2.03 – 1.72 (m, 2H), 1.51 (d, J = 6.8 Гц, 3H), 1.35 (s, 12H), 0.83 (t, J = 7.4 Гц, 3H). ЖХМС (Аналитический метод А): Rt = 1.20 мин, МС (ЭРИ положит.): m/z = 250.85 (M+H) $^+$.
26А		1-[(2R)-бутан-2-ил]-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол	^1H ЯМР (250 МГц, Хлороформ-d) δ [м.д.] 7.82 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 4.35 – 4.17 (m, 1H), 2.02 – 1.72 (m, 2H), 1.61 (s, 3H), 1.51 (d, J = 6.8 Гц, 3H), 0.82 (t, J = 7.4 Гц, 3H). ЖХМС (Аналитический метод А): Rt = 1.34 мин, МС (ЭРИ положит.): m/z = 251 (M+H) $^+$.
27А		1-Циклопентил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол	^1H ЯМР (250 МГц, Хлороформ-d) δ [м.д.] 7.78 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 4.66 (m, 1H), 2.28 – 1.50 (m, 8H), 1.32 (s, 12H). ЖХМС (Аналитический метод А): Rt = 1.34 мин, МС (ЭРИ положит.): m/z = 262.9 (M+H) $^+$.

Промежуточное соединение 297А: 5-бром-2-циклобутил-1,3-тиазол

Бром(циклобутил)цинк (9.1 мл 0.5 М раствора в ТГФ, 4.5 ммоль) добавляли к 2,5-дибром-1,3-тиазолу (1.0 г, 4.1 ммоль) в сухом ТГФ (10 мл) в атмосфере азота. К смеси добавляли 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцендихлорпалладий(II) (60 мг, 82 мкмоль), и полученную в результате смесь нагревали при 70 °С в течение 2 часов в запаянной трубке. Смесь затем охлаждали до комнатной температуры. Реакцию гасили путем добавления воды (20 мл) и смесь затем экстрагировали этилацетатом (50 мл). Органику затем промывали соляным раствором (20 мл), сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии Biotage Isolera™ (элюирование с градиентом элюентов; 0-40% этилацетат в гептане) с получением указанного в заголовке соединения (800 мг, выход 89%) в виде бледно-желтого масла.

¹H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-*d*) δ [м.д.] 7.54 (s, 1H), 3.85 – 3.74 (m, 1H), 2.49 – 2.40 (m, 2H), 2.38 – 2.28 (m, 2H), 2.13 – 2.00 (m, 1H), 2.00 – 1.91 (m, 1H).

ЖХМС (Аналитический метод А): Rt = 1.24 мин, МС (ЭРИ положит.): m/z = 218 & 220 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 310А: 5-бром-2-циклопентил-1,3-тиазол

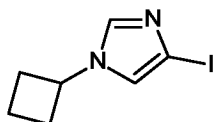
Бромид циклопентилцинка (9.1 мл 0.5 М раствора в ТГФ, 4.5 ммоль) добавляли к 2,5-дибром-1,3-тиазолу (1.0 г, 4.1 ммоль) в сухом ТГФ (10 мл) в атмосфере азота. К смеси добавляли 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцендихлорпалладий(II) (60 мг, 82 мкмоль), и полученную в результате смесь нагревали при 70 °С в течение 2 часов в запаянной трубке. Смесь затем охлаждали до комнатной температуры. Реакцию гасили путем добавления воды (20 мл) и смесь затем экстрагировали этилацетатом (50 мл). Органику затем промывали соляным раствором (20 мл), сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии Biotage Isolera™ (элюирование с

градиентом элюентов, 0-40% этилацетат в гептане) с получением указанного в заголовке соединения (780 мг, выход 78%) в виде бледно-желтого масла.

^1H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ [м.д.] 7.52 (s, 1H), 3.43 – 3.32 (m, 1H), 2.23 – 2.09 (m, 2H), 1.87 – 1.63 (m, 6H).

5 ЖХМС (Аналитический метод А): $R_t = 1.30$ мин, МС (ЭРИ положит.): $m/z = 233$ (M+H) $^+$.

Промежуточное соединение 311А: 1-циклобутил-4-йод-1H-имидазол

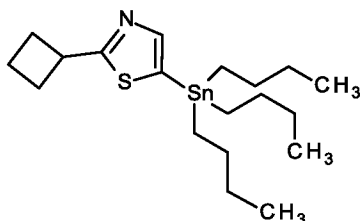


10 К раствору 4-йод-1H-имидазола (4.0 г, 20.62 ммоль) в N,N-диметилформамиде (30 мл) при комнатной температуре добавляли гидрид натрия (60% в минеральном масле, 907 мг, 22.68 ммоль). Смесь перемешивали в течение 15 минут до тех пор, пока выделение газа не прекратилось. Добавляли бромциклобутан (3.88 мл, 41.24 ммоль) и смесь перемешивали при 80°C в течение 16 часов. После охлаждения до комнатной температуры, реакционную смесь разбавляли ТВМЕ (50 мл) и твердые вещества удаляли с помощью
15 фильтрования. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и полученный остаток очищали с помощью хроматографии Biotage Isolera™ [Biotage SNAP Cartridge KP-Sil 50 г; используя градиент элюентов, 0-100% EtOAc в гептане] и полученный остаток перекристаллизовывали из смеси
20 ТВМЕ/гептан с получением указанного в заголовке соединения (2.06 г, выход 40%) в виде бесцветного кристаллического твердого вещества.

^1H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ [м.д.] 7.40 (s, 1H), 7.07 (d, $J = 1.4$ Гц, 1H), 4.66 – 4.49 (m, 1H), 2.54 – 2.44 (m, 2H), 2.38 – 2.26 (m, 2H), 1.96 – 1.80 (m, 2H).

25 ЖХМС (Аналитический метод А): $R_t = 0.67$ мин; МС (ЭРИ положит.) $m/z = 248.85$ (M+H) $^+$.

Промежуточное соединение 312А: 2-циклобутил-5-(трибутилстаннил)-1,3-тиазол

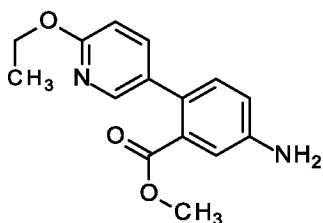


5-Бром-2-циклобутил-1,3-тиазол (410 мг, 1.88 ммоль) растворяли в ТГФ (5 мл) и охлаждали до -78 °С. В течение 5 минут по каплям добавляли *n*-бутиллитий (1.41 мл 1.6М раствора в гексане, 2.26 ммоль), получая коричневый раствор. По истечении 15 минут выдерживания при -78 °С, в течение 5 минут по каплям добавляли хлорид три-*n*-бутилолова (0.61 мл, 2.26 ммоль) и смеси затем давали нагреться до комнатной температуры. Реакционную разбавляли водой (20 мл) и затем экстрагировали этилацетатом (50 мл). Органику затем промывали соляным раствором (20 мл), сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии Biotage Isolera™ (Biotage SNAP Cartridge KP-Sil 50 г; элюирование с градиентом элюентов, 0-30% EtOAc в гептане) с получением указанного в заголовке соединения (540 мг, выход 54%) в виде бесцветного масла.

¹H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-*d*) δ [м.д.] 7.59 (s, 1H), 4.00 – 3.85 (m, 1H), 2.54 – 2.31 (m, 4H), 2.15 – 2.00 (m, 1H), 2.00 – 1.91 (m, 1H), 1.58 – 1.50 (m, 6H), 1.37 – 1.26 (m, 6H), 1.15 – 1.04 (m, 6H), 0.89 (t, J = 7.3 Гц, 9H).

ЖХМС (Аналитический метод А): Rt = 1.22 мин, продукт не ионизируется.

Промежуточное соединение 28А: метил 5-амино-2-(6-этоксипиридин-3-ил)бензоат

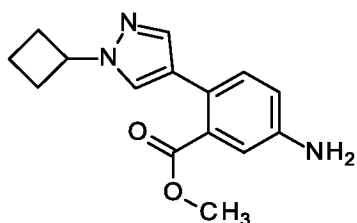


В атмосфере азота, метил 5-амино-2-бромбензоат (Пром. соедин. **1А**, 1.0 г, 4.35 ммоль), (6-этоксипиридин-3-ил)бороновую кислоту (1.09 мг, 6.52 ммоль) и карбонат калия (1.98 г, 14.3 ммоль) растворяли в 1,2-диметоксиэтаноле (15.8 мл) и воде (7.8 мл). Добавляли Pd(PPh₃)₂Cl₂ (36.7 мг, 0.052 ммоль) и реакционную

смесь нагревали при 90 °С до тех пор, пока реакция не завершится. Реакционную смесь охлаждали до КТ, разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл). Органический слой промывали водой (15 мл), соляным раствором (15 мл), сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (1.37 г, выход 115%, чистота приблизительно 87%) в виде желтого твердого вещества. Вещество использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС (метод 4): Rt = 1.03 мин, МС (ЭРИ положит.) m/z = 273 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 29А: метил 5-амино-2-(1-циклобутил-1Н-пиразол-4-ил)бензоат



Метил 5-амино-2-бромбензоат (Пром. соедин. **1А**, 4.21 г, 18.3 ммоль), 1-циклобутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол (5.00 г, 20.2 ммоль) и карбонат калия (8.36 г, 60.5 ммоль) растворяли в 1,2-диметоксиэтаноле (67 мл) и воде (33 мл) в атмосфере азота. Добавляли Pd(PPh₃)₂Cl₂ (155 мг, 0.22 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 90 °С до тех пор, пока реакция не завершится. Реакционную смесь охлаждали до КТ, разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (75 мл). Органический слой промывали водой (50 мл), соляным раствором (50 мл), сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью хроматографии Biotage IsoleraTM с получением указанного в заголовке соединения (4.34 г, выход 87%) в виде желтого масла.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.] 7.73 (d, J = 0.7 Гц, 1H), 7.37 (d, J = 0.6 Гц, 1H), 7.11 (d, J = 8.3 Гц, 1H), 6.80 (d, J = 2.5 Гц, 1H), 6.70 (dd, J = 8.3, 2.5 Гц, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.86 – 4.73 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.48 – 2.31 (m, 4H), 1.83 – 1.71 (m, 2H).

ЖХМС (метод 4): Rt = 0.94 мин, МС (ЭРИ положит.) m/z = 272 (M+H)⁺.

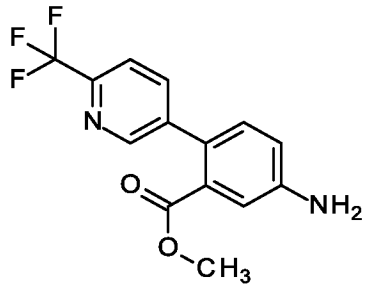
1-Циклобутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (CAS 1002309-48-9) является коммерчески доступным. Альтернативно, его синтезировали следующим образом:

5 4-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (CAS 269410-08-4, 1.20 г, 6.18 ммоль) растворяли в ДМФА (23 мл) и добавляли гидрид натрия (0.81 г, 18.6 ммоль) при комнатной температуре (КТ). По истечении 10 мин, добавляли циклобутилбромид (2.51 г, 18.6 ммоль) и смесь перемешивали в течение 2 ч при 50°C и еще 16 ч при КТ. Смесь распределяли между водой и этилацетатом, экстрагировали этилацетатом, и объединенные органические слои промывали водой, сушили (Na₂SO₄) и концентрировали. Сырой продукт (1.14 г, чистота 87%, выход 64%) использовали без дальнейшей очистки.

15 В качестве альтернативы, взамен гидрида натрия в качестве основания использовали карбонат цезия. 4-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол перемешивали с 1.5 эквивалентами циклобутилбромида и 1.5 эквивалентами карбоната цезия в ДМФА при 65°C тех пор, пока реакция не завершится. При необходимости добавляли дополнительные 0.5 эквивалента циклобутилбромида и 0.5 эквивалента карбоната цезия.

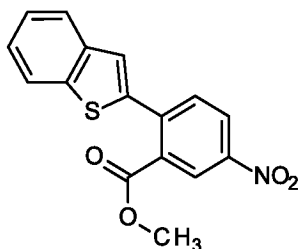
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.] 1.24 (s, 12H), 1.71 – 1.80 (m, 2H), 2.31 – 2.48 (m, 4H), 4.83 (quint, 1H), 7.60 (s, 1H), 8.00 (s, 1H).

20 По аналогии с методикой, описанной для Промежуточного соединения **29A**, получали следующие промежуточные соединения, используя в качестве исходных веществ метил 5-амино-2-бромбензоат (Пром. соед. **1A**) и подходящие бороновые кислоты или, соответственно, соответствующие пинаколовые эфиры бороновых кислот.

Пром. соед.	Структура	Название	Аналитические данные
30A		Метил 5-амино-2-[6-(трифтор-метил)пиридин-3-ил]бензоат	ЖХМС (метод 4): R _t = 1.12 мин, МС (ЭРИ положит.) m/z = 297 (M+H) ⁺ .

Пром. соедин.	Структура	Название	Аналитические данные
31A		Метил 5-амино-2-[6-(дифтор-метил)пиридин-3-ил]бензоат	ЖХМС (метод 3): $R_t = 0.92$ мин, МС (ЭРИ положит.) $m/z = 279 (M+H)^+$.
32A		Метил 5-амино-2-(1-циклобутил-3-фтор-1H-пиразол-4-ил)бензоат	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ [м.д.] 1.71 – 1.78 (m, 2H), 2.30 – 2.45 (m, 4H), 3.68 (s, 3H), 4.68 (quint, 1H), 5.45 (s, 2H), 6.74 (dd, 1H), 6.96 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 7.75 (d, 1H). ЖХМС (метод 1): $R_t = 0.94$ мин; МС (ЭРИ положит.) $m/z = 290 (M+H)^+$.
33A		Метил 5-амино-2-(5-хлор-2-тиенил)бензоат	ЖХМС (метод 3): $R_t = 1.21$ мин, МС (ЭРИ положит.) $m/z = 268 (M+H)^+$.
34A		Метил 5-амино-2-[5-(трифторметил)-2-тиенил]бензоат	ЖХМС (метод 3): $R_t = 1.27$ мин, МС (ЭРИ положит.) $m/z = 302 (M+H)^+$.
35A		Метил 5-амино-2-(тиено[2,3-б]пиридин-2-ил)бензоат	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ [м.д.] 3.67 (s, 3H), 5.78 (s, 2H), 6.78 (dd, 1H), 6.90 (d, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.41 (dd, 1H), 8.18 (dd, 1H), 8.49 (dd, 1H). ЖХМС (метод 1): $R_t = 0.87$ мин, МС (ЭРИ положит.) $m/z = 285 (M+H)^+$.

Промежуточное соединение 36А: метил 2-(1-бензотиофен-2-ил)-5-нитробензоат

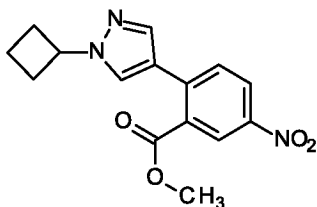


К раствору 2-бром-5-нитробензоата (591 мг, 2.273 ммоль), (1-бензотиофен-2-ил)бороновой кислоты (425 мг, 2.387 ммоль) и $\text{Pd(PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (16 мг, 0.023 ммоль) в 1,2-диметоксиэтаноле (10 мл) добавляли 2М водн. карбонат калия (3.8 мл, 7.6 ммоль) и смесь дегазировали потоком газообразного азота в течение 5 мин. Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 16 часов. Реакционную смесь охлаждали до КТ, разбавляли насыщенным Na_2CO_3 (20 мл) и водный слой экстрагировали с помощью ЭА (2 x 20 мл). Объединенную органику сушили (MgSO_4), фильтровали, концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью хроматографии Biotage Isolera™ (силикагель) с получением указанного в заголовке соединения (497 мг, выход 70%) в виде желтого твердого вещества.

^1H ЯМР (250 МГц, DMSO-d_6) δ [м.д.] 8.53 (d, $J = 2.5$ Гц, 1H), 8.47 (d, $J = 2.5$ Гц, 1H), 8.09 - 8.02 (m, 1H), 7.96 (d, $J = 8.6$ Гц, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.51 - 7.40 (m, 2H), 3.79 (s, 3H).

ЖХМС (Аналитический метод D) $R_t = 4.83$; МС (ЭРИ положит.) $m/z = 282$ (M-OMe) $^+$.

Промежуточное соединение 37А: метил 2-(1-циклобутил-1H-пиразол-4-ил)-5-нитробензоат



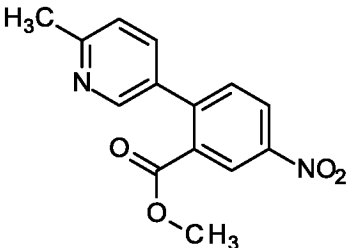
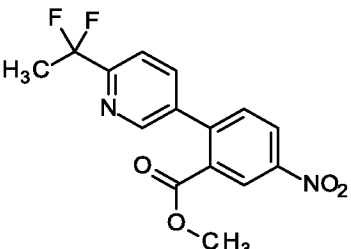
1-Циклобутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (1.5 г, 6.0 ммоль) и метил 2-бром-5-нитробензоат (1.66 г, 6.0 ммоль) в DME (30 мл) и воде (15 мл) дегазировали азотом в течение 5 минут. Добавляли дихлорид бис(трифенилфосфин)-палладия(II) (127 мг, 0.18 ммоль) и карбонат калия (2.5 г,

18.1 ммоль) и реакционную смесь нагревали при перемешивании при 100 °С в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (50 мл). Органический слой промывали соляным раствором (2 x 30 мл), сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии Biotage Isolera™ (на силикагеле; используя градиент элюентов; 0-50% EtOAc в гептане) с получением указанного в заголовке соединения (1.72 г, выход 72%) в виде желтого масла.

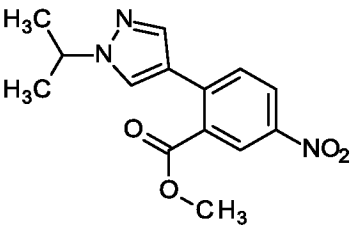
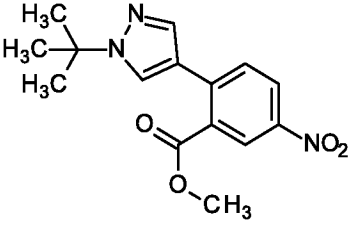
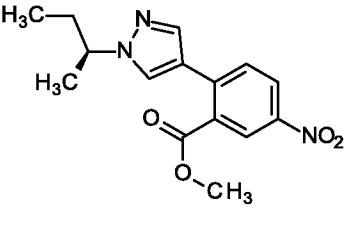
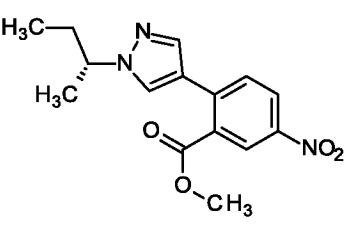
¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.] 8.43 (d, J = 2.5 Гц, 1H), 8.33 (dd, J = 8.7, 2.6 Гц, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.83 (d, J = 8.7 Гц, 1H), 7.72 (s, 1H), 4.97 – 4.81 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.45 – 2.33 (m, 2H), 1.87 – 1.76 (m, 2H).

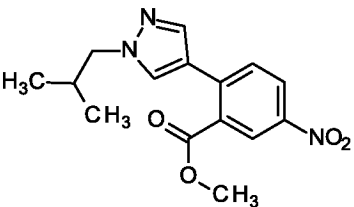
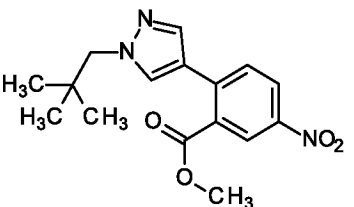
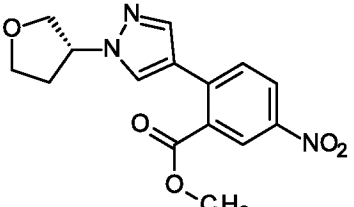
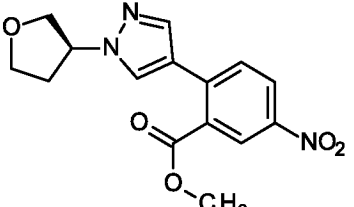
ЖХМС (Аналитический метод А): R t= 1.19 мин, МС (ЭРИ положит.): m/z = 302 (M+H)⁺.

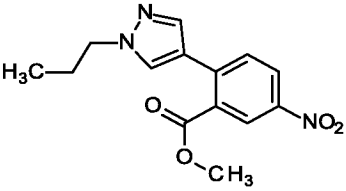
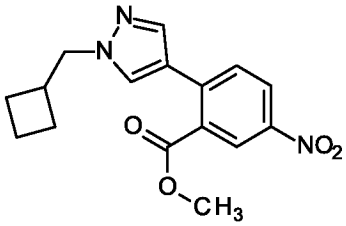
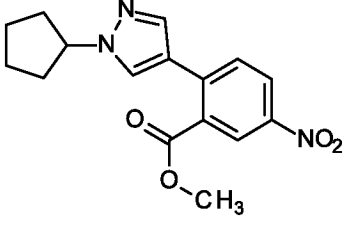
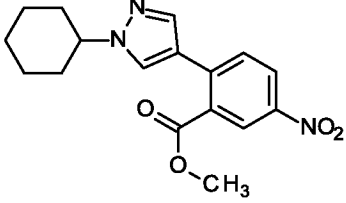
По аналогии с методикой, описанной для Промежуточного соединения **37A**, получали следующие промежуточные соединения, используя метил 2-бром-5-нитробензоат и подходящие бороновые кислоты или, соответственно, соответствующие пинаколовые эфиры бороновых кислот в качестве исходных веществ.

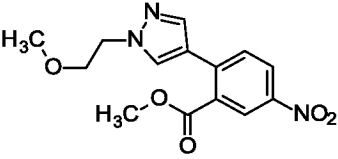
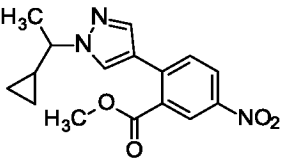
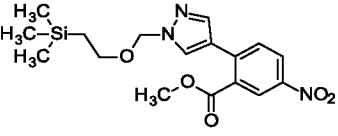
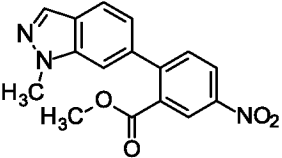
Пром. соед.	Структура	Название	Аналитические данные
38A		Метил 2-(6-метилпиридин-3-ил)-5-нитробензоат	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ [м.д.] 8.60 (d, J = 2.5 Гц, 1H), 8.46 (dd, J = 8.5, 2.5 Гц, 1H), 8.43 (d, J = 2.3 Гц, 1H), 7.77 (d, J = 8.5 Гц, 1H), 7.71 (dd, J = 8.0, 2.4 Гц, 1H), 7.36 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.54 (s, 3H). ЖХМС (Аналитический метод А): R t = 0.96 мин; m/z (ЭРИ положит.) = 273.0 (M+H) ⁺ .
39A		Метил 2-[6-(1,1-дифторэтил)пиридин-3-ил]-5-нитробензоат	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ [м.д.] 8.69 – 8.66 (m, 2H), 8.51 (dd, J = 8.5, 2.5 Гц, 1H), 8.01 (dd, J = 8.1, 2.3 Гц, 1H), 7.83 – 7.79 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.06 (t, J = 19.1 Гц, 3H). ЖХМС (Аналитический метод А): R t = 1.19 мин; m/z (ЭРИ положит.) = 323 (M+H) ⁺ .

Пром. соедин.	Структура	Название	Аналитические данные
40А		Метил 2-[6-(1,1-дифторпропил)пиридин-3-ил]-5-нитробензоат	^1H ЯМР (250 МГц, ДМСО- d_6) δ [м.д.] 8.68-8.69 (m, 2H), 8.52 (dd, J = 8.5, 2.5 Гц, 1H), 8.02 (dd, J = 8.1, 2.2 Гц, 1H), 7.84 (d, J = 8.5 Гц, 1H), 7.79 (d, J = 8.1 Гц, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.47-2.30 (m, 2H), 0.97 (t, J = 7.5 Гц, 3H). ЖХМС (Аналитический метод А): R_t = 1.24 мин; МС (ЭРИ положит.), m/z = 337 ($M+H$) $^+$.
41А		Метил 2-(6-ацетилпиридин-3-ил)-5-нитробензоат	^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ [м.д.] 8.73 (dd, J = 1.9, 0.9 Гц, 1H), 8.68 (d, J = 2.5 Гц, 1H), 8.52 (dd, J = 8.5, 2.5 Гц, 1H), 8.03 (dd, J = 3.7, 1.5 Гц, 2H), 7.82 (d, J = 8.5 Гц, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.69 (s, 3H). ЖХМС (Аналитический метод А): R_t =1.17 мин, МС (ЭРИ положит.): m/z =301 ($M+H$) $^+$.
42А		Метил 5-нитро-2-[1-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-пиразол-4-ил]бензоат	^1H ЯМР (250 МГц, ДМСО- d_6) δ [м.д.] 8.47 (d, J = 2.4 Гц, 1H), 8.37 (dd, J = 8.6, 2.6 Гц, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.94 – 7.88 (m, 1H), 7.85 (d, J = 8.6 Гц, 1H), 5.23 (q, J = 9.1 Гц, 2H), 3.83 (s, 3H). ЖХМС (Аналитический метод А): R_t =1.19 мин; МС (ЭРИ положит.), m/z =330 ($M+H$) $^+$.
43А		Метил 2-(1-этил-1Н-пиразол-4-ил)-5-нитробензоат	^1H ЯМР (500 МГц, Хлороформ- d) δ [м.д.] 8.58 (d, J = 2.5 Гц, 1H), 8.30 (dd, J = 8.6, 2.5 Гц, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.67 – 7.64 (m, 1H), 7.59 (d, J = 8.6 Гц, 1H), 4.23 (q, J = 7.3 Гц, 2H), 3.89 (s, 3H), 1.55 (t, J = 7.3 Гц, 3H). ЖХМС (Аналитический метод А): R_t = 1.09 мин; МС (ЭРИ положит.), m/z = 275.95 ($M+H$) $^+$.

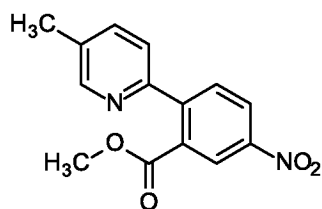
Пром. соедин.	Структура	Название	Аналитические данные
44A		Метил 2-(1-изопропил-1Н-пиразол-4-ил)-5-нитробензоат	^1H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ [м.д.] 8.56 (d, $J = 2.4$ Гц, 1H), 8.29 (dd, $J = 8.6, 2.5$ Гц, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.60 (d, $J = 8.6$ Гц, 1H), 4.55 (hept, $J = 6.7$ Гц, 1H), 3.88 (s, 3H), 1.56 (d, $J = 6.7$ Гц, 6H). ЖХМС (Аналитический метод А): $R_t = 1.15$ мин; МС (ЭРИ) $m/z = 290$ ($M+H$) $^+$.
45A		Метил 2-(1- <i>трет</i> -бутил-1Н-пиразол-4-ил)-5-нитробензоат	^1H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ [м.д.] 8.57 (d, $J = 2.5$ Гц, 1H), 8.31 (dd, $J = 8.6, 2.5$ Гц, 1H), 7.83 (d, $J = 0.7$ Гц, 1H), 7.73 – 7.69 (m, 1H), 7.62 (d, $J = 8.6$ Гц, 1H), 3.90 (s, 3H), 1.66 (s, 9H). ЖХМС (Аналитический метод А): $R_t = 1.31$ мин; МС (ЭРИ положит.), $m/z = 304.05$ ($M+H$) $^+$.
46A		Метил 2-{1-[(2S)-бутан-2-ил]-1Н-пиразол-4-ил}-5-нитробензоат	^1H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ [м.д.] 8.58 (d, $J = 2.5$ Гц, 1H), 8.31 (dd, $J = 8.6, 2.5$ Гц, 1H), 7.72 – 7.70 (m, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.62 (d, $J = 8.6$ Гц, 1H), 4.33 – 4.24 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.02 – 1.92 (m, 1H), 1.90 – 1.80 (m, 1H), 1.57 (d, $J = 6.8$ Гц, 3H), 0.88 (t, $J = 7.4$ Гц, 3H). ЖХМС (Аналитический метод А): $R_t=1.25$ мин, МС (ЭРИ положит.): $m/z = 304.00$ ($M+H$) $^+$.
47A		Метил 2-{1-[(2R)-бутан-2-ил]-1Н-пиразол-4-ил}-5-нитробензоат	^1H ЯМР (250 МГц, Хлороформ-d) δ [м.д.] 8.59 (d, $J = 2.4$ Гц, 1H), 8.32 (dd, $J = 8.6, 2.5$ Гц, 1H), 7.70 (d, $J = 3.7$ Гц, 2H), 7.63 (d, $J = 8.6$ Гц, 1H), 4.37 – 4.21 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.08 – 1.78 (m, 2H), 1.57 (d, $J = 6.7$ Гц, 3H), 0.89 (t, $J = 7.4$ Гц, 3H). ЖХМС (Аналитический метод А): $R_t=1.38$ мин, МС (ЭРИ положит.): $m/z = 304.00$ ($M+H$) $^+$.

Пром. соедин.	Структура	Название	Аналитические данные
48A		Метил 2-(1-изобутил-1H-пиразол-4-ил)-5-нитробензоат	^1H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ [м.д.] 8.57 (d, J = 2.5 Гц, 1H), 8.30 (dd, J = 8.6, 2.5 Гц, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.59 (d, J = 8.6 Гц, 1H), 3.96 (d, J = 7.3 Гц, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.25 (m, 1H), 0.95 (d, J = 6.7 Гц, 6H). ЖХМС (Аналитический метод А): Rt = 1.20 мин; МС (ЭРИ положит.), m/z = 304.05 (M+H) ⁺ .
49A		Метил 2-[1-(2,2-диметилпропил)-1H-пиразол-4-ил]-5-нитробензоат	^1H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ [м.д.] 8.59 (d, J = 2.5 Гц, 1H), 8.35 – 8.29 (m, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.62 (d, J = 8.6 Гц, 1H), 3.97 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 1.03 (s, 9H). ЖХМС (Аналитический метод А): Rt = 1.33 мин; МС (ЭРИ положит.), m/z = 318.0 (M+H) ⁺ .
50A		Метил 5-нитро-2-{1-[(3R)-тетрагидрофуран-3-ил]-1H-пиразол-4-ил}бензоат	^1H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ [м.д.] 8.59 (d, J = 2.5 Гц, 1H), 8.30 (dd, J = 8.6, 2.5 Гц, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.59 (d, J = 8.6 Гц, 1H), 5.08 – 4.97 (m, 1H), 4.20 – 4.12 (m, 2H), 4.08 (m, 1H), 3.97 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.56 – 2.45 (m, 1H), 2.42 – 2.32 (m, 1H). ЖХМС (Аналитический метод А) Rt = 1.14 мин, МС (ЭРИ положит.): m/z = 318.0 (M+H) ⁺
51A		Метил 5-нитро-2-{1-[(3S)-тетрагидрофуран-3-ил]-1H-пиразол-4-ил}бензоат	^1H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ [м.д.] 8.59 (d, J = 2.5 Гц, 1H), 8.30 (dd, J = 8.6, 2.5 Гц, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.59 (d, J = 8.6 Гц, 1H), 5.03 (m, 1H), 4.20 – 4.12 (m, 2H), 4.08 (m, 1H), 3.97 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.58 – 2.45 (m, 1H), 2.38 (m, 1H). ЖХМС (Аналитический метод А) Rt = 1.17 мин, МС (ЭРИ положит.): m/z = 318.0 (M+H) ⁺ .

Пром. соедин.	Структура	Название	Аналитические данные
52A		Метил 5-нитро-2-(1-пропил-1Н-пиразол-4-ил)бензоат	^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ [м.д.] 8.42 (d, $J = 2.5$ Гц, 1H), 8.33 (dd, $J = 8.7, 2.5$ Гц, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.82 (d, $J = 8.7$ Гц, 1H), 7.72 (s, 1H), 4.12 (t, $J = 6.9$ Гц, 2H), 3.84 (s, 3H), 1.86 – 1.75 (m, 2H), 0.84 (t, $J = 7.4$ Гц, 3H). ЖХМС (Аналитический метод А) $R_t = 1.20$ мин, МС (ЭРИ положит.): $m/z = 290.0$ (M+H) $^+$.
53A		Метил 2-[1-(циклобутилметил)-1Н-пиразол-4-ил]-5-нитробензоат	^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ [м.д.] 8.42 (d, $J = 2.5$ Гц, 1H), 8.33 (dd, $J = 8.7, 2.5$ Гц, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.82 (d, $J = 8.7$ Гц, 1H), 7.72 (s, 1H), 4.18 (d, $J = 7.3$ Гц, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.83 – 2.70 (m, 1H), 2.03 – 1.95 (m, 2H), 1.91 – 1.73 (m, 4H). ЖХМС (Аналитический метод А) $R_t = 1.26$ мин, МС (ЭРИ положит.): $m/z = 316.0$ (M+H) $^+$.
54A		Метил 2-(1-циклопентил-1Н-пиразол-4-ил)-5-нитробензоат	^1H ЯМР (250 МГц, Хлороформ- d) δ [м.д.] 8.56 (d, $J = 2.4$ Гц, 1H), 8.29 (dd, $J = 8.6, 2.5$ Гц, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.59 (d, $J = 8.6$ Гц, 1H), 4.70 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.32 – 2.11 (m, 2H), 2.16 – 1.97 (m, 2H), 1.95 – 1.82 (m, 2H), 1.80 – 1.65 (m, 2H). ЖХМС (Аналитический метод А) $R_t = 1.38$ мин, МС (ЭРИ положит.): $m/z = 316.0$ (M+H) $^+$.
55A		Метил 2-(1-циклогексил-1Н-пиразол-4-ил)-5-нитробензоат	^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ [м.д.] 8.42 (d, $J = 2.5$ Гц, 1H), 8.33 (dd, $J = 8.7, 2.6$ Гц, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.83 (d, $J = 8.7$ Гц, 1H), 7.70 (s, 1H), 4.25 – 4.12 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.12 – 1.98 (m, 2H), 1.90 – 1.60 (m, 5H), 1.50 – 1.34 (m, 2H), 1.30 – 1.16 (m, 1H). ЖХМС (Аналитический метод А): $R_t = 1.33$ мин, МС (ЭРИ положит.): $m/z = 330$ (M+H) $^+$.

Пром. соедин.	Структура	Название	Аналитические данные
313A		Метил 2-[1-(2-метоксиэтил)-1H-пиразол-4-ил]-5-нитробензоат	^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ [м.д.] 8.42 (d, $J = 2.5$ Гц, 1H), 8.33 (dd, $J = 8.7, 2.5$ Гц, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.83 (d, $J = 8.7$ Гц, 1H), 7.75 (s, 1H), 4.32 (t, $J = 5.3$ Гц, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.71 (t, $J = 5.3$ Гц, 2H), 3.25 (s, 3H). ЖХМС (Аналитический метод А): $R_t = 1.07$ мин, МС (ЭРИ положит.): $m/z = 306$ (M+H) $^+$.
314A		Метил 2-[1-(1-циклопропил-этил)-1H-пиразол-4-ил]-5-нитробензоат в виде 1:1 смеси энантиомеров	^1H ЯМР (500 МГц, Хлороформ- d) δ [м.д.] 8.49 (d, $J = 2.5$ Гц, 1H), 8.22 (dd, $J = 8.6, 2.5$ Гц, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.54 (d, $J = 8.6$ Гц, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.62 – 3.52 (m, 1H), 1.57 (d, $J = 6.8$ Гц, 3H), 1.24 – 1.16 (m, 1H), 0.70 – 0.62 (m, 1H), 0.59 – 0.52 (m, 1H), 0.39 – 0.27 (m, 2H). ЖХМС (Аналитический метод А): $R_t = 1.20$ мин, МС (ЭРИ положит.): $m/z = 316.00$ (M+H) $^+$.
315A		Метил 5-нитро-2-(1-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-1H-пиразол-4-ил)бензоат	^1H ЯМР (500 МГц, Хлороформ- d) δ 8.61 (d, $J = 2.5$ Гц, 1H), 8.32 (dd, $J = 8.6, 2.5$ Гц, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.60 (d, $J = 8.6$ Гц, 1H), 5.47 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.66 – 3.61 (m, 2H), 0.99 – 0.90 (m, 2H), 0.00 (s, 9H). ЖХМС (Аналитический метод А): $R_t = 1.34$ мин; МС (ЭРИ положит.): $m/z = 378$ (M+H) $^+$.
316A		Метил 2-(1-метил-1H-индазол-6-ил)-5-нитробензоат	^1H ЯМР (250 МГц, Хлороформ- d) δ [м.д.] 8.75 (d, $J = 2.4$ Гц, 1H), 8.42 (dd, $J = 8.5, 2.4$ Гц, 1H), 8.11 – 7.98 (m, 1H), 7.80 (d, $J = 8.3$ Гц, 1H), 7.67 (d, $J = 8.5$ Гц, 1H), 7.42 – 7.35 (m, 1H), 7.09 (dd, $J = 8.3, 1.3$ Гц, 1H), 4.13 (s, 3H), 3.72 (s, 3H). ЖХМС (Аналитический метод А) $R_t = 1.16$ мин, МС (ЭРИ положит.): $m/z = 312.0$ (M+H) $^+$.

Промежуточное соединение 56А: метил 2-(5-метилпиридин-2-ил)-5-нитробензоат

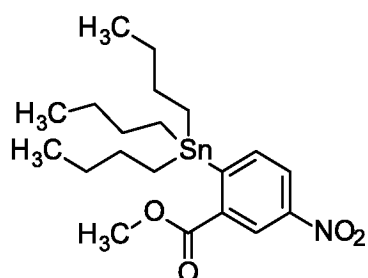


Смесь метил 2-бром-5-нитробензоата (0.20 г, 0.77 ммоль), 2-(5-метилпиридин-2-ил)-5-фенил-1,3,5,2-диоксазаборинана (489 мг, 1.92 ммоль), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (67.5 мг, 0.10 ммоль), CuI (73.2 мг, 0.39 ммоль) и карбоната калия (266 мг, 1.92 ммоль) в тетрагидрофуране (3.8 мл) дегазировали газообразным азотом и трубку высокого давления Ace[®] герметизировали. Реакционную смесь нагревали при 80 °С в течение 16 ч, затем охлаждали до комнатной температуры, разбавляли с помощью EtOAc и насыщенного водного раствора гидрокарбоната натрия, и фильтровали через набивку целита[®]. Органический слой отделяли, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали в вакууме. Оставшееся вещество очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии Biotage Isolera[™] (25 г силикагелевый картридж; элюирование с градиентом элюентов; 0-50% EtOAc в гептане) с получением указанного в заголовке соединения (180 мг, выход 75%) в виде оранжевого масла.

¹H ЯМР (250 МГц, DMSO-d₆) δ [м.д.] 8.51 (m, 1H), 8.48 – 8.38 (m, 2H), 8.01 (d, J = 8.7 Гц, 1H), 7.83 – 7.71 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 2.38 (s, 3H).

ЖХМС (Аналитический метод А) Rt = 1.08 мин, МС (ЭРИ положит.) m/z = 273.15 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 298А: метил 5-нитро-2-(трибутилстаннил)бензоат



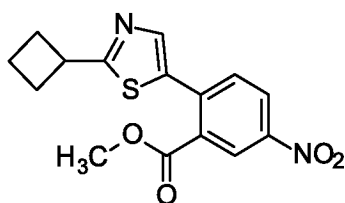
К раствору гексабутилдиستانна (10.0 мл, 19.8 ммоль) и метил 2-бром-5-нитробензоата (5.1 г, 19.8 ммоль) в дегазированном толуоле (100 мл) добавляли

$\text{Pd(PPh}_3)_4$ (457 мг, 0.40 ммоль). Полученную в результате смесь нагревали при 120 °С в течение 20 часов и затем давали ей охладиться до комнатной температуры. Затем к смеси добавляли водный раствор фторида калия (5.7 г в 75 мл) и после перемешивания в течение 30 минут полученные в результате
 5 твердые вещества удаляли с помощью фильтрования через целит. Водный слой фильтрата отделяли и органическую фазу промывали соляным раствором (50 мл), сушили (MgSO_4), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии Biotage Isolera™ (элюирование с градиентом элюентов; 0-15% EtOAc в гептане) с получением
 10 указанного в заголовке соединения (6.1 г, выход 46%) в виде бледно-желтого масла.

^1H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ [м.д.] 8.87 (d, J = 2.3 Гц, 1H), 8.28 (dd, J = 8.0, 2.3 Гц, 1H), 7.84 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 3.98 (s, 3H), 1.52 – 1.43 (m, 6H), 1.32 – 1.26 (m, 6H), 1.13 – 1.08 (m, 6H), 0.87 (t, J = 7.3 Гц, 9H).

ЖХМС (Аналитический метод А): R_t = 1.34 мин, продукт не ионизируется.

Промежуточное соединение 299А: метил 2-(2-циклобутил-1,3-тиазол-5-ил)-5-нитробензоат

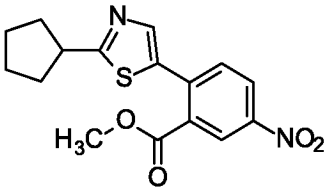
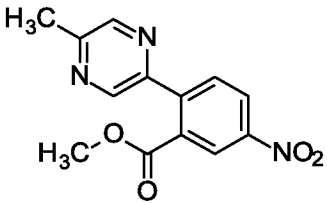


Раствор 5-бром-2-циклобутил-1,3-тиазола (300 мг, 1.38 ммоль) и метил 5-
 20 нитро-2-(трибутилстаннил)бензоата (1.02 г, 1.51 ммоль) в безводном 1,4-диоксане (8 мл) дегазировали путем барботирования азота через смесь в течение 5 минут. Затем добавляли $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (50 мг, 0.043 ммоль) и CuI (9 мг, 0.047 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 100 °С в течение 2 часов в запаянной трубке. Реакционную смесь затем охлаждали до комнатной
 25 температуры. Твердые вещества удаляли с помощью фильтрования через целит и промывали EtOAc (50 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью хроматографии Biotage Isolera™ (элюирование с градиентом элюентов; 0-50% EtOAc в ДХМ) с получением указанного в заголовке соединения (390 мг, выход 87%) в виде желтого масла.

^1H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ [м.д.] 8.63 (d, $J = 2.4$ Гц, 1H), 8.33 (dd, $J = 8.5, 2.5$ Гц, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.63 (d, $J = 8.5$ Гц, 1H), 3.94 – 3.87 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.57 – 2.46 (m, 2H), 2.46 – 2.34 (m, 2H), 2.17 – 2.05 (m, 1H), 2.04 – 1.94 (m, 1H).

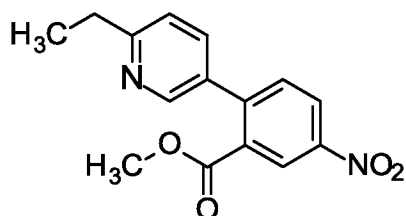
5 ЖХМС (Аналитический метод А): $R_t = 1.28$ мин; МС (ЭРИ положит.): $m/z = 319$ (M+H) $^+$.

10 По аналогии с методикой, описанной для Промежуточного соединения **299A**, получали следующие промежуточные соединения, используя метил 5-нитро-2-(трибутилстаннил)бензоат (Промежуточное соединение **298A**) и подходящий гетероароматический компонент в качестве исходных веществ.

Пром. соедин.	Структура	Название	Аналитические данные
323A		Метил 2-(2-циклопентил-1,3-тиазол-5-ил)-5-нитробензоат	^1H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ [м.д.] 8.63 (d, $J = 2.4$ Гц, 1H), 8.33 (dd, $J = 8.5, 2.5$ Гц, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.63 (d, $J = 8.5$ Гц, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.52 – 3.42 (m, 1H), 2.29 – 2.15 (m, 2H), 1.94 – 1.81 (m, 4H), 1.80 – 1.69 (m, 2H). ЖХМС (Аналитический метод А): $R_t = 1.32$ мин, МС (ЭРИ положит.): $m/z = 333$ (M+H) $^+$.
324A		Метил 2-(5-метилпиразин-2-ил)-5-нитробензоат	^1H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ [м.д.] 8.74 (d, $J = 2.3$ Гц, 1H), 8.67 (d, $J = 1.2$ Гц, 1H), 8.53 – 8.51 (m, 1H), 8.44 (dd, $J = 8.5, 2.4$ Гц, 1H), 7.78 (d, $J = 8.5$ Гц, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.66 (s, 3H). ЖХМС (Аналитический метод А) $R_t = 1.05$ мин, МС (ЭРИ положит.): $m/z = 274.0$ (M+H) $^+$.
325A		Метил 2-(1-циклобутил-1H-имидазол-4-ил)-5-нитробензоат	^1H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ [м.д.] 8.44 (d, $J = 2.4$ Гц, 1H), 8.28 (dd, $J = 8.7, 2.4$ Гц, 1H), 7.97 (d, $J = 8.7$ Гц, 1H), 7.58 (d, $J = 1.2$ Гц, 1H), 7.46 (d, $J = 1.2$ Гц, 1H), 4.71 – 4.56 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.61 – 2.51 (m, 2H), 2.46 – 2.34 (m, 2H), 2.02 – 1.85 (m, 2H). ЖХМС (Аналитический метод

Пром. соед.	Структура	Название	Аналитические данные
			А): $R_t = 1.04$ мин; МС (ЭРИ положит.): $m/z = 302$ (M+H) ⁺ .

Промежуточное соединение 321А: метил 2-(6-этилпиридин-3-ил)-5-нитробензоат

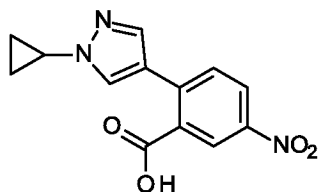


- 5 Раствор 5-бром-2-этилпиридина (300 мг, 1.612 ммоль) и метил 5-нитро-2-(трибутилстаннил)бензоата (чистота 70%, 1.19 г, 1.77 ммоль) в безводном 1,4-диоксане (8 мл) дегазировали путем барботирования азота через смесь в течение 5 минут. Затем добавляли тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (50 мг, 0.043 ммоль) и CuI (9 мг, 0.047 ммоль), и реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 18 часов в запаянной трубке. По прошествии этого времени добавляли дополнительное количество тетраakis(трифенилфосфин)палладия(0) (50 мг, 0.043 ммоль) и CuI (307 мг, 1.61 ммоль, 1 экв.), и реакционную смесь нагревали при 100°C в течение еще 2 часов. Смесь затем охлаждали до комнатной температуры и твердые вещества удаляли с помощью фильтрования через целит и промывали EtOAc (50 мл). Фильтрат концентрировали в вакууме и остаток очищали с помощью хроматографии Biotage IsoleraTM (Biotage SNAP Cartridge KP-Sil 50 г; элюирование с градиентом элюентов, 0-100% EtOAc в гептане), затем снова с использованием хроматографии Biotage IsoleraTM (Biotage SNAP Cartridge KP-Sil 25 г; элюирование с градиентом элюентов, 0-100% EtOAc в ДХМ) с получением целевого продукта (173 мг, выход 36%) в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ [м.д.] 8.78 (d, $J = 2.4$ Гц, 1H), 8.49 – 8.47 (m, 1H), 8.40 (dd, $J = 8.4, 2.4$ Гц, 1H), 7.59 (dd, $J = 8.0, 2.4$ Гц, 1H), 7.55 (d, $J = 8.5$ Гц, 1H), 7.26 (d, $J = 8.0$ Гц, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.91 (q, $J = 7.6$ Гц, 2H), 1.36 (t, $J = 7.6$ Гц, 3H).

- 25 ЖХМС (Аналитический метод А): $R_t = 1.00$ мин; МС (ЭРИ положит.): $m/z = 287$ (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 57А: 2-(1-циклопропил-1Н-пиразол-4-ил)-5-нитробензойная кислота

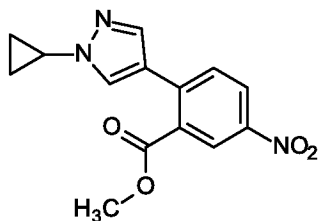


Смесь 1-циклопропил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразола (1.00 г, 4.27 ммоль), метил 2-бром-5-нитробензоата (1.01 г, 3.88 ммоль), дихлорбис(трифенилфосфин)палладия(II) (51 мг, 0.07 ммоль) и карбоната калия (1.77 г, 12.82 ммоль) растворяли в диметоксиэтаноле (13 мл) и воде (6.5 мл), затем дегазировали путем барботирования газообразного азота через раствор в течение 10 минут. Смесь затем нагревали при 100 °С в течение 16 часов. Реакционную смесь затем охлаждали до комнатной температуры, разбавляли с помощью EtOAc (50 мл) и промывали 2М водн. раствором гидроксида лития (20 мл), 2М водным раствором соляной кислоты (30 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (0.9 г, выход 77%) в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (250 МГц, DMSO-d₆) δ [м.д.] 13.67 (s, 1H), 8.38 (d, J = 2.5 Гц, 1H), 8.30 (dd, J = 8.6, 2.6 Гц, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.80 (d, J = 8.6 Гц, 1H), 7.72 (d, J = 0.6 Гц, 1H), 3.89 - 3.72 (m, 1H), 1.13 - 0.96 (m, 4H).

ЖХМС (Аналитический метод А): Rt = 1.03 мин; МС (ЭРИ положит.) m/z = 273.95 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 58А: метил 2-(1-циклопропил-1Н-пиразол-4-ил)-5-нитробензоат



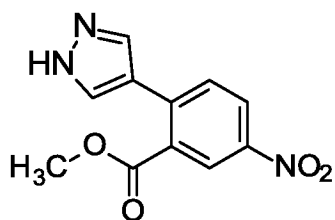
К смеси 2-(1-циклопропил-1Н-пиразол-4-ил)-5-нитробензойной кислоты (Пром. соед. 57А, 0.97 г, 3.55 ммоль) в метаноле (35 мл) добавляли концентрированную водную серную кислоту (0.02 мл, 0.36 ммоль) и полученный

в результате раствор нагревали при 90°C в течение 3 дней. После охлаждения до комнатной температуры, реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении затем распределяли между EtOAc и 1М водным раствором гидроксида натрия. Органический слой отделяли, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили (MgSO₄) и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии Biotage Isolera™ [Biotage SNAP Cartridge KP-Sil 50 г; используя градиент элюентов, 0-30% EtOAc в гептане] с получением указанного в заголовке соединения (0.85 г, 83%) в виде желтого масла, которое затвердевало при стоянии.

¹H ЯМР (250 МГц, Хлороформ-d) δ [м.д.] 8.60 (d, J = 2.5 Гц, 1H), 8.32 (dd, J = 8.6, 2.5 Гц, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.59 (d, J = 8.6 Гц, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.73 - 3.64 (m, 1H), 1.23 - 1.04 (m, 4H).

ЖХМС (Аналитический метод А): Rt = 1.18 мин; МС (ЭРИ положит.) m/z = 287.95 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 326А: метил 5-нитро-2-(1H-пиразол-4-ил)бензоат

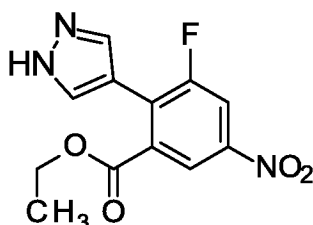


К раствору 4М хлористоводородной кислоты в 1,4-диоксане (6.95 мл, 27.8 ммоль) при комнатной температуре добавляли метил 5-нитро-2-(1-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-1H-пиразол-4-ил)бензоат (1.05 г, 2.78 ммоль), и полученную в результате смесь перемешивали в течение 18 часов. Реакционную смесь затем разбавляли водой (20 мл) и EtOAc (50 мл), и перемешивали в течение 20 минут. По прошествии этого времени добавляли 2М водн. раствор K₂CO₃ (20 мл, 40 ммоль), и органический слой отделяли, промывали соляным раствором (20 мл), сушили (Na₂SO₄) и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии Biotage Isolera™ [Biotage SNAP Cartridge KP-Sil 50 г; элюирование с градиентом элюентов, 0-100% EtOAc в ДХМ]. Содержащие продукт фракции объединяли и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (383 мг, выход 50%) в виде желтого твердого вещества.

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ [м.д.] 13.23 (s, 1H), 8.43 (d, $J = 2.5$ Гц, 1H), 8.33 (dd, $J = 8.7, 2.6$ Гц, 1H), 8.16 – 7.69 (m, 3H), 3.84 (s, 3H).

ЖХМС (Аналитический метод А): $R_t = 1.01$ мин; МС (ЭРИ положит.): $m/z = 248$ (M+H) $^+$.

5 **Промежуточное соединение 327А:** этил 3-фтор-5-нитро-2-(1H-пиразол-4-ил)бензоат

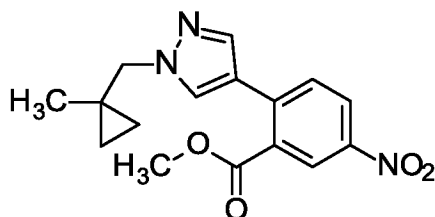


К раствору этил 3-фтор-5-нитро-2-(1-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-1H-пиразол-4-ил)бензоата (520 мг, 1.27 ммоль) в этаноле (10 мл) добавляли 2М водн. HCl (1.0 мл, 2.0 ммоль). Смесь нагревали с обратным холодильником в течение 16 часов, затем охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток распределяли между этилацетатом (30 мл) и концентрированным водн. раствором NaHCO_3 (10 мл). Органический слой отделяли, промывали соляным раствором (10 мл), сушили (Na_2SO_4) и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии Biotage IsoleraTM [Biotage SNAP Cartridge KP-Sil 25 г; элюирование с градиентом элюентов, 0-100% EtOAc в гептане]. Содержащие продукт фракции объединяли и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (0.27 г, выход 75%) в виде желтого твердого вещества.

^1H ЯМР (500 МГц, Хлороформ- d) δ [м.д.] 11.14 (s, 1H), 8.38 (dd, $J = 2.2, 1.1$ Гц, 1H), 8.11 (dd, $J = 9.4, 2.3$ Гц, 1H), 7.88 – 7.81 (m, 2H), 4.33 (q, $J = 7.1$ Гц, 2H), 1.29 (t, $J = 7.2$ Гц, 3H).

ЖХМС (Аналитический метод А): $R_t = 1.05$ мин; МС (ЭРИ положит.): $m/z = 280$ (M+H) $^+$.

Промежуточное соединение 328A: метил 2-{1-[(1-метилциклопропил)метил]-1H-пиразол-4-ил}-5-нитробензоат



К раствору диизопропилазодикарбоксилата (0.572 мл, 2.73 ммоль) в сухом ТГФ (5 мл) добавляли раствор трифенилфосфина (716 мг, 2.73 ммоль) в ТГФ (5 мл) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали в течение 20 минут и при 0°С по каплям добавляли раствор метил 5-нитро-2-(1H-пиразол-4-ил)бензоата (чистота 90%, 375 мг, 1.365 ммоль) и (1-метилциклопропил)метанола (0.20 мл, 2.05 ммоль) в ТГФ (5 мл). Реакционной смеси давали нагреться до КТ и перемешивали в течение 1 часа при этой температуре. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью хроматографии Biotage Isolera™ [Biotage SNAP Cartridge KP-Sil 50 г; используя градиент элюентов, 0-50% EtOAc в гептане] с последующей препаративной ВЭЖХ (Метод В) с получением указанного в заголовке соединения (275 мг, выход 61%) в виде бледно-желтого масла, которое затвердевало при стоянии.

¹H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ [м.д.] 8.57 (d, J = 2.5 Гц, 1H), 8.30 (dd, J = 8.6, 2.5 Гц, 1H), 7.77 – 7.75 (m, 1H), 7.66 (d, J = 0.6 Гц, 1H), 7.61 (d, J = 8.6 Гц, 1H), 4.01 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 0.71 – 0.61 (m, 2H), 0.55 – 0.44 (m, 2H).

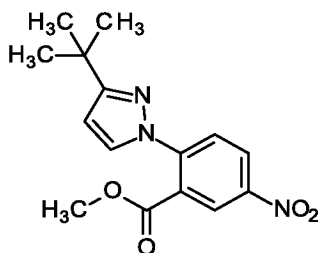
ЖХМС (Аналитический метод А): Rt = 1.21 мин; МС (ЭРИ положит.): m/z = 316 (M+H)⁺.

По аналогии с Промежуточным соединением **328A** получали следующее промежуточное соединение, используя соответствующий пиразол и подходящий спиртовой компонент для сочетания.

Пром. соед.	Структура	Название	Аналитические данные
329A		Этил 3-фтор-2-{1-[(1-метилциклопропил)метил]-1H-пиразол-4-ил}-5-нитробензоат	¹ H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ [м.д.] 8.31 (dd, J = 2.3, 1.0 Гц, 1H), 8.07 (dd, J = 9.6, 2.3 Гц, 1H), 7.77 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 7.65 – 7.60 (m, 1H), 4.32 (q, J = 7.2 Гц, 2H), 4.02 (s, 2H), 1.28 (t, J = 7.1 Гц, 3H), 1.06 (s, 3H), 0.68 – 0.61 (m, 2H), 0.52 – 0.44

Пром. соедин.	Структура	Название	Аналитические данные
			(m, 2H). ЖХМС (Аналитический метод А): Rt = 1.28 мин; МС (ЭРИ положит.): m/z = 348 (M+H) ⁺ .

Промежуточное соединение 59А: метил 2-(3-*трет*-бутил-1Н-пиразол-1-ил)-5-нитробензоат



- 5 В трубку высокого давления добавляли 3-*трет*-бутил-1Н-пиразол (500 мг, 4.026 ммоль), метил 2-фтор-5-нитробензоат (882 мг, 4.429 ммоль), ацетонитрил (20 мл) и K₂CO₃ (1.67 г, 12.08 ммоль) при КТ. Трубку герметизировали и смесь нагревали при 90 °С в течение 29 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении.
- 10 Оставшееся вещество очищали с помощью хроматографии Biotage Isolera™ с получением указанного в заголовке соединения (1.219 г, выход 86%) в виде желтого масла.

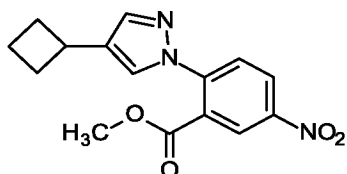
¹H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ [м.д.] 8.52 (d, J = 2.6 Гц, 1H), 8.37 (dd, J = 8.9, 2.6 Гц, 1H), 7.74 (d, J = 2.6 Гц, 1H), 7.62 (d, J = 8.9 Гц, 1H), 6.40 (d, J = 2.6 Гц, 1H), 3.86 (s, 3H), 1.34 (s, 9H).

ЖХМС (Аналитический метод D): Rt = 4.61 мин, МС (ЭРИ положит.) m/z = 304.05 (M+H)⁺.

По аналогии с методикой, описанной для Промежуточного соединения **59А**, получали следующие промежуточные соединения, используя метил 2-фтор-5-нитробензоат и подходящий гетероароматический компонент в качестве исходных веществ.

Пром. соедин.	Структура	Название	Аналитические данные
60A		Метил 2-(4- <i>трет</i> -бутил-1H-пиразол-1-ил)-5-нитробензоат	^1H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ [м.д.] 8.55 (d, $J = 2.6$ Гц, 1H), 8.38 (dd, $J = 8.9, 2.6$ Гц, 1H), 7.70 - 7.64 (m, 2H), 7.57 (d, $J = 0.6$ Гц, 1H), 3.84 (s, 3H), 1.32 (s, 9H). ЖХМС (Аналитический метод D): $R_t = 4.55$ мин, МС (ЭРИ положит.) $m/z = 304.05$ (M+H) $^+$.
61A		Метил 5-нитро-2-[3-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-1-ил]бензоат	^1H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ [м.д.] 8.63 (d, $J = 2.6$ Гц, 1H), 8.42 (dd, $J = 8.8, 2.6$ Гц, 1H), 7.80 (d, $J = 2.5$ Гц, 1H), 7.68 (d, $J = 8.8$ Гц, 1H), 6.54 (d, $J = 2.4$ Гц, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.54 (q, $J = 10.6$ Гц, 2H). ЖХМС (Аналитический метод D): $R_t = 4.20$ мин, МС (ЭРИ положит.) $m/z = 330$ (M+H) $^+$.
62A		Метил 5-нитро-2-[4-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]бензоат	^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ [м.д.] 9.16 (s, 1H), 8.59 – 8.55 (m, 2H), 8.29 (s, 1H), 8.09 – 8.05 (m, 1H), 3.74 (s, 3H). ЖХМС (Аналитический метод A): $R_t = 1.20$ мин, МС (ЭРИ положит.): $m/z = 316.0$ (M+H) $^+$.
63A		Метил 2-(4- <i>трет</i> -бутил-1H-имидазол-1-ил)-5-нитробензоат	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ [м.д.] 1.25 (s, 9H), 3.75 (s, 3H), 7.12 (d, 1H), 8.83 – 8.85 (m, 2H), 8.51 (dd, 1H), 8.62 (d, 1H). ЖХМС (метод 1): $R_t = 0.70$ мин, МС (ЭРИ положит.): $m/z = 304$ (M+H) $^+$.

Промежуточное соединение 64A: метил 2-(4-циклобутил-1H-пиразол-1-ил)-5-нитробензоат



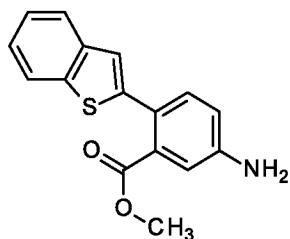
5 К 4-циклобутил-1-{{2-(триметилсилил)этокс}метил}-1H-пиразолу (0.50 г, 1.98 ммоль) при комнатной температуре добавляли 4М хлористоводородную кислоту в 1,4-диоксане (4.95 мл). Смесь перемешивали при комнатной

температуре в течение 18 часов. Летучие вещества затем удаляли при пониженном давлении и добавляли ацетонитрил (10 мл) и карбонат калия (1.37 г, 9.90 ммоль), и смесь перемешивали при нагревании с обратным холодильником в течение 6 часов. После охлаждения до комнатной температуры, твердые вещества удаляли с помощью фильтрования и промывали ацетонитрилом (30 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью хроматографии Biotage Isolera™ [SNAP Cartridge KP-Sil 25 г; элюирование с градиентом элюентов; 0-100% EtOAc в гептане] с получением указанного в заголовке соединения (401 мг, выход 62%) в виде оранжевого масла.

^1H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ [м.д.] 8.52 (d, $J = 2.6$ Гц, 1H), 8.36 (dd, $J = 8.9, 2.6$ Гц, 1H), 7.63 (d, $J = 8.9$ Гц, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.50 – 3.41 (m, 1H), 2.42 – 2.31 (m, 2H), 2.12 – 1.86 (m, 4H).

ЖХМС (Аналитический метод A): $R_t = 1.42$ мин; МС (ЭРИ положит.) $m/z = 302.0$ (M+H) $^+$.

Промежуточное соединение 65A: метил 5-амино-2-(1-бензотиофен-2-ил)бензоат



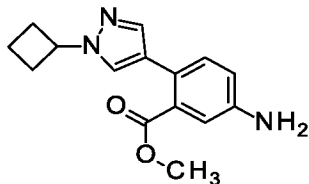
К дегазированному раствору метил 2-(1-бензотиофен-2-ил)-5-нитробензоата (Пром. соед. **36A**, 450 мг, 1.44 ммоль) в метаноле (10 мл) добавляли Pd/C (10%, 76 мг, 0.072 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере водорода в течение 18 часов. Катализатор удаляли с помощью фильтрования через целит и промывали MeOH. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (287 мг, выход 71%).

^1H ЯМР (250 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.] 7.90 (d, $J = 7.1$ Гц, 1H), 7.84 - 7.75 (m, 1H), 7.41 - 7.24 (m, 3H), 7.16 (s, 1H), 6.87 (d, $J = 2.4$ Гц, 1H), 6.76 (dd, $J = 8.4, 2.4$ Гц, 1H), 5.69 (s, 2H), 3.66 (s, 3H).

ЖХМС (Аналитический метод D) $R_t = 4.27$ мин; МС (ЭРИ положит.) $m/z = 284$ (M+H) $^+$.

Альтернативно, **Промежуточное соединение 29А** синтезировали по методике, описанной ниже.

Промежуточное соединение 29А: метил 5-амино-2-(1-циклобутил-1Н-пиразол-4-ил)бензоат



5

Метил 2-(1-циклобутил-1Н-пиразол-4-ил)-5-нитробензоат (1.32 г, 4.4 ммоль) растворяли в метаноле (30 мл) и добавляли 10% палладий на угле (45 мг). Полученную в результате смесь перемешивали в атмосфере водорода в течение ночи при комнатной температуре, фильтровали через целит[®], промывали метанолом (50 мл) и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии Biotage Isolera[™] (на силикагеле; используя градиент элюентов; от 95:5 до 20:80 гептан/EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения (920 мг, выход 77%) в виде желтого масла.

10

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.] 7.73 (d, J = 0.7 Гц, 1H), 7.37 (d, J = 0.6 Гц, 1H), 7.11 (d, J = 8.3 Гц, 1H), 6.80 (d, J = 2.5 Гц, 1H), 6.70 (dd, J = 8.3, 2.5 Гц, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.86 – 4.73 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.48 – 2.31 (m, 4H), 1.83 – 1.71 (m, 2H).

15

ЖХМС (Аналитический метод А): Rt = 1.00 мин; МС (ЭРИ положит.) m/z = 272 (M+H)⁺.

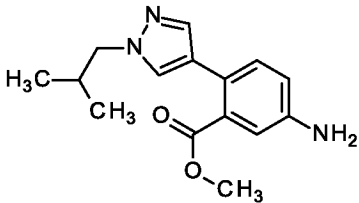
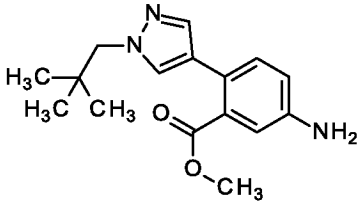
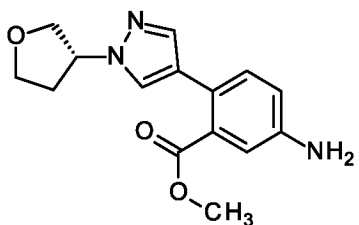
20

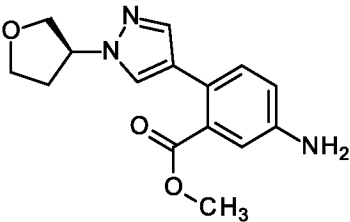
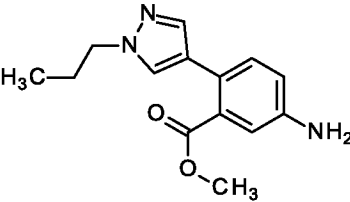
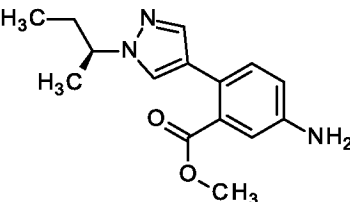
По аналогии с методикой, описанной для Промежуточного соединения **65А**, получали следующие промежуточные соединения, используя Pd/C – гидрирование и исходя из соответствующего нитробензола в качестве исходного вещества.

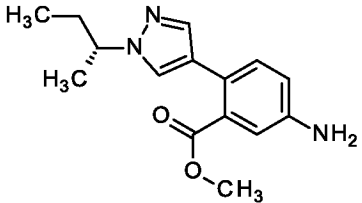
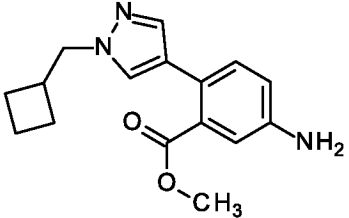
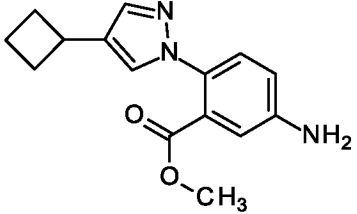
Пром. соедин.	Структура	Название	Аналитические данные
66A		Метил 5-амино-2-[6-(1,1-дифтор-этил)пиридин-3-ил]бензоат	^1H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ [м.д.] 8.58 – 8.47 (m, 1H), 7.68 (dd, J = 8.1, 2.2 Гц, 1H), 7.63 (d, J = 8.1 Гц, 1H), 7.25 (d, J = 2.5 Гц, 1H), 7.12 (d, J = 8.2 Гц, 1H), 6.87 (dd, J = 8.2, 2.6 Гц, 1H), 3.91 (s, 2H), 3.67 (s, 3H), 2.06 (t, J = 18.6 Гц, 3H). ЖХМС (Аналитический метод А): R_t = 1.06 мин; МС (ЭРИ положит.) m/z = 293 ($M+H$) $^+$.
67A		Метил 5-амино-2-[6-(1,1-дифтор-пропил)пиридин-3-ил]бензоат	^1H ЯМР (250 МГц, ДМСО-d6) δ [м.д.] 8.48 (m, 1H), 7.76 (dd, J = 8.1, 2.2 Гц, 1H), 7.64 (d, J = 8.1 Гц, 1H), 7.15 (d, J = 8.3 Гц, 1H), 7.09 (d, J = 2.4 Гц, 1H), 6.83 (dd, J = 8.3, 2.4 Гц, 1H), 5.65 (s, 2H), 3.61 (s, 3H), 2.44 – 2.27 (m, 2H), 0.95 (t, J = 7.5 Гц, 3H). ЖХМС (Аналитический метод А): R_t = 1.11 мин, МС (ЭРИ положит.) m/z = 307.5 ($M+H$) $^+$.
68A		Метил 5-амино-2-(3- <i>трет</i> -бутил-1H-пиразол-1-ил)бензоат	^1H ЯМР (250 МГц, ДМСО-d6) δ [м.д.] 7.76 (d, J = 2.4 Гц, 1H), 7.17 (d, J = 8.5 Гц, 1H), 6.82 (d, J = 2.5 Гц, 1H), 6.73 (dd, J = 8.5, 2.6 Гц, 1H), 6.24 (d, J = 2.4 Гц, 1H), 5.51 (s, 2H), 3.54 (s, 3H), 1.23 (s, 9H). ЖХМС (Аналитический метод D): R_t = 3.85 мин, МС (ЭРИ положит.) m/z = 274.1 ($M+H$) $^+$.
69A		Метил 5-амино-2-(4- <i>трет</i> -бутил-1H-пиразол-1-ил)бензоат	^1H ЯМР (250 МГц, ДМСО-d6) δ [м.д.] 7.65 (d, J = 0.8 Гц, 1H), 7.46 (d, J = 0.7 Гц, 1H), 7.18 (d, J = 8.5 Гц, 1H), 6.84 (d, J = 2.6 Гц, 1H), 6.74 (dd, J = 8.5, 2.6 Гц, 1H), 5.54 (s, 2H), 3.53 (s, 3H), 1.25 (s, 9H). ЖХМС (Аналитический метод D) R_t = 3.87 мин, МС (ЭРИ положит.) m/z = 274.0 ($M+H$) $^+$.

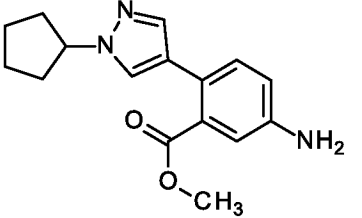
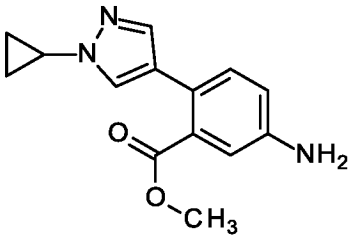
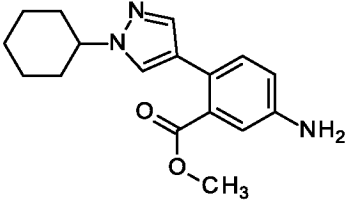
Пром. соедин.	Структура	Название	Аналитические данные
70A		Метил 5-амино-2-[4-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]бензоат	¹ H ЯМР (250 МГц, ДМСО-d ₆) δ [м.д.] 8.61 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.24 (d, J = 8.5 Гц, 1H), 7.01 (d, J = 2.6 Гц, 1H), 6.80 (dd, J = 8.5, 2.6 Гц, 1H), 5.77 (s, 2H), 3.57 (s, 3H). ЖХМС (Аналитический метод А) Rt = 1.08 мин, МС (ЭРИ положит.): m/z = 285.90 (M+H) ⁺ .
71A		Метил 5-амино-2-[3-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-1-ил]бензоат	¹ H ЯМР (250 МГц, Хлороформ-d) δ [м.д.] 7.62 (d, J = 2.3 Гц, 1H), 7.26 (d, J = 8.5 Гц, 1H), 7.16 (d, J = 2.7 Гц, 1H), 6.84 (dd, J = 8.5, 2.7 Гц, 1H), 6.45 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 4.03 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.58 (q, J = 10.8 Гц, 2H). ЖХМС (Аналитический метод А) Rt = 1.05 мин, МС (ЭРИ положит.) m/z = 300 (M+H) ⁺ .
72A		Метил 5-амино-2-(4- <i>tert</i> -бутил-1H-имидазол-1-ил)бензоат	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ [м.д.] 1.22 (s, 9H), 3.56 (s, 3H), 5.66 (s, 2H), 6.76 – 6.79 (m, 2H), 7.00 (d, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.47 (s, 1H). ЖХМС (метод 1): Rt = 0.56 мин, МС (ЭРИ положит.): m/z = 274 (M+H) ⁺ .
73A		Метил 2-(6-метилпиридин-3-ил)-5-нитробензоат	¹ H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ [м.д.] 8.37 (d, J = 2.3 Гц, 1H), 7.45 (dd, J = 7.9, 2.4 Гц, 1H), 7.17 (d, J = 2.5 Гц, 1H), 7.12 (d, J = 7.9 Гц, 1H), 7.08 (d, J = 8.2 Гц, 1H), 6.81 (dd, J = 8.2, 2.6 Гц, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.64 (s, 3H), 2.56 (s, 3H). ЖХМС (Аналитический метод А) Rt = 0.72 мин, МС (ЭРИ положит.) m/z = 243 (M+H) ⁺ .

Пром. соедин.	Структура	Название	Аналитические данные
74A		Метил 5-амино-2-[1-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-пиразол-4-ил]бензоат	^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ [м.д.] 7.75 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.12 (d, J = 8.3 Гц, 1H), 6.83 (d, J = 2.4 Гц, 1H), 6.72 (dd, J = 8.3, 2.4 Гц, 1H), 5.38 (s, 2H), 5.10 (q, J = 9.2 Гц, 2H), 3.68 (s, 3H). ЖХМС (Аналитический метод А): R_t =0.93 мин, МС (ЭРИ положит.): m/z = 300 ($M+H$) $^+$.
75A		Метил 5-амино-2-(1-этил-1Н-пиразол-4-ил)бензоат	^1H ЯМР (500 МГц, Хлороформ- d) δ [м.д.] 7.50 – 7.47 (m, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.16 (d, J = 8.3 Гц, 1H), 7.00 (d, J = 2.6 Гц, 1H), 6.76 (dd, J = 8.3, 2.6 Гц, 1H), 4.17 (q, J = 7.3 Гц, 2H), 3.91 – 3.60 (m, 5H), 1.50 (t, J = 7.3 Гц, 3H). ЖХМС (Аналитический метод А): R_t = 0.82 мин; МС (ЭРИ положит.) m/z = 246 ($M+H$) $^+$.
76A		Метил 5-амино-2-(1-изопропил-1Н-пиразол-4-ил)бензоат	^1H ЯМР (500 МГц, Хлороформ- d) δ [м.д.] 7.51 – 7.45 (m, 2H), 7.18 (d, J = 8.3 Гц, 1H), 7.01 (d, J = 2.6 Гц, 1H), 6.78 (dd, J = 8.3, 2.6 Гц, 1H), 4.50 (hept, J = 6.7 Гц, 1H), 3.85 – 3.63 (m, 5H), 1.53 (d, J = 6.7 Гц, 6H). ЖХМС (Аналитический метод А): R_t = 0.89 мин; МС (ЭРИ положит.) m/z = 260.05 ($M+H$) $^+$.
77A		Метил 5-амино-2-(1- <i>tert</i> -бутил-1Н-пиразол-4-ил)бензоат	^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ [м.д.] 7.73 (d, J = 0.7 Гц, 1H), 7.36 (d, J = 0.6 Гц, 1H), 7.14 (d, J = 8.3 Гц, 1H), 6.78 (d, J = 2.5 Гц, 1H), 6.70 (dd, J = 8.3, 2.5 Гц, 1H), 5.31 (s, 2H), 3.69 (s, 3H), 1.52 (s, 9H). ЖХМС (Аналитический метод А): R_t = 1.07 мин; МС (ЭРИ положит.) m/z = 274.05 ($M+H$) $^+$.

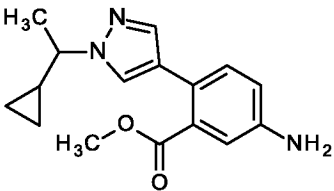
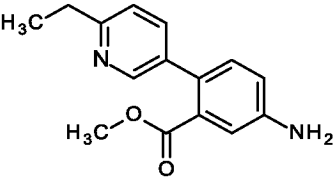
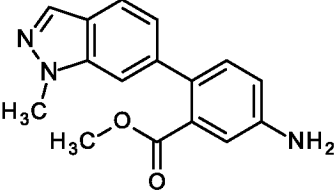
Пром. соедин.	Структура	Название	Аналитические данные
78А		Метил 5-амино-2-(1-изобутил-1Н-пиразол-4-ил)бензоат	^1H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ [м.д.] 7.50 – 7.46 (m, 1H), 7.42 – 7.37 (m, 1H), 7.17 (d, J = 8.3 Гц, 1H), 7.00 (d, J = 2.6 Гц, 1H), 6.77 (dd, J = 8.3, 2.6 Гц, 1H), 3.90 (d, J = 7.3 Гц, 2H), 3.83 – 3.67 (m, 5H), 2.30 – 2.14 (m, 1H), 0.92 (d, J = 6.7 Гц, 6H). ЖХМС (Аналитический метод А): Rt = 1.02 мин; МС (ЭРИ положит.) m/z = 274.35 (M+H) $^+$.
79А		Метил 5-амино-2-[1-(2,2-диметилпропил)-1Н-пиразол-4-ил]бензоат	^1H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ [м.д.] 7.47 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.18 (d, J = 8.3 Гц, 1H), 7.01 (d, J = 2.6 Гц, 1H), 6.78 (dd, J = 8.3, 2.6 Гц, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.81 – 3.68 (m, 5H), 0.98 (s, 9H). ЖХМС (Аналитический метод А): Rt = 1.16 мин; МС (ЭРИ) m/z = 288.05 (M+H) $^+$.
80А		Метил 5-амино-2-{1-[(3R)-тетрагидрофуран-3-ил]-1Н-пиразол-4-ил}бензоат	^1H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ [м.д.] 7.57 – 7.52 (m, 1H), 7.52 – 7.48 (m, 1H), 7.17 (d, J = 8.3 Гц, 1H), 7.03 (d, J = 2.6 Гц, 1H), 6.79 (dd, J = 8.3, 2.6 Гц, 1H), 5.02 – 4.93 (m, 1H), 4.19 – 4.04 (m, 3H), 3.95 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.76 (m, 2H), 2.53 – 2.41 (m, 1H), 2.40 – 2.33 (m, 1H). ЖХМС (Аналитический метод А) Rt = 0.93 мин, МС (ЭРИ положит.) m/z = 288.0 (M+H) $^+$.

Пром. соедин.	Структура	Название	Аналитические данные
81A		Метил 5-амино-2-{1-[(3S)-тетрагидрофуран-3-ил]-1H-пиразол-4-ил}бензоат	^1H ЯМР (250 МГц, ДМСО- d_6) δ [м.д.] 7.70 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.12 (d, $J = 8.3$ Гц, 1H), 6.80 (d, $J = 2.4$ Гц, 1H), 6.70 (dd, $J = 8.3, 2.5$ Гц, 1H), 5.32 (s, 2H), 5.06 – 4.92 (m, 1H), 4.04 – 3.76 (m, 4H), 3.69 (s, 3H), 2.42 – 2.17 (m, 2H). ЖХМС (Аналитический метод А) $R_t = 0.95$ мин, МС (ЭРИ положит.): $m/z = 288.0$ (M+H) $^+$.
82A		Метил 5-амино-2-(1-пропил-1H-пиразол-4-ил)бензоат	^1H ЯМР (250 МГц, ДМСО- d_6) δ [м.д.] 7.63 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.10 (d, $J = 8.3$ Гц, 1H), 6.78 (d, $J = 2.4$ Гц, 1H), 6.70 (dd, $J = 8.3, 2.5$ Гц, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.03 (t, $J = 6.9$ Гц, 2H), 3.68 (s, 3H), 1.90 – 1.65 (m, 2H), 0.83 (t, $J = 7.4$ Гц, 3H). ЖХМС (Аналитический метод А) $R_t = 0.96$ мин, МС (ЭРИ положит.): $m/z = 260.0$ (M+H) $^+$.
83A		Метил 5-амино-2-{1-[(2S)-бутан-2-ил]-1H-пиразол-4-ил}бензоат	^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ [м.д.] 7.65 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.12 (d, $J = 8.3$ Гц, 1H), 6.79 (d, $J = 2.5$ Гц, 1H), 6.71 (dd, $J = 8.3, 2.5$ Гц, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.23 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 1.85 – 1.66 (m, 2H), 1.41 (d, $J = 6.7$ Гц, 3H), 0.73 (t, $J = 7.4$ Гц, 3H). ЖХМС (Аналитический метод А) $R_t = 1.05$ мин, МС (ЭРИ положит.): $m/z = 274.05$ (M+H) $^+$.

Пром. соедин.	Структура	Название	Аналитические данные
84А		Метил 5-амино-2-{1-[(2R)-бутан-2-ил]-1H-пиразол-4-ил}бензоат	^1H ЯМР (250 МГц, Метанол- d_4) δ [м.д.] 7.66 – 7.58 (m, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.17 (d, J = 8.3 Гц, 1H), 7.01 (d, J = 2.5 Гц, 1H), 6.86 (dd, J = 8.3, 2.5 Гц, 1H), 4.34 – 4.17 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 1.99 – 1.75 (m, 2H), 1.51 (d, J = 6.8 Гц, 3H), 0.83 (t, J = 7.4 Гц, 3H). ЖХМС (Аналитический метод А) R_t = 0.96 мин, МС (ЭРИ положит.): m/z = 274.05 ($M+H$) $^+$.
85А		Метил 5-амино-2-[1-(циклобутил-метил)-1H-пиразол-4-ил]бензоат	^1H ЯМР (250 МГц, ДМСО- d_6) δ [м.д.] 7.60 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.10 (d, J = 8.3 Гц, 1H), 6.78 (d, J = 2.4 Гц, 1H), 6.69 (dd, J = 8.3, 2.5 Гц, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.09 (d, J = 7.2 Гц, 2H), 3.68 (s, 3H), 2.83 – 2.63 (m, 1H), 2.07 – 1.62 (m, 6H). ЖХМС (Аналитический метод А) R_t = 1.07 мин, МС (ЭРИ положит.): m/z = 286.1 ($M+H$) $^+$.
86А		Метил 5-амино-2-(4-циклобутил-1H-пиразол-1-ил)бензоат	^1H ЯМР (500 МГц, Хлороформ- d) δ [м.д.] 7.49 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.17 (d, J = 8.5 Гц, 1H), 7.01 (d, J = 2.7 Гц, 1H), 6.74 (dd, J = 8.5, 2.7 Гц, 1H), 3.89 (s, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.49 – 3.37 (m, 1H), 2.41 – 2.25 (m, 2H), 2.14 – 1.80 (m, 4H). ЖХМС (Аналитический метод А): R_t = 1.12 мин; МС (ЭРИ положит.): m/z = 272.0 ($M+H$) $^+$.

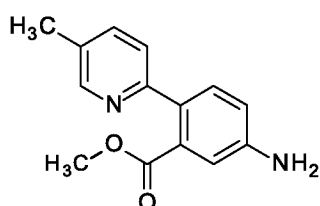
Пром. соедин.	Структура	Название	Аналитические данные
87A		Метил 5-амино-2-(1-циклопентил-1H-пиразол-4-ил)бензоат	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ [м.д.] 7.67 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.12 (d, J = 8.3 Гц, 1H), 6.78 (d, J = 2.5 Гц, 1H), 6.69 (dd, J = 8.3, 2.5 Гц, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.66 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.10 – 2.01 (m, 2H), 1.96 – 1.86 (m, 2H), 1.83 – 1.73 (m, 2H), 1.69 – 1.58 (m, 2H). ЖХМС (Аналитический метод А) Rt = 1.03 мин, МС (ЭРИ положит.): m/z = 286.0 (M+H) ⁺ .
88A		Метил 5-амино-2-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)бензоат	¹ H ЯМР (250 МГц, ДМСО-d ₆) δ [м.д.] 7.71 (s, 1H), 7.32 (d, J = 0.7 Гц, 1H), 7.11 (d, J = 8.3 Гц, 1H), 6.81 (d, J = 2.4 Гц, 1H), 6.70 (dd, J = 8.3, 2.5 Гц, 1H), 5.32 (s, 2H), 3.77 – 3.62 (m, 4H), 1.11 – 0.87 (m, 4H). ЖХМС (Аналитический метод А) Rt = 1.00 мин, МС (ЭРИ положит.): m/z = 257.95 (M+H) ⁺ .
89A		Метил 5-амино-2-(1-циклогексил-1H-пиразол-4-ил)бензоат	¹ H ЯМР (250 МГц, ДМСО-d ₆) δ [м.д.] 7.67 (d, J = 0.6 Гц, 1H), 7.35 (d, J = 0.7 Гц, 1H), 7.13 (d, J = 8.3 Гц, 1H), 6.79 (d, J = 2.4 Гц, 1H), 6.71 (dd, J = 8.3, 2.5 Гц, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.18 – 4.03 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.09 – 1.92 (m, 2H), 1.88 – 1.76 (m, 2H), 1.75 – 1.60 (m, 3H), 1.51 – 1.31 (m, 2H), 1.31 – 1.16 (m, 1H). ЖХМС (Аналитический метод А) Rt = 1.20 мин, МС (ЭРИ положит.): m/z = 300.05 (M+H) ⁺ .

Пром. соедин.	Структура	Название	Аналитические данные
300A		Метил 5-амино-2-(2-циклобутил-1,3-тиазол-5-ил)бензоат	^1H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ [м.д.] 7.45 (s, 1H), 7.20 (d, $J = 8.3$ Гц, 1H), 7.07 (d, $J = 2.6$ Гц, 1H), 6.78 (dd, $J = 8.3, 2.6$ Гц, 1H), 3.98 – 3.78 (m, 3H), 3.74 (s, 3H), 2.52 – 2.43 (m, 2H), 2.43 – 2.34 (m, 2H), 2.13 – 2.01 (m, 1H), 2.01 – 1.92 (m, 1H). ЖХМС (Аналитический метод А): $R_t = 1.14$ мин; МС (ЭРИ положит.): $m/z = 289$ (M+H) $^+$.
330A		Метил 5-амино-2-[1-(2-метоксиэтил)-1H-пиразол-4-ил]бензоат	^1H ЯМР (250 МГц, Хлороформ-d) δ [м.д.] 7.52 (m, 2H), 7.18 (d, $J = 8.3$ Гц, 1H), 7.01 (d, $J = 2.5$ Гц, 1H), 6.77 (dd, $J = 8.3, 2.6$ Гц, 1H), 4.29 (t, $J = 5.3$ Гц, 2H), 3.86 – 3.73 (m, 7H), 3.34 (s, 3H). ЖХМС (Аналитический метод А): $R_t = 0.78$ мин, МС (ЭРИ положит.): $m/z = 276$ (M+H) $^+$.
331A		Метил 5-амино-2-{1-[(1-метилциклопропил)метил]-1H-пиразол-4-ил}бензоат	^1H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ [м.д.] 7.50 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.18 (d, $J = 8.2$ Гц, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.78 (d, $J = 8.2$ Гц, 1H), 3.96 (s, 2H), 3.77 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.68 – 0.56 (m, 2H), 0.51 – 0.39 (m, 2H). ЖХМС (Аналитический метод А): $R_t = 1.02$ мин; МС (ЭРИ положит.): $m/z = 286$ (M+H) $^+$.

Пром. соедин.	Структура	Название	Аналитические данные
332А		Метил 5-амино-2-[1-(1-циклопропилэтил)-1H-пиразол-4-ил]бензоат в виде 1:1 смеси энантиомеров	¹ H ЯМР (250 МГц, Хлороформ-d) δ [м.д.] 7.58 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.22 (d, J = 8.3 Гц, 1H), 7.03 (d, J = 2.5 Гц, 1H), 6.81 (dd, J = 8.3, 2.6 Гц, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.71 – 3.57 (m, 1H), 1.63 (d, J = 6.8 Гц, 3H), 1.36 – 1.20 (m, 1H), 0.76 – 0.53 (m, 2H), 0.48 – 0.30 (m, 2H). ЖХМС (Аналитический метод А) Rt = 0.99 мин, МС (ЭРИ положит.): m/z = 286.05 (M+H) ⁺ .
335А		Метил 5-амино-2-(6-этилпиридин-3-ил)бензоат	¹ H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ [м.д.] 8.38 – 8.32 (m, 1H), 7.43 (dd, J = 8.0, 2.4 Гц, 1H), 7.12 (d, J = 2.5 Гц, 1H), 7.08 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 7.05 (d, J = 8.2 Гц, 1H), 6.78 (dd, J = 8.2, 2.6 Гц, 1H), 3.79 (s, 2H), 3.59 (s, 3H), 2.79 (q, J = 7.6 Гц, 2H), 1.27 (t, J = 7.6 Гц, 3H). ЖХМС (Аналитический метод А): Rt = 0.78 мин; МС (ЭРИ положит.): m/z = 257 (M+H) ⁺ .
337А		Метил 5-амино-2-(1-метил-1H-индазол-6-ил)бензоат	¹ H ЯМР (250 МГц, ДМСО-d6) δ [м.д.] 8.03 – 7.99 (m, 1H), 7.68 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 7.46 – 7.36 (m, 1H), 7.20 (d, J = 8.3 Гц, 1H), 6.95 (d, J = 2.4 Гц, 1H), 6.92 (dd, J = 8.4, 1.2 Гц, 1H), 6.80 (dd, J = 8.3, 2.4 Гц, 1H), 5.49 (s, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.53 (s, 3H). ЖХМС (Аналитический метод А) Rt = 1.00 мин, МС (ЭРИ положит.): m/z = 282.0 (M+H) ⁺ .

Пром. соедин.	Структура	Название	Аналитические данные
339А		Метил 5-амино-2-(2-циклопентил-1,3-тиазол-5-ил)бензоат	^1H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ [м.д.] 7.43 (s, 1H), 7.20 (d, J = 8.3 Гц, 1H), 7.07 (d, J = 2.5 Гц, 1H), 6.78 (dd, J = 8.3, 2.6 Гц, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.47 – 3.39 (m, 1H), 2.25 – 2.15 (m, 2H), 1.92 – 1.76 (m, 4H), 1.76 – 1.65 (m, 2H). ЖХМС (Аналитический метод А): R_t =1.21 мин, МС (ЭРИ положит.): m/z =303 (M+H) $^+$.
340А		Метил 2-(5-метилпиразин-2-ил)-5-нитробензоат	^1H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ 8.56 (d, J = 1.3 Гц, 1H), 8.43 – 8.40 (m, 1H), 7.38 (d, J = 8.3 Гц, 1H), 7.12 (d, J = 2.5 Гц, 1H), 6.85 (dd, J = 8.3, 2.5 Гц, 1H), 3.94 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 2.58 (s, 3H). ЖХМС (Аналитический метод А) R_t = 0.84 мин, МС (ЭРИ положит.): m/z = 244.0 (M+H) $^+$.
341А		Метил 5-амино-2-(1-циклобутил-1H-имидазол-4-ил)бензоат	^1H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ [м.д.] 7.50 – 7.46 (m, 2H), 7.09 (d, J = 1.3 Гц, 1H), 6.90 (d, J = 2.5 Гц, 1H), 6.77 (dd, J = 8.3, 2.5 Гц, 1H), 4.62 – 4.50 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.75 (s, 2H), 2.54 – 2.45 (m, 2H), 2.43 – 2.32 (m, 2H), 1.95 – 1.79 (m, 2H). ЖХМС (Аналитический метод А): R_t = 0.98 мин; МС (ЭРИ положит.): m/z = 272 (M+H) $^+$.

Промежуточное соединение 90А: метил 5-амино-2-(5-метилпиразин-2-ил)бензоат

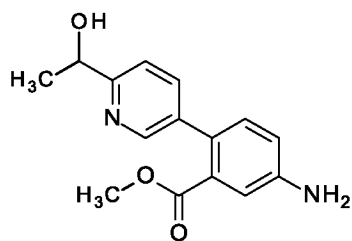


Метил 2-(5-метилпиридин-2-ил)-5-нитробензоат (Пром. соед. **56A**, 180 мг, 0.66 ммоль) растворяли в MeOH (3.5 мл). Добавляли железный порошок (185 мг, 3.31 ммоль) с последующим добавлением концентрированного водного раствора соляной кислоты (0.2 мл, 0.20 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 80 °C в течение 3 ч. По прошествии этого времени добавляли еще столько же эквивалентов железного порошка (185 мг, 3.31 ммоль) и нагревание продолжали в течение 16 часов. По прошествии этого времени реакционной смеси давали охладиться до комнатной температуры, фильтровали через набивку целита® и концентрировали в вакууме. Оставшееся вещество очищали с помощью хроматографии Biotage Isolera™ (25 г силикагелевый картридж; элюирование с помощью ДХМ/MeOH/AcOH/H₂O [90:18:3:2 мл об./об.] / ДХМ, используя градиент элюентов) с получением указанного в заголовке соединения (25 мг, выход 8%) в виде бледно-желтого масла.

¹H ЯМР (250 МГц, Хлороформ-d) δ [м.д.] 8.36 -8.33 (m, 1H), 7.48 – 7.38 (m, 1H), 7.34 - 7.27 (m, 1H), 7.27 - 7.24 (m, 1H), 6.97 - 6.95 (m, 1H), 6.75 - 6.69 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 2.27 (s, 3H).

ЖХМС (Аналитический метод А) Rt = 0.84 мин, МС (ЭРИ положит.) m/z = 242.95 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 91A: метил 5-амино-2-[6-(1-гидроксиэтил)пиридин-3-ил]бензоат



Метил 2-(6-ацетилпиридин-3-ил)-5-нитробензоат (Пром. соед. **41A**, 706 мг, 2.35 ммоль) растворяли в метаноле (5 мл) и этилацетате (50 мл) и добавляли 10% палладий на угле (125 мг), и полученный в результате раствор перемешивали в атмосфере водорода в течение ночи. На следующий день смесь фильтровали через набивку целита, промывали EtOAc (50 мл) и концентрировали при пониженном давлении. Смесь растворяли в метаноле (5 мл) и этилацетате (50 мл) и добавляли 10% палладий на угле (125 мг) и полученный в результате раствор перемешивали в атмосфере водорода в течение ночи в течение еще 2 дней. Смесь затем фильтровали через целит (промывание с помощью EtOAc) и

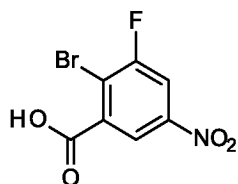
концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии Biotage Isolera™ (используя градиент элюентов; 10-100% EtOAc в гептане) с получением целевого продукта (268 мг, выход 42%) в виде бледно-желтого твердого вещества. Продукт выделяли в виде смеси энантиомеров.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 9.10 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.40 (dd, J = 8.1, 2.3 Гц, 1H), 8.29 (d, J = 8.1 Гц, 1H), 7.92 (d, J = 8.3 Гц, 1H), 7.85 (d, J = 2.4 Гц, 1H), 7.62 (dd, J = 8.3, 2.5 Гц, 1H), 6.36 (s, 2H), 6.16 (d, J = 4.7 Гц, 1H), 5.63 – 5.52 (m, 1H), 4.43 (s, 3H), 2.21 (d, J = 6.5 Гц, 3H).

ЖХМС (Аналитический метод А): Rt=0.77 мин, МС (ЭРИ положит.):

m/z=273 (M+H)⁺.

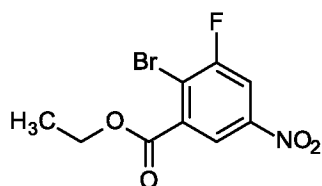
Промежуточное соединение 92А: 2-бром-3-фтор-5-нитробензойная кислота



К охлажденному раствору 2-бром-3-фторбензойной кислоты (5.00 г, 22.83 ммоль) в серной кислоте (45.5 мл) при 0 °С порциями добавляли нитрат калия (2.31 г, 22.83 ммоль) в течение 5 минут. Полученный в результате раствор принимал желтое окрашивание, и его перемешивали при температуре окружающей среды в течение 3 часов. Реакционную смесь выливали на лед и получающийся в результате не совсем белый осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили в вакууме в течение ночи с получением указанного в заголовке соединения (1.50 г, выход 24%) в виде не совсем белого твердого вещества.

¹H ЯМР (250 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.] 8.43 (dd, J = 8.2 & 2.1 Гц, 1H), 8.38 - 8.36 (m, 1H).

Промежуточное соединение 93А: этил 2-бром-3-фтор-5-нитробензоат



Раствор 2-бром-3-фтор-5-нитробензойной кислоты (Пром. соедин. **92А**, 1.5 г, 5.68 ммоль) и серной кислоты (0.3 мл) в EtOH (12.4 мл) нагревали при 100 °С в

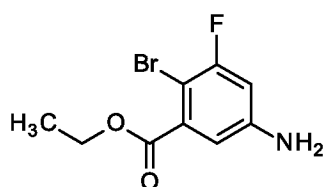
течение 16 ч. По прошествии этого времени реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и затем разбавляли с помощью EtOAc и 2М водного раствора гидроксида натрия. Органическую фазу отделяли и водный слой обратно экстрагировали дополнительным количеством EtOAc. Органические

5 слои объединяли, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (1.45 г, выход 80%) в виде оранжевого твердого вещества.

¹H ЯМР (250 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.] 8.49 (dd, J = 8.3, 2.6 Гц, 1H), 8.40 (dd, J = 2.6, 1.4 Гц, 1H), 4.41 (q, J = 7.1 Гц, 2H), 1.36 (t, J = 7.1 Гц, 3H).

10

Промежуточное соединение 94А: этил 5-амино-2-бром-3-фторбензоат



Смесь этил 2-бром-3-фтор-5-нитробензоата (Пром. соед. **93А**, 0.80 г, 2.74 ммоль) и 10% палладия на угле (146 мг) в смеси EtOAc/EtOH (27 мл; 8:2 об.:об.)

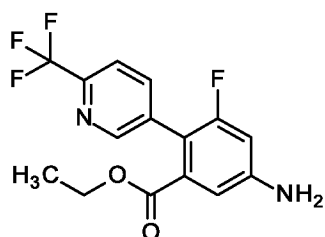
15 перемешивали в атмосфере водорода в течение 16 часов. Реакционную смесь фильтровали через целит[®] и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии Biotage Isolera[™] (элюирование с градиентом элюентов; от 100% гептана до смеси 6:4 гептан/EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения (330 мг, выход 43%) в виде оранжевого

20 масла.

¹H ЯМР (250 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.] 6.79 (dd, J = 2.6, 1.0 Гц, 1H), 6.62 (dd, J = 11.4, 2.6 Гц, 1H), 5.87 (s, 2H), 4.30 (q, J = 7.1 Гц, 2H), 1.31 (t, J = 7.1 Гц, 3H).

ЖХМС (Аналитический метод А) Rt = 1.11 мин, МС (ЭРИ положит.) m/z = 263.75 (M+H)⁺.

25 **Промежуточное соединение 95А:** этил 5-амино-3-фтор-2-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]бензоат

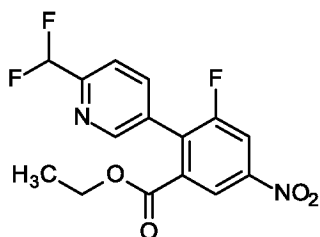


В трубку высокого давления добавляли [6-(трифторметил)пиридин-3-ил]бороновую кислоту (361 мг, 1.89 ммоль), этил 5-амино-2-бром-3-фторбензоат (Пром. соед. **94A**, 330 мг, 1.26 ммоль), ацетат палладия(II) (14 мг, 0.06 ммоль), 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диметоксибифенил (52 мг, 0.13 ммоль) и фосфат калия (802 мг, 3.78 ммоль) в тетрагидрофуране (6.3 мл). Трубку дегазировали азотом, герметизировали и реакционную смесь нагревали при 60 °С в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и затем распределяли между EtOAc и насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. Водный слой удаляли и органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Оставшееся вещество очищали с помощью хроматографии Biotage Isolera™ (элюирование с градиентом элюентов; от 100% гептана до смеси 1:1 гептан/EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения (475 мг, выход 77%) в виде бледно-желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (250 МГц, DMSO-d₆) δ [м.д.] 8.57 (s, 1H), 7.92 - 7.91 (m, 2H), 7.02 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 6.66 (dd, J = 12.4, 2.3 Гц, 1H), 6.02 (s, 2H), 4.01 (q, J = 7.1 Гц, 2H), 0.92 (t, J = 7.1 Гц, 3H).

ЖХМС (Аналитический метод А) Rt = 1.19 мин, МС (ЭРИ положит.) m/z = 328.95 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 96A: этил 2-[6-(дифторметил)пиридин-3-ил]-3-фтор-5-нитробензоат



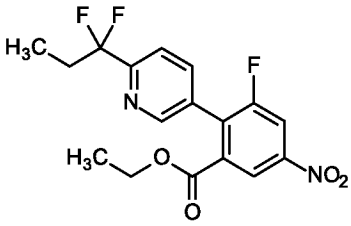
Смесь этил 2-бром-3-фтор-5-нитробензоата (Пром. соед. **93A**, 0.58 г, 2.00 ммоль), 2-(дифторметил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина (Пром. соед. **5A**, 0.765 г, 3.00 ммоль), карбоната калия (0.829 г, 6.00 ммоль) и дихлорбис(трифенилфосфин)-палладия(II) (28 мг, 0.040 ммоль) в смеси диметоксиэтан/вода (10 мл; 2:1 об./об.) дегазировали путем барботирования азота через смесь в течение 5 минут. Смесь затем нагревали при 100 °С в течение 16 ч и по прошествии этого времени реакционной смеси давали

охладиться до комнатной температуры и фильтровали через набивку целита, промывая с помощью EtOAc. Органический слой отделяли, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали в вакууме. Оставшееся вещество очищали с помощью хроматографии Biotage Isolera™ (элюирование с градиентом 0-20% EtOAc в гептане) с получением указанного в заголовке соединения (0.18 г, выход 26%) в виде бесцветного кристаллического твердого вещества.

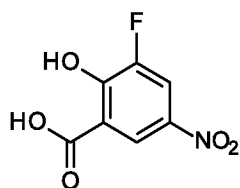
¹H ЯМР (250 МГц, Хлороформ-d) δ [м.д.] 8.71 (dd, J = 2.3, 1.3 Гц, 1H), 8.58 (m, 1H), 8.24 (dd, J = 8.4, 2.3 Гц, 1H), 7.88 – 7.75 (m, 2H), 6.74 (t, J = 55.3 Гц, 1H), 4.21 (q, J = 7.1 Гц, 2H), 1.13 (t, J = 7.1 Гц, 3H).

ЖХМС (Аналитический метод А) Rt = 1.26 мин, МС (ЭРИ положит.): m/z = 340.95 (M+H)⁺.

По аналогии с Промежуточным соединением **96A** получали следующее промежуточное соединение, используя соответствующий арилгалогенид и подходящие бороновые кислоты или, соответственно, соответствующие пинаколовые эфиры бороновых кислот в качестве исходных веществ.

Пром. соед.	Структура	Название	Аналитические данные
97A		Этил 2-[6-(1,1-дифторпропил)пиридин-3-ил]-3-фтор-5-нитробензоат	¹ H ЯМР (250 МГц, Хлороформ-d) δ [м.д.] 8.69 (dd, J = 2.3, 1.3 Гц, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.23 (dd, J = 8.4, 2.3 Гц, 1H), 7.80 – 7.76 (m, 2H), 4.20 (q, J = 7.1 Гц, 2H), 2.57 – 2.26 (m, 2H), 1.13 – 1.03 (m, 6H). ЖХМС (Аналитический метод А) Rt = 1.32 мин, МС (ЭРИ положит.): m/z = 368.95 (M+H) ⁺ .

Промежуточное соединение 98A: 3-фтор-2-гидрокси-5-нитробензойная кислота

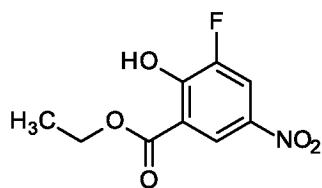


3-Фтор-2-гидроксibenзойную кислоту (24 г, 153 ммоль) растворяли в концентрированной серной кислоте (240 мл) и охлаждали до 0 °С. Затем по каплям добавляли концентрированную азотную кислоту (11.5 мл, 181 ммоль, 69% раствор) в течение 30 минут и внутреннюю температуру поддерживали ниже 10 °С. После перемешивания при 0 °С в течение еще 60 минут смесь выливали на ледяную воду и наблюдали осаждение целевого продукта в виде не совсем белого твердого вещества. Его отфильтровывали, промывали водой (500 мл) и сушили в вакуумной печи с получением целевого продукта (26.0 г, выход 84%) в виде желтовато-коричневого твердого вещества.

^1H ЯМР (250 МГц, ДМСО- d_6) δ [м.д.] 8.39 (dd, $J = 2.8, 1.3$ Гц, 1H), 8.23 (dd, $J = 10.8, 2.9$ Гц, 1H).

ЖХМС (Аналитический метод А): $R_t = 0.93$ мин, МС (ЭРИ отрицат.): $m/z = 200$ (М-Н) $^+$.

Промежуточное соединение 99А: этил 3-фтор-2-гидрокси-5-нитробензоат

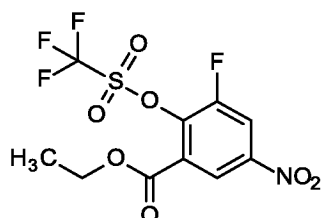


3-Фтор-2-гидрокси-5-нитробензойную кислоту (Пром. соедин. **98А**, 26.0 г, 129 ммоль) растворяли в этаноле (520 мл) и добавляли концентрированную серную кислоту (7.0 мл, 129 ммоль) и полученный в результате раствор нагревали с обратным холодильником в течение 4 дней. Смеси затем давали охладиться до комнатной температуры и наблюдали осаждение продукта в виде белого твердого вещества. Его отфильтровывали и промывали гептаном (150 мл) с получением целевого продукта (9.0 г, выход 30%) в виде белых игл. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и полученный остаток растворяли в ТВМЕ (300 мл) и промывали водой (100 мл) и соляным раствором (2 x 100 мл), сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученные твердые вещества очищали с помощью хроматографии Biotage IsoleraTM (используя градиент элюентов; от 95:5 до 7:3 гептан/ТВМЕ) с получением дополнительного количества продукта (12.0 г, выход 41%) в виде не совсем белого твердого вещества. Фракции объединяли с получением целевого продукта (21.0 г, выход 71%) в виде не совсем белого твердого вещества.

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ [м.д.] 8.42 – 8.32 (m, 2H), 4.40 (q, $J = 7.1$ Гц, 2H), 1.36 (t, $J = 7.1$ Гц, 3H).

ЖХМС (Аналитический метод А): $R_t = 1.25$ мин, МС (ЭРИ отрицат.): $m/z = 228$ (М-Н).

5 **Промежуточное соединение 100А:** этил 3-фтор-5-нитро-2-
 {[(трифторметил)сульфонил]окси}бензоат

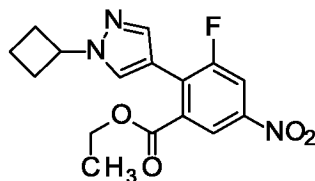


Этил 3-фтор-2-гидрокси-5-нитробензоат (Пром. соедин. **99А**, 15.0 г, 65.4 ммоль) перемешивали в дихлорметане (300 мл) и охлаждали до 0 °С, и
 10 добавляли триэтиламин (11.0 мл, 78.5 ммоль) с получением ярко-желтого раствора. Затем по каплям добавляли трифторметансульфоновый ангидрид (12.2 мл, 72.0 ммоль) и внутреннюю температуру поддерживали ниже 10 °С, и после завершения добавления наблюдали образование бесцветного раствора. Добавляли дополнительное количество триэтиламина (2.7 мл, 19.6 ммоль) с
 15 последующим добавлением трифторметансульфонового ангидрида (2.2 мл, 13.0 ммоль) при 0 °С, и полученную в результате смесь перемешивали в течение 10 минут с обеспечением полного превращения в целевой продукт. Смеси давали нагреться до комнатной температуры, затем промывали 1М водн. HCl (2 x 150 мл) и соляным раствором (100 мл), сушили (Na_2SO_4), фильтровали и
 20 концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии Biotage Isolera™ (используя градиент элюентов; от 98:2 до 8:2 гептан/ТВМЕ) с получением целевого продукта (21.6 г, выход 91%) в виде бледно-желтого масла.

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ [м.д.] 8.88 (dd, $J = 9.6, 2.8$ Гц, 1H), 8.56 (dd, $J = 2.7, 1.9$ Гц, 1H), 4.44 (q, $J = 7.1$ Гц, 2H), 1.36 (t, $J = 7.1$ Гц, 3H).
 25

ЖХМС (Аналитический метод А): $R_t = 1.33$ мин, продукт не ионизируется.

Промежуточное соединение 101A: этил 2-(1-циклобутил-1H-пиразол-4-ил)-3-фтор-5-нитробензоат



Смесь 1-циклобутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-
 5 пиразола (7.56 г, 30.45 ммоль), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (388 мг, 0.55 ммоль), K₂CO₃ (7.65 г,
 55.37 ммоль) и этил 3-фтор-5-нитро-2-
 {[(трифторметил)сульфонил]окси}бензоата (Пром. соед. **100A**, 10.00 г, 27.68
 ммоль) разделяли поровну между 8 трубками высокого давления и растворяли в
 смеси DME/вода (10:1, 8 x 17.3 мл), и полученные в результате растворы
 10 дегазировали азотом в течение 5 минут. Реакционные сосуды герметизировали и
 нагревали до 100 °C в течение 1 часа. Реакционные смеси затем охлаждали до
 комнатной температуры, объединяли и разбавляли этилацетатом и промывали
 1M водным раствором гидроксида натрия, затем насыщенным водным раствором
 хлорида натрия, сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали при
 15 пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии Biotage
 Isolera™ (элюирование с градиентом элюентов; от 100% гептана до смеси 85:15
 гептан/EtOAc) с получением целевого продукта (8.65 г, выход 94%) в виде
 бледно-желтого масла.

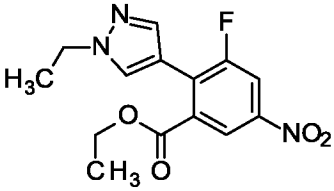
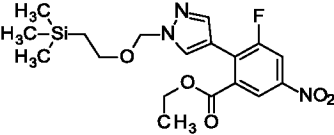
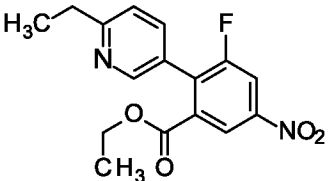
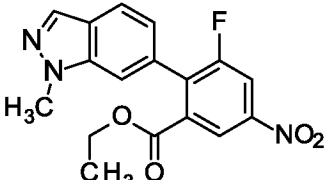
¹H ЯМР (250 МГц, Хлороформ-d) δ [м.д.] 8.34 (dd, J = 2.3, 1.2 Гц, 1H), 8.10
 20 (dd, J = 9.6, 2.4 Гц, 1H), 7.77 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 7.68 (s, 1H), 4.84 (m, 1H), 4.35 (q,
 J = 7.1 Гц, 2H), 2.71 – 2.47 (m, 4H), 2.04 – 1.84 (m, 2H), 1.30 (t, J = 7.1 Гц, 3H).

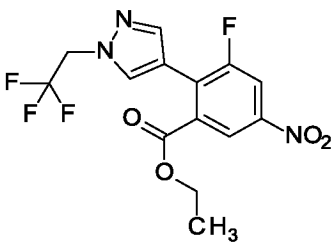
ЖХМС (Аналитический метод A): Rt = 1.30 мин; МС (ЭРИ положит.): m/z =
 334.0 (M+H)⁺.

По аналогии с Промежуточным соединением **101A** получали следующие
 25 промежуточные соединения, используя соответствующий арилтрифлат и
 подходящие бороновые кислоты или, соответственно, соответствующие
 пинаколовые эфиры бороновых кислот в качестве исходных веществ.

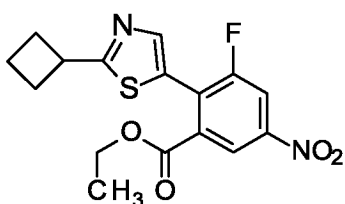
Пром. соедин.	Структура	Название	Аналитические данные
102A		Этил 3-фтор-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-5-нитробензоат	¹ H ЯМР (250 МГц, Хлороформ-d) δ [м.д.] 8.35 (dd, J = 2.3, 1.1 Гц, 1H), 8.10 (dd, J = 9.6, 2.3 Гц, 1H), 7.71 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 7.68 – 7.58 (m, 1H), 4.36 (q, J = 7.1 Гц, 2H), 4.00 (s, 3H), 1.32 (t, J = 7.1 Гц, 3H). ЖХМС (Аналитический метод А): Rt = 1.21 мин; МС (ЭРИ положит.): m/z = 294.0 (M+H) ⁺ .
103A		Этил 2-(1-этил-1Н-пиразол-4-ил)-3-фтор-5-нитробензоат	¹ H ЯМР (250 МГц, Хлороформ-d) δ [м.д.] 8.33 (dd, J = 2.2, 1.0 Гц, 1H), 8.09 (dd, J = 9.6, 2.3 Гц, 1H), 7.74 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 7.66 – 7.62 (m, 1H), 4.42 – 4.18 (m, 4H), 1.56 (t, J = 7.3 Гц, 3H), 1.30 (t, J = 7.2 Гц, 3H). ЖХМС (Аналитический метод А): Rt = 1.26 мин; МС (ЭРИ положит.): m/z = 308.0 (M+H) ⁺ .
104A		Этил 3-фтор-2-(1-изопропил-1Н-пиразол-4-ил)-5-нитробензоат	¹ H ЯМР (250 МГц, Хлороформ-d) δ [м.д.] 8.33 (dd, J = 2.3, 1.1 Гц, 1H), 8.10 (dd, J = 9.6, 2.4 Гц, 1H), 7.76 (d, J = 2.4 Гц, 1H), 7.66 (s, 1H), 4.65 – 4.52 (m, 1H), 4.34 (q, J = 7.1 Гц, 2H), 1.59 (d, J = 6.7 Гц, 6H), 1.30 (t, J = 7.1 Гц, 3H). ЖХМС (Аналитический метод А): Rt = 1.31 мин, МС (ЭРИ положит.): m/z = 322.0 (M+H) ⁺ .
105A		Этил 2-[1-(циклопропилметил)-1Н-пиразол-4-ил]-3-фтор-5-нитробензоат	¹ H ЯМР (250 МГц, Хлороформ-d) δ [м.д.] 8.29 – 8.19 (m, 1H), 8.01 (dd, J = 9.6, 2.3 Гц, 1H), 7.75 (d, J = 2.3 Гц, 1H), 7.58 (d, J = 0.8 Гц, 1H), 4.26 (q, J = 7.1 Гц, 2H), 3.99 (d, J = 7.1 Гц, 2H), 1.31 – 1.17 (m, 4H), 0.70 – 0.58 (m, 2H), 0.39 – 0.30 (m, 2H). ЖХМС (Аналитический метод А): Rt = 1.36 мин, МС (ЭРИ положит.): m/z = 334.0 (M+H) ⁺ .

Пром. соедин.	Структура	Название	Аналитические данные
106A		Этил 3-фтор-2-(6-метилпиридин-3-ил)-5-нитробензоат	^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ [м.д.] 8.52 – 8.45 (m, 2H), 8.38 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 7.71 (dd, J = 8.0, 2.2 Гц, 1H), 7.39 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 4.11 (q, J = 7.1 Гц, 2H), 2.55 (s, 3H), 1.02 (t, J = 7.1 Гц, 3H). ЖХМС (Аналитический метод А): R_t = 1.07 мин, МС (ЭРИ положит.): m/z = 305 ($M+H$) $^+$.
107A		Этил 3-фтор-2-(1-изобутил-1H-пиразол-4-ил)-5-нитробензоат	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ [м.д.] 0.85 (d, 6H), 1.19 (t, 3H), 2.08 – 2.18 (m, 1H), 4.00 (d, 2H), 4.26 (q, 2H), 7.61 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 8.30 (dd, 1H), 8.36 (dd, 1H). ЖХМС (метод 1): R_t = 1.29 мин; МС (ЭРИ положит.) m/z = 336 ($M+H$) $^+$.
108A		Этил 2-(1- <i>tert</i> -бутил-1H-пиразол-4-ил)-3-фтор-5-нитробензоат	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ [м.д.] 1.17 (t, 3H), 1.56(s, 9H), 4.25 (q, 2H), 7.63 (d, 1H), 8.08 (d, 1H), 8.31 (dd, 1H), 8.37 (dd, 1H). ЖХМС (метод 1): R_t = 1.29 мин; МС (ЭРИ положит.) m/z = 336 ($M+H$) $^+$.
109A		Этил 2-{1-[(2S)-бутан-2-ил]-1H-пиразол-4-ил}-3-фтор-5-нитробензоат	^1H ЯМР (250 МГц, Хлороформ- d) δ [м.д.] 8.33 (dd, J = 2.3, 1.1 Гц, 1H), 8.10 (dd, J = 9.6, 2.4 Гц, 1H), 7.73 (d, J = 2.3 Гц, 1H), 7.67 (s, 1H), 4.42 – 4.26 (m, 3H), 2.11 – 1.80 (m, 2H), 1.57 (m, 2H), 1.30 (m, 3H), 0.88 (t, J = 7.4 Гц, 3H). ЖХМС (Аналитический метод А): R_t = 1.45 мин, МС (ЭРИ положит.): m/z = 336 ($M+H$) $^+$.
110A		Этил 2-{1-[(2R)-бутан-2-ил]-1H-пиразол-4-ил}-3-фтор-5-нитробензоат	^1H ЯМР (250 МГц, Хлороформ- d) δ [м.д.] 8.33 (dd, J = 2.3, 1.1 Гц, 1H), 8.10 (dd, J = 9.6, 2.3 Гц, 1H), 7.73 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 7.68 (s, 1H), 4.42 - 4.24 (m, 3H), 2.08 – 1.78 (m, 2H), 1.57 (m, 2H), 1.30 (m, 3H), 0.88 (t, J = 7.4 Гц, 3H). ЖХМС (Аналитический метод А): R_t = 1.43 мин, МС (ЭРИ положит.): m/z = 336 ($M+H$) $^+$.

Пром. соедин.	Структура	Название	Аналитические данные
317A		Этил 2-(1-этил-1H-пиразол-4-ил)-3-фтор-5-нитробензоат	^1H ЯМР (250 МГц, Хлороформ-d) δ [м.д.] 8.33 (dd, $J = 2.2, 1.0$ Гц, 1H), 8.09 (dd, $J = 9.6, 2.3$ Гц, 1H), 7.74 (d, $J = 2.2$ Гц, 1H), 7.66 – 7.62 (m, 1H), 4.42 – 4.18 (m, 4H), 1.56 (t, $J = 7.3$ Гц, 3H), 1.30 (t, $J = 7.2$ Гц, 3H). ЖХМС (Аналитический метод А) $R_t = 1.26$ мин, МС (ЭРИ положит.): $m/z = 308.0$ (M+H) $^+$.
318A		Этил 3-фтор-5-нитро-2-(1-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-1H-пиразол-4-ил)бензоат	^1H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ [м.д.] 8.35 (dd, $J = 2.3, 1.1$ Гц, 1H), 8.09 (dd, $J = 9.4, 2.3$ Гц, 1H), 7.87 (d, $J = 2.0$ Гц, 1H), 7.71 – 7.63 (m, 1H), 5.48 (s, 2H), 4.32 (q, $J = 7.1$ Гц, 2H), 3.66 – 3.58 (m, 2H), 1.28 (t, $J = 7.2$ Гц, 3H), 0.97 – 0.89 (m, 2H), -0.01 (s, 9H). ЖХМС (Аналитический метод А): $R_t = 1.39$ мин; m/z (ЭРИ положит.) = 410.1 (M+H) $^+$.
319A		Этил 2-(6-этилпиридин-3-ил)-3-фтор-5-нитробензоат	^1H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ [м.д.] 8.60 – 8.58 (m, 1H), 8.42 (d, $J = 2.3$ Гц, 1H), 8.17 (dd, $J = 8.5, 2.3$ Гц, 1H), 7.61 – 7.55 (m, 1H), 7.29 (d, $J = 8.0$ Гц, 1H), 4.17 (q, $J = 7.1$ Гц, 2H), 2.91 (q, $J = 7.6$ Гц, 2H), 1.36 (t, $J = 7.6$ Гц, 3H), 1.08 (t, $J = 7.1$ Гц, 3H). ЖХМС (Аналитический метод А): $R_t = 1.13$ мин; МС (ЭРИ положит.): $m/z = 319$ (M+H) $^+$.
320A		Этил 3-фтор-2-(1-метил-1H-индазол-6-ил)-5-нитробензоат	^1H ЯМР (250 МГц, Хлороформ-d) δ [м.д.] 8.55 (dd, $J = 2.2, 1.2$ Гц, 1H), 8.17 (dd, $J = 8.5, 2.3$ Гц, 1H), 8.04 (d, $J = 0.9$ Гц, 1H), 7.86 – 7.74 (m, 1H), 7.40 – 7.30 (m, 1H), 7.10 – 6.97 (m, 1H), 4.10 (s, 3H), 4.09 (q, $J = 7.2$ Гц, 2H), 0.94 (t, $J = 7.1$ Гц, 3H). ЖХМС (Аналитический метод А) $R_t = 1.27$ мин, МС (ЭРИ положит.): $m/z = 344.0$ (M+H) $^+$.

Пром. соедин.	Структура	Название	Аналитические данные
363A		Этил 3-фтор-5-нитро-2-[1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-4-ил]бензоат	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ [м.д.] 1.16 (t, 3H), 4.24 (q, 2H), 5.26 (q, 2H), 7.77 (d, 1H), 8.19 (d, 1H), 8.34 (dd, 1H), 8.40 (dd, 1H). ЖХМС (метод 1): R_t = 1.17 мин; МС (ЭРИ положит.) m/z = 362 ($M+H$) $^+$.

Промежуточное соединение 322A: этил 2-(2-циклобутил-1,3-тиазол-5-ил)-3-фтор-5-нитробензоат

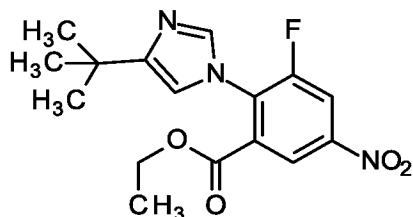


- 5 Раствор 2-циклобутил-5-(трибутилстаннил)-1,3-тиазола (540 мг, чистота 80%, 1.01 ммоль) и этил 3-фтор-5-нитро-2-[[(трифторметил)сульфонил]окси]бензоата (364 мг, 1.01 ммоль) в безводном 1,4-диоксане (10 мл) дегазировали путем барботирования азота через смесь в течение 5 минут. Затем добавляли тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (23
- 10 мг, 0.02 ммоль) и CuI (19 мг, 0.10 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 110 °C в течение 8 часов в запаянной трубке. Реакционную смесь затем охлаждали до комнатной температуры. Твердые вещества удаляли с помощью фильтрования через целит и промывали EtOAc (50 мл). Органику затем промывали соляным раствором (2 x 20 мл), сушили (Na_2SO_4), фильтровали и
- 15 концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии Biotage IsoleraTM [Biotage SNAP Cartridge KP-Sil 50 г; используя градиент элюентов, 0-50% EtOAc в ДХМ] с получением целевого соединения (220 мг, выход 56%) в виде желтого масла.

^1H ЯМР (500 МГц, Хлороформ- d) δ [м.д.] 8.46 (dd, J = 2.3, 1.2 Гц, 1H), 8.13 (dd, J = 8.7, 2.3 Гц, 1H), 7.64 (s, 1H), 4.26 (q, J = 7.1 Гц, 2H), 3.96 – 3.86 (m, 1H), 2.60 – 2.48 (m, 2H), 2.48 – 2.33 (m, 2H), 2.17 – 1.96 (m, 2H), 1.19 (t, J = 7.1 Гц, 3H).

ЖХМС (Аналитический метод А): R_t = 1.32 мин, МС (ЭРИ положит.): m/z = 351 ($M+H$) $^+$.

Промежуточное соединение 111А: этил 2-(4-*трет*-бутил-1Н-имидазол-1-ил)-3-фтор-5-нитробензоат

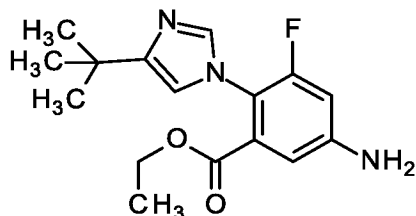


К раствору этил 2,3-дифтор-5-нитробензоата (1.14 г, 2.81 ммоль, чистота 57%) и 4-*трет*-бутил-1Н-имидазола (0.553 г, 4.453 ммоль) в ацетонитриле (15 мл) при комнатной температуре добавляли карбонат калия (1.166 г, 8.433 ммоль). Смесь перемешивали при нагревании с обратным холодильником в течение 3 часов. После охлаждения до комнатной температуры, твердые вещества удаляли с помощью фильтрования и промывали ацетонитрилом (30 мл). Фильтрат концентрировали в вакууме и остаток очищали с помощью хроматографии Biotage Isolera™ (используя градиент элюентов; 0-50% EtOAc в гептане) с получением указанного в заголовке соединения (1.01 г, выход 91%) в виде желтого твердого вещества. Анализ показал, что присутствовало 15 мол.% нежелательного побочного продукта (этил 3-(4-*трет*-бутил-1Н-имидазол-1-ил)-2-фтор-6-нитробензоат).

^1H ЯМР (500 МГц, Хлороформ- d) δ [м.д.] 8.58 (dd, $J = 2.4, 1.6$ Гц, 1H), 8.28 (dd, $J = 8.7, 2.5$ Гц, 1H), 7.54 (s, 1H), 6.78 (m, 1H), 4.24 (q, $J = 7.2$ Гц, 2H), 1.36 (s, 9H), 1.17 (t, $J = 7.2$ Гц, 3H).

ЖХМС (Аналитический метод А): $R_t = 1.06$ мин; МС (ЭРИ положит.) $m/z = 336.1$ ($M+H$) $^+$.

Промежуточное соединение 112А: этил 5-амино-2-(4-*трет*-бутил-1Н-имидазол-1-ил)-3-фторбензоат



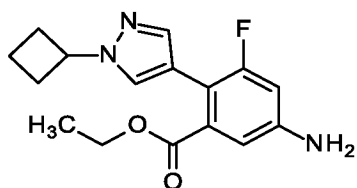
К дегазированному раствору этил 2-(4-*трет*-бутил-1Н-имидазол-1-ил)-3-фтор-5-нитробензоата (Пром. соедин. **111А**, 1.01 г, 2.56 ммоль, чистота 85%) в EtOH (25 мл) добавляли 10% палладий на угле (100 мг, 0.094 ммоль). Смесь

перемешивали при комнатной температуре в атмосфере водорода в течение 18 часов. Катализатор затем удаляли с помощью фильтрования (целит) и промывали EtOH (50 мл). Фильтрат концентрировали в вакууме и остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (используя
 5 градиент элюентов; 0-100% EtOAc в гептане) с получением указанного в заголовке продукта (0.85 г) в виде желтого масла. Вещество дополнительно очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Метод В) с получением указанного в заголовке соединения (647 мг, выход 81%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ [м.д.] 7.48 – 7.39 (m, 1H), 6.88 – 6.84 (m, 1H), 6.76 (d, J = 1.1 Гц, 1H), 6.65 (dd, J = 12.3, 2.5 Гц, 1H), 6.00 (s, 2H), 3.98 (q, J = 7.1 Гц, 2H), 1.22 (s, 9H), 0.97 (t, J = 7.1 Гц, 3H).

ЖХМС (Аналитический метод А): Rt = 1.0 мин; МС (ЭРИ положит.) m/z = 306.0 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 113А: этил 5-амино-2-(1-циклобутил-1H-
 15 пиазол-4-ил)-3-фторбензоат



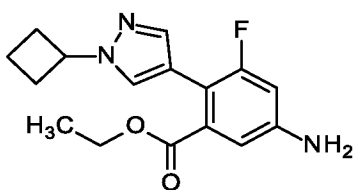
Смесь 1-циклобутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-
 пиазола (440 мг, 1.77 ммоль), этил 5-амино-2-бром-3-фторбензоата (310 мг, 1.18
 ммоль), ацетата палладия(II) (13 мг, 0.06 ммоль), 2-дициклогексилфосфино-2',6'-
 20 диметоксибифенила (48 мг, 0.12 ммоль) и фосфата калия (752 мг, 3.55 ммоль) в
 смеси тетрагидрофуран/вода (7:1 об./об./; 5.9 мл) в трубке высокого давления
 дегазировали азотом в течение 5 минут. По прошествии этого времени трубку
 герметизировали и реакционную смесь нагревали до 60 °С в течение 16 ч.
 Реакционной смеси давали охладиться до комнатной температуры и
 25 распределяли между EtOAc и насыщенным водным раствором гидрокарбоната
 натрия. Водный слой удаляли и органический слой промывали насыщенным
 водным раствором хлорида натрия, сушили (MgSO₄), фильтровали и
 концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью
 хроматографии Biotage Isolera™ (элюирование с градиентом элюентов; от 100%
 30 гептана до смеси 6:4 гептан/EtOAc) с получением указанного в заголовке
 соединения (470 мг, выход 86%) в виде бледно-желтого твердого вещества.

^1H ЯМР (250 МГц, ДМСО- d_6) δ [м.д.] 7.70 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 6.66 (d, J = 2.3 Гц, 1H), 6.53 (dd, J = 12.6, 2.3 Гц, 1H), 5.67 (s, 2H), 4.83 (m, 1H), 4.11 (q, J = 7.1 Гц, 2H), 2.45 – 2.28 (m, 4H), 1.87 – 1.69 (m, 2H), 1.07 (t, J = 7.1 Гц, 3H).

ЖХМС (Аналитический метод А) R_t = 1.11 мин, МС (ЭРИ положит.): m/z = 304.05 ($M+H$) $^+$.

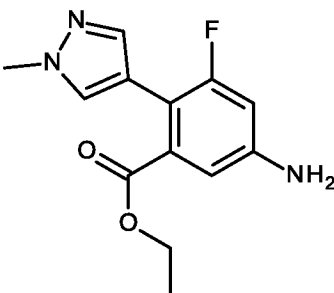
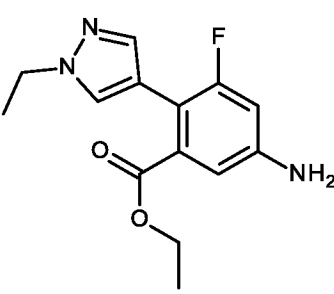
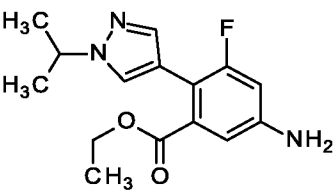
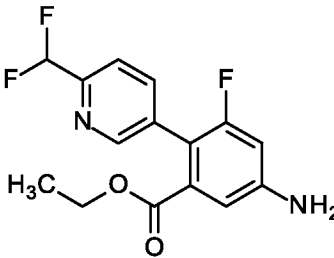
Альтернативно, **Промежуточное соединение 113А** синтезировали по методике, описанной ниже.

Промежуточное соединение 113А: этил 5-амино-2-(1-циклобутил-1Н-пиразол-4-ил)-3-фторбензоат



Смесь этил 2-(1-циклобутил-1Н-пиразол-4-ил)-3-фтор-5-нитробензоата (Пром. соед. **101А**, 8.65 г, 25.95 ммоль) и 10% палладия на угле (1.38 г) в смеси EtOAc/EtOH (230 мл; 8:2 об.:об.) перемешивали в атмосфере водорода в течение 16 часов. Реакционную смесь затем фильтровали через целит® (промывая этилацетатом) и концентрировали при пониженном давлении. Оставшемуся бледно-желтому маслу давали кристаллизоваться, и твердое вещество растирали с диэтиловым эфиром и отделяли с помощью фильтрования с получением указанного в заголовке соединения (5.85 г, выход 73%) в виде не совсем белого твердого вещества. Полученный фильтрат концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью хроматографии Biotage Isolera™ (элюирование с градиентом элюентов; от 100% гептана до смеси 6:4 гептан/EtOAc), и полученное бледно-желтое кристаллическое твердое вещество растирали с диэтиловым эфиром для удаления окраски с получением дополнительного количества указанного в заголовке соединения (1.35 г, выход 17%) в виде не совсем белого твердого вещества.

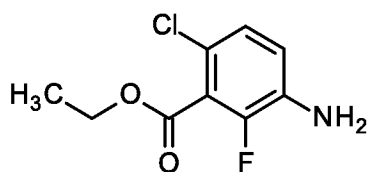
По аналогии с Промежуточным соединением **112А**, следующие промежуточные соединения получали путем восстановления нитрогруппы с получением соответствующего анилина:

Пром. соедин.	Структура	Название	Аналитические данные
114A		Этил 5-амино-3-фтор-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)бензоат	^1H ЯМР (250 МГц, Хлороформ-d) δ [м.д.] 7.53 – 7.39 (m, 2H), 6.80 (d, J = 1.8 Гц, 1H), 6.56 (dd, J = 11.4, 2.4 Гц, 1H), 4.23 (q, J = 7.1 Гц, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.90 (s, 2H), 1.22 (t, J = 7.1 Гц, 3H). ЖХМС (Аналитический метод А): R_t = 1.06 мин; МС (ЭРИ положит.): m/z = 264.0 ($M+H$) $^+$.
115A		Этил 5-амино-2-(1-этил-1H-пиразол-4-ил)-3-фторбензоат	^1H ЯМР (250 МГц, Хлороформ-d) δ [м.д.] 7.49 (d, J = 1.2 Гц, 2H), 6.79 (d, J = 1.8 Гц, 1H), 6.56 (dd, J = 11.4, 2.4 Гц, 1H), 4.29 – 4.15 (m, 4H), 3.89 (s, 2H), 1.53 (t, J = 7.3 Гц, 3H), 1.20 (t, J = 7.1 Гц, 3H). ЖХМС (Аналитический метод А): R_t = 1.10 мин; МС (ЭРИ положит.): m/z = 278.0 ($M+H$) $^+$.
116A		Этил 5-амино-3-фтор-2-(1-изопропил-1H-пиразол-4-ил)бензоат	^1H ЯМР (250 МГц, ДМСО-d6) δ [м.д.] 7.65 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.64 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 6.52 (dd, J = 12.6, 2.3 Гц, 1H), 5.66 (s, 2H), 4.59 – 4.41 (m, 1H), 4.10 (q, J = 7.1 Гц, 2H), 1.42 (d, J = 6.7 Гц, 6H), 1.08 (t, J = 7.1 Гц, 3H). ЖХМС (Аналитический метод А): R_t = 1.17 мин; МС (ЭРИ положит.) m/z = 291.95 ($M+H$) $^+$.
117A		Этил 5-амино-2-[6-(диформетил)пиридин-3-ил]-3-фторбензоат	^1H ЯМР (250 МГц, ДМСО-d6) δ [м.д.] 8.47 (s, 1H), 7.83 (d, J = 7.9 Гц, 1H), 7.70 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 7.24 – 6.75 (m, 2H), 6.64 (m, 1H), 5.97 (s, 2H), 4.00 (q, J = 7.1 Гц, 2H), 0.92 (t, J = 7.1 Гц, 3H). ЖХМС (Аналитический метод А): R_t = 1.23 мин; МС (ЭРИ положит.) m/z = 310.95 ($M+H$) $^+$.

Пром. соедин.	Структура	Название	Аналитические данные
118A		Этил 5-амино-2-[6-(1,1-дифторпропил)пиридин-3-ил]-3-фторбензоат	^1H ЯМР (250 МГц, ДМСО- d_6) δ [м.д.] 8.46 (s, 1H), 7.79 (dd, J = 8.0, 1.6 Гц, 1H), 7.69 (dd, J = 8.1, 0.6 Гц, 1H), 6.98 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 6.64 (dd, J = 12.4, 2.2 Гц, 1H), 5.96 (s, 2H), 3.99 (q, J = 7.1 Гц, 2H), 2.45 – 2.24 (m, 2H), 1.01 – 0.86 (m, 6H). ЖХМС (Аналитический метод А) R_t = 1.21 мин, МС (ЭРИ положит.): m/z = 339.05 ($M+H$) $^+$.
119A		Этил 5-амино-2-[1-(циклопропилметил)-1H-пиразол-4-ил]-3-фторбензоат	^1H ЯМР (250 МГц, ДМСО- d_6) δ [м.д.] 7.67 (s, 1H), 7.35 – 7.25 (m, 1H), 6.68 – 6.61 (m, 1H), 6.53 (dd, J = 12.6, 2.3 Гц, 1H), 5.66 (s, 2H), 4.12 (q, J = 7.1 Гц, 2H), 3.97 (d, J = 7.0 Гц, 2H), 1.32 – 1.17 (m, 1H), 1.10 (t, J = 7.1 Гц, 3H), 0.58 – 0.48 (m, 2H), 0.40 – 0.34 (m, 2H). ЖХМС (Аналитический метод А) R_t = 1.24 мин, МС (ЭРИ положит.): m/z = 304.0 ($M+H$) $^+$.
120A		Этил 5-амино-3-фтор-2-(6-метилпиридин-3-ил)бензоат	^1H ЯМР (250 МГц, ДМСО- d_6) δ [м.д.] 8.24 – 8.10 (m, 1H), 7.52 – 7.38 (m, 1H), 7.24 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 6.88 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 6.59 (dd, J = 12.4, 2.2 Гц, 1H), 5.84 (s, 2H), 3.99 (q, J = 7.1 Гц, 2H), 3.32 (s, 3H), 0.94 (t, J = 7.1 Гц, 3H). ЖХМС (Аналитический метод А): R_t = 0.89 мин, МС (ЭРИ положит.): m/z = 275 ($M+H$) $^+$.
121A		Этил 5-амино-3-фтор-2-(1-изобутил-1H-пиразол-4-ил)бензоат	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ [м.д.] 0.83 (d, 6H), 1.10 (t, 3H), 2.03 – 2.14 (m, 1H), 3.90 (d, 2H), 4.10 (q, 2H), 5.68 (s, br, 2H), 6.52 (dd, 1H), 6.63 (d, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.61 (s, 1H). ЖХМС (метод 1): R_t = 1.02 мин; МС (ЭРИ положит.) m/z = 306 ($M+H$) $^+$.

Пром. соедин.	Структура	Название	Аналитические данные
122А		этил 5-амино-2-(1- <i>трет</i> -бутил-1Н-пиразол-4-ил)-3-фторбензоат	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ [м.д.] 1.06 (t, 3H), 1.51(s, 9H), 4.08 (q, 2H), 5.66 (s, br, 2H), 6.52 (dd, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.67 (s, 1H). ЖХМС (метод 1): Rt = 1.01 мин; МС (ЭРИ положит.) m/z = 306 (M+H) ⁺ .
123А		Этил 5-амино-2-{1-[(2S)-бутан-2-ил]-1Н-пиразол-4-ил}-3-фторбензоат	¹ Н ЯМР (250 МГц, Хлороформ-d) δ [м.д.] 7.52 – 7.46 (m, 2H), 6.77 (dd, J = 2.4, 0.8 Гц, 1H), 6.56 (dd, J = 11.5, 2.4 Гц, 1H), 4.33 – 4.15 (m, 3H), 3.86 (s, 2H), 2.03 – 1.74 (m, 2H), 1.54 (d, J = 6.8 Гц, 3H), 1.19 (t, J = 7.1 Гц, 3H), 0.86 (t, J = 7.4 Гц, 3H). ЖХМС (Аналитический метод А) Rt = 1.31 мин, МС (ЭРИ положит.): m/z = 306.05 (M+H) ⁺ .
124А		Этил 5-амино-2-{1-[(2R)-бутан-2-ил]-1Н-пиразол-4-ил}-3-фторбензоат	¹ Н ЯМР (250 МГц, Хлороформ-d) δ [м.д.] 7.46 – 7.35 (m, 2H), 6.72 – 6.62 (m, 1H), 6.46 (dd, J = 11.5, 2.4 Гц, 1H), 4.11 (m, 3H), 3.79 (s, 2H), 1.93 – 1.64 (m, 2H), 1.44 (d, J = 6.8 Гц, 3H), 1.10 (t, J = 7.1 Гц, 3H), 0.77 (t, J = 7.4 Гц, 3H). ЖХМС (Аналитический метод А) Rt = 1.30 мин, МС (ЭРИ положит.): m/z = 306.05 (M+H) ⁺ .
333А		Этил 5-амино-2-(1-этил-1Н-пиразол-4-ил)-3-фторбензоат	¹ Н ЯМР (250 МГц, Хлороформ-d) δ [м.д.] 7.49 (m, 2H), 6.79 (d, J = 1.8 Гц, 1H), 6.56 (dd, J = 11.4, 2.4 Гц, 1H), 4.29 – 4.15 (m, 4H), 3.89 (s, 2H), 1.53 (t, J = 7.3 Гц, 3H), 1.20 (t, J = 7.1 Гц, 3H). ЖХМС (Аналитический метод А) Rt = 1.10 мин, МС (ЭРИ положит.): m/z = 278.0 (M+H) ⁺ .

Пром. соедин.	Структура	Название	Аналитические данные
334A		Этил 5-амино-3-фтор-2-{1-[(1-метилциклопропил)метил]-1H-пиразол-4-ил}бензоат	^1H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ [м.д.] 7.55 – 7.49 (m, 1H), 7.45 (s, 1H), 6.74 (d, $J = 2.4$ Гц, 1H), 6.51 (dd, $J = 11.5, 2.4$ Гц, 1H), 4.18 (q, $J = 7.1$ Гц, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.92 (s, 2H), 1.17 (t, $J = 7.1$ Гц, 3H), 1.03 (s, 3H), 0.64 – 0.57 (m, 2H), 0.46 – 0.39 (m, 2H). ЖХМС (Аналитический метод F): $R_t = 2.96$ мин; МС (ЭРИ положит.): $m/z = 318.2$ ($M+H$) $^+$.
336A		Этил 5-амино-2-(6-этилпиридин-3-ил)-3-фторбензоат	^1H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ [м.д.] 8.36 (d, $J = 2.2$ Гц, 1H), 7.53 – 7.49 (m, 1H), 7.18 (d, $J = 8.0$ Гц, 1H), 7.00 (dd, $J = 2.4, 0.8$ Гц, 1H), 6.58 (dd, $J = 11.0, 2.4$ Гц, 1H), 4.06 (q, $J = 7.1$ Гц, 2H), 3.98 (s, 2H), 2.86 (q, $J = 7.6$ Гц, 2H), 1.33 (t, $J = 7.6$ Гц, 3H), 0.97 (t, $J = 7.1$ Гц, 3H). ЖХМС (Аналитический метод A): $R_t = 0.85$ мин; МС (ЭРИ положит.): $m/z = 289$ ($M+H$) $^+$.
338A		Этил 5-амино-3-фтор-2-(1-метил-1H-индазол-6-ил)бензоат	^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ [м.д.] 8.03 (d, $J = 0.9$ Гц, 1H), 7.70 (dd, $J = 8.3, 0.7$ Гц, 1H), 7.42 – 7.38 (m, 1H), 6.93 – 6.89 (m, 1H), 6.83 (d, $J = 2.2$ Гц, 1H), 6.59 (dd, $J = 12.3, 2.3$ Гц, 1H), 5.79 (s, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.91 (q, $J = 7.1$ Гц, 2H), 0.76 (t, $J = 7.1$ Гц, 3H). ЖХМС (Аналитический метод A) $R_t = 1.12$ мин, МС (ЭРИ положит.): $m/z = 314.2$ ($M+H$) $^+$.
364A		Этил 5-амино-3-фтор-2-[1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-4-ил]бензоат	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ [м.д.] 1.07 (t, 3H), 4.09 (q, 2H), 5.14 (q, 2H), 6.54 (dd, 1H), 6.68 (d, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.77 (s, 1H). ЖХМС (метод 1): $R_t = 0.92$ мин; МС (ЭРИ положит.) $m/z = 332$ ($M+H$) $^+$.

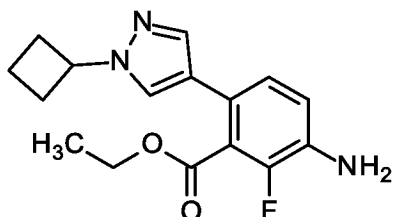
Промежуточное соединение 125А: этил 3-амино-6-хлор-2-фторбензоат

К раствору 4-хлор-2-фторанилина (1.00 г, 6.87 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) при -78 °С добавляли n-BuLi (2.94 мл 2.5М раствора в гексанах, 7.35 ммоль) и полученный в результате раствор перемешивали при этой температуре в течение 20 минут. По прошествии этого времени через канюлю по каплям добавляли раствор 1,2-бис(хлордиметилсилил)этана (1.55 г, 7.21 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл). По истечении 1 часа выдерживания при -78°С, добавляли дополнительное количество n-BuLi (3.02 мл 2.5М раствора в гексанах, 7.56 ммоль), и полученную в результате смесь перемешивали в течение 20 минут и затем давали ей нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение еще 1 часа. Смесь затем охлаждали до -78 °С и добавляли дополнительное количество n-BuLi (3.02 мл 2.5М раствора в гексанах, 7.56 ммоль), и полученную в результате смесь перемешивали в течение 1 часа при этой температуре. Затем добавляли этилхлорформиат (0.90 мл, 8.28 ммоль) и реакционной смеси затем давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 часов. По прошествии этого времени реакционную смесь разбавляли EtOAc и 2М водным раствором соляной кислоты. Органический слой удаляли, водный слой подщелачивали путем добавления насыщенного водного раствора гидрокарбоната натрия, экстрагировали с помощью EtOAc и органический слой отделяли, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Объединенную органику очищали с помощью хроматографии Biotage Isolera™ (элюирование с градиентом элюентов; от 100% гептана до смеси 8:2 гептан/EtOAc) с получение указанного в заголовке продукта (1.30 г, выход 68%) в виде коричневого масла.

¹H ЯМР (250 МГц, DMSO-d₆) δ [м.д.] 7.06 (dd, J = 8.7, 1.1 Гц, 1H), 6.92 – 6.79 (m, 1H), 5.58 (s, 2H), 4.37 (q, J = 7.1 Гц, 2H), 1.32 (t, J = 7.1 Гц, 3H).

ЖХМС (Аналитический метод А) Rt = 1.15 мин, МС (ЭРИ положит.): m/z = 217.85 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 126А: этил 3-амино-6-(1-циклобутил-1Н-пиразол-4-ил)-2-фторбензоат

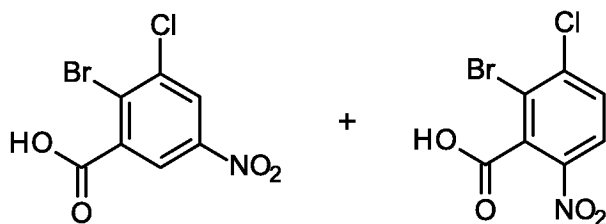


Смесь 1-циклобутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-
 5 пиразола (934 мг, 3.76 ммоль), этил 3-амино-6-хлор-2-фторбензоата (Пром. соед. **125А**, 700 мг, 2.51 ммоль), ацетата палладия(II) (28 мг, 0.13 ммоль), 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диметоксибифенила (103 мг, 0.25 ммоль) и фосфата калия (1.60 г, 3.55 ммоль) в смеси тетрагидрофуран/вода (7:1 об./об.; 12.5 мл) в трубке высокого давления дегазировали азотом в течение 5 минут. По
 10 прошествии этого времени реакционную смесь нагревали при 80 °С в течение 16 ч. Реакционной смеси давали охладиться до комнатной температуры и затем распределяли между EtOAc и насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. Водный слой удаляли и органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили (MgSO₄), фильтровали и
 15 концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии Biotage Isolera™ (элюирование с градиентом элюентов; от 100% гептана до смеси 6:4 гептан/EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения (733 мг, выход 94%) в виде темно-желтого масла.

¹H ЯМР (250 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.] 7.65 (d, J = 0.6 Гц, 1H), 7.34 – 7.28 (m, 1H), 6.91 (dd, J = 8.3, 0.7 Гц, 1H), 6.73 (dd, J = 9.3, 8.4 Гц, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.71 (m, 1H), 4.15 (q, J = 7.1 Гц, 2H), 2.36 – 2.19 (m, 4H), 1.75 – 1.59 (m, 2H), 1.08 (t, J = 7.1 Гц, 3H).

ЖХМС (Аналитический метод А) Rt = 1.11 мин, МС (ЭРИ положит.): m/z = 304.55 (M+H)⁺.

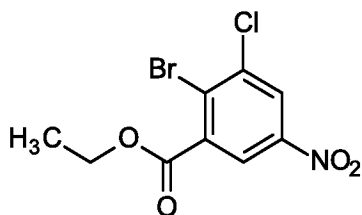
Промежуточное соединение 127А: 2-бром-3-хлор-5-нитробензойная кислота



К охлажденному раствору 2-бром-3-хлорбензойной кислоты (4.00 г, 17.0 ммоль) в концентрированной серной кислоте (34 мл) при 0 °С порциями добавляли нитрат калия (1.72 г, 17.0 ммоль) в течение 5 минут, причем полученный в результате раствор принимал желтое окрашивание, и смесь перемешивали в течение 4 часов при температуре окружающей среды, во время чего образовывался не совсем белый осадок. Реакционную смесь затем выливали на лед и получающийся в результате не совсем белый осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили в вакуумной печи в течение 5 часов с получением указанного в заголовке соединения в форме смеси 1:1 с 2-бром-3-хлор-6-нитробензойной кислотой (4.71 г) в виде не совсем белого твердого вещества.

¹H ЯМР (250 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.] 8.55 (d, J = 2.6 Гц, 1H), 8.37 (d, J = 2.6 Гц, 1H), 8.26 (d, J = 8.9 Гц, 1H), 7.99 (d, J = 8.9 Гц, 1H).

Промежуточное соединение 128А: этил 2-бром-3-хлор-5-нитробензоат



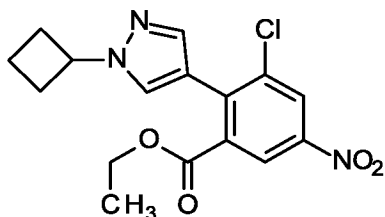
Смесь 1:1 2-бром-3-хлор-5-нитробензойной кислоты и 2-бром-3-хлор-6-нитробензойной кислоты (Пром. соед. **127А**, 4.7 г) и серной кислоты (0.46 мл) в EtOH (19 мл) нагревали при 100 °С в течение 16 ч. По прошествии этого времени реакционную смесь охлаждали до 0 °С, разбавляли с помощью EtOAc и подщелачивали путем добавления 1М водного раствора гидроксида натрия. Органический слой отделяли и промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили (MgSO₄), фильтровали, концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью хроматографии Biotage Isolera™ (используя градиент элюентов, 0-20% EtOAc в гептане) с

получением указанного в заголовке соединения (2.32 г, выход 43%) в виде не совсем белого твердого вещества.

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ [м.д.] 8.60 (d, $J = 2.6$ Гц, 1H), 8.43 (d, $J = 2.6$ Гц, 1H), 4.40 (q, $J = 7.1$ Гц, 2H), 1.36 (t, $J = 7.1$ Гц, 3H).

5 ЖХМС (Аналитический метод А) $R_t = 1.27$ мин, продукт не ионизируется.

Промежуточное соединение 129А: этил 3-хлор-2-(1-циклобутил-1H-пиразол-4-ил)-5-нитробензоат



В запаянной трубке, 1-циклобутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-
 10 диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (500 мг, 2.02 ммоль) и этил 2-бром-3-хлор-5-
 нитробензоат (Пром. соед. **128А**, 478 мг, 1.55 ммоль) в DME (8 мл) и воде (1.5
 мл) дегазировали азотом в течение 5 минут. Затем добавляли $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (22 мг,
 0.03 ммоль) и карбонат калия (643 мг, 4.65 ммоль) и реакционную смесь
 15 нагревали до 100 °С в течение 2.5 часов. Реакционную смесь затем охлаждали до
 комнатной температуры и разбавляли водой и EtOAc. Слои разделяли и водный
 слой два раза экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические
 экстракты сушили над MgSO_4 , фильтровали, концентрировали при пониженном
 давлении и полученный остаток очищали с помощью хроматографии Biotage
 Isolera™ (элюирование с градиентом элюентов, 0-25% EtOAc в гептане) с
 20 получением указанного в заголовке соединения (385 мг, выход 52%) в виде
 вязкого бледно-желтого масла.

^1H ЯМР (250 МГц, Хлороформ- d) δ [м.д.] 8.44 (d, $J = 2.4$ Гц, 1H), 8.40 (d, $J = 2.4$ Гц, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.60 (m, 1H), 4.84 (m, 1H), 4.24 (q, $J = 7.1$ Гц, 2H), 2.69 – 2.48 (m, 4H), 2.06 – 1.81 (m, 2H), 1.18 (t, $J = 7.1$ Гц, 3H).

25 ЖХМС (Аналитический метод А) $R_t = 1.29$ мин, МС (ЭРИ положит.): $m/z = 350.0$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

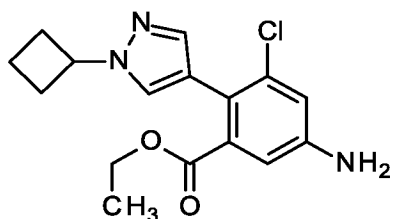
По аналогии с Промежуточным соединением **129А**, следующие промежуточные соединения получали, используя соответствующий арилгалогенид и подходящие бороновые кислоты или, соответственно,

соответствующие пинаколовые эфиры бороновых кислот в качестве исходных веществ:

Пром. соедин.	Структура	Название	Аналитические данные
130A		Этил 3-хлор-2-[6-(дифторметил)пиридин-3-ил]-5-нитробензоат	^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ [м.д.] 8.71 (d, $J = 2.3$ Гц, 1H), 8.63 (d, $J = 2.3$ Гц, 1H), 8.60 (d, $J = 1.8$ Гц, 1H), 7.98 (dd, $J = 8.0, 2.1$ Гц, 1H), 7.84 (d, $J = 8.0$ Гц, 1H), 7.06 (t, $J = 54.8$ Гц, 1H), 4.10 – 4.01 (m, 2H), 0.94 (t, $J = 7.1$ Гц, 3H). ЖХМС (Аналитический метод А) $R_t = 1.35$ мин, МС (ЭРИ положит.): $m/z = 356.9/ 358.7$ ($M+H$) $^+$.
131A		Этил 3-хлор-5-нитро-2-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]бензоат	^1H ЯМР (250 МГц, Хлороформ- d) δ [м.д.] 8.79 (d, $J = 2.3$ Гц, 1H), 8.60 – 8.58 (m, 1H), 8.57 (d, $J = 2.3$ Гц, 1H), 7.84 (d, $J = 7.9$ Гц, 1H), 7.79 (dd, $J = 8.2, 1.8$ Гц, 1H), 4.17 (q, $J = 7.1$ Гц, 2H), 1.10 (t, $J = 7.1$ Гц, 3H). ЖХМС (Аналитический метод А) $R_t = 1.30$ мин, МС (ЭРИ положит.): $m/z = 375.0$ ($M+H$) $^+$.
132A		Этил 3-хлор-2-[6-(1,1-дифторпропил)пиридин-3-ил]-5-нитробензоат	^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ [м.д.] 8.70 (d, $J = 2.3$ Гц, 1H), 8.62 (d, $J = 2.3$ Гц, 1H), 8.58 (d, $J = 1.8$ Гц, 1H), 7.95 (dd, $J = 8.1, 2.2$ Гц, 1H), 7.85 – 7.79 (m, 1H), 4.09 – 4.00 (m, 2H), 2.44 – 2.31 (m, 2H), 0.97 (t, $J = 7.5$ Гц, 3H), 0.92 (t, $J = 7.1$ Гц, 3H). ЖХМС (Аналитический метод А) $R_t = 1.43$ мин, МС (ЭРИ положит.): $m/z = 385.0/ 386.7$ ($M+H$) $^+$.

Промежуточное соединение 133А: этил 5-амино-3-хлор-2-(1-циклобутил-

5 1Н-пиразол-4-ил)бензоат



Этил 3-хлор-2-(1-циклобутил-1Н-пиразол-4-ил)-5-нитробензоат (Пром. соед. **129A**, 380 мг, 1.09 ммоль) при комнатной температуре растворяли в этаноле (10 мл). Добавляли 10 мол.% Pd/C (23 мг) и реакционную смесь затем перемешивали в атмосфере водорода при комнатной температуре в течение 8 часов. Реакционную смесь затем фильтровали через набивку целита (промывание с помощью EtOAc) и фильтрат затем концентрировали при пониженном давлении, и остаток растворяли в этаноле (10 мл). Добавляли 10 мол.% Pd/C (23 мг) и смесь перемешивали в атмосфере водорода в течение еще 6 часов, затем фильтровали через набивку целита (промывание с помощью EtOAc) и концентрировали при пониженном давлении с получением сырого вещества, которое очищали с помощью хроматографии Biotage Isolera™ (элюирование с градиентом элюентов, 0-35% EtOAc в гептане) с получением указанного в заголовке соединения (260 мг, выход 74%) в виде бледно-желтого твердого вещества.

^1H ЯМР (250 МГц, ДМСО- d_6) δ [м.д.] 7.66 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.82 (d, $J = 2.3$ Гц, 1H), 6.73 (d, $J = 2.3$ Гц, 1H), 5.65 (s, 2H), 4.82 (m, 1H), 4.00 (q, $J = 7.1$ Гц, 2H), 2.46 – 2.26 (m, 4H), 1.88 – 1.66 (m, 2H), 0.96 (t, $J = 7.1$ Гц, 3H).

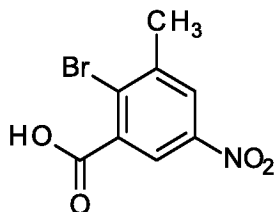
ЖХМС (Аналитический метод А) $R_t = 1.15$ мин, МС (ЭРИ положит.): $m/z = 320.0$ (M+H) $^+$.

По аналогии с Промежуточным соединением **133A**, следующие промежуточные соединения получали при восстановлении нитрогруппы с получением соответствующего анилина:

Пром. соед.	Структура	Название	Аналитические данные
134A		Этил 5-амино-3-хлор-2-[6-(дифторметил)пиридин-3-ил]бензоат	^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ [м.д.] 8.41 (d, $J = 1.8$ Гц, 1H), 7.77 (dd, $J = 8.0, 2.1$ Гц, 1H), 7.70 (d, $J = 8.0$ Гц, 1H), 7.08 (d, $J = 2.3$ Гц, 1H), 6.99 (t, $J = 55.0$ Гц, 1H), 6.93 (d, $J = 2.3$ Гц, 1H), 5.91 (s, 2H), 3.93 (q, $J = 7.1$ Гц, 2H), 0.86 (t, $J = 7.1$ Гц, 3H). ЖХМС (Аналитический метод А) $R_t = 1.24$ мин, МС (ЭРИ положит.): $m/z = 327.0/329.0$ (M+H) $^+$.

Пром. соедин.	Структура	Название	Аналитические данные
135A		Этил 5-амино-3-хлор-2-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]бензоат	¹ H ЯМР (250 МГц, Хлороформ-d) δ [м.д.] 8.55 (s, 1H), 7.80 – 7.67 (m, 2H), 7.22 (d, J = 2.5 Гц, 1H), 6.98 (d, J = 2.5 Гц, 1H), 4.12 – 3.97 (m, 4H), 0.97 (t, J = 7.1 Гц, 3H). ЖХМС (Аналитический метод А) Rt = 1.21 мин, МС (ЭРИ положит.): m/z = 344.9 (M+H) ⁺ .
136A		Этил 5-амино-3-хлор-2-[6-(1,1-дифторпропил)пиридин-3-ил]бензоат	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ [м.д.] 8.40 (d, J = 1.6 Гц, 1H), 7.74 (dd, J = 8.0, 2.1 Гц, 1H), 7.70 – 7.63 (m, 1H), 7.07 (d, J = 2.3 Гц, 1H), 6.93 (d, J = 2.3 Гц, 1H), 5.90 (s, 2H), 3.92 (q, J = 7.1 Гц, 2H), 2.35 (m, 2H), 0.95 (t, J = 7.5 Гц, 3H), 0.84 (t, J = 7.1 Гц, 3H). ЖХМС (Аналитический метод А) Rt = 1.33 мин, МС (ЭРИ положит.): m/z = 355.0/356.8 (M+H) ⁺ .

Промежуточное соединение 137А: 2-бром-3-метил-5-нитробензойная кислота

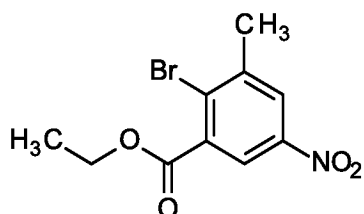


- 5 К охлажденному раствору 2-бром-3-метилбензойной кислоты (5.00 г, 23.25 ммоль) в серной кислоте (46.3 мл) при 0 °С порциями добавляли нитрат калия (2.35 г, 23.25 ммоль) в течение 5 минут, причем полученный в результате раствор принимал желтое окрашивание, и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 3 ч. По прошествии этого времени реакционную
- 10 смесь выливали на лед и получающийся в результате не совсем белый осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (5.95 г, выход 89%) в виде не совсем белого твердого вещества. 2-Бром-3-метил-5-нитробензойная кислота содержала 10

мол.% 2-бром-3-метил-6-нитробензойной кислоты в качестве побочного продукта.

^1H ЯМР (250 МГц, ДМСО- d_6) δ [м.д.] 8.36 (d, $J = 2.3$ Гц, 1H), 8.24 (d, $J = 2.8$ Гц, 1H), 2.54 (s, 3H).

5 **Промежуточное соединение 138А:** этил 2-бром-3-метил-5-нитробензоат

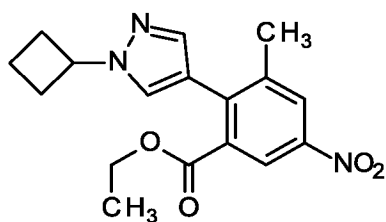


Раствор 2-бром-3-метил-5-нитробензойной кислоты (Пром. соедин. **137А**, 5.95 г, 20.59 ммоль, содержащее 10 мол.% 2-бром-3-метил-6-нитробензойной кислоты) и серной кислоты (1.1 мл) в EtOH (45 мл) нагревали при 100 °С в течение 8 ч. По прошествии этого времени реакционную смесь концентрировали в вакууме и распределяли между EtOAc и 2М водным раствором гидроксида натрия. Органическую фазу отделяли и водный слой обратно экстрагировали дополнительным количеством EtOAc. Органические слои объединяли, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили (MgSO_4), фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке продукта (4.75 г, выход 80%) в виде бледно-оранжевого масла, которое кристаллизовалось при стоянии.

^1H ЯМР (250 МГц, Хлороформ- d) δ [м.д.] 8.35 – 8.26 (m, 1H), 8.23 – 8.14 (m, 1H), 4.45 (q, $J = 7.1$ Гц, 2H), 2.58 (s, 3H), 1.43 (t, $J = 7.1$ Гц, 3H).

20 ЖХМС (Аналитический метод А): $R_t = 1.25$ мин, МС (ЭРИ положит.): ион с целевой массой не наблюдали.

Промежуточное соединение 139А: этил 2-(1-циклобутил-1H-пиразол-4-ил)-3-метил-5-нитробензоат



25 Смесь этил 2-бром-3-метил-5-нитробензоата (Пром. соедин. **138А**, 0.576 г, 2.00 ммоль), 1-циклобутил-4-(4,4,5,5-тетрамethyl-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-

пиразола (0.744 г, 3.00 ммоль), карбоната калия (0.829 г, 6.00 ммоль) и дихлорбис(трифенилфосфин)палладия(II) (28 мг, 0.04 ммоль) в смеси диметоксиэтан/вода (10 мл; 2:1 об./об.) дегазировали путем барботирования азота через смесь в течение 5 минут и затем нагревали при 100 °С в течение 16 часов. Смеси затем давали охладиться до комнатной температуры и фильтровали через целит (промывание с помощью EtOAc). Органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии Biotage IsoleraTM (элюирование с градиентом элюентов; от 100% гептана до смеси 8:2 гептан/EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения (0.56 г, выход 84%) в виде бледно-желтого масла.

¹H ЯМР (250 МГц, Хлороформ-d) δ [м.д.] 8.35 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.22 (d, J = 1.9 Гц, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.46 (m, 1H), 4.83 (m, 1H), 4.18 (q, J = 7.1 Гц, 2H), 2.66 – 2.50 (m, 4H), 2.39 (s, 3H), 2.02 – 1.86 (m, 2H), 1.14 (t, J = 7.1 Гц, 3H).

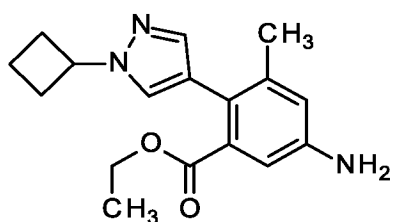
ЖХМС (Аналитический метод А): Rt = 1.35 мин, МС (ЭРИ положит.): m/z = 330.05 (M+H)⁺.

По аналогии с Промежуточным соединением **139A**, получали следующие промежуточные соединения, используя соответствующий арилгалогенид и подходящие бороновые кислоты или, соответственно, соответствующие пинаколовые эфиры бороновых кислот в качестве исходных веществ:

Пром. соедин.	Структура	Название	Аналитические данные
140A		Этил 2-[6-(дифторметил)пиридин-3-ил]-3-метил-5-нитробензоат	¹ H ЯМР (250 МГц, Хлороформ-d) δ [м.д.] 8.70 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 8.51 – 8.45 (m, 1H), 8.34 (d, J = 1.8 Гц, 1H), 7.78 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 7.69 (dd, J = 8.0, 2.1 Гц, 1H), 6.74 (t, J = 55.4 Гц, 1H), 4.13 (q, J = 7.1 Гц, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.09 (t, J = 7.1 Гц, 3H). ЖХМС (Аналитический метод А): Rt = 1.28 мин, МС (ЭРИ положит.): m/z = 337.0 (M+H) ⁺ .

Пром. соедин.	Структура	Название	Аналитические данные
141A		Этил 3-метил-5-нитро-2-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]бензоат	^1H ЯМР (250 МГц, Хлороформ-d) δ [м.д.] 8.73 (d, $J = 2.4$ Гц, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.36 (d, $J = 1.9$ Гц, 1H), 7.83 (d, $J = 7.6$ Гц, 1H), 7.76 – 7.68 (m, 1H), 4.14 (q, $J = 7.1$ Гц, 2H), 1.58 (s, 3H), 1.10 (t, $J = 7.1$ Гц, 3H). ЖХМС (Аналитический метод А): $R_t = 1.28$ мин, МС (ЭРИ положит.): $m/z = 354.95$ ($M+H$) $^+$.
142A		Этил 2-[6-(1,1-дифторпропил)пиридин-3-ил]-3-метил-5-нитробензоат	^1H ЯМР (250 МГц, Хлороформ-d) δ [м.д.] 8.68 (d, $J = 2.0$ Гц, 1H), 8.47 (d, $J = 1.3$ Гц, 1H), 8.37 – 8.29 (m, 1H), 7.77 (dd, $J = 8.1, 0.8$ Гц, 1H), 7.65 (dd, $J = 8.0, 2.2$ Гц, 1H), 4.18 – 4.05 (m, 2H), 2.56 – 2.31 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.14 – 1.02 (m, 6H). ЖХМС (Аналитический метод А): $R_t = 1.34$ мин, МС (ЭРИ положит.): $m/z = 365.35$ ($M+H$) $^+$.

Промежуточное соединение 143A: этил 5-амино-2-(1-циклобутил-1H-пиразол-4-ил)-3-метилбензоат



- 5 Смесь этил 2-(1-циклобутил-1H-пиразол-4-ил)-3-метил-5-нитробензоата (Пром. соедин. **139A**, 0.56 г, 1.68 ммоль) и 10% палладия на угле (90 мг) в смеси EtOAc/EtOH (10.7 мл; 8:2 об./об.) перемешивали в атмосфере водорода в течение 16 часов. По прошествии этого времени реакционную смесь фильтровали через целит и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с
- 10 помощью хроматографии Biotage Isolera™ (используя градиент элюентов; от 100% гептана до смеси 1:1 гептан/EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения (470 мг, выход 92%) в виде не совсем белого твердого вещества.

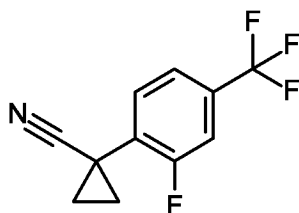
^1H ЯМР (250 МГц, ДМСО- d_6) δ [м.д.] 7.60 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.65 – 6.55 (m, 2H), 5.23 (s, 2H), 4.81 (m, 1H), 3.96 (q, $J = 7.1$ Гц, 2H), 2.48 – 2.31 (m, 4H), 2.04 (s, 3H), 1.87 – 1.69 (m, 2H), 0.95 (t, $J = 7.1$ Гц, 3H).

ЖХМС (Аналитический метод А): $R_t = 1.16$ мин; МС (ЭРИ) $m/z = 300.05$ (M+H) $^+$.

По аналогии с Промежуточным соединением **143A**, следующие промежуточные соединения получали при восстановлении нитрогруппы с получением соответствующего анилина:

Пром. соедин.	Структура	Название	Аналитические данные
144A		Этил 5-амино-2-[6-(дифторметил)пиридин-3-ил]-3-метилбензоат	^1H ЯМР (250 МГц, ДМСО- d_6) δ [м.д.] 8.37 (s, 1H), 7.76 – 7.65 (m, 2H), 7.25 – 6.75 (m, 2H), 6.71 (d, $J = 2.3$ Гц, 1H), 5.48 (s, 2H), 3.91 (q, $J = 7.1$ Гц, 2H), 1.92 (s, 3H), 0.86 (t, $J = 7.1$ Гц, 3H). ЖХМС (Аналитический метод А): $R_t = 1.20$ мин; МС (ЭРИ) $m/z = 306.95$ (M+H) $^+$.
145A		Этил 5-амино-3-метил-2-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]бензоат	^1H ЯМР (250 МГц, ДМСО- d_6) δ [м.д.] 8.48 (s, 1H), 7.89 (d, $J = 7.4$ Гц, 1H), 7.85 – 7.77 (m, 1H), 6.99 (d, $J = 2.3$ Гц, 1H), 6.72 (d, $J = 1.9$ Гц, 1H), 5.52 (s, 2H), 3.92 (q, $J = 7.1$ Гц, 2H), 1.93 (s, 3H), 0.86 (t, $J = 7.1$ Гц, 3H). ЖХМС (Аналитический метод А) $R_t = 1.16$ мин, МС (ЭРИ положит.) $m/z = 324.65$ (M+H) $^+$.
146A		Этил 5-амино-2-[6-(1,1-дифторпропил)пиридин-3-ил]-3-метилбензоат	^1H ЯМР (250 МГц, ДМСО- d_6) δ [м.д.] 8.36 (s, 1H), 7.75 – 7.60 (m, 2H), 6.94 (d, $J = 2.3$ Гц, 1H), 6.71 (d, $J = 2.0$ Гц, 1H), 5.47 (s, 2H), 3.89 (q, $J = 7.1$ Гц, 2H), 2.46 – 2.25 (m, 2H), 1.92 (s, 3H), 0.96 (t, $J = 7.5$ Гц, 3H), 0.84 (t, $J = 7.1$ Гц, 3H). ЖХМС (Аналитический метод А): $R_t = 1.19$ мин; МС (ЭРИ положит.) $m/z = 335.10$ (M+H) $^+$.

Промежуточное соединение 147A: 1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]циклопропанкарбонитрил



Гидроксид калия (22.1 г, 0.39 моль) растворяли в воде (32 мл) и медленно добавляли к смеси бромид тетра-*n*-бутиламмония (317 мг, 0.98 ммоль), [2-фтор-4-(трифторметил)фенил]ацетонитрила (10.0 г, 49.2 ммоль) и 1-бром-2-хлорэтана (21.2 г, 148 ммоль) в течение 30 мин. При добавлении наблюдался экзотермический эффект, и внутреннюю температуру поддерживали ниже 80 °С, используя ледяную баню. После завершения добавления реагента наблюдали образование темно-красного раствора и белого осадка, и смеси давали охладиться до комнатной температуры. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов, затем смесь разбавляли водой (100 мл) и EtOAc (300 мл), и органический слой декантировали, затем промывали соляным раствором (2 x 75 мл), затем сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии Biotage Isolera™ (используя градиент элюентов; от 98:2 до 85:15 гептан/EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения (11.1 г, количественный выход) в виде желтого масла.

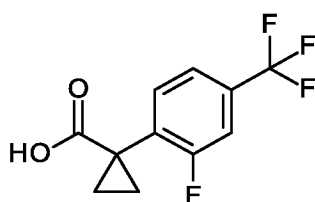
¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ [м.д.] 7.85 – 7.76 (m, 1H), 7.76 – 7.66 (m, 1H), 7.66 – 7.55 (m, 1H), 1.80 – 1.71 (m, 2H), 1.58 – 1.51 (m, 2H).

ЖХМС (Аналитический метод A): Rt = 0.62 мин, МС (ЭРИ положит.) m/z = 210 (M+H)⁺.

По аналогии с Промежуточным соединением **147A**, получали следующее промежуточное соединение, используя 1-бром-2-хлорэтан и соответствующий замещенный фенилацетонитрил в качестве исходного вещества:

Пром. соедин.	Структура	Название	Аналитические данные
148A		1-[2-Фтор-4-(трифторметоксифенил)]циклопропанкарбонитрил	^1H ЯМР (250 МГц, ДМСО- d_6) δ [м.д.] 7.70 – 7.56 (m, 1H), 7.51 (dd, J = 10.6, 1.7 Гц, 1H), 7.33 – 7.21 (m, 1H), 1.79 – 1.66 (m, 2H), 1.55 – 1.40 (m, 2H).

Промежуточное соединение 149A: 1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]циклопропанкарбоновая кислота



5 1-[2-Фтор-4-(трифторметил)фенил]циклопропанкарбонитрил (Пром. соедин. **147A**, 11.1 г, 48 ммоль) растворяли в концентрированной HCl (50 мл) и нагревали при 90 °С в течение ночи. Смесь разбавляли водой (150 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (150 мл). Органику затем отделяли и промывали соляным раствором (2 x 50 мл), сушили (Na_2SO_4), фильтровали и

10 концентрировали при пониженном давлении. Остаток кристаллизовали из гептана с получение указанного в заголовке продукта (8.4 г, выход 70%) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (250 МГц, ДМСО- d_6) δ [м.д.] 12.61 (s, 1H), 7.72 – 7.40 (m, 3H), 1.64 – 1.46 (m, 2H), 1.31 – 1.15 (m, 2H).

15 ЖХМС (Аналитический метод А); R_t = 1.13 мин, МС (ЭРИ положит.) m/z = 289 ($M + \text{MeCN}$) $^+$.

Альтернативно, Промежуточное соединение 149A получали с помощью одного из следующих методов:

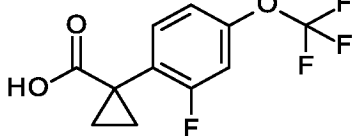
а) 1-[2-Фтор-4-(трифторметил)фенил]циклопропанкарбонитрил

20 (Пром. соедин. **147A**, 28.6 г, 125 ммоль) суспендировали в воде (450 мл) и добавляли 29.9 г (1.25 моль) гидроксида лития. Смесь энергично перемешивали при 120 °С в течение ночи. После охлаждения смесь подкисляли 6М соляной кислотой и экстрагировали этилацетатом. Органические слои промывали соляным раствором, сушили (Na_2SO_4) и концентрировали с получением чистого

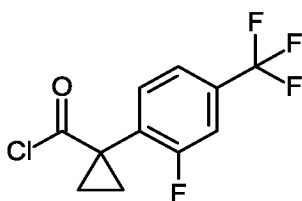
25 указанного в заголовке продукта (30.1 г, выход 97%).

б) 1-[2-Фтор-4-(трифторметил)фенил]циклопропанкарбонитрил
(Пром. соедин. **147A**, 1.17 г, 5.0 ммоль) растворяли в этаноле (22 мл) и добавляли гидрат гидроксида лития (3.15 г, 75.0 ммоль) и раствор пероксида водорода (21.9 мл, 35% раствор в воде). Смесь перемешивали при 100°C в течение 6 ч. При
5 охлаждении смесь подкисляли 6М соляной кислотой и экстрагировали этилацетатом. Органические слои промывали водн. раствором гидросульфата натрия, сушили (Na₂SO₄) и концентрировали с получением указанного в заголовке продукта.

По аналогии с Промежуточным соединением **149A**, получали следующее
10 промежуточное соединение, используя соответствующий замещенный фенилциклопропан-1-карбонитрил в качестве исходного вещества:

Пром. соедин.	Структура	Название	Аналитические данные
150A		1-[2-Фтор-4-(трифторметокси)фенил]циклопропан-карбоновая кислота	¹ H ЯМР (250 МГц, ДМСО-d ₆) δ [м.д.] 12.51 (s, 1H), 7.54 – 7.41 (m, 1H), 7.33 (dd, J = 10.4, 1.7 Гц, 1H), 7.20 – 7.12 (m, 1H), 1.56 – 1.44 (m, 2H), 1.25 – 1.13 (m, 2H).

Промежуточное соединение 151A: 1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]циклопропанкарбонилхлорид



15 1-[2-Фтор-4-(трифторметил)фенил]циклопропанкарбоновую кислоту (Пром. соедин. **149A**, 8.4 г, 33.8 ммоль) перемешивали в тионилхлориде (20 мл) и добавляли ДМФА (4 капли). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, затем нагревали до 90 °C в течение 1 часа. Смесь затем
20 концентрировали при пониженном давлении. Остаток два раза разбавляли гептаном (5 мл), каждый раз концентрируя смесь для удаления избытка тионилхлорида, с получением в итоге целевого продукта (8.40 г, выход 93%) в виде оранжевого масла.

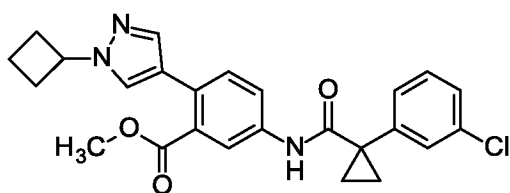
Последнее использовали на следующей стадии без дополнительной
25 очистки.

^1H ЯМР (250 МГц, Хлороформ-*d*) δ [м.д.] 7.51 – 7.30 (m, 3H), 2.11 – 1.99 (m, 2H), 1.53 – 1.43 (m, 2H).

По аналогии с Промежуточным соединением **151A**, получали следующие промежуточные соединения, используя в качестве исходных веществ тионилхлорид и соответствующую карбоновую кислоту:

Пром. соедин.	Структура	Название	Аналитические данные
152A		1-[4-(Трифторметокси)фенил]циклопропанкарбонилхлорид	^1H ЯМР (250 МГц, Хлороформ- <i>d</i>) δ [м.д.] 7.46 – 7.37 (m, 2H), 7.25 – 7.18 (m, 2H), 2.06 – 1.95 (m, 2H), 1.55 – 1.46 (m, 2H).
153A		1-(2-Фтор-4-метилфенил)циклопропанкарбонилхлорид	^1H ЯМР (250 МГц, Хлороформ- <i>d</i>) δ [м.д.] 1.31 – 1.43 (m, 2H), 1.89 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 6.83 (m, 2H), 6.97 – 7.22 (m, 1H).
154A		1-[2-Фтор-4-(трифторметокси)фенил]циклопропанкарбонилхлорид	^1H ЯМР (250 МГц, Хлороформ- <i>d</i>) δ [м.д.] 7.41 – 7.19 (m, 1H), 7.07 – 6.89 (m, 2H), 2.09 – 1.96 (m, 2H), 1.54 – 1.39 (m, 2H).

Промежуточное соединение 155A: метил 5-([1-(3-хлорфенил)циклопропил]карбонил}амино)-2-(1-циклобутил-1*H*-пиразол-4-ил)бензоат



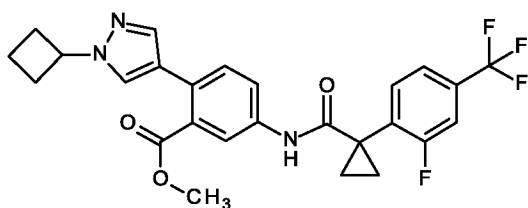
Метил 5-амино-2-(1-циклобутил-1*H*-пиразол-4-ил)бензоат (Промежуточное соединение **29A**, 300 мг, 1.11 ммоль) и 1-(3-хлорфенил)циклопропан-1-карбоновую кислоту (260 мг, 1.33 ммоль) растворяли в ДМФА (9 мл) и добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (0.39 мл, 2.21 ммоль) и HATU (505 мг, 1.33 ммоль), получая светло-коричневый раствор. Его перемешивали при 80 °С в течение 3 ч. Смесь распределяли между EtOAc и водой. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (3x 15 мл). Объединенные органические слои промывали 2М водн. HCl (10 мл) и соляным раствором (10 мл), сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью

хроматографии Biotage Isolera™ с получением указанного в заголовке соединения (372 мг, выход 75%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.] 1.15 – 1.18 (m, 2H), 1.46 – 1.49 (m, 2H), 1.75 – 1.81 (m, 2H), 2.34 – 2.42 (m, 2H), 2.43 – 2.48 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 4.83 (quint, 1H), 7.34 – 7.43 (m, 5H), 7.49 (d, 1H), 7.72 (dd, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.92 (d, 1H), 9.39 (s, 1H).

ЖХМС (метод 1): Rt = 1.37 мин; МС (ЭРИ положит.) m/z = 450 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 156А: метил 2-(1-циклобутил-1H-пиразол-4-ил)-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]циклопропил}карбонил)амино]бензоат



Метил 5-амино-2-(1-циклобутил-1H-пиразол-4-ил)бензоат (Промежуточное соединение **29А**, 300 мг, 1.11 ммоль) и 1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]циклопропанкарбоновую кислоту (Пром. соедин. **149А**, 330 мг, 1.33 ммоль) растворяли в ДМФА (8.5 мл) и добавляли N,N-диизопропилэтиламин (0.39 мл, 2.21 ммоль) и НАТУ (505 мг, 1.33 ммоль), получая светло-коричневый раствор. Смесь перемешивали при 80 °С в течение 3 ч. Охлажденную реакционную смесь распределяли между EtOAc (15 мл) и водой (10 мл) и отделенный водный слой повторно экстрагировали с помощью EtOAc (3x 15 мл). Объединенные органические слои промывали 2М водн. HCl (10 мл), соляным раствором (10 мл), сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии Biotage Isolera™ с получением указанного в заголовке соединения (365 мг, выход 66%) в виде твердого вещества.

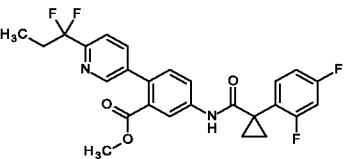
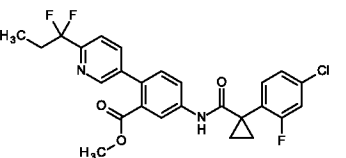
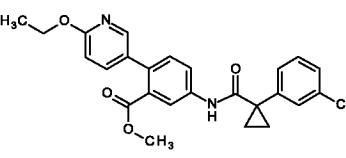
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.] 1.21 – 1.24 (m, 2H), 1.61 – 1.64 (m, 2H), 1.73 – 1.81 (m, 2H), 2.32 – 2.50 (m, 4H), 3.73 (s, 3H), 4.83 (quint, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.60 (dd, 1H), 7.66 – 7.72 (m, 3H), 7.77 (d, 1H), 7.93 (d, 1H), 9.14 (s, 1H).

ЖХМС (метод 1): Rt = 1.39 мин; МС (ЭРИ положит.) m/z = 502 (M+H)⁺.

Альтернативно, Промежуточное соединение 156А получали по аналогии с Промежуточным соединением 193А по реакции промежуточного соединения 29А с хлорангидридом карбоновой кислоты 151А.

По аналогии с Промежуточным соединением **156А**, следующие промежуточные соединения получали с помощью НАТУ-сочетания, используя соответствующие амин и карбоновую кислоту в качестве исходных веществ:

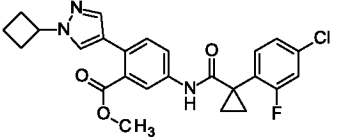
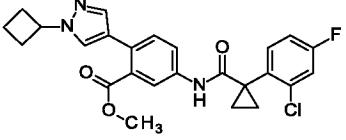
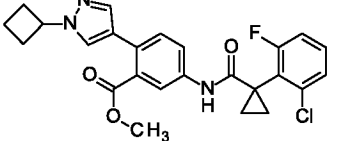
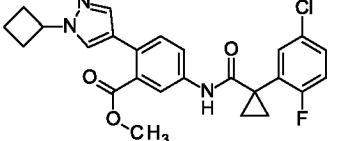
Пром. соедин.	Структура	Название	Аналитические данные
157А		Метил 2-[6-(дифторметил)пиридин-3-ил]-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]циклопропил}карбонил)амино]бензоат	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ [м.д.] 1.25 – 1.28 (m, 2H), 1.65 – 1.67 (m, 2H), 3.64 (s, 3H), 7.01 (t, J = 55 Гц, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.62 (dd, 1H), 7.68 – 7.73 (m, 3H), 7.87 – 7.92 (m, 2H), 8.12 (d, 1H), 8.56 (d, 1H), 9.34 (s, 1H). ЖХМС (метод 1): R_t = 1.39 мин; МС (ЭРИ положит.) m/z = 509 ($M+H$) $^+$.
158А		Метил 2-[6-(дифторметил)пиридин-3-ил]-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметокси)фенил]циклопропил}карбонил)амино]бензоат	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ [м.д.] 1.21 – 1.24 (m, 2H), 1.62 – 1.64 (m, 2H), 3.64 (s, 3H), 7.01 (t, J = 55 Гц, 1H), 7.26 (d, br, 1H), 7.39 – 7.42 (m, 2H), 7.61 (t, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.87 – 7.92 (m, 2H), 8.13 (d, 1H), 8.56 (d, 1H), 9.31 (s, 1H). ЖХМС (метод 1): R_t = 1.41 мин; МС (ЭРИ положит.) m/z = 525 ($M+H$) $^+$.
159А		Метил 5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]циклопропил}карбонил)амино]-2-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]бензоат	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ [м.д.] 1.25 – 1.28 (m, 2H), 1.65 – 1.68 (m, 2H), 3.65 (s, 3H), 7.43 (d, 1H), 7.62 (dd, 1H), 7.69 – 7.74 (m, 2H), 7.91 – 7.99 (m, 3H), 8.16 (d, 1H), 8.66 (d, 1H), 9.36 (s, 1H). ЖХМС (метод 1): R_t = 1.47 мин; МС (ЭРИ положит.) m/z = 527 ($M+H$) $^+$.
160А		Метил 5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметокси)фенил]циклопропил}карбонил)амино]-2-[6-(трифторметил)пи-	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ [м.д.] 1.21 – 1.24 (m, 2H), 1.62 – 1.65 (m, 2H), 3.65 (s, 3H), 7.24 – 7.27 (m, 1H), 7.40 (dd, br, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.61 (t, 1H), 7.91 – 7.95 (m,

Пром. соедин.	Структура	Название	Аналитические данные
		ридин-3-ил]бензоат	2H), 7.98 (dd, 1H), 8.17 (d, 1H), 8.66 (d, 1H), 9.33 (s, 1H). ЖХМС (метод 1): Rt = 1.48 мин; МС (ЭРИ положит.) m/z = 543 (M+H) ⁺ .
161A		Метил 5-({[1-(2,4-дифторфенил)циклопропил]карбонил}амино)-2-[6-(1,1-дифторпропил)пиридин-3-ил]бензоат	¹ H ЯМР (250 МГц, Метанол-d ₄) δ [м.д.] 8.50 (s, 1H), 8.09 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 7.86 (dd, J = 8.1, 2.2 Гц, 1H), 7.79 (dd, J = 8.4, 2.3 Гц, 1H), 7.72 (d, J = 8.1 Гц, 1H), 7.61 – 7.50 (m, 1H), 7.37 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 7.10 – 7.00 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 2.45 – 2.27 (m, 2H), 1.76 – 1.68 (m, 2H), 1.26 – 1.20 (m, 2H), 1.02 (t, J = 7.5 Гц, 3H). ЖХМС (Аналитический метод А): Rt = 1.37 мин; МС (ЭРИ положит.) m/z = 487.05 (M+H) ⁺ .
162A		Метил 5-({[1-(4-хлор-2-фторфенил)циклопропил]карбонил}амино)-2-[6-(1,1-дифторпропил)пиридин-3-ил]бензоат	¹ H ЯМР (250 МГц, Метанол-d ₄) δ [м.д.] 8.50 (d, J = 1.5 Гц, 1H), 8.09 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 7.86 (dd, J = 8.1, 2.2 Гц, 1H), 7.79 (dd, J = 8.4, 2.3 Гц, 1H), 7.72 (dd, J = 8.1, 0.7 Гц, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.37 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 7.33 – 7.26 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 2.46 – 2.26 (m, 2H), 1.76 – 1.67 (m, 2H), 1.27 – 1.20 (m, 2H), 1.02 (t, J = 7.5 Гц, 3H). ЖХМС (Аналитический метод А): Rt = 1.42 мин; МС (ЭРИ положит.) m/z = 503.0 (M+H) ⁺ .
163A		Метил 5-({[1-(3-хлорфенил)циклопропил]карбонил}амино)-2-(6-этоксипиридин-3-ил)бензоат	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ [м.д.] 1.17 – 1.20 (m, 2H), 1.33 (t, 3H), 1.47 – 1.50 (m, 2H), 3.63 (s, 3H), 4.32 (q, 2H), 6.80 (d, 1H), 7.33 – 7.40 (m, 4H), 7.43 – 7.44 (m, 1H), 7.57 (dd, 1H), 7.85 (dd, 1H), 8.02 (d, 1H), 8.06 (d, 1H), 9.53 (s, 1H). ЖХМС (метод 4): Rt = 1.42

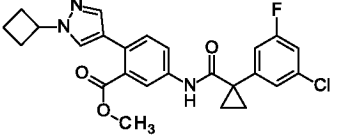
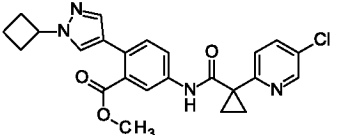
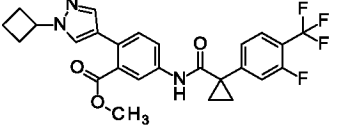
Пром. соедин.	Структура	Название	Аналитические данные
			мин; МС (ЭРИ положит.) $m/z = 451 (M+H)^+$.
164A		Метил 2-(6-этоксипиридин-3-ил)-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]циклопропил}карбонил)амино]бензоат	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ [м.д.] 1.23 – 1.26 (m, 2H), 1.33 (t, 3H), 1.63 – 1.66 (m, 2H), 3.63 (s, 3H), 4.32 (q, 2H), 6.80 (dd, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.57 (dd, 1H), 7.60 – 7.62 (m, 1H), 7.67 – 7.73 (m, 2H), 7.83 (dd, 1H), 7.99 (d, 1H), 8.01 (dd, 1H), 9.26 (s, 1H). ЖХМС (метод 4): $R_t = 1.44$ мин; МС (ЭРИ положит.) $m/z = 503 (M+H)^+$.
165A		Метил 2-(6-этоксипиридин-3-ил)-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметоксифенил]циклопропил}карбонил)амино]бензоат	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ [м.д.] 1.19 – 1.22 (m, 2H), 1.33 (t, 3H), 1.60 – 1.63 (m, 2H), 3.63 (s, 3H), 4.32 (q, 2H), 6.80 (dd, 1H), 7.23 – 7.27 (m, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.40 (dd, br, 1H), 7.57 (dd, 1H), 7.60 (t, 1H), 7.83 (dd, 1H), 8.00 (d, 1H), 8.02 (dd, 1H), 9.22 (s, 1H). ЖХМС (метод 1): $R_t = 1.49$ мин; МС (ЭРИ положит.) $m/z = 519 (M+H)^+$.
166A		метил 2-(5-хлор-2-тиенил)-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]циклопропил}карбонил)амино]бензоат	ЖХМС (метод 3): $R_t = 1.59$ мин; МС (ЭРИ положит.) $m/z = 498 (M+H)^+$
167A		Метил 5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]циклопропил}карбонил)амино]-2-[5-(трифторметил)-2-тиенил]бензоат	ЖХМС (метод 3): $R_t = 1.40$ мин; МС (ЭРИ положит.) $m/z = 495 (M+H)^+$
168A		Метил 2-(1-циклобутил-3-фтор-1H-пиразол-4-ил)-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]циклопропил}карбонил)амино]бензоат	^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ [м.д.] 1.22 – 1.24 (m, 2H), 1.63 – 1.65 (m, 2H), 1.74 – 1.79 (m, 2H), 2.32 – 2.40 (m, 2H), 2.41 – 2.47 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 4.71 (quint, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.59 – 7.61 (m, 1H), 7.66 – 7.71 (m, 2H), 7.79

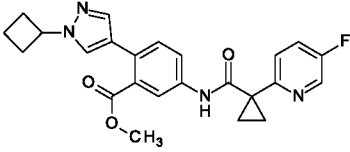
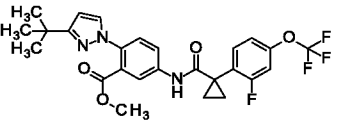
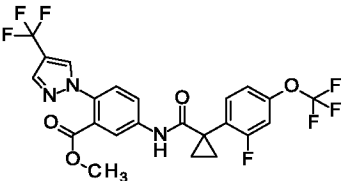
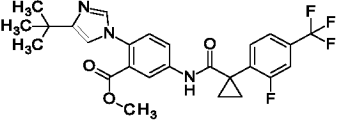
Пром. соедин.	Структура	Название	Аналитические данные
			(dd, 1H), 7.93 – 7.94 (m, 2H), 9.20 (s, 1H). ЖХМС (метод 1): Rt = 1.46 мин; МС (ЭРИ положит.) m/z = 520 (M+H) ⁺ .
169A		Метил 5-([1-(4-хлор-3-фторфенил)циклопропил]карбонил}амино)-2-(1-циклобутил-1H-пиразол-4-ил)бензоат	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ [м.д.] 1.16 – 1.19 (m, 2H), 1.48 – 1.50 (m, 2H), 1.73 – 1.81 (m, 2H), 2.32 – 2.49 (m, 4H), 3.74 (s, 3H), 4.83 (quint, 1H), 7.27 (dd, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.45 (dd, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.56 (t, 1H), 7.72 (dd, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.92 (s, 1H), 9.25 (s, 1H). ЖХМС (метод 1): Rt = 1.37 мин; МС (ЭРИ положит.) m/z = 468 (M+H) ⁺ .
170A		Метил 2-(1-циклобутил-1H-пиразол-4-ил)-5-([1-(3-фтор-4-метилфенил)циклопропил]карбонил}амино)бензоат	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ [м.д.] 1.10 – 1.13 (m, 2H), 1.43 – 1.46 (m, 2H), 1.72 – 1.82 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.33 – 2.50 (m, 4H), 3.74 (s, 3H), 4.83 (quint, 1H), 7.12 – 7.17 (m, 2H), 7.26 (t, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.72 (dd, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.92 (s, 1H), 9.25 (s, 1H). ЖХМС (метод 1): Rt = 1.36 мин; МС (ЭРИ положит.) m/z = 448 (M+H) ⁺ .
171A		Метил 2-(1-циклобутил-1H-пиразол-4-ил)-5-([1-(4-(трифторметил)фенил]циклопропил}карбонил)амино]бензоат	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ [м.д.] 1.19 – 1.22 (m, 2H), 1.52 – 1.55 (m, 2H), 1.73 – 1.82 (m, 2H), 2.32 – 2.49 (m, 4H), 3.74 (s, 3H), 4.83 (quint, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.59 (d, 2H), 7.90 – 7.74 (m, 3H), 7.85 (d, 1H), 7.92 (s, 1H), 9.48 (s, 1H). ЖХМС (метод 1): Rt = 1.38 мин; МС (ЭРИ положит.) m/z = 484 (M+H) ⁺ .
172A		Метил 2-(1-циклобутил-1H-пиразол-4-ил)-5-([1-(2-фтор-5-метоксифенил)циклопропил]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ [м.д.] 1.14 – 1.16 (m, 2H), 1.52 – 1.55 (m, 2H), 1.73 – 1.81 (m, 2H), 2.35 – 2.49 (m, 4H), 3.73 (s, 3H), 3.77 (s,

Пром. соедин.	Структура	Название	Аналитические данные
		карбонил}амино)бензоат	3H), 4.83 (quint, 1H), 6.89 – 6.93 (m, 1H), 6.98 (dd, 1H), 7.12 (t, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.71 (dd, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.92 (s, 1H), 9.01 (s, 1H). ЖХМС (метод 1): Rt = 1.27 мин; МС (ЭРИ положит.) m/z = 464 (M+H) ⁺ .
173A		Метил 2-(1-циклобутил-1H-пиразол-4-ил)-5-[(1-[2-фтор-5-(трифторметил)фенил]циклопропил}карбонил)амино]бензоат	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ [м.д.] 1.24 – 1.26 (m, 2H), 1.60 – 1.63 (m, 2H), 1.73 – 1.81 (m, 2H), 2.32 – 2.47 (m, 4H), 3.73 (s, 3H), 4.83 (quint, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.45 (t, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.69 (dd, 1H), 7.77 – 7.82 (m, 3H), 7.92 (s, 1H), 9.16 (s, 1H). ЖХМС (метод 1): Rt = 1.37 мин; МС (ЭРИ положит.) m/z = 502 (M+H) ⁺ .
174A		Метил 2-(1-циклобутил-1H-пиразол-4-ил)-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметокси)фенил]циклопропил}карбонил)амино]бензоат	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ [м.д.] 1.17 – 1.20 (m, 2H), 1.58 – 1.61 (m, 2H), 1.73 – 1.81 (m, 2H), 2.33 – 2.48 (m, 4H), 3.73 (s, 3H), 4.83 (quint, 1H), 7.23 – 7.26 (m, 1H), 7.37 – 7.41 (m, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.59 (t, 1H), 7.70 (dd, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.93 (s, 1H), 9.11 (s, 1H). ЖХМС (метод 1): Rt = 1.40 мин; МС (ЭРИ положит.) m/z = 518 (M+H) ⁺ .
175A		Метил 5-((1-[3-хлор-2-фторфенил]циклопропил}карбонил}амино)-2-(1-циклобутил-1H-пиразол-4-ил)бензоат	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ [м.д.] 1.17 – 1.20 (m, 2H), 1.59 – 1.62 (m, 2H), 1.73 – 1.81 (m, 2H), 2.33 – 2.49 (m, 4H), 3.74 (s, 3H), 4.83 (quint, 1H), 7.23 (t, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.44 (dt, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.56 (dt, 1H), 7.70 (dd, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.93 (s, 1H), 9.10 (s, 1H). ЖХМС (метод 1): Rt = 1.32 мин; МС (ЭРИ положит.) m/z = 468 (M+H) ⁺ .

Пром. соедин.	Структура	Название	Аналитические данные
176A		Метил 5-({[1-(4-хлор-2-фторфенил)циклопропил]карбонил}амино)-2-(1-циклобутил-1Н-пиразол-4-ил)бензоат	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ [м.д.] 1.13 – 1.16 (m, 2H), 1.56 – 1.59 (m, 2H), 1.72 – 1.81 (m, 2H), 2.33 – 2.49 (m, 4H), 3.73 (s, 3H), 4.83 (quint, 1H), 7.30 (dd, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.44 (dd, 1H), 7.47 – 7.51 (m, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.71 (dd, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.92 (s, 1H), 9.06 (s, 1H). ЖХМС (метод 1): Rt = 1.35 мин; МС (ЭРИ положит.) m/z = 468 (M+H) ⁺ .
177A		Метил 5-({[1-(2-хлор-4-фторфенил)циклопропил]карбонил}амино)-2-(1-циклобутил-1Н-пиразол-4-ил)бензоат	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ [м.д.] 1.12 – 1.15 (m, 2H), 1.61 – 1.64 (m, 2H), 1.72 – 1.83 (m, 2H), 2.33 – 2.48 (m, 4H), 3.73 (s, 3H), 4.83 (quint, 1H), 7.25 (dt, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.49 (dd, 1H), 7.58 (dd, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.92 (s, 1H), 8.86 (s, 1H). ЖХМС (метод 1): Rt = 1.34 мин; МС (ЭРИ положит.) m/z = 468 (M+H) ⁺ .
178A		Метил 5-({[1-(2-хлор-6-фторфенил)циклопропил]карбонил}амино)-2-(1-циклобутил-1Н-пиразол-4-ил)бензоат	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ [м.д.] 1.15 – 1.21 (m, 2H), 1.72 – 1.83 (m, 4H), 2.32 – 2.47 (m, 4H), 3.73 (s, 3H), 4.83 (quint, 1H), 7.24 – 7.29 (m, 1H), 7.36 – 7.47 (m, 3H), 7.49 (s, 1H), 7.71 (dd, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.93 (s, 1H), 9.03 (s, 1H). ЖХМС (метод 1): Rt = 1.32 мин; МС (ЭРИ положит.) m/z = 468 (M+H) ⁺ .
179A		Метил 5-({[1-(5-хлор-2-фторфенил)циклопропил]карбонил}амино)-2-(1-циклобутил-1Н-пиразол-4-ил)бензоат	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ [м.д.] 1.18 – 1.21 (m, 2H), 1.55 – 1.57 (m, 2H), 1.73 – 1.81 (m, 2H), 2.33 – 2.47 (m, 4H), 3.73 (s, 3H), 4.83 (quint, 1H), 7.26 (dd, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.43 – 7.47 (m, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.53 (dd, 1H), 7.71 (dd, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.92 (s, 1H), 9.14 (s, 1H).

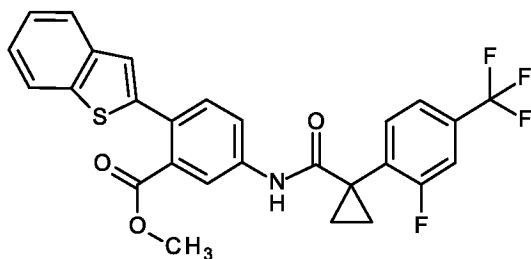
Пром. соедин.	Структура	Название	Аналитические данные
			ЖХМС (метод 1): Rt = 1.34 мин; МС (ЭРИ положит.) m/z = 468 (M+H) ⁺ .
180A		Метил 2-(1-циклобутил-1Н-пиразол-4-ил)-5-({[1-(2,5-дифторфенил)циклопропил]карбонил}амино)бензоат	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ [м.д.] 1.17 – 1.20 (m, 2H), 1.55 – 1.57 (m, 2H), 1.72 – 1.81 (m, 2H), 2.33 – 2.47 (m, 4H), 3.73 (s, 3H), 4.83 (quint, 1H), 7.19 – 7.28 (m, 2H), 7.31 – 7.36 (m, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.71 (dd, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.92 (s, 1H), 9.10 (s, 1H). ЖХМС (метод 1): Rt = 1.26 мин; МС (ЭРИ положит.) m/z = 452 (M+H) ⁺ .
181A		Метил 2-(1-циклобутил-1Н-пиразол-4-ил)-5-({[1-(2,6-дифторфенил)циклопропил]карбонил}амино)бензоат	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ [м.д.] 1.16 – 1.19 (m, 2H), 1.69 – 1.72 (m, 2H), 1.75 – 1.81 (m, 2H), 2.33 – 2.47 (m, 4H), 3.73 (s, 3H), 4.83 (quint, 1H), 7.09 – 7.15 (m, 2H), 7.40 (d, 1H), 7.43 – 7.48 (m, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.72 (dd, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.93 (s, 1H), 9.11 (s, 1H). ЖХМС (метод 1): Rt = 1.27 мин; МС (ЭРИ положит.) m/z = 452 (M+H) ⁺ .
182A		Метил 2-(1-циклобутил-1Н-пиразол-4-ил)-5-({[1-(2-фторфенил)-2,2-диметилциклопропил]карбонил}амино)бензоат	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ [м.д.] 0.96 (s, 3H), 1.00 (d, 1H), 1.25 (s, 3H), 1.66 (d, 1H), 1.73 – 1.81 (m, 2H), 2.32 – 2.49 (m, 4H), 3.74 (s, 3H), 4.82 (quint, 1H), 7.15 – 7.22 (m, 2H), 7.31 – 7.36 (m, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.66 (dt, 1H), 7.74 (dd, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.91 (s, 1H), 9.51 (s, 1H). ЖХМС (метод 1): Rt = 1.38 мин; МС (ЭРИ положит.) m/z = 462 (M+H) ⁺ .
183A		Метил 5-({[1-(3-хлор-4-фторфенил)циклопропил]карбонил}амино)-2-(1-циклобутил-	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ [м.д.] 1.14 – 1.17 (m, 2H), 1.47 – 1.49 (m, 2H), 1.73 – 1.81 (m, 2H), 2.33 – 2.49 (m, 4H), 3.74 (s, 3H), 4.83

Пром. соедин.	Структура	Название	Аналитические данные
		1Н-пиразол-4-ил)бензоат	(quint, 1H), 7.37 – 7.45 (m, 3H), 7.49 (d, 1H), 7.62 (dd, 1H), 7.72 (dd, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.92 (d, 1H), 9.19 (s, 1H). ЖХМС (метод 1): Rt = 1.36 мин; МС (ЭРИ положит.) m/z = 468 (M+H) ⁺
184A		Метил 5-({[1-(3-хлор-5-фторфенил)циклопропил]карбонил}амино)-2-(1-циклобутил-1Н-пиразол-4-ил)бензоат	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ [м.д.] 1.20 – 1.22 (m, 2H), 1.48 – 1.50 (m, 2H), 1.73 – 1.81 (m, 2H), 2.34 – 2.42 (m, 2H), 2.43 – 2.49 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 4.83 (quint, 1H), 7.26 (ddd, 1H), 7.32 (t, 1H), 7.37 (dt, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.73 (dd, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.93 (s, 1H), 9.35 (s, 1H). ЖХМС (метод 1): Rt = 1.37 мин; МС (ЭРИ положит.) m/z = 468 (M+H) ⁺ .
185A		Метил 5-({[1-(5-хлорпиридин-2-ил)циклопропил]карбонил}амино)-2-(1-циклобутил-1Н-пиразол-4-ил)бензоат	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ [м.д.] 1.35 – 1.38 (m, 2H), 1.51 – 1.53 (m, 2H), 1.73 – 1.82 (m, 2H), 2.34 – 2.49 (m, 4H), 3.75 (s, 3H), 4.84 (quint, 1H), 7.40 (dd, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.76 (dd, 1H), 7.88 (dd, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.94 (d, 1H), 8.58 (s, 1H), 10.11 (s, 1H). ЖХМС (метод 1): Rt = 1.24 мин; МС (ЭРИ положит.) m/z = 451 (M+H) ⁺ .
186A		Метил 2-(1-циклобутил-1Н-пиразол-4-ил)-5-([1-(3-фтор-4-(трифторметил)фенил)циклопропил]карбонил)амино]бензоат	¹ H ЯМР (250 МГц, Метанол-d ₄) δ [м.д.] 7.90 – 7.79 (m, 2H), 7.78 – 7.61 (m, 2H), 7.56 – 7.53 (m, 1H), 7.50 – 7.35 (m, 3H), 3.79 (s, 3H), 2.68 – 2.43 (m, 4H), 2.02 – 1.80 (m, 2H), 1.72 – 1.63 (m, 2H), 1.36 – 1.26 (m, 2H). ЖХМС (Аналитический метод А) Rt = 1.50 мин, МС (ЭРИ положит.): m/z = 502.1 (M+H) ⁺ .

Пром. соедин.	Структура	Название	Аналитические данные
187A		Метил 2-(1-циклобутил-1H-пиразол-4-ил)-5-({1-(5-фторпиридин-2-ил)циклопропил}карбонил)амино)бензоат	^1H ЯМР (250 МГц, Хлороформ-d) δ [м.д.] 10.57 (s, 1H), 8.52 (d, $J = 2.9$ Гц, 1H), 7.82 (d, $J = 2.3$ Гц, 1H), 7.77 – 7.69 (m, 1H), 7.60 – 7.51 (m, 2H), 7.51 – 7.39 (m, 1H), 7.39 – 7.30 (m, 1H), 7.25 – 7.16 (m, 1H), 4.93 – 4.65 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.69 – 2.36 (m, 4H), 2.01 – 1.69 (m, 4H), 1.35 – 1.16 (m, 2H). ЖХМС (Аналитический метод А): $R_t = 1.24$ мин, МС (ЭРИ положит.): $m/z = 435$ ($M+H$) $^+$.
188A		Метил 2-(3- <i>tert</i> -бутил-1H-пиразол-1-ил)-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметокси)фенил]циклопропил}карбонил)амино]бензоат	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ [м.д.] 1.19 – 1.21 (m, 2H), 1.24 (s, 9H), 1.60 – 1.63 (m, 2H), 3.61 (s, 3H), 6.36 (d, 1H), 7.24 – 7.26 (m, 1H), 7.38 – 7.41 (m, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.60 (t, 1H), 7.79 – 7.82 (m, 2H), 8.01 (d, 1H), 9.20 (s, 1H). ЖХМС (метод 2) $R_t = 1.51$ мин; МС (ЭРИ положит.) $m/z = 519$ ($M+H$) $^+$.
189A		Метил 5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметокси)фенил]циклопропил}карбонил)амино]-2-[4-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]бензоат	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ [м.д.] 1.21 – 1.24 (m, 2H), 1.62 – 1.65 (m, 2H), 3.62 (s, 3H), 7.25 – 7.27 (m, 1H), 7.39 – 7.42 (m, 1H), 7.58 – 7.63 (m, 2H), 7.93 (dd, 1H), 8.02 (d, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 9.34 (s, 1H). ЖХМС (метод 1) $R_t = 1.45$ мин; МС (ЭРИ положит.) $m/z = 532$ ($M+H$) $^+$.
190A		Метил 2-(4- <i>tert</i> -бутил-1H-имидазол-1-ил)-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]циклопропил}карбонил)амино]бензоат	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ [м.д.] 1.28 – 1.31 (m, 2H), 1.33 (s, 9H), 1.66 – 1.69 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 7.51 – 7.74 (m, 6H), 8.06 (dd, 1H), 8.30 (d, 1H), 9.51 (s, 1H). ЖХМС (метод 1) $R_t = 1.05$ мин; МС (ЭРИ положит.) $m/z = 504$ ($M+H$) $^+$.

Пром. соедин.	Структура	Название	Аналитические данные
191A		Метил 5-((1-(2,4-дифторфенил)циклопропил)карбонил}амино)-2-(1-изобутил-1Н-пиразол-4-ил)бензоат	^1H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ [м.д.] 7.62 (dd, $J = 8.5, 2.4$ Гц, 1H), 7.57 (d, $J = 2.4$ Гц, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.47 – 7.42 (m, 2H), 7.30 (d, $J = 8.4$ Гц, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.01 – 6.90 (m, 2H), 3.91 (d, $J = 7.3$ Гц, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.22 (m, 1H), 1.78 (m, 2H), 1.15 (m, 2H), 0.92 (d, $J = 6.7$ Гц, 6H). ЖХМС (Аналитический метод А): $R_t = 1.37$ мин; МС (ЭРИ) $m/z = 454.1$ (M+H) $^+$.
192A		Метил 5-((1-(4-хлор-2-фторфенил)циклопропил)карбонил}амино)-2-(1-изобутил-1Н-пиразол-4-ил)бензоат	^1H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ [м.д.] 7.63 (dd, $J = 8.5, 2.4$ Гц, 1H), 7.57 (d, $J = 2.4$ Гц, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.43 – 7.38 (m, 1H), 7.31 (d, $J = 8.4$ Гц, 1H), 7.26 – 7.20 (m, 2H), 7.03 (s, 1H), 3.91 (d, $J = 7.3$ Гц, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.28 – 2.16 (m, 1H), 1.83 – 1.74 (m, 2H), 1.20 – 1.09 (m, 2H), 0.92 (d, $J = 6.7$ Гц, 6H). ЖХМС (Аналитический метод А): $R_t = 1.41$ мин; МС (ЭРИ положит.) $m/z = 470.1$ (M+H) $^+$.

Промежуточное соединение 193А: метил 2-(1-бензотиофен-2-ил)-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил] циклопропил}карбонил)амино]бензоат



- 5 К метил 5-амино-2-(1-бензотиофен-2-ил)бензоату (Пром. соедин. **65А**, 152 мг, 0.536 ммоль) в пиридине (2 мл) при комнатной температуре добавляли 1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]циклопропан-1-карбонилхлорид (172 мг, 0.644 ммоль) в ДХМ (1.0 мл), и полученную в результате смесь перемешивали в

течение 1 часа. Реакционную смесь затем концентрировали в вакууме с получением сырого продукта. Продукт очищали с помощью хроматографии Biotage Isolera™ с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (289 мг, количественный выход).

- 5 ^1H ЯМР (250 МГц, Хлороформ-d) δ [м.д.] 7.85 – 7.69 (m, 3H), 7.67 – 7.58 (m, 2H), 7.50 (m, 3H), 7.40 – 7.27 (m, 2H), 7.19 (m, 1H), 7.04 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 1.86 (m, 2H), 1.21 (m, 2H).

ЖХМС (Аналитический метод D): R_t = 5.38 мин; МС (ЭРИ положит.) m/z = 536 ($M+\text{Na}$)⁺.

- 10 По аналогии с Промежуточным соединением **193A** получали следующие промежуточные соединения, используя в качестве исходных веществ соответствующие амин и хлорангидриды карбоновых кислот:

Пром. соед.	Структура	Название	Аналитические данные
194A		Метил 5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]циклопропил}карбонил)амино]-2-[4-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]бензоат	^1H ЯМР (250 МГц, Хлороформ-d) δ [м.д.] 7.94 – 7.83 (m, 2H), 7.73 – 7.36 (m, 5H), 7.08 (s, 1H), 3.72 (s, 3H), 1.86 (m, 2H), 1.24 (m, 2H). ЖХМС (Аналитический метод А) R_t = 1.40 мин, МС (ЭРИ положит.): m/z = 516.0 ($M+\text{H}$) ⁺ .
195A		Метил 2-(3- <i>tert</i> -бутил-1H-пиразол-1-ил)-5-{1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]циклопропанамидо}бензоат	^1H ЯМР (250 МГц, Хлороформ-d) δ [м.д.] 7.80 (dd, J = 8.7, 2.5 Гц, 1H), 7.62 (d, J = 7.2 Гц, 1H), 7.56 (m, 3H), 7.50 (d, J = 5.2 Гц, 1H), 7.43 (d, J = 9.5 Гц, 2H), 7.13 (s, 1H), 3.68 (s, 3H), 1.85 (m, 2H), 1.31 (s, 9H), 1.24 – 1.19 (m, 2H). ЖХМС (Аналитический метод А) R_t = 1.43 мин; МС (ЭРИ положит.) m/z = 504.3 ($M+\text{H}$) ⁺ .
196A		Метил 2-(4- <i>tert</i> -бутил-1H-пиразол-1-ил)-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметокси)фенил]циклопропил}карбонил)амино]бензоат	^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ [м.д.] 9.21 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.85 – 7.80 (m, 2H), 7.64 – 7.57 (m, 2H), 7.54 (d, J = 8.5 Гц, 1H), 7.43 – 7.37 (m, 1H), 7.29 – 7.22 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 1.65 – 1.60 (m, 2H), 1.26 (s, 9H), 1.23 – 1.20 (m, 2H). ЖХМС (Аналитический метод А) R_t = 1.44 мин, МС (ЭРИ

Пром. соедин.	Структура	Название	Аналитические данные
197А		Метил 2-(4- <i>трет</i> -бутил-1Н-пиразол-1-ил)-5-({[1-(3,4-дифторфенил)циклопропил]карбонил}амино)бензоат	положит.): $m/z = 520.5$ (M+H) ⁺ . ¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ [м.д.] 9.26 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.87 (d, J = 2.4 Гц, 1H), 7.83 (dd, J = 8.8, 2.4 Гц, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.56 – 7.48 (m, 2H), 7.46 – 7.38 (m, 1H), 7.32 – 7.25 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 1.53 – 1.48 (m, 2H), 1.26 (s, 9H), 1.21 – 1.16 (m, 2H). ЖХМС (Аналитический метод А) Rt = 1.38 мин, МС (ЭРИ положит.): $m/z = 454.5$ (M+H) ⁺ .
198А		Метил 2-(4- <i>трет</i> -бутил-1Н-пиразол-1-ил)-5-({[1-(2-фтор-4-метилфенил)циклопропил]карбонил}амино)бензоат	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ [м.д.] 9.10 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.87 – 7.80 (m, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.52 (d, J = 8.7 Гц, 1H), 7.37 – 7.30 (m, 1H), 7.07 – 7.01 (m, 2H), 3.60 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.61 – 1.53 (m, 2H), 1.26 (s, 9H), 1.14 – 1.06 (m, 2H). ЖХМС (Аналитический метод А) Rt = 1.40 мин, МС (ЭРИ положит.): $m/z = 450.5$ (M+H) ⁺ .
199А		Метил 2-(3- <i>трет</i> -бутил-1Н-пиразол-1-ил)-5-{{1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]циклопропанамидо}бензоат	¹ H ЯМР (250 МГц, Хлороформ-d) δ [м.д.] 7.78 (dd, J = 8.7, 2.5 Гц, 1H), 7.60 (d, J = 7.2 Гц, 1H), 7.54 (d, J = 2.4 Гц, 1H), 7.53 – 7.48 (m, 2H), 7.39 – 7.32 (m, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.26 (d, J = 2.4 Гц, 1H), 3.68 (s, 3H), 1.83 (m, 2H), 1.31 (s, 9H), 1.20 (m, 2H). ЖХМС (Аналитический метод А) Rt = 1.43 мин; МС (ЭРИ положит.) $m/z = 504.3$ (M+H) ⁺ .
200А		Метил 5-({[1-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил]циклопропил}карбонил)амино]-2-[3-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-пиразол-1-ил]бензоат	¹ H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ [м.д.] 7.86 (dd, J = 8.7, 2.5 Гц, 1H), 7.66 – 7.59 (m, 2H), 7.58 (d, J = 2.5 Гц, 1H), 7.56 – 7.51 (m, 1H), 7.49 – 7.45 (m, 1H), 7.37 (d, J = 8.7 Гц, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.41 (d, J = 2.3 Гц, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.50 (q, J = 10.8 Гц, 2H), 1.84 (m, 2H), 1.24 – 1.19 (m, 2H). ЖХМС (Аналитический метод D): Rt = 1.34 мин; МС (ЭРИ)

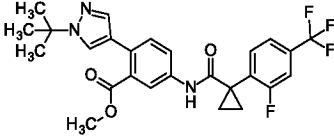
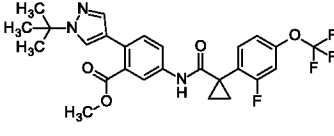
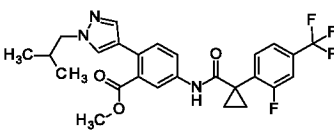
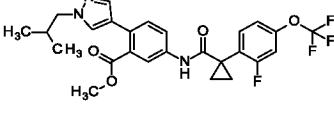
Пром. соедин.	Структура	Название	Аналитические данные
			$m/z = 530.0 (M+H)^+$.
201A		Метил 5-[(1-{2-фтор-4-(трифторметил)фенил}циклопропил}карбонил)амино]-2-(5-метилпиридин-2-ил)бензоат	^1H ЯМР (250 МГц, Хлороформ- d) δ 8.46 (s, 1H), 7.82 (dd, $J = 8.4, 2.2$ Гц, 1H), 7.66 (d, $J = 7.5$ Гц, 1H), 7.60 – 7.46 (m, 4H), 7.43 – 7.30 (m, 2H), 7.04 (s, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 1.88 (m, 2H), 1.23 (m, 2H). ЖХМС (Аналитический метод А) $R_t = 1.19$ мин, МС (ЭРИ положит.) $m/z = 473.2 (M+H)^+$.
202A		Метил 5-[(1-{2-фтор-4-(трифторметил)фенил}циклопропил}карбонил)амино]-2-(6-метилпиридин-3-ил)бензоат	^1H ЯМР (500 МГц, Хлороформ- d) δ [м.д.] 8.35 (d, $J = 2.0$ Гц, 1H), 7.77 – 7.70 (m, 2H), 7.65 – 7.58 (m, 1H), 7.52 (d, $J = 8.1$ Гц, 1H), 7.49 – 7.43 (m, 2H), 7.24 (d, $J = 8.2$ Гц, 1H), 7.15 (d, $J = 8.0$ Гц, 1H), 7.11 (s, 1H), 3.65 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 1.84 (m, 2H), 1.24 – 1.17 (m, 2H). ЖХМС (Аналитический метод А): $R_t = 1.18$ мин; МС (ЭРИ положит.) $m/z = 473.45 (M+H)^+$.
203A		Метил 2-[6-(1,1-дифторэтил)пиридин-3-ил]-5-([1-(3,4-дифторфенил)циклопропил]карбонил}амино)бензоат	^1H ЯМР (500 МГц, Хлороформ- d) δ [м.д.] 8.53 – 8.45 (m, 1H), 7.81 – 7.72 (m, 2H), 7.72 – 7.63 (m, 2H), 7.41 – 7.30 (m, 1H), 7.30 – 7.19 (m, 3H), 7.14 – 7.05 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.05 (t, $J = 18.6$ Гц, 3H), 1.81 – 1.70 (m, 2H), 1.24 – 1.15 (m, 2H). ЖХМС (Аналитический метод А): $R_t = 1.32$ мин; МС (ЭРИ положит.) $m/z = 473 (M+H)^+$.
204A		Метил 2-[6-(1,1-дифторэтил)пиридин-3-ил]-5-([1-(2-фтор-4-метилфенил)циклопропил]карбонил}амино)бензоат	^1H ЯМР (500 МГц, Хлороформ- d) δ [м.д.] 8.50 (s, 1H), 7.84 – 7.74 (m, 2H), 7.70 – 7.60 (m, 2H), 7.33 (m, 1H), 7.28 – 7.17 (m, 2H), 7.08 – 6.93 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.11 – 1.98 (m, 3H), 1.82 – 1.73 (m, 2H), 1.21 – 1.13 (m, 2H). ЖХМС (Аналитический метод А): $R_t = 1.34$ мин; МС (ЭРИ

Пром. соедин.	Структура	Название	Аналитические данные
			положит.) $m/z = 469 (M+H)^+$.
205A		Метил 2-[6-(1,1-дифторэтил)пиридин-3-ил]-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]циклопропил}карбонил)амино]бензоат	^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ [м.д.] 9.32 (s, 1H), 8.58 – 8.50 (m, 1H), 8.11 (d, $J = 2.3$ Гц, 1H), 7.91 (dd, $J = 8.5, 2.3$ Гц, 1H), 7.86 (dd, $J = 8.1, 2.3$ Гц, 1H), 7.73 – 7.67 (m, 3H), 7.64 – 7.58 (m, 1H), 7.40 (d, $J = 8.4$ Гц, 1H), 3.64 (s, 3H), 2.08 – 1.97 (m, 3H), 1.69 – 1.63 (m, 2H), 1.29 – 1.23 (m, 2H). ЖХМС (Аналитический метод А): $R_t = 1.38$ мин; МС (ЭРИ) $m/z = 523.4 (M+H)^+$.
206A		Метил 2-[6-(1,1-дифторэтил)пиридин-3-ил]-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметокси)фенил]циклопропил}карбонил)амино]бензоат	^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ [м.д.] 9.29 (s, 1H), 8.54 (d, $J = 1.7$ Гц, 1H), 8.12 (d, $J = 2.3$ Гц, 1H), 7.90 (dd, $J = 8.5, 2.3$ Гц, 1H), 7.86 (dd, $J = 8.1, 2.3$ Гц, 1H), 7.74 – 7.68 (m, 1H), 7.64 – 7.58 (m, 1H), 7.42 – 7.36 (m, 2H), 7.28 – 7.23 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 2.04 (t, $J = 19.1$ Гц, 3H), 1.68 – 1.60 (m, 2H), 1.25 – 1.21 (m, 2H). ЖХМС (Аналитический метод А): $R_t = 1.39$ мин; МС (ЭРИ) $m/z = 539.4 (M+H)^+$.
207A		Метил 5-([1-(3,4-дифторфенил)циклопропил]карбонил)амино-2-[6-(1,1-дифторпропил)пиридин-3-ил]бензоат	^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ [м.д.] 9.38 (s, 1H), 8.55 (d, $J = 1.7$ Гц, 1H), 8.16 (d, $J = 2.2$ Гц, 1H), 7.93 (dd, $J = 8.4, 2.3$ Гц, 1H), 7.86 (dd, $J = 8.1, 2.2$ Гц, 1H), 7.70 (d, $J = 8.1$ Гц, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.46 – 7.38 (m, 2H), 7.32 – 7.24 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 2.45 – 2.30 (m, 2H), 1.54 – 1.50 (m, 2H), 1.22 – 1.17 (m, 2H), 0.95 (t, $J = 7.5$ Гц, 3H). ЖХМС (Аналитический метод А) $R_t = 1.45$ мин, МС (ЭРИ положит.): $m/z = 487.5 (M+H)^+$.
208A		Метил 2-[6-(1,1-дифторпропил)пиридин-3-ил]-5-[(1-[4-(трифторметил)фенил]циклопропил}карбонил)амино]бензоат	^1H ЯМР (250 МГц, Хлороформ- d) δ [м.д.] 8.53 (s, 1H), 7.82 – 7.74 (m, 4H), 7.74 – 7.61 (m, 4H), 7.31 – 7.25 (m, 1H), 7.06 (s, 1H), 3.67 (s, 3H), 2.39 (td, $J = 16.7, 7.5$ Гц, 2H),

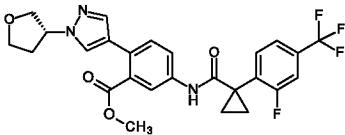
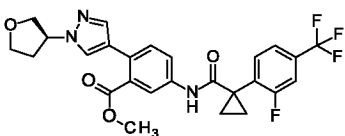
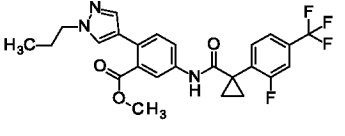
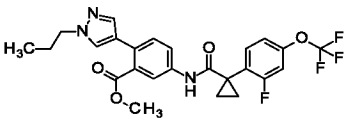
Пром. соед.	Структура	Название	Аналитические данные
		карбонил)амино]бензоат	^1H ЯМР (250 МГц, Метанол- d_4) δ [м.д.] 8.49 (s, 1H), 8.11 (d, $J = 2.3$ Гц, 1H), 7.86 (dd, $J = 8.1, 2.2$ Гц, 1H), 7.79 (dd, $J = 8.4, 2.3$ Гц, 1H), 7.71 (d, $J = 8.1$ Гц, 1H), 7.65 – 7.58 (m, 2H), 7.40 – 7.31 (m, 3H), 3.69 (s, 3H), 2.46 – 2.24 (m, 2H), 1.70 – 1.61 (m, 2H), 1.29 – 1.22 (m, 2H), 1.02 (t, $J = 7.5$ Гц, 3H). ЖХМС (Аналитический метод А): $R_t = 1.37$ мин; МС (ЭРИ положит.) $m/z = 519.50$ ($M+H$) $^+$.
209A		Метил 2-[6-(1,1-дифторпропил)пиридин-3-ил]-5-[(1-[4-(трифторметокси)фенил]циклопропил}карбонил)амино]бензоат	^1H ЯМР (250 МГц, Метанол- d_4) δ [м.д.] 8.49 (s, 1H), 8.11 (d, $J = 2.3$ Гц, 1H), 7.86 (dd, $J = 8.1, 2.2$ Гц, 1H), 7.79 (dd, $J = 8.4, 2.3$ Гц, 1H), 7.71 (d, $J = 8.1$ Гц, 1H), 7.65 – 7.58 (m, 2H), 7.40 – 7.31 (m, 3H), 3.69 (s, 3H), 2.46 – 2.24 (m, 2H), 1.70 – 1.61 (m, 2H), 1.29 – 1.22 (m, 2H), 1.02 (t, $J = 7.5$ Гц, 3H). ЖХМС (Аналитический метод А) $R_t = 1.49$ мин; МС (ЭРИ положит.) $m/z = 535.05$ ($M+H$) $^+$.
210A		Метил 2-[6-(1,1-дифторпропил)пиридин-3-ил]-5-[(1-{(2-фтор-4-метилфенил)циклопропил}карбонил)амино]бензоат	^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ [м.д.] 9.17 (s, 1H), 8.54 (d, $J = 1.7$ Гц, 1H), 8.13 (d, $J = 2.2$ Гц, 1H), 7.92 (dd, $J = 8.5, 2.3$ Гц, 1H), 7.85 (dd, $J = 8.1, 2.2$ Гц, 1H), 7.72 – 7.66 (m, 1H), 7.40 (d, $J = 8.4$ Гц, 1H), 7.35 (dd, $J = 7.9$ Гц, 1H), 7.08 – 7.00 (m, 2H), 3.63 (s, 3H), 2.41 – 2.30 (m, 5H), 1.61 – 1.55 (m, 2H), 1.15 – 1.09 (m, 2H), 0.95 (t, $J = 7.5$ Гц, 3H). ЖХМС (Аналитический метод А) $R_t = 1.47$ мин, МС (ЭРИ положит.): $m/z = 483.5$ ($M+H$) $^+$.
211A		Метил 2-[6-(1,1-дифторпропил)пиридин-3-ил]-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]циклопропил}карбонил)амино]бензоат	^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ [м.д.] 9.32 (s, 1H), 8.54 (d, $J = 1.7$ Гц, 1H), 8.11 (d, $J = 2.3$ Гц, 1H), 7.91 (dd, $J = 8.5, 2.3$ Гц, 1H), 7.85 (dd, $J = 8.1, 2.3$ Гц, 1H), 7.74 – 7.65 (m, 3H), 7.64 – 7.58 (m, 1H), 7.41 (d, $J = 8.4$ Гц, 1H), 3.62 (s, 3H), 2.43 – 2.28 (m, 2H), 1.75 – 1.59 (m, 2H), 1.33 – 1.20 (m, 2H), 0.94 (t, $J = 7.5$ Гц, 3H). ЖХМС (Аналитический метод F): $R_t = 4.42$ мин; МС (ЭРИ

Пром. соед.	Структура	Название	Аналитические данные
			положит.) $m/z = 537.1 (M+H)^+$.
212A		Метил 2-[6-(1,1-дифторпропил)пиридин-3-ил]-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметокси)фенил]циклопропил} карбонил)амино]бензоат	^1H ЯМР (250 МГц, ДМСО- d_6) δ [м.д.] 9.29 (s, 1H), 8.55 (d, $J = 1.6$ Гц, 1H), 8.13 (d, $J = 2.2$ Гц, 1H), 7.97 – 7.81 (m, 2H), 7.76 – 7.55 (m, 2H), 7.46 – 7.35 (m, 2H), 7.32 – 7.20 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 2.43 – 2.26 (m, 2H), 1.68 – 1.57 (m, 2H), 1.28 – 1.19 (m, 2H), 0.95 (t, $J = 7.5$ Гц, 3H). ЖХМС (Аналитический метод А) $R_t = 1.48$ мин, МС (ЭРИ положит.): $m/z = 553.5 (M+H)^+$.
213A		Метил 5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]циклопропил} карбонил)амино]-2-[6-(1-гидроксиэтил)пиридин-3-ил]бензоат	^1H ЯМР (250 МГц, ДМСО- d_6) δ [м.д.] 9.27 (s, 1H), 8.33 (d, $J = 1.7$ Гц, 1H), 8.02 (d, $J = 2.2$ Гц, 1H), 7.90 – 7.81 (m, 1H), 7.77 – 7.56 (m, 4H), 7.51 (d, $J = 8.1$ Гц, 1H), 7.37 (d, $J = 8.4$ Гц, 1H), 5.38 (d, $J = 4.7$ Гц, 1H), 4.87 – 4.65 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 1.72 – 1.60 (m, 2H), 1.39 (d, $J = 6.5$ Гц, 3H), 1.33 – 1.21 (m, 2H). ЖХМС (Аналитический метод А): $R_t = 1.13$ мин, МС (ЭРИ положит.): $m/z = 503 (M+H)^+$.
214A		Метил 5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]циклопропил} карбонил)амино]-2-[1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-4-ил]бензоат	^1H ЯМР (250 МГц, ДМСО- d_6) δ [м.д.] 9.16 (s, 1H), 7.95 – 7.87 (m, 1H), 7.84 – 7.79 (m, 1H), 7.77 – 7.56 (m, 5H), 7.41 (d, $J = 8.5$ Гц, 1H), 5.14 (q, $J = 9.1$ Гц, 2H), 3.72 (s, 3H), 1.68 – 1.59 (m, 2H), 1.31 – 1.20 (m, 2H). ЖХМС (Аналитический метод А): $R_t = 1.31$ мин, МС (ЭРИ положит.): $m/z = 530 (M+H)^+$.
215A		Метил 5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]циклопропил} карбонил)амино]-2-(тиено[2,3-b]пиридин-2-ил)бензоат	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ [м.д.] 1.23 – 1.28 (m, 2H), 1.65 – 1.68 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 7.35 (s, 1H), 7.46 (dd, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.61 – 7.73 (m, 3H), 7.88 (dd, 1H), 8.25 (dd, 1H), 8.55 (dd, 1H), 9.34 (s, 1H). ЖХМС (метод 1): $R_t = 1.41$ мин; МС (ЭРИ положит.) $m/z = 515 (M+H)^+$.

Пром. соедин.	Структура	Название	Аналитические данные
216А		Метил 2-((1-этил-1Н-пиразол-4-ил)-5-(((1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]циклопропил} карбонил)амино)бензоат	^1H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ [м.д.] 7.64 – 7.56 (m, 3H), 7.53 – 7.47 (m, 3H), 7.47 – 7.41 (m, 1H), 7.32 – 7.28 (m, 1H), 7.01 (s, 1H), 4.16 (q, $J = 7.3$ Гц, 2H), 3.75 (s, 3H), 1.87 – 1.76 (m, 2H), 1.49 (t, $J = 7.3$ Гц, 3H), 1.20 – 1.13 (m, 2H). ЖХМС (Аналитический метод А): $R_t = 1.27$ мин; МС (ЭРИ положит.) $m/z = 476.45$ $(\text{M}+\text{H})^+$.
217А		Метил 2-((1-этил-1Н-пиразол-4-ил)-5-(((1-[2-фтор-4-(трифторметокси)фенил]циклопропил} карбонил)амино)бензоат	^1H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ [м.д.] 7.62 – 7.55 (m, 2H), 7.53 – 7.45 (m, 3H), 7.29 (d, $J = 8.3$ Гц, 1H), 7.13 – 7.03 (m, 3H), 4.16 (q, $J = 7.3$ Гц, 2H), 3.75 (s, 3H), 1.85 – 1.72 (m, 2H), 1.49 (t, $J = 7.3$ Гц, 3H), 1.21 – 1.09 (m, 2H). ЖХМС (Аналитический метод А): $R_t = 1.30$ мин; МС (ЭРИ положит.) $m/z = 492.4$ $(\text{M}+\text{H})^+$.
218А		Метил 5-(((1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]циклопропил} карбонил)амино)-2-((1-изопропил-1Н-пиразол-4-ил)бензоат	^1H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ [м.д.] 7.65 – 7.58 (m, 2H), 7.56 (d, $J = 2.4$ Гц, 1H), 7.54 – 7.49 (m, 3H), 7.48 – 7.42 (m, 1H), 7.31 (d, $J = 8.5$ Гц, 1H), 6.98 (s, 1H), 4.49 (hept, $J = 6.7$ Гц, 1H), 3.75 (s, 3H), 1.90 – 1.75 (m, 2H), 1.52 (d, $J = 6.7$ Гц, 6H), 1.21 – 1.14 (m, 2H). ЖХМС (Аналитический метод А): $R_t = 1.31$ мин; МС (ЭРИ положит.) $m/z = 490.4$ $(\text{M}+\text{H})^+$.
219А		Метил 5-(((1-[2-фтор-4-(трифторметокси)фенил]циклопропил} карбонил)амино)-2-((1-изопропил-1Н-пиразол-4-ил)бензоат	^1H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ [м.д.] 7.61 (dd, $J = 8.5, 2.4$ Гц, 1H), 7.57 (d, $J = 2.4$ Гц, 1H), 7.54 – 7.53 (m, 1H), 7.53 – 7.48 (m, 2H), 7.32 (d, $J = 8.4$ Гц, 1H), 7.14 – 7.10 (m, 1H), 7.10 – 7.06 (m, 1H), 7.02 (s, 1H), 4.50 (hept, $J = 6.7$ Гц, 1H), 3.76 (s, 3H), 1.81 (m, 2H), 1.53 (d, $J = 6.7$ Гц, 6H), 1.16 (m, 2H). ЖХМС (Аналитический метод А): $R_t = 1.32$ мин; m/z (ЭРИ

Пром. соедин.	Структура	Название	Аналитические данные
			положит.) = 506.4 (M+H) ⁺ .
220A		Метил 2-(1- <i>трет</i> -бутил-1H-пиразол-4-ил)-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]циклопропил} карбонил)амино]бензоат	¹ H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ [м.д.] 7.66 – 7.58 (m, 3H), 7.55 (d, J = 2.4 Гц, 1H), 7.54 – 7.51 (m, 2H), 7.48 – 7.44 (m, 1H), 7.32 (d, J = 8.5 Гц, 1H), 6.95 (s, 1H), 3.75 (s, 3H), 1.85 – 1.81 (m, 2H), 1.61 (s, 9H), 1.21 – 1.16 (m, 2H). ЖХМС (Аналитический метод А): Rt = 1.33 мин; МС (ЭРИ положит.) m/z = 504.5 (M+H) ⁺ .
221A		Метил 2-(1- <i>трет</i> -бутил-1H-пиразол-4-ил)-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметокси)фенил]циклопропил} карбонил)амино]бензоат	¹ H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ [м.д.] 7.64 – 7.61 (m, 2H), 7.56 (d, J = 2.4 Гц, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.53 – 7.48 (m, 1H), 7.32 (d, J = 8.5 Гц, 1H), 7.14 – 7.11 (m, 1H), 7.10 – 7.06 (m, 1H), 7.02 (s, 1H), 3.76 (s, 3H), 1.83 – 1.78 (m, 2H), 1.61 (s, 9H), 1.20 – 1.12 (m, 2H). ЖХМС (Аналитический метод А): Rt = 1.39 мин; МС (ЭРИ положит.) m/z = 520.4 (M+H) ⁺ .
222A		Метил 5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]циклопропил} карбонил)амино]-2-(1-изобутил-1H-пиразол-4-ил)бензоат	¹ H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ [м.д.] 7.64 – 7.58 (m, 2H), 7.57 (d, J = 2.3 Гц, 1H), 7.53 – 7.49 (m, 2H), 7.47 – 7.42 (m, 2H), 7.30 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 7.00 (s, 1H), 3.90 (d, J = 7.3 Гц, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.29 – 2.12 (m, 1H), 1.87 – 1.77 (m, 2H), 1.23 – 1.12 (m, 2H), 0.91 (d, J = 6.7 Гц, 6H). ЖХМС (Аналитический метод А): Rt = 1.37 мин; МС (ЭРИ положит.) m/z = 504.5 (M+H) ⁺ .
223A		Метил 5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметокси)фенил]циклопропил} карбонил)амино]-2-(1-изобутил-1H-пиразол-4-ил)бензоат	¹ H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ [м.д.] 7.61 – 7.57 (m, 2H), 7.52 – 7.47 (m, 2H), 7.46 – 7.44 (m, 1H), 7.32 – 7.27 (m, 1H), 7.13 – 7.08 (m, 1H), 7.08 – 7.03 (m, 2H), 3.89 (d, J = 7.3 Гц, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.33 – 2.12 (m, 1H), 1.85 – 1.73 (m, 2H), 1.21 – 1.09 (m, 2H), 0.91 (d, J = 6.7 Гц, 6H).

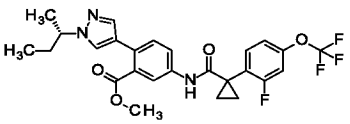
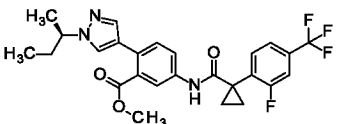
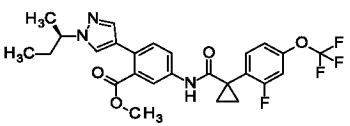
Пром. соедин.	Структура	Название	Аналитические данные
			ЖХМС (Аналитический метод А): $R_t = 1.37$ мин; МС (ЭРИ положит.) $m/z = 520.45$ $(M+H)^+$.
224A		Метил 2-[1-(2,2-диметилпропил)-1Н-пиразол-4-ил]-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]циклопропил} карбонил)амино]бензоат	^1H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ [м.д.] 7.66 – 7.58 (m, 2H), 7.57 (d, $J = 2.4$ Гц, 1H), 7.55 – 7.51 (m, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.48 – 7.44 (m, 2H), 7.32 (d, $J = 8.4$ Гц, 1H), 6.95 (s, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 1.90 – 1.78 (m, 2H), 1.27 – 1.09 (m, 2H), 0.99 (s, 9H). ЖХМС (Аналитический метод А): $R_t = 1.49$ мин; МС (ЭРИ положит.) $m/z = 518.1$ $(M+H)^+$.
225A		Метил 2-[1-(2,2-диметилпропил)-1Н-пиразол-4-ил]-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметокси)фенил]циклопропил} карбонил)амино]бензоат	^1H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ [м.д.] 7.61 (dd, $J = 8.4, 2.4$ Гц, 1H), 7.58 (d, $J = 2.3$ Гц, 1H), 7.53 – 7.48 (m, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.31 (d, $J = 8.4$ Гц, 1H), 7.14 – 7.05 (m, 2H), 7.03 (s, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 1.85 – 1.75 (m, 2H), 1.22 – 1.11 (m, 2H), 0.98 (s, 9H). ЖХМС (Аналитический метод А): $R_t = 1.56$ мин; МС (ЭРИ положит.) $m/z = 534.15$ $(M+H)^+$.
226A		Метил 2-(1-циклобутил-1Н-пиразол-4-ил)-5-[(1-[4-(трифторметокси)фенил]циклопропил} карбонил)амино]бензоат	^1H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ [м.д.] 7.61 – 7.48 (m, 6H), 7.33 – 7.28 (m, 3H), 7.00 (s, 1H), 4.81 – 4.68 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.64 – 2.46 (m, 4H), 1.94 – 1.78 (m, 2H), 1.78 – 1.73 (m, 2H), 1.20 – 1.12 (m, 2H). ЖХМС (Аналитический метод А): $R_t = 1.40$ мин, МС (ЭРИ положит.): $m/z = 500$ $(M+H)^+$.
227A		Метил 2-(1-циклобутил-1Н-пиразол-4-ил)-5-[(1-(2-фтор-4-метилфенил)циклопропил} карбонил)амино]бензоат	^1H ЯМР (250 МГц, Хлороформ-d) δ [м.д.] 7.69 – 7.59 (m, 1H), 7.59 – 7.48 (m, 3H), 7.37 – 7.27 (m, 2H), 7.20 – 7.09 (m, 1H), 7.08 – 6.95 (m, 2H), 4.85 – 4.68 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.64 – 2.44 (m, 4H), 2.41 (s, 3H), 2.02 – 1.81 (m,

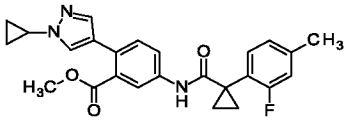
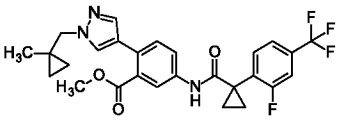
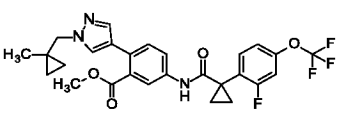
Пром. соедин.	Структура	Название	Аналитические данные
			2H), 1.80 – 1.72 (m, 2H), 1.18 – 1.11 (m, 2H). ЖХМС (Аналитический метод А): Rt = 1.34 мин, МС (ЭРИ положит.): m/z = 448 (M+H) ⁺ .
228А		Метил 5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]циклопропил} карбонил)амино]-2-{1-[(3R)-тетрагидрофуран-3-ил]-1H-пиразол-4-ил}бензоат	¹ H ЯМР (250 МГц, ДМСО-d ₆) δ [м.д.] 9.13 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.78 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 7.74 – 7.56 (m, 4H), 7.52 (s, 1H), 7.41 (d, J = 8.5 Гц, 1H), 5.10 – 4.95 (m, 1H), 4.12 – 3.77 (m, 4H), 3.73 (s, 3H), 2.40 – 2.19 (m, 2H), 1.68 – 1.58 (m, 2H), 1.26 – 1.20 (m, 2H). ЖХМС (Аналитический метод А) Rt = 1.31 мин, МС (ЭРИ положит.): m/z = 518.1 (M+H) ⁺ .
229А		Метил 5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]циклопропил} карбонил)амино]-2-{1-[(3S)-тетрагидрофуран-3-ил]-1H-пиразол-4-ил}бензоат	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ [м.д.] 9.13 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.78 (d, J = 2.3 Гц, 1H), 7.74 – 7.64 (m, 3H), 7.62 – 7.56 (m, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.41 (d, J = 8.5 Гц, 1H), 5.08 – 4.95 (m, 1H), 4.00 – 3.94 (m, 2H), 3.89 (dd, J = 9.4, 3.7 Гц, 1H), 3.86 – 3.79 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.42 – 2.34 (m, 1H), 2.31 – 2.24 (m, 1H), 1.65 – 1.61 (m, 2H), 1.25 – 1.20 (m, 2H). ЖХМС (Аналитический метод А) Rt = 1.28 мин, МС (ЭРИ положит.): m/z = 518.2 (M+H) ⁺ .
230А		Метил 5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]циклопропил} карбонил)амино]-2-(1-пропил-1H-пиразол-4-ил)бензоат	¹ H ЯМР (250 МГц, Метанол-d ₄) δ [м.д.] 7.68 (d, J = 2.3 Гц, 1H), 7.62 (s, 2H), 7.52 – 7.37 (m, 4H), 7.26 (d, J = 8.5 Гц, 1H), 4.01 (t, J = 6.9 Гц, 2H), 3.66 (s, 3H), 1.78 (m, 2H), 1.66 – 1.59 (m, 2H), 1.19 – 1.13 (m, 2H), 0.81 (t, J = 7.4 Гц, 3H). ЖХМС (Аналитический метод А) Rt = 1.41 мин, МС (ЭРИ положит.): m/z = 490.1 (M+H) ⁺ .
231А		Метил 5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметокси)фенил]циклопропил} карбонил)амино]-2-(1-пропил-1H-пиразол-4-ил)бензоат	¹ H ЯМР (250 МГц, Метанол-d ₄) δ [м.д.] 7.79 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.65 – 7.57 (m, 2H), 7.55 – 7.52 (m, 1H), 7.38 (d, J = 8.5 Гц, 1H), 7.24 –

Пром. соедин.	Структура	Название	Аналитические данные
		-2-(1-пропил-1Н-пиразол-4-ил)бензоат	7.15 (m, 2H), 4.13 (t, J = 6.9 Гц, 2H), 3.78 (s, 3H), 1.90 (m, 2H), 1.75 – 1.68 (m, 2H), 1.27 – 1.21 (m, 2H), 0.93 (t, J = 7.4 Гц, 3H). ЖХМС (Аналитический метод А) Rt = 1.41 мин, МС (ЭРИ положит.): m/z = 506.1 (M+H) ⁺ .
232А		Метил 5-((1-(2-фтор-4-метилфенил)циклопропил)карбонил)амино)-2-(1-изобутил-1Н-пиразол-4-ил)бензоат	¹ Н ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ [м.д.] 7.64 (dd, J = 8.5, 2.4 Гц, 1H), 7.54 (d, J = 2.4 Гц, 1H), 7.51 – 7.49 (m, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.34 – 7.27 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 7.05 – 7.01 (m, 1H), 7.00 – 6.96 (m, 1H), 3.91 (d, J = 7.3 Гц, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.27 – 2.16 (m, 1H), 1.79 – 1.72 (m, 2H), 1.19 – 1.09 (m, 2H), 0.92 (d, J = 6.7 Гц, 6H). ЖХМС (Аналитический метод А): Rt = 1.39 мин; МС (ЭРИ положит.) m/z = 450.1 (M+H) ⁺ .
233А		Метил 2-[1-(циклобутилметил)-1Н-пиразол-4-ил]-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]циклопропил)карбонил)амино]бензоат	¹ Н ЯМР (250 МГц, Метанол-d4) δ [м.д.] 7.79 (d, J = 2.3 Гц, 1H), 7.75 – 7.67 (m, 2H), 7.64 – 7.49 (m, 4H), 7.37 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 4.17 (d, J = 7.3 Гц, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.93 – 2.78 (m, 1H), 2.14 – 2.02 (m, 2H), 1.97 – 1.80 (m, 4H), 1.78 – 1.71 (m, 2H), 1.30 – 1.25 (m, 2H). ЖХМС (Аналитический метод А) Rt = 1.46 мин, МС (ЭРИ положит.): m/z = 516.1 (M+H) ⁺ .
234А		Метил 2-[1-(циклобутилметил)-1Н-пиразол-4-ил]-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметокси)фенил]циклопропил)карбонил)амино]бензоат	¹ Н ЯМР (250 МГц, Метанол-d4) δ [м.д.] 7.79 (d, J = 2.3 Гц, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.65 – 7.57 (m, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.37 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 7.23 – 7.16 (m, 2H), 4.17 (d, J = 7.3 Гц, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.92 – 2.79 (m, 1H), 2.15 – 2.02 (m, 2H), 1.97 – 1.80 (m, 4H), 1.75 – 1.68 (m, 2H), 1.27 – 1.21 (m, 2H). ЖХМС (Аналитический метод А) Rt = 1.47 мин, МС (ЭРИ положит.): m/z = 532.15 (M+H) ⁺ .

Пром. соедин.	Структура	Название	Аналитические данные
235A		Метил 2-(4-циклобутил-1H-пиразол-1-ил)-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]циклопропил}карбонил)амино]бензоат	^1H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ [м.д.] 7.81 (dd, $J = 8.7, 2.5$ Гц, 1H), 7.65 – 7.59 (m, 1H), 7.55 – 7.52 (m, 3H), 7.49 – 7.45 (m, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.38 (d, $J = 8.7$ Гц, 1H), 7.02 (s, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.51 – 3.35 (m, 1H), 2.42 – 2.26 (m, 2H), 2.11 – 1.88 (m, 4H), 1.87 – 1.82 (m, 2H), 1.24 – 1.18 (m, 2H). ЖХМС (Аналитический метод А): $R_t = 1.42$ мин; МС (ЭРИ положит.) $m/z = 502.1$ (M+H) $^+$.
236A		Метил 2-(4-циклобутил-1H-пиразол-1-ил)-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметокси)фенил]циклопропил}карбонил)амино]бензоат	^1H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ [м.д.] 7.81 (dd, $J = 8.7, 2.5$ Гц, 1H), 7.54 (d, $J = 2.5$ Гц, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.50 (d, $J = 8.3$ Гц, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.38 (d, $J = 8.7$ Гц, 1H), 7.16 – 7.06 (m, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.49 – 3.39 (m, 1H), 2.42 – 2.29 (m, 2H), 2.12 – 1.86 (m, 4H), 1.84 – 1.78 (m, 2H), 1.23 – 1.14 (m, 2H). ЖХМС (Аналитический метод А): $R_t = 1.44$ мин; МС (ЭРИ положит.) $m/z = 518.1$ (M+H) $^+$.
237A		Метил 2-(1-циклопентил-1H-пиразол-4-ил)-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]циклопропил}карбонил)амино]бензоат	^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ [м.д.] 9.11 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.76 (d, $J = 2.2$ Гц, 1H), 7.72 – 7.65 (m, 3H), 7.61 – 7.56 (m, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.40 (d, $J = 8.5$ Гц, 1H), 4.69 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.14 – 2.01 (m, 2H), 1.96 – 1.86 (m, 2H), 1.82 – 1.72 (m, 2H), 1.66 – 1.56 (m, 4H), 1.26 – 1.20 (m, 2H). ЖХМС (Аналитический метод А) $R_t = 1.39$ мин, МС (ЭРИ положит.): $m/z = 516.1$ (M+H) $^+$.
238A		Метил 2-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]циклопропил}карбонил)амино]бензоат	^1H ЯМР (250 МГц, Хлороформ-d) δ [м.д.] 7.71 – 7.55 (m, 5H), 7.54 – 7.45 (m, 2H), 7.32 (d, $J = 8.4$ Гц, 1H), 6.97 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.68 – 3.58 (m, 1H), 1.90 – 1.83 (m, 2H), 1.25 – 1.13 (m, 4H), 1.09 –

Пром. соедин.	Структура	Название	Аналитические данные
		нзоат	1.01 (m, 2H). ЖХМС (Аналитический метод А) Rt = 1.28 мин, МС (ЭРИ положит.): m/z = 488.10 (M+H) ⁺ .
239A		Метил 2-(1-циклопропил-1Н-пиразол-4-ил)-5-[(1-{2-фтор-4-(трифторметокси)фенил}циклопропил}карбонил)амино]бензоат	¹ H ЯМР (250 МГц, Хлороформ-d) δ [м.д.] 7.71 – 7.55 (m, 5H), 7.54 – 7.45 (m, 2H), 7.32 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 6.97 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.68 – 3.58 (m, 1H), 1.90 – 1.83 (m, 2H), 1.25 – 1.13 (m, 4H), 1.09 – 1.01 (m, 2H). ЖХМС (Аналитический метод А) Rt = 1.29 мин, МС (ЭРИ положит.): m/z = 504.1 (M+H) ⁺ .
240A		Метил 2-(1-циклогексил-1Н-пиразол-4-ил)-5-[(1-{2-фтор-4-(трифторметил)фенил}циклопропил}карбонил)амино]бензоат	¹ H ЯМР (250 МГц, Метанол-d4) δ [м.д.] 7.82 – 7.75 (m, 2H), 7.75 – 7.66 (m, 1H), 7.64 – 7.48 (m, 4H), 7.38 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 4.24 – 4.08 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.20 – 2.05 (m, 2H), 1.97 – 1.84 (m, 2H), 1.84 – 1.67 (m, 4H), 1.61 – 1.45 (m, 2H), 1.44 – 1.21 (m, 4H). ЖХМС (Аналитический метод А) Rt = 1.38 мин, МС (ЭРИ положит.): m/z = 530.15 (M+H) ⁺ .
241A		Метил 2-(1-циклогексил-1Н-пиразол-4-ил)-5-[(1-{2-фтор-4-(трифторметокси)фенил}циклопропил}карбонил)амино]бензоат	¹ H ЯМР (500 МГц, Метанол-d4) δ [м.д.] 7.78 (d, J = 2.3 Гц, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.63 – 7.58 (m, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.38 (d, J = 8.5 Гц, 1H), 7.21 – 7.17 (m, 2H), 4.20 – 4.12 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.18 – 2.09 (m, 2H), 1.97 – 1.89 (m, 2H), 1.85 – 1.73 (m, 3H), 1.73 – 1.69 (m, 2H), 1.56 – 1.45 (m, 2H), 1.39 – 1.29 (m, 1H), 1.25 – 1.23 (m, 2H). ЖХМС (Аналитический метод А) Rt = 1.40 мин, МС (ЭРИ положит.): m/z = 546.15 (M+H) ⁺ .
242A		Метил 2-{1-[(2S)-бутан-2-ил]-1Н-пиразол-4-ил}-5-[(1-{2-фтор-4-(трифторметокси)фенил}циклопропил}карбонил)амино]бензоат	¹ H ЯМР (500 МГц, Метанол-d4) δ [м.д.] 7.79 (d, J = 2.3 Гц, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.60 (dd, J = 8.5, 2.4 Гц, 1H),

Пром. соедин.	Структура	Название	Аналитические данные
		(трифторметил)фенил]циклопропил} карбонил)амино]бензоат	^1H ЯМР (500 МГц, Метанол-d_4) δ [м.д.] 7.56 (d, $J = 8.1$ Гц, 1H), 7.55 – 7.50 (m, 2H), 7.38 (d, $J = 8.5$ Гц, 1H), 4.32 – 4.24 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 1.97 – 1.78 (m, 2H), 1.76 – 1.71 (m, 2H), 1.51 (d, $J = 6.8$ Гц, 3H), 1.29 – 1.26 (m, 2H), 0.83 (t, $J = 7.4$ Гц, 3H). ЖХМС (Аналитический метод А) $R_t = 1.34$ мин, МС (ЭРИ положит.): $m/z = 504.15$ (M+H)$^+$.
243A		Метил 2-{1-[(2S)-бутан-2-ил]-1H-пиразол-4-ил}-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметокси)фенил]циклопропил} карбонил)амино]бензоат	^1H ЯМР (500 МГц, Метанол-d_4) δ [м.д.] 7.79 (d, $J = 2.3$ Гц, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.63 – 7.58 (m, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.39 (d, $J = 8.4$ Гц, 1H), 7.22 – 7.17 (m, 2H), 4.33 – 4.24 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 1.97 – 1.78 (m, 2H), 1.73 – 1.70 (m, 2H), 1.52 (d, $J = 6.8$ Гц, 3H), 1.26 – 1.22 (m, 2H), 0.83 (t, 3H). ЖХМС (Аналитический метод А) $R_t = 1.34$ мин, МС (ЭРИ положит.): $m/z = 520.15$ (M+H)$^+$.
244A		Метил 2-{1-[(2R)-бутан-2-ил]-1H-пиразол-4-ил}-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]циклопропил} карбонил)амино]бензоат	^1H ЯМР (250 МГц, Метанол-d_4) δ [м.д.] 7.79 (d, $J = 2.3$ Гц, 1H), 7.77 – 7.66 (m, 2H), 7.63 – 7.49 (m, 4H), 7.38 (d, $J = 8.5$ Гц, 1H), 4.37 – 4.20 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.00 – 1.79 (m, 2H), 1.77 – 1.69 (m, 2H), 1.51 (d, $J = 6.8$ Гц, 3H), 1.32 – 1.25 (m, 2H), 0.83 (t, $J = 7.4$ Гц, 3H). ЖХМС (Аналитический метод А) $R_t = 1.33$ мин, МС (ЭРИ положит.): $m/z = 504.10$ (M+H)$^+$.
245A		Метил 2-{1-[(2R)-бутан-2-ил]-1H-пиразол-4-ил}-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметокси)фенил]циклопропил} карбонил)амино]бензоат	^1H ЯМР (250 МГц, Метанол-d_4) δ [м.д.] 7.79 (d, $J = 2.3$ Гц, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.65 – 7.57 (m, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.39 (d, $J = 8.4$ Гц, 1H), 7.24 – 7.14 (m, 2H), 4.36 – 4.21 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.00 – 1.77 (m, 2H), 1.75 – 1.68 (m, 2H), 1.52 (d, $J = 6.8$ Гц, 3H), 1.27 – 1.21 (m, 2H), 0.83 (t, $J = 7.4$ Гц, 3H).

Пром. соедин.	Структура	Название	Аналитические данные
			ЖХМС (Аналитический метод А) $R_t = 1.35$ мин, МС (ЭРИ положит.): $m/z = 520.10$ $(M+H)^+$.
342A		Метил 2-(1-циклопропил-1Н-пиразол-4-ил)-5-({[1-(2-фтор-4-метилфенил)циклопропил]карбонил}амино)бензоат	^1H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ [м.д.] 7.65 (dd, $J = 8.5, 2.4$ Гц, 1H), 7.60 – 7.57 (m, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.34 (dd, $J = 7.8$ Гц, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.05 (d, $J = 7.8$ Гц, 1H), 7.01 (d, $J = 10.8$ Гц, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.66 – 3.59 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.81 – 1.76 (m, 2H), 1.20 – 1.14 (m, 4H), 1.07 – 1.01 (m, 2H). ЖХМС (Аналитический метод А) $R_t = 1.25$ мин, МС (ЭРИ положит.): $m/z = 434.15$ $(M+H)^+$.
343A		Метил 5-({[1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]циклопропил]карбонил}амино)-2-{1-[(1-метилциклопропил)метил]-1Н-пиразол-4-ил}бензоат	^1H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ [м.д.] 7.65 – 7.60 (m, 2H), 7.58 – 7.55 (m, 2H), 7.54 – 7.51 (m, 2H), 7.49 – 7.43 (m, 1H), 7.33 (d, $J = 8.4$ Гц, 1H), 6.96 (s, 1H), 3.97 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 1.89 – 1.78 (m, 2H), 1.25 – 1.16 (m, 2H), 1.05 (s, 3H), 0.65 – 0.58 (m, 2H), 0.50 – 0.41 (m, 2H). ЖХМС (Аналитический метод А): $R_t = 1.38$ мин; МС (ЭРИ положит.): $m/z = 516$ $(M+H)^+$.
344A		Метил 5-({[1-[2-фтор-4-(трифторметокси)фенил]циклопропил]карбонил}амино)-2-{1-[(1-метилциклопропил)метил]-1Н-пиразол-4-ил}бензоат	^1H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ [м.д.] 7.63 (dd, $J = 8.5, 2.4$ Гц, 1H), 7.58 (d, $J = 2.3$ Гц, 1H), 7.57 – 7.55 (m, 1H), 7.54 – 7.49 (m, 2H), 7.33 (d, $J = 8.4$ Гц, 1H), 7.15 – 7.11 (m, 1H), 7.10 – 7.07 (m, 1H), 7.02 (s, 1H), 3.97 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 1.87 – 1.76 (m, 2H), 1.22 – 1.12 (m, 2H), 1.05 (s, 3H), 0.68 – 0.57 (m, 2H), 0.52 – 0.40 (m, 2H). ЖХМС (Аналитический метод А): $R_t = 1.39$ мин; МС (ЭРИ положит.): $m/z = 532$ $(M+H)^+$.

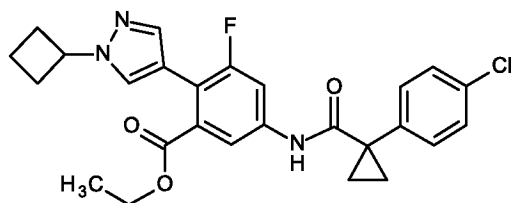
Пром. соед.	Структура	Название	Аналитические данные
345A		Метил 2-[1-(1-циклопропилэтил)-1H-пиразол-4-ил]-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]циклопропил}карбонил)амино]бензоат в виде 1:1 смеси энантиомеров	^1H ЯМР (250 МГц, Метанол- d_4) δ [м.д.] 7.72 – 7.69 (m, 1H), 7.67 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 7.63 – 7.54 (m, 1H), 7.52 – 7.37 (m, 4H), 7.27 (d, J = 8.5 Гц, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.60 – 3.45 (m, 1H), 1.66 – 1.59 (m, 2H), 1.49 (d, J = 6.8 Гц, 3H), 1.20 – 1.13 (m, 3H), 0.64 – 0.52 (m, 1H), 0.48 – 0.38 (m, 1H), 0.30 – 0.22 (m, 2H). ЖХМС (Аналитический метод А) R_t = 1.33 мин, МС (ЭРИ положит.): m/z = 516.15 ($M+H$) $^+$.
346A		Метил 2-[1-(1-циклопропилэтил)-1H-пиразол-4-ил]-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметокси)фенил]циклопропил}карбонил)амино]бензоат в виде 1:1 смеси энантиомеров	^1H ЯМР (250 МГц, Метанол- d_4) δ 7.82 (s, 1H), 7.79 (d, J = 2.3 Гц, 1H), 7.65 – 7.56 (m, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.40 (d, J = 8.5 Гц, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.71 – 3.59 (m, 1H), 1.75 – 1.69 (m, 2H), 1.61 (d, J = 6.8 Гц, 3H), 1.36 – 1.31 (m, 1H), 1.26 – 1.21 (m, 2H), 0.76 – 0.62 (m, 1H), 0.60 – 0.47 (m, 1H), 0.39 (m, 2H). ЖХМС (Аналитический метод А) R_t = 1.35 мин, МС (ЭРИ положит.): m/z = 532.15 ($M+H$) $^+$.
347A		Метил 5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]циклопропил}карбонил)амино]-2-[1-(2-метоксиэтил)-1H-пиразол-4-ил]бензоат	^1H ЯМР (500 МГц, Хлороформ- d) δ [м.д.] 7.64 – 7.58 (m, 2H), 7.58 – 7.54 (m, 2H), 7.54 – 7.48 (m, 2H), 7.45 (d, J = 9.5 Гц, 1H), 7.31 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 6.99 (s, 1H), 4.28 (t, J = 5.3 Гц, 2H), 3.78 – 3.72 (m, 5H), 3.33 (s, 3H), 1.86 – 1.77 (m, 2H), 1.21 – 1.15 (m, 2H). ЖХМС (Аналитический метод А): R_t = 1.24 мин, МС (ЭРИ положит.): m/z = 506 ($M+H$) $^+$.
352A		Метил 2-(6-этилпиридин-3-ил)-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]циклопропил}карбонил)амино]бензоат	^1H ЯМР (500 МГц, Хлороформ- d) δ [м.д.] 8.41 – 8.39 (m, 1H), 7.77 – 7.73 (m, 2H), 7.65 – 7.61 (m, 1H), 7.56 – 7.52 (m, 1H), 7.51 (dd, J = 8.0,

Пром. соедин.	Структура	Название	Аналитические данные
		нил]циклопропил} карбонил)амино]бензоат	2.4 Гц, 1H), 7.47 (d, J = 9.5 Гц, 1H), 7.26 (d, J = 8.9 Гц, 1H), 7.17 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 7.03 (s, 1H), 3.66 (s, 3H), 2.86 (q, J = 7.6 Гц, 2H), 1.92 – 1.80 (m, 2H), 1.33 (t, J = 7.6 Гц, 3H), 1.25 – 1.17 (m, 2H). ЖХМС (Аналитический метод А): Rt = 1.26 мин; МС (ЭРИ положит.): m/z = 487 (M+H) ⁺ .
353A		Метил 2-(6-этилпиридин-3-ил)-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметокси)фенил]циклопропил} карбонил)амино]бензоат	¹ H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ [м.д.] 8.42 – 8.38 (m, 1H), 7.77 – 7.73 (m, 2H), 7.54 – 7.49 (m, 2H), 7.29 – 7.24 (m, 1H), 7.17 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 7.15 – 7.12 (m, 1H), 7.11 – 7.07 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 2.86 (q, J = 7.6 Гц, 2H), 1.90 – 1.77 (m, 2H), 1.33 (t, J = 7.6 Гц, 3H), 1.26 – 1.10 (m, 2H). ЖХМС (Аналитический метод А): Rt = 1.27 мин; МС (ЭРИ положит.): m/z = 503.1 (M+H) ⁺ .
355A		Метил 5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]циклопропил} карбонил)амино]-2-(1-метил-1H-индазол-6-ил)бензоат	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ [м.д.] 9.24 (s, 1H), 8.08 – 8.02 (m, 1H), 7.94 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 7.83 (dd, J = 8.5, 2.2 Гц, 1H), 7.75 – 7.66 (m, 3H), 7.64 – 7.58 (m, 1H), 7.55 – 7.51 (m, 1H), 7.45 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 6.95 (dd, J = 8.3, 1.2 Гц, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 1.69 – 1.61 (m, 2H), 1.28 – 1.21 (m, 2H). ЖХМС (Аналитический метод А) Rt = 1.34 мин, МС (ЭРИ положит.): m/z = 512.1 (M+H) ⁺ .
356A		Метил 5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметокси)фенил]циклопропил} карбонил)амино]-2-(1-метил-1H-индазол-6-ил)бензоат	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ [м.д.] 9.22 (s, 1H), 8.05 (d, J = 0.8 Гц, 1H), 7.96 (d, J = 2.3 Гц, 1H), 7.84 (dd, J = 8.5, 2.3 Гц, 1H), 7.72 (d, J = 8.5 Гц, 1H), 7.65 – 7.58 (m, 1H), 7.56 – 7.53 (m, 1H), 7.45 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 7.40 (dd, J = 10.3, 1.9 Гц, 1H), 7.28 – 7.23 (m, 1H), 6.95 (dd, J = 8.3, 1.3 Гц, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 1.69 – 1.59

Пром. соедин.	Структура	Название	Аналитические данные
			(m, 2H), 1.23 – 1.18 (m, 2H). ЖХМС (Аналитический метод А) Rt = 1.38 мин, МС (ЭРИ положит.): m/z = 528.1 (M+H) ⁺ .
359A		Метил 2-(2-циклопентил-1,3-тиазол-5-ил)-5-[[1-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил]циклопропил} карбонил)амино]бензоат	¹ H ЯМР (250 МГц, Хлороформ-d) δ [м.д.] 7.75 – 7.58 (m, 3H), 7.58 – 7.42 (m, 3H), 7.42 – 7.27 (m, 1H), 7.09 (s, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.55 – 3.33 (m, 1H), 2.33 – 2.10 (m, 2H), 1.96 – 1.62 (m, 8H), 1.26 – 1.17 (m, 2H). ЖХМС (Аналитический метод А): Rt = 1.48 мин, МС (ЭРИ положит.): m/z = 533 (M+H) ⁺ .
361A		Метил 5-[[1-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил]циклопропил} карбонил)амино]-2-(5-метилпиразин-2-ил)бензоат	¹ H ЯМР (250 МГц, ДМСО-d6) δ [м.д.] 9.29 (s, 1H), 8.71 (d, J = 1.4 Гц, 1H), 8.55 – 8.47 (m, 1H), 7.93 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 7.86 (dd, J = 8.5, 2.2 Гц, 1H), 7.76 – 7.54 (m, 4H), 3.60 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 1.72 – 1.58 (m, 2H), 1.29 – 1.21 (m, 2H). ЖХМС (Аналитический метод А) Rt = 1.29 мин, МС (ЭРИ положит.): m/z = 474.1 (M+H) ⁺ .
362A		Метил 2-(1-циклобутил-1H-имидазол-4-ил)-5-[[1-(2-фтор-4-(трифторметокси)фенил]циклопропил} карбонил)амино]бензоат	¹ H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ [м.д.] 7.65 – 7.59 (m, 2H), 7.53 – 7.47 (m, 3H), 7.20 (d, J = 1.3 Гц, 1H), 7.14 – 7.10 (m, 1H), 7.09 – 7.06 (m, 1H), 7.02 (s, 1H), 4.58 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.58 – 2.46 (m, 2H), 2.44 – 2.32 (m, 2H), 1.96 – 1.83 (m, 2H), 1.83 – 1.77 (m, 2H), 1.21 – 1.12 (m, 2H). ЖХМС (Аналитический метод А): Rt = 1.14 мин; МС (ЭРИ положит.): m/z = 518.1 (M+H) ⁺ .
301A		Метил 5-([1-(4-хлор-2-фторфенил)циклопропил]карбонил)амино)-2-(2-циклобутил-1,3-тиазол-5-ил)бензоат	¹ H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ [м.д.] 7.70 (dd, J = 8.4, 2.4 Гц, 1H), 7.64 (d, J = 2.3 Гц, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.44 – 7.38 (m, 1H), 7.34 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 7.26 – 7.20 (m, 2H), 7.09 (s, 1H), 3.89 – 3.80 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.52 – 2.43 (m, 2H), 2.43 – 2.33 (m, 2H), 2.13 –

Пром. соедин.	Структура	Название	Аналитические данные
			2.02 (m, 1H), 2.01 – 1.92 (m, 1H), 1.85 – 1.75 (m, 2H), 1.23 – 1.11 (m, 2H). ЖХМС (Аналитический метод А): Rt = 1.45 мин; МС (ЭРИ положит.): m/z = 485 (M+H) ⁺ .
302A		Метил 2-(2-циклобутил-1,3-тиазол-5-ил)-5-((1-(2-фтор-4-метилфенил)циклопропил)карбонил)амино)бензоат	¹ H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ [м.д.] 7.71 (dd, J = 8.5, 2.4 Гц, 1H), 7.62 (d, J = 2.3 Гц, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.36 – 7.29 (m, 2H), 7.04 (d, J = 7.8 Гц, 1H), 6.99 (d, J = 10.7 Гц, 1H), 3.89 – 3.81 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.53 – 2.43 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.41 – 2.33 (m, 2H), 2.13 – 2.01 (m, 1H), 2.01 – 1.91 (m, 1H), 1.80 – 1.71 (m, 2H), 1.20 – 1.12 (m, 2H). ЖХМС (Аналитический метод А): Rt = 1.43 мин; МС (ЭРИ положит.): m/z = 465 (M+H) ⁺ .
304A		Метил 2-(2-циклобутил-1,3-тиазол-5-ил)-5-[(1-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)циклопропил)карбонил)амино]бензоат	¹ H ЯМР (250 МГц, Хлороформ-d) δ [м.д.] 7.69 (dd, J = 8.4, 2.4 Гц, 1H), 7.65 (d, J = 2.3 Гц, 1H), 7.63 – 7.58 (m, 1H), 7.56 – 7.50 (m, 1H), 7.50 – 7.42 (m, 2H), 7.35 (d, J = 8.3 Гц, 1H), 7.01 (s, 1H), 3.93 – 3.78 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.57 – 2.26 (m, 4H), 2.19 – 1.91 (m, 2H), 1.90 – 1.80 (m, 2H), 1.25 – 1.16 (m, 2H). ЖХМС (Аналитический метод А): Rt = 1.47 мин; МС (ЭРИ положит.): m/z = 519.1 (M+H) ⁺ .
305A		Метил 2-(2-циклобутил-1,3-тиазол-5-ил)-5-[(1-(2-фтор-4-(трифторметокси)фенил)циклопропил)карбонил)амино]бензоат	¹ H ЯМР (250 МГц, Хлороформ-d) δ [м.д.] 7.72 – 7.63 (m, 2H), 7.56 – 7.46 (m, 2H), 7.35 (d, J = 8.2 Гц, 1H), 7.18 – 7.03 (m, 3H), 3.94 – 3.79 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.60 – 2.26 (m, 4H), 2.19 – 1.88 (m, 2H), 1.86 – 1.76 (m, 2H), 1.24 – 1.12 (m, 2H). ЖХМС (Аналитический метод А): Rt = 1.49 мин; МС (ЭРИ положит.): m/z = 535.1 (M+H) ⁺ .

Промежуточное соединение 246A: этил 5-({[1-(4-хлорфенил)циклопропил]карбонил}амино)-2-(1-циклобутил-1H-пиразол-4-ил)-3-фторбензоат



5

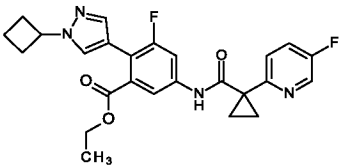
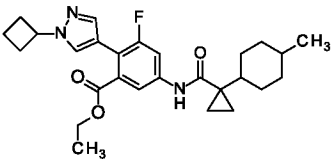
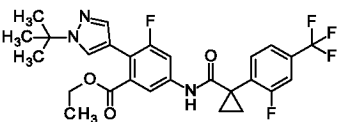
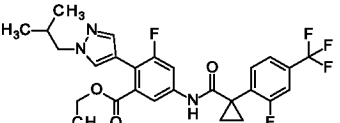
К раствору этил 5-амино-2-(1-циклобутил-1H-пиразол-4-ил)-3-фторбензоата (Пром. соед. **113A**, 54 мг, 0.18 ммоль) и 1-(4-хлорфенил)циклопропанкарбоновой кислоты (42 мг, 0.21 ммоль) в ДМФА (1 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (0.09 мл, 0.53 ммоль) и HATU (81 мг, 0.21 ммоль), и полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и затем нагревали при 50 °C в течение 30 часов. Реакционную смесь затем охлаждали до комнатной температуры, разбавляли с помощью EtOAc (20 мл) и промывали 2M водн. HCl (10 мл), сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии Biotage Isolera™ (используя градиент элюентов; 0-40% EtOAc в гептане) с получением указанного в заголовке соединения (69 мг, выход 79%) в виде бледно-желтого вязкого масла.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ [м.д.] 9.46 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.79 (dd, J = 12.6, 2.1 Гц, 1H), 7.66 (d, J = 1.8 Гц, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.42 – 7.39 (m, 4H), 4.86 (m, 1H), 4.15 (q, J = 7.1 Гц, 2H), 2.48 – 2.42 (m, 2H), 2.41 – 2.33 (m, 2H), 1.85 – 1.68 (m, 2H), 1.52 – 1.47 (m, 2H), 1.17 – 1.13 (m, 2H), 1.09 (t, J = 7.1 Гц, 3H).

ЖХМС (Аналитический метод A) Rt = 1.44 мин, МС (ЭРИ положит.): m/z = 482.1/483.8 (M+H)⁺.

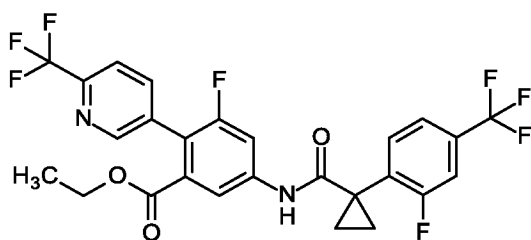
По аналогии с Промежуточным соединением **246A** получали следующие промежуточные соединения, используя соответствующие анилин и карбоновую кислоту в качестве исходных веществ.

Пром. соедин.	Структура	Название	Аналитические данные
247A		Этил 2-(1-циклобутил-1Н-пиразол-4-ил)-3-фтор-5-((1-[3-фтор-4-(трифторметил)фенил]циклопропил}карбонил)амино]бензоат	^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ [м.д.] 9.59 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.81 – 7.73 (m, 2H), 7.65 (d, J = 1.7 Гц, 1H), 7.52 (d, J = 12.1 Гц, 1H), 7.45 – 7.40 (m, 2H), 4.87 (m, 1H), 4.15 (q, J = 7.1 Гц, 2H), 2.48 – 2.43 (m, 2H), 2.41 – 2.32 (m, 2H), 1.84 – 1.70 (m, 2H), 1.58 – 1.54 (m, 2H), 1.32 – 1.27 (m, 2H), 1.09 (t, J = 7.1 Гц, 3H). ЖХМС (Аналитический метод А) R_t = 1.49 мин, МС (ЭРИ положит.): m/z = 534.5 ($M+H$) $^+$.
248A		Этил 2-(1-циклобутил-1Н-пиразол-4-ил)-5-((1-(2,4-дифторфенил)циклопропил}карбонил}амино)-3-фторбензоат	^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ [м.д.] 9.17 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.77 (dd, J = 12.7, 2.1 Гц, 1H), 7.64 (d, J = 1.6 Гц, 1H), 7.55 – 7.47 (m, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.28 – 7.21 (m, 1H), 7.13 – 7.05 (m, 1H), 4.86 (m, 1H), 4.14 (q, J = 7.1 Гц, 2H), 2.48 – 2.41 (m, 2H), 2.41 – 2.32 (m, 2H), 1.84 – 1.69 (m, 2H), 1.62 – 1.56 (m, 2H), 1.18 – 1.14 (m, 2H), 1.09 (t, J = 7.1 Гц, 3H). ЖХМС (Аналитический метод А): R_t = 1.38 мин, МС (ЭРИ положит.) m/z = 484.1 ($M+H$) $^+$.
249A		Этил 5-((1-(4-хлор-2-фторфенил)циклопропил}карбонил}амино)-2-(1-циклобутил-1Н-пиразол-4-ил)-3-фторбензоат	^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ [м.д.] 9.22 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.76 (dd, J = 12.6, 2.1 Гц, 1H), 7.64 (d, J = 1.8 Гц, 1H), 7.49 (dd, J = 8.3 Гц, 1H), 7.45 – 7.40 (m, 2H), 7.31 (dd, J = 8.3, 2.0 Гц, 1H), 4.86 (m, 1H), 4.14 (q, J = 7.1 Гц, 2H), 2.48 – 2.42 (m, 2H), 2.41 – 2.33 (m, 2H), 1.83 – 1.72 (m, 2H), 1.62 – 1.57 (m, 2H), 1.19 – 1.16 (m, 2H), 1.09 (t, J = 7.1 Гц, 3H). ЖХМС (Аналитический метод А): R_t = 1.44 мин, МС

Пром. соедин.	Структура	Название	Аналитические данные
			(ЭРИ положит.) $m/z = 500.0/501.7 (M+H)^+$.
250A		Этил 2-(1-циклобутил-1Н-пиразол-4-ил)-3-фтор-5-({[1-(5-фторпиридин-2-ил)циклопропил]карбонил}амино)бензоат	^1H ЯМР (250 МГц, ДМСО- d_6) δ [м.д.] 10.21 (s, 1H), 8.53 (d, $J = 2.9$ Гц, 1H), 7.92 – 7.77 (m, 2H), 7.74 – 7.62 (m, 2H), 7.49 – 7.39 (m, 2H), 4.87 (m, 1H), 4.16 (q, $J = 7.1$ Гц, 2H), 2.47 – 2.29 (m, 4H), 1.89 – 1.67 (m, 2H), 1.52 (m, 2H), 1.36 (m, 2H), 1.10 (t, $J = 7.1$ Гц, 3H). ЖХМС (Аналитический метод А): $R_t = 1.31$ мин, МС (ЭРИ положит.) $m/z = 467.1 (M+H)^+$.
251A		Этил 2-(1-циклобутил-1Н-пиразол-4-ил)-3-фтор-5-({[1-(4-метилциклогексил)циклопропил]карбонил}амино)бензоат в виде смеси 2:1 диастереоизомеров	^1H ЯМР (250 МГц, Хлороформ- d) δ 7.84 (m, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.41 – 7.36 (m, 1H), 4.80 (m, 1H), 4.25 (m, 2H), 2.70 – 2.45 (m, 4H), 2.05 – 1.73 (m, 4H), 1.58 – 1.34 (m, 7H), 1.26 – 1.18 (m, 4H), 1.04 (m, 2H), 0.97 (m, 2H), 0.91 (m, 1H), 0.84 – 0.76 (m, 2H). ЖХМС (Аналитический метод А): $R_t = 1.49$ мин; МС (ЭРИ положит.) $m/z = 468.15 (M+H)^+$.
252A		Этил 2-(1- <i>tert</i> -бутил-1Н-пиразол-4-ил)-3-фтор-5-({[1-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил]циклопропил}карбонил)амино)бензоат	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ [м.д.] 1.08 (t, 3H), 1.23 – 1.27 (m, 2H), 1.53 (s, 9H), 1.64 – 1.66 (m, 2H), 4.13 (q, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.60 – 7.62 (m, 2H), 7.68 – 7.72 (m, 2H), 7.76 (dd, 1H), 7.83 (s, 1H), 9.29 (s, 1H). ЖХМС (метод 1): $R_t = 1.51$ мин; МС (ЭРИ положит.) $m/z = 536 (M+H)^+$.
253A		Этил 3-фтор-5-({[1-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил]циклопропил}карбонил)амино)-2-(1-изобутил-1Н-	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ [м.д.] 0.84 (d, 6H), 1.11 (t, 3H), 1.24 – 1.27 (m, 2H), 1.64 – 1.66 (m, 2H), 2.05 – 2.15 (m, 1H), 3.93 (d, 2H), 4.14 (q, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.60

Пром. соедин.	Структура	Название	Аналитические данные
		пиразол-4-ил)бензоат	- 7.62 (m, 2H), 7.68 – 7.72 (m, 2H), 7.76 (dd, 1H), 7.78 (s, 1H), 9.30 (s, 1H). ЖХМС (метод 1): Rt = 1.51 мин; МС (ЭРИ положит.) m/z = 536 (M+H) ⁺ .

Промежуточное соединение 254A: этил 3-фтор-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]циклопропил) карбонил)амино]-2-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]бензоат



5 К раствору этил 5-амино-3-фтор-2-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]бензоата (Пром. соедин. **95A**, 100 мг, 0.31 ммоль) в пиридине (1.8 мл) добавляли раствор 1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]циклопропанкарбонилхлорида (Пром. соедин. **151A**, 106 мг, 0.40 ммоль) в дихлорметане (1.2 мл), и полученную в

10 результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь распределяли между EtOAc и 1М водным раствором соляной кислоты, и затем органический слой собирали и промывали дополнительным 1М водным раствором соляной кислоты. Объединенные водные слои обратно экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические фракции

15 промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Оставшееся вещество очищали с помощью хроматографии Biotage Isolera™ (элюирование с градиентом элюентов; от 100% гептана до 100% EtOAc) с получением

20 указанного в заголовке соединения (178 мг, выход 99%) в виде не совсем белого твердого вещества.

¹H ЯМР (250 МГц, Хлороформ-d) δ [м.д.] 8.57 (s, 1H), 7.97 (dd, J = 11.2, 2.2 Гц, 1H), 7.83 – 7.72 (m, 2H), 7.70 – 7.42 (m, 4H), 7.14 (s, 1H), 4.08 (q, J = 7.1 Гц, 2H), 1.91 – 1.87 (m, 2H), 1.31 – 1.25 (m, 2H), 0.98 (t, J = 7.1 Гц, 3H).

ЖХМС (Аналитический метод А) $R_t = 1.44$ мин, МС (ЭРИ положит.) $m/z = 559.05$ (M+H)⁺.

По аналогии с Промежуточным соединением **254A** получали следующие промежуточные соединения, используя соответствующие амин и хлорангидриды карбоновых кислот в качестве исходных веществ:

Пром. соедин.	Структура	Название	Аналитические данные
255A		Этил 3-фтор-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]циклопропил}карбонил)амино]-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)бензоат	¹ H ЯМР (250 МГц, ДМСО-d6) δ [м.д.] 9.30 (s, 1H), 7.86 – 7.51 (m, 6H), 7.39 (s, 1H), 4.17 (q, J = 7.1 Гц, 2H), 3.87 (s, 3H), 1.66 (m, 2H), 1.26 (m, 2H), 1.13 (t, J = 7.1 Гц, 3H). ЖХМС (Аналитический метод А): $R_t = 1.43$ мин; МС (ЭРИ положит.): $m/z = 494.1$ (M+H) ⁺ .
256A		Этил 3-фтор-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметокси)фенил]циклопропил}карбонил)амино]-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)бензоат	¹ H ЯМР (250 МГц, ДМСО-d6) δ [м.д.] 9.27 (s, 1H), 7.81 – 7.71 (m, 2H), 7.64 – 7.55 (m, 2H), 7.45 – 7.33 (m, 2H), 7.33 – 7.16 (m, 1H), 4.17 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 1.63 (m, 2H), 1.26 – 1.20 (m, 2H), 1.16 – 1.09 (m, 3H). ЖХМС (Аналитический метод А): $R_t = 1.44$ мин; МС (ЭРИ положит.): $m/z = 510.1$ (M+H) ⁺ .
257A		Этил 2-(1-этил-1H-пиразол-4-ил)-3-фтор-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]циклопропил}карбонил)амино]бензоат	¹ H ЯМР (250 МГц, ДМСО-d6) δ [м.д.] 9.35 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.85 – 7.62 (m, 5H), 7.46 (s, 1H), 4.22 (m, 4H), 1.78 – 1.63 (m, 2H), 1.44 (t, J = 7.3 Гц, 3H), 1.37 – 1.28 (m, 2H), 1.17 (t, J = 7.1 Гц, 3H). ЖХМС (Аналитический метод А): $R_t = 1.47$ мин; МС (ЭРИ положит.): $m/z = 508.1$ (M+H) ⁺ .
258A		Этил 2-(1-этил-1H-пиразол-4-ил)-3-фтор-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметокси)фенил]циклопропил}карбонил)амино]бензоат	¹ H ЯМР (250 МГц, ДМСО-d6) δ [м.д.] 9.27 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.76 (dd, J = 12.7, 2.1 Гц, 1H), 7.67 – 7.52 (m, 2H), 7.46 – 7.34 (m, 2H), 7.31 – 7.18 (m, 1H), 4.16 (q, J = 7.2 Гц, 4H), 1.68 – 1.58 (m, 2H), 1.38 (t, J = 7.3 Гц, 3H), 1.28 – 1.19 (m, 2H), 1.11 (t, J = 7.1 Гц, 3H). ЖХМС (Аналитический метод А): $R_t = 1.48$ мин; МС (ЭРИ положит.): $m/z = 524.1$ (M+H) ⁺ .

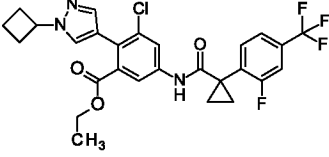
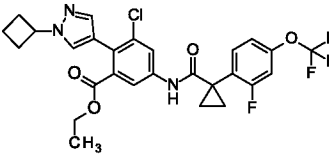
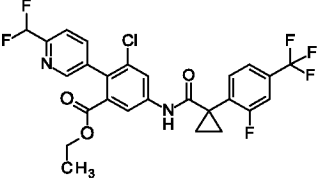
Пром. соедин.	Структура	Название	Аналитические данные
259A		Этил 2-(1-циклобутил-1Н-пиразол-4-ил)-3-фтор-5-[(1-[4-(трифторметил)фенил]циклопропил}карбонил)амино]бензоат	^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ [м.д.] 9.66 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.80 (dd, $J = 12.6, 2.1$ Гц, 1H), 7.72 (d, $J = 8.2$ Гц, 2H), 7.67 (d, $J = 1.7$ Гц, 1H), 7.60 (d, $J = 8.1$ Гц, 2H), 7.44 (s, 1H), 4.87 (m, 1H), 4.16 (q, $J = 7.1$ Гц, 2H), 2.45 (m, 2H), 2.42 – 2.35 (m, 2H), 1.85 – 1.74 (m, 2H), 1.58 – 1.54 (m, 2H), 1.27 – 1.23 (m, 2H), 1.10 (t, $J = 7.1$ Гц, 3H). ЖХМС (Аналитический метод А) $R_t = 1.41$ мин, МС (ЭРИ положит.): $m/z = 516.5$ (M+H) $^+$.
260A		Этил 2-(1-циклобутил-1Н-пиразол-4-ил)-3-фтор-5-[(1-[4-(трифторметокси)фенил]циклопропил}карбонил)амино]бензоат	^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ [м.д.] 9.56 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.79 (dd, $J = 12.6, 2.1$ Гц, 1H), 7.66 (d, $J = 1.7$ Гц, 1H), 7.53 – 7.48 (m, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.34 (d, $J = 8.1$ Гц, 2H), 4.86 (m, 1H), 4.15 (q, $J = 7.1$ Гц, 2H), 2.48 – 2.42 (m, 2H), 2.41 – 2.33 (m, 2H), 1.85 – 1.70 (m, 2H), 1.53 – 1.48 (m, 2H), 1.20 – 1.16 (m, 2H), 1.09 (t, $J = 7.1$ Гц, 3H). ЖХМС (Аналитический метод А) $R_t = 1.49$ мин, МС (ЭРИ положит.): $m/z = 532.5$ (M+H) $^+$.
261A		Этил 2-(1-циклобутил-1Н-пиразол-4-ил)-5-([1-(3,4-дифторфенил)циклопропил]карбонил}амино)-3-фторбензоат	^1H ЯМР (250 МГц, ДМСО- d_6) δ [м.д.] 9.32 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.78 (dd, $J = 12.7, 2.2$ Гц, 1H), 7.66 – 7.63 (m, 1H), 7.54 – 7.34 (m, 3H), 7.30 – 7.20 (m, 1H), 4.86 (m, 1H), 4.15 (q, $J = 7.1$ Гц, 2H), 2.47 – 2.27 (m, 4H), 1.89 – 1.68 (m, 2H), 1.55 – 1.46 (m, 2H), 1.21 – 1.14 (m, 2H), 1.09 (t, $J = 7.1$ Гц, 3H). ЖХМС (Аналитический метод А) $R_t = 1.43$ мин, МС (ЭРИ положит.): $m/z = 484.5$ (M+H) $^+$.
262A		Этил 2-(1-циклобутил-1Н-пиразол-4-ил)-3-фтор-5-([1-(2-фтор-4-метилфенил)циклопропил]карбонил}а	^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ [м.д.] 9.16 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.77 (dd, $J = 12.7, 2.1$ Гц, 1H), 7.65 (d, $J = 1.7$ Гц, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.37 – 7.28 (m, 1H), 7.08 – 6.99 (m, 2H), 4.86 (m, 1H), 4.14 (q, $J = 7.1$ Гц, 2H), 2.48 – 2.42

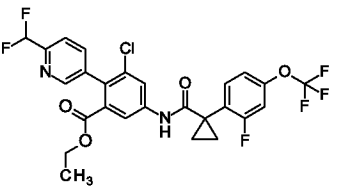
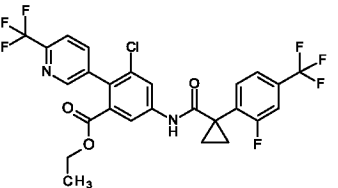
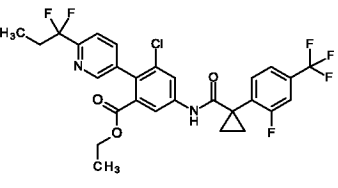
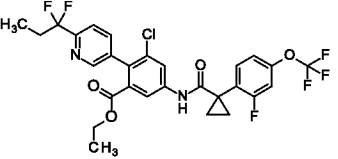
Пром. соедин.	Структура	Название	Аналитические данные
		мино)бензоат	(m, 2H), 2.41 – 2.35 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.84 – 1.72 (m, 2H), 1.59 – 1.53 (m, 2H), 1.14 – 1.11 (m, 2H), 1.09 (t, J = 7.1 Гц, 3H). ЖХМС (Аналитический метод А) Rt = 1.37 мин, МС (ЭРИ положит.): m/z = 480.5 (M+H) ⁺ .
263A		Этил 2-(1-циклобутил-1Н-пиразол-4-ил)-3-фтор-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]циклопропил}карбонил)амино]бензоат	¹ Н ЯМР (250 МГц, Хлороформ-d) δ [м.д.] 7.65 (m, 1H), 7.59 – 7.30 (m, 4H), 7.06 (m, 1H), 6.91 (m, 1H), 4.70 (m, 1H), 4.12 (q, J = 7.1 Гц, 2H), 2.60 – 2.33 (m, 4H), 1.89 – 1.66 (m, 4H), 1.21 – 1.16 (m, 2H), 1.09 (t, J = 7.1 Гц, 3H). ЖХМС (Аналитический метод А) Rt = 1.44 мин, МС (ЭРИ положит.): m/z = 534.45 (M+H) ⁺ .
264A		Этил 2-(1-циклобутил-1Н-пиразол-4-ил)-3-фтор-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметокси)фенил]циклопропил}карбонил)амино]бензоат	¹ Н ЯМР (250 МГц, Хлороформ-d) δ [м.д.] 7.74 (dd, J = 11.8, 2.2 Гц, 1H), 7.58 (d, J = 1.7 Гц, 1H), 7.57 – 7.48 (m, 2H), 7.19 – 7.04 (m, 4H), 4.79 (m, 1H), 4.21 (q, J = 7.1 Гц, 2H), 2.68 – 2.44 (m, 4H), 1.97 – 1.86 (m, 2H), 1.86 – 1.80 (m, 2H), 1.24 – 1.15 (m, 5H). ЖХМС (Аналитический метод А) Rt = 1.50 мин, МС (ЭРИ положит.): m/z = 550.45 (M+H) ⁺ .
265A		Этил 3-фтор-2-(1-изопропил-1Н-пиразол-4-ил)-5-[(1-[4-(трифторметил)фенил]циклопропил}карбонил)амино]бензоат	¹ Н ЯМР (500 МГц, Метанол-d4) δ [м.д.] 7.74 (s, 1H), 7.73 – 7.64 (m, 5H), 7.58 (dd, J = 2.1, 0.9 Гц, 1H), 7.48 (s, 1H), 4.57 (m, 1H), 4.20 (q, J = 7.1 Гц, 2H), 1.68 – 1.65 (m, 2H), 1.53 (d, J = 6.7 Гц, 6H), 1.30 – 1.27 (m, 2H), 1.18 (t, J = 7.1 Гц, 3H). ЖХМС (Аналитический метод А) Rt = 1.47 мин, МС (ЭРИ положит.): m/z = 504.1 (M+H) ⁺ .
266A		Этил 3-фтор-2-(1-изопропил-1Н-пиразол-4-ил)-5-[(1-[4-(трифторметокси)фенил]циклопропил}карбонил)амино]бензоат	¹ Н ЯМР (500 МГц, Метанол-d4) δ [м.д.] 7.75 (s, 1H), 7.70 – 7.66 (m, 1H), 7.60 – 7.57 (m, 2H), 7.56 (dd, J = 2.2, 0.9 Гц, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.35 – 7.31 (m, 2H),

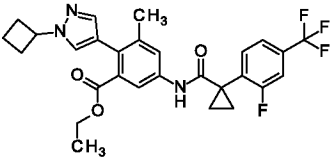
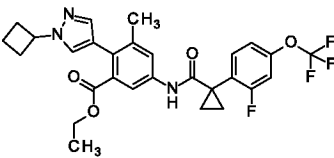
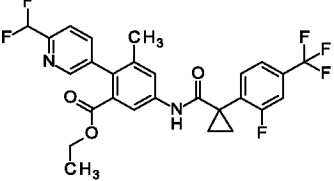
Пром. соедин.	Структура	Название	Аналитические данные
		енил]циклопропил }карбонил)амино]б ензоат	4.57 (hept, J = 6.7 Гц, 1H), 4.20 (q, J = 7.1 Гц, 2H), 1.65 – 1.62 (m, 2H), 1.53 (d, J = 6.7 Гц, 6H), 1.26 – 1.23 (m, 2H), 1.19 (t, J = 7.1 Гц, 3H). ЖХМС (Аналитический метод А) Rt = 1.48 мин, МС (ЭРИ положит.): m/z = 520.1 (M+H) ⁺ .
267A		Этил 3-фтор-5- ({[1-(2-фтор-4- метилфенил)цикло пропил]карбонил} амино)-2-(1- изопропил-1H- пиразол-4- ил)бензоат	¹ H ЯМР (250 МГц, Метанол-d4) δ [м.д.] 7.74 (s, 1H), 7.64 (dd, J = 12.1, 2.2 Гц, 1H), 7.52 (dd, J = 2.2, 1.1 Гц, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.07 (d, J = 7.8 Гц, 1H), 7.02 (d, J = 11.4 Гц, 1H), 4.57 (hept, J = 6.8 Гц, 1H), 4.20 (q, J = 7.1 Гц, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.69 – 1.63 (m, 2H), 1.53 (d, J = 6.7 Гц, 6H), 1.22 – 1.14 (m, 5H). ЖХМС (Аналитический метод А) Rt = 1.49 мин, МС (ЭРИ положит.): m/z = 468.15 (M+H) ⁺ .
268A		Этил 3-фтор-5- [({1-[2-фтор-4- (трифторметил)фен ил]циклопропил} карбонил)амино]-2- (1-изопропил-1H- пиразол-4- ил)бензоат	¹ H ЯМР (500 МГц, Метанол-d4) δ [м.д.] 7.75 (s, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.66 (dd, J = 12.1, 2.2 Гц, 1H), 7.59 – 7.56 (m, 2H), 7.53 (d, J = 10.0 Гц, 1H), 7.48 (s, 1H), 4.57 (hept, J = 6.7 Гц, 1H), 4.20 (q, J = 7.1 Гц, 2H), 1.77 – 1.74 (m, 2H), 1.53 (d, J = 6.7 Гц, 6H), 1.30 – 1.28 (m, 2H), 1.19 (t, J = 7.1 Гц, 3H). ЖХМС (Аналитический метод А) Rt = 1.46 мин, МС (ЭРИ положит.): m/z = 522.1 (M+H) ⁺ .
269A		Этил 3-фтор-5- [({1-[2-фтор-4- (трифторметокси)ф енил]циклопропил }карбонил)амино]- 2-(1-изопропил- 1H-пиразол-4- ил)бензоат	¹ H ЯМР (500 МГц, Метанол-d4) δ [м.д.] 7.75 (s, 1H), 7.65 (dd, J = 12.1, 2.2 Гц, 1H), 7.62 – 7.58 (m, 1H), 7.58 – 7.56 (m, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.21 – 7.16 (m, 2H), 4.57 (hept, J = 6.7 Гц, 1H), 4.20 (q, J = 7.1 Гц, 2H), 1.74 – 1.70 (m, 2H), 1.53 (d, J = 6.7 Гц, 6H), 1.27 – 1.24 (m, 2H), 1.19 (t, J = 7.1 Гц, 3H). ЖХМС (Аналитический метод А) Rt = 1.48 мин, МС (ЭРИ положит.): m/z = 538.1 (M+H) ⁺ .

Пром. соедин.	Структура	Название	Аналитические данные
270A		Этил 2-[6-(дифторметил)пиридин-3-ил]-3-фтор-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]циклопропил}карбонил)амино]бензоат	^1H ЯМР (250 МГц, Метанол- d_4) δ [м.д.] 8.50 (s, 1H), 7.94 – 7.82 (m, 3H), 7.77 (d, J = 8.2 Гц, 1H), 7.70 (d, J = 7.6 Гц, 1H), 7.62 – 7.49 (m, 2H), 6.79 (t, J = 55.2 Гц, 1H), 4.09 (q, J = 7.1 Гц, 2H), 1.82 – 1.73 (m, 2H), 1.35 – 1.27 (m, 2H), 1.03 (t, J = 7.1 Гц, 3H). ЖХМС (Аналитический метод А) R_t = 1.47 мин, МС (ЭРИ положит.): m/z = 541.05 ($M+H$) $^+$.
271A		Этил 2-[6-(дифторметил)пиридин-3-ил]-3-фтор-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметокси)фенил]циклопропил}карбонил)амино]бензоат	^1H ЯМР (250 МГц, Метанол- d_4) δ [м.д.] 8.50 (s, 1H), 7.93 – 7.81 (m, 3H), 7.77 (d, J = 8.1 Гц, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.25 – 7.15 (m, 2H), 6.79 (t, J = 55.2 Гц, 1H), 4.09 (q, J = 7.1 Гц, 2H), 1.79 – 1.71 (m, 2H), 1.32 – 1.25 (m, 2H), 1.03 (t, J = 7.1 Гц, 3H). ЖХМС (Аналитический метод А) R_t = 1.47 мин, МС (ЭРИ положит.): m/z = 557.05 ($M+H$) $^+$.
272A		Этил 2-[6-(1,1-дифторпропил)пиридин-3-ил]-3-фтор-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]циклопропил}карбонил)амино]бензоат	^1H ЯМР (250 МГц, Хлороформ- d) δ [м.д.] 8.50 (s, 1H), 7.97 (dd, J = 11.3, 2.2 Гц, 1H), 7.75 – 7.47 (m, 5H), 7.39 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 4.05 (q, J = 7.2 Гц, 2H), 2.40 (td, J = 16.7, 7.6 Гц, 2H), 1.92 – 1.85 (m, 2H), 1.29 – 1.23 (m, 2H), 1.06 (t, J = 7.5 Гц, 3H), 0.94 (t, J = 7.1 Гц, 3H). ЖХМС (Аналитический метод А) R_t = 1.49 мин, МС (ЭРИ положит.): m/z = 569.2 ($M+H$) $^+$.
273A		Этил 2-[6-(1,1-дифторпропил)пиридин-3-ил]-3-фтор-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметокси)фенил]циклопропил}карбонил)амино]бензоат	^1H ЯМР (250 МГц, Хлороформ- d) δ [м.д.] 8.50 (s, 1H), 7.96 (dd, J = 11.3, 2.2 Гц, 1H), 7.75 – 7.65 (m, 2H), 7.58 – 7.49 (m, 1H), 7.41 – 7.37 (m, 1H), 7.21 – 7.08 (m, 3H), 4.06 (q, J = 7.1 Гц, 2H), 2.40 (td, J = 16.7, 7.6 Гц, 2H), 1.89 – 1.82 (m, 2H), 1.26 – 1.20 (m, 2H), 1.06 (t, J = 7.5 Гц, 3H), 0.95 (t, J = 7.1 Гц, 3H). ЖХМС (Аналитический метод А) R_t = 1.49 мин, МС (ЭРИ

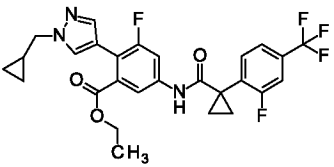
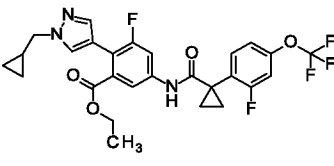
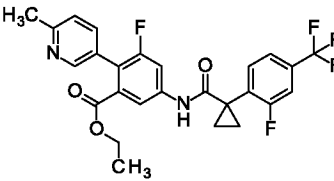
Пром. соедин.	Структура	Название	Аналитические данные
			положит.): $m/z = 585.25$ $(M+H)^+$.
274A		Этил 2-(4- <i>трет</i> -бутил-1H-имидазол-1-ил)-3-фтор-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]циклопропил}карбонил)амино]бензоат	^1H ЯМР (500 МГц, Хлороформ- d) δ [м.д.] 8.03 (m, 1H), 7.64 – 7.58 (m, 1H), 7.57 – 7.52 (m, 1H), 7.50 – 7.45 (m, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.25 – 7.22 (m, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 4.07 (q, $J = 7.1$ Гц, 2H), 1.90 – 1.81 (m, 2H), 1.31 (s, 9H), 1.27 – 1.19 (m, 2H), 1.04 (t, $J = 7.2$ Гц, 3H). ЖХМС (Аналитический метод А): $R_t = 1.33$ мин; МС (ЭРИ положит.) $m/z = 536.1$ $(M+H)^+$.
275A		Этил 2-(4- <i>трет</i> -бутил-1H-имидазол-1-ил)-3-фтор-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметокси)фенил]циклопропил}карбонил)амино]бензоат	^1H ЯМР (500 МГц, Хлороформ- d) δ [м.д.] 8.03 (m, 1H), 7.54 – 7.46 (m, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.25 – 7.23 (m, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.16 – 7.12 (m, 1H), 7.11 – 7.07 (m, 1H), 6.64 (s, 1H), 4.07 (q, $J = 7.1$ Гц, 2H), 1.85 – 1.78 (m, 2H), 1.31 (s, 9H), 1.24 – 1.19 (m, 2H), 1.04 (t, $J = 7.2$ Гц, 3H). ЖХМС (Аналитический метод А): $R_t = 1.27$ мин; МС (ЭРИ положит.) $m/z = 552.05$ $(M+H)^+$.
276A		Этил 6-(1-циклобутил-1H-пиразол-4-ил)-2-фтор-3-[(1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]циклопропил}карбонил)амино]бензоат	^1H ЯМР (250 МГц, Метанол- d_4) δ [м.д.] 7.74 – 7.71 (m, 1H), 7.69 – 7.59 (m, 1H), 7.58 – 7.42 (m, 4H), 7.16 (dd, $J = 8.4, 1.2$ Гц, 1H), 4.74 – 4.68 (m, 1H), 4.21 (q, $J = 7.1$ Гц, 2H), 2.55 – 2.31 (m, 4H), 1.88 – 1.75 (m, 2H), 1.68 – 1.62 (m, 2H), 1.21 – 1.19 (m, 2H), 1.14 (t, $J = 7.1$ Гц, 3H). ЖХМС (Аналитический метод А) $R_t = 1.40$ мин, МС (ЭРИ положит.): $m/z = 534.1$ $(M+H)^+$.
277A		Этил 6-(1-циклобутил-1H-пиразол-4-ил)-2-фтор-3-[(1-[2-фтор-4-(трифторметокси)фенил]циклопропил}карбонил)амино]бензоат	^1H ЯМР (250 МГц, Метанол- d_4) δ [м.д.] 7.83 (s, 1H), 7.73 – 7.60 (m, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.30 – 7.19 (m, 3H), 4.84 – 4.78 (m, 1H), 4.31 (q, $J = 7.1$ Гц, 2H), 2.61 – 2.46 (m, 4H), 1.92 (m, 2H), 1.75 – 1.69 (m, 2H), 1.32 – 1.30 (m, 2H), 1.24 (t, $J = 7.2$ Гц, 3H). ЖХМС (Аналитический метод А) $R_t = 1.42$ мин, МС (ЭРИ

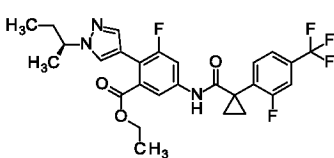
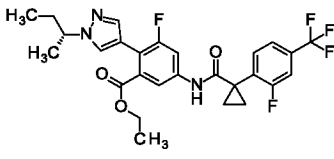
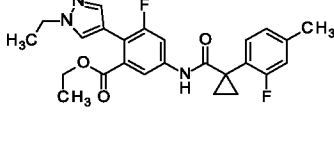
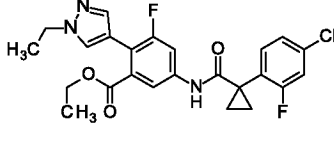
Пром. соедин.	Структура	Название	Аналитические данные
			положит.): $m/z = 550.1$ ($M+H$) ⁺ .
278A		Этил 3-хлор-2-(1-циклобутил-1Н-пиразол-4-ил)-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]циклопропил}карбонил)амино]бензоат	¹ Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ [м.д.] 9.26 (s, 1H), 7.96 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.77 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 7.72 – 7.66 (m, 2H), 7.63 – 7.57 (m, 1H), 7.39 (s, 1H), 4.85 (m, 1H), 4.04 (q, J = 7.1 Гц, 2H), 2.48 – 2.42 (m, 2H), 2.41 – 2.30 (m, 2H), 1.84 – 1.72 (m, 2H), 1.68 – 1.61 (m, 2H), 1.28 – 1.23 (m, 2H), 0.98 (t, J = 7.1 Гц, 3H). ЖХМС (Аналитический метод А) R _t = 1.44 мин, МС (ЭРИ положит.): $m/z = 550.4/551.7$ ($M+H$) ⁺ .
279A		Этил 3-хлор-2-(1-циклобутил-1Н-пиразол-4-ил)-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметокси)фенил]циклопропил}карбонил)амино]бензоат	¹ Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ [м.д.] 9.23 (s, 1H), 7.97 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 7.81 (m, 1H), 7.78 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 7.62 – 7.56 (m, 1H), 7.42 – 7.36 (m, 2H), 7.27 – 7.22 (m, 1H), 4.85 (m, 1H), 4.04 (q, J = 7.1 Гц, 2H), 2.48 – 2.42 (m, 2H), 2.40 – 2.32 (m, 2H), 1.84 – 1.72 (m, 2H), 1.65 – 1.59 (m, 2H), 1.24 – 1.19 (m, 2H), 0.98 (t, J = 7.1 Гц, 3H). ЖХМС (Аналитический метод А) R _t = 1.43 мин, МС (ЭРИ положит.): $m/z = 566.1/ 567.8$ ($M+H$) ⁺ .
280A		Этил 3-хлор-2-[6-(дифторметил)пиридин-3-ил]-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]циклопропил}карбонил)амино]бензоат	¹ Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ [м.д.] 9.45 (s, 1H), 8.48 (d, J = 1.7 Гц, 1H), 8.16 – 8.11 (m, 2H), 7.85 (dd, J = 8.0, 2.1 Гц, 1H), 7.78 – 7.67 (m, 3H), 7.64 – 7.60 (m, 1H), 7.02 (t, J = 55.0 Гц, 1H), 4.02 – 3.88 (m, 2H), 1.73 – 1.64 (m, 2H), 1.31 – 1.27 (m, 2H), 0.86 (t, J = 7.1 Гц, 3H). ЖХМС (Аналитический метод А) R _t = 1.49 мин, МС (ЭРИ положит.): $m/z = 557.0/ 578.7$ ($M+H$) ⁺ .

Пром. соедин.	Структура	Название	Аналитические данные
281A		Этил 3-хлор-2-[6-(дифторметил)пиридин-3-ил]-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметокси)фенил]циклопропил}карбонил)амино]бензоат	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ [м.д.] 9.42 (s, 1H), 8.48 (d, J = 1.7 Гц, 1H), 8.16 – 8.11 (m, 2H), 7.85 (dd, J = 8.0, 2.1 Гц, 1H), 7.76 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 7.61 (dd, J = 8.6, 8.6 Гц, 1H), 7.43 – 7.37 (m, 1H), 7.26 (d, J = 8.6 Гц, 1H), 7.02 (t, J = 55.0 Гц, 1H), 4.02 – 3.91 (m, 2H), 1.68 – 1.61 (m, 2H), 1.28 – 1.21 (m, 2H), 0.86 (t, J = 7.1 Гц, 3H). ЖХМС (Аналитический метод А) Rt = 1.49 мин, МС (ЭРИ положит.): m/z = 573.0/ 574.6 (M+H) ⁺ .
282A		Этил 3-хлор-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]циклопропил}карбонил)амино]-2-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]бензоат	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ [м.д.] 9.55 (s, 1H), 8.68 – 8.62 (m, 1H), 8.24 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.22 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.07 – 8.00 (m, 2H), 7.81 – 7.75 (m, 2H), 7.72 – 7.66 (m, 1H), 4.07 – 3.99 (m, 2H), 1.79 – 1.72 (m, 2H), 1.41 – 1.31 (m, 2H), 0.92 (t, J = 7.1 Гц, 3H). ЖХМС (Аналитический метод А) Rt = 1.49 мин, МС (ЭРИ положит.): m/z = 575.0/ 577.9 (M+H) ⁺ .
283A		Этил 3-хлор-2-[6-(1,1-дифторпропил)пиридин-3-ил]-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]циклопропил}карбонил)амино]бензоат	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ [м.д.] 9.45 (s, 1H), 8.47 (d, J = 1.7 Гц, 1H), 8.13 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.12 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 7.82 (dd, J = 8.1, 2.1 Гц, 1H), 7.76 – 7.67 (m, 3H), 7.65 – 7.60 (m, 1H), 4.01 – 3.88 (m, 2H), 2.44 – 2.28 (m, 2H), 1.71 – 1.64 (m, 2H), 1.36 – 1.24 (m, 2H), 0.95 (t, J = 7.5 Гц, 3H), 0.84 (t, J = 7.1 Гц, 3H). ЖХМС (Аналитический метод А) Rt = 1.56 мин, МС (ЭРИ положит.): m/z = 585.0/ 586.9 (M+H) ⁺ .
284A		Этил 3-хлор-2-[6-(1,1-дифторпропил)пиридин-3-ил]-5-[(1-[2-фтор-4-	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ [м.д.] 9.41 (s, 1H), 8.47 (d, J = 1.6 Гц, 1H), 8.13 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.12 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 7.82 (dd, J = 8.1, 2.1 Гц, 1H),

Пром. соедин.	Структура	Название	Аналитические данные
		(трифторметокси)фенил]циклопропил } карбонил)амино]бензоат	7.74 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 7.61 (dd, J = 8.5, 8.5 Гц, 1H), 7.43 – 7.35 (m, 1H), 7.29 – 7.23 (m, 1H), 3.99 – 3.91 (m, 2H), 2.43 – 2.27 (m, 2H), 1.68 – 1.60 (m, 2H), 1.29 – 1.21 (m, 2H), 0.95 (t, J = 7.5 Гц, 3H), 0.84 (t, J = 7.1 Гц, 3H). ЖХМС (Аналитический метод А) Rt = 1.58 мин, МС (ЭРИ положит.): m/z = 601.0/602.7 (M+H) ⁺ .
285A		Этил 2-(1-циклобутил-1H-пиразол-4-ил)-5-[[{1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]циклопропил} карбонил)амино]-3-метилбензоат	¹ H ЯМР (250 МГц, Метанол-d4) δ [м.д.] 7.71 (m, 1H), 7.63 – 7.47 (m, 5H), 7.37 (m, 1H), 4.91 – 4.87 (m, 1H), 4.08 (q, J = 7.1 Гц, 2H), 2.63 – 2.45 (m, 4H), 2.19 (s, 3H), 1.98 – 1.84 (m, 2H), 1.77 – 1.70 (m, 2H), 1.31 – 1.25 (m, 2H), 1.07 (t, J = 7.1 Гц, 3H). ЖХМС (Аналитический метод А) Rt = 1.44 мин, МС (ЭРИ положит.): m/z = 530.55 (M+H) ⁺ .
286A		Этил 2-(1-циклобутил-1H-пиразол-4-ил)-5-[[{1-[2-фтор-4-(трифторметокси)фенил]циклопропил} карбонил)амино]-3-метилбензоат	¹ H ЯМР (250 МГц, Метанол-d4) δ [м.д.] 7.66 – 7.56 (m, 3H), 7.49 (d, J = 1.8 Гц, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.24 – 7.15 (m, 2H), 4.94 – 4.88 (m, 1H), 4.08 (q, J = 7.1 Гц, 2H), 2.67 – 2.43 (m, 4H), 2.19 (s, 3H), 1.98 – 1.86 (m, 2H), 1.75 – 1.68 (m, 2H), 1.27 – 1.21 (m, 2H), 1.07 (t, J = 7.1 Гц, 3H). ЖХМС (Аналитический метод А) Rt = 1.43 мин, МС (ЭРИ положит.): m/z = 546.45 (M+H) ⁺ .
287A		Этил 2-[6-(дифторметил)пиридин-3-ил]-5-[[{1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]циклопропил} карбонил)амино]-3-метилбензоат	¹ H ЯМР (250 МГц, Метанол-d4) δ [м.д.] 8.39 (s, 1H), 7.94 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 7.82 – 7.73 (m, 2H), 7.71 (d, J = 7.4 Гц, 1H), 7.67 (d, J = 1.8 Гц, 1H), 7.62 – 7.50 (m, 2H), 6.79 (t, J = 55.3 Гц, 1H), 4.01 (q, J = 7.0 Гц, 2H), 2.06 (s, 3H), 1.80 – 1.72 (m, 2H), 1.34 – 1.25 (m, 2H), 0.98 (t, J = 7.1 Гц, 3H). ЖХМС (Аналитический метод

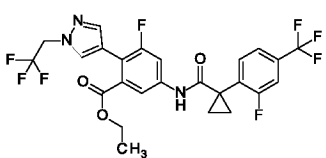
Пром. соедин.	Структура	Название	Аналитические данные
			А) Rt = 1.45 мин, МС (ЭРИ положит.): m/z = 537.05 (M+H) ⁺ .
288А		Этил 2-[6-(дифторметил)пиридин-3-ил]-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметокси)фенил]циклопропил}карбонил)амино]-3-метилбензоат	¹ Н ЯМР (250 МГц, Метанол-d ₄) δ [м.д.] 8.39 (s, 1H), 7.93 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 7.83 – 7.72 (m, 2H), 7.68 – 7.58 (m, 2H), 7.24 – 7.16 (m, 2H), 6.80 (t, J = 55.3 Гц, 1H), 4.01 (q, J = 7.1 Гц, 2H), 2.06 (s, 3H), 1.77 – 1.69 (m, 2H), 1.29 – 1.23 (m, 2H), 0.99 (t, J = 7.1 Гц, 3H). ЖХМС (Аналитический метод А) Rt = 1.46 мин, МС (ЭРИ положит.): m/z = 553.05 (M+H) ⁺ .
289А		Этил 5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]циклопропил}карбонил)амино]-3-метил-2-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]бензоат	¹ Н ЯМР (250 МГц, Хлороформ-d) δ [м.д.] 8.50 (s, 1H), 7.80 (d, J = 1.9 Гц, 1H), 7.74 (d, J = 8.1 Гц, 1H), 7.71 – 7.60 (m, 3H), 7.57 (d, J = 8.1 Гц, 1H), 7.50 (d, J = 9.7 Гц, 1H), 7.06 – 7.00 (m, 1H), 4.01 (q, J = 7.2, 6.7 Гц, 2H), 2.06 (s, 3H), 1.93 – 1.83 (m, 2H), 1.28 – 1.22 (m, 2H), 0.95 (t, J = 7.1 Гц, 3H). ЖХМС (Аналитический метод А) Rt = 1.44 мин, МС (ЭРИ положит.): m/z = 555.05 (M+H) ⁺ .
290А		Этил 2-[6-(1,1-дифторпропил)пиридин-3-ил]-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]циклопропил}карбонил)амино]-3-метилбензоат	¹ Н ЯМР (250 МГц, Хлороформ-d) δ [м.д.] 8.42 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.71 – 7.64 (m, 2H), 7.64 – 7.54 (m, 3H), 7.50 (d, J = 9.6 Гц, 1H), 7.01 (s, 1H), 3.99 (q, J = 7.0 Гц, 2H), 2.41 (td, J = 16.7, 7.5 Гц, 2H), 2.07 (s, 3H), 1.93 – 1.83 (m, 2H), 1.28 – 1.20 (m, 2H), 1.07 (t, J = 7.5 Гц, 3H), 0.92 (t, J = 7.1 Гц, 3H). ЖХМС (Аналитический метод А) Rt = 1.49 мин, МС (ЭРИ положит.): m/z = 565.55 (M+H) ⁺ .
291А		Этил 2-[6-(1,1-дифторпропил)пиридин-3-ил]-5-[(1-[2-фтор-4-	¹ Н ЯМР (250 МГц, Хлороформ-d) δ [м.д.] 8.41 (s, 1H), 7.80 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 7.68 (d, J = 8.1 Гц, 1H), 7.62 – 7.49 (m, 3H),

Пром. соедин.	Структура	Название	Аналитические данные
		(трифторметокси)фенил]циклопропил} карбонил)амино]-3-метилбензоат	7.20 – 7.05 (m, 3H), 3.99 (q, J = 7.0 Гц, 2H), 2.41 (td, J = 16.7, 7.6 Гц, 2H), 2.07 (s, 3H), 1.88 – 1.80 (m, 2H), 1.25 – 1.18 (m, 2H), 1.07 (t, J = 7.5 Гц, 3H), 0.93 (t, J = 7.1 Гц, 4H). ЖХМС (Аналитический метод А) Rt = 1.50 мин, МС (ЭРИ положит.): m/z = 581.05 (M+H) ⁺ .
292A		Этил 2-[1-(циклопропилметил)-1H-пиразол-4-ил]-3-фтор-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]циклопропил} карбонил)амино]бензоат	¹ H ЯМР (250 МГц, Метанол-d4) δ [м.д.] 7.78 (s, 1H), 7.74 – 7.61 (m, 2H), 7.60 – 7.47 (m, 4H), 4.21 (q, J = 7.1 Гц, 2H), 4.05 (d, J = 7.1 Гц, 2H), 1.79 – 1.72 (m, 2H), 1.31 – 1.28 (m, 2H), 1.19 (t, J = 7.1 Гц, 3H), 0.93 – 0.87 (m, 1H), 0.69 – 0.59 (m, 2H), 0.47 – 0.38 (m, 2H). ЖХМС (Аналитический метод А) Rt = 1.52 мин, МС (ЭРИ положит.): m/z = 534.10 (M+H) ⁺ .
293A		Этил 2-[1-(циклопропилметил)-1H-пиразол-4-ил]-3-фтор-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметокси)фенил]циклопропил} карбонил)амино]бензоат	¹ H ЯМР (250 МГц, Метанол-d4) δ [м.д.] 7.78 (s, 1H), 7.70 – 7.55 (m, 3H), 7.48 (s, 1H), 7.22 – 7.19 (m, 1H), 7.17 (s, 1H), 4.21 (q, J = 7.1 Гц, 2H), 4.05 (d, J = 7.1 Гц, 2H), 1.76 – 1.68 (m, 2H), 1.31 – 1.27 (m, 2H), 1.19 (t, J = 7.1 Гц, 3H), 0.92 – 0.89 (m, 1H), 0.69 – 0.59 (m, 2H), 0.47 – 0.39 (m, 2H). ЖХМС (Аналитический метод А) Rt = 1.50 мин, МС (ЭРИ положит.): m/z = 550.15 (M+H) ⁺ .
294A		Этил 3-фтор-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]циклопропил} карбонил)амино]-2-(6-метилпиридин-3-ил)бензоат	¹ H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ [м.д.] 8.35 – 8.29 (m, 1H), 7.86 (dd, J = 11.1, 2.2 Гц, 1H), 7.65 – 7.59 (m, 1H), 7.57 – 7.52 (m, 1H), 7.52 – 7.44 (m, 2H), 7.34 – 7.31 (m, 1H), 7.19 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 7.09 – 7.04 (m, 1H), 4.05 (q, J = 7.1 Гц, 2H), 2.59 (s, 3H), 1.91 – 1.81 (m, 2H), 1.26 – 1.17 (m, 2H), 0.97 (t, J = 7.1 Гц, 3H).

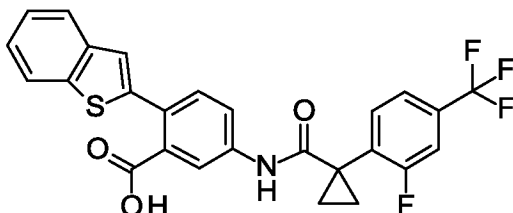
Пром. соедин.	Структура	Название	Аналитические данные
			ЖХМС (Аналитический метод А): $R_t = 1.31$ мин, МС (ЭРИ положит.): $m/z = 505$ (M+H) ⁺ .
295A		Этил 2-{{1-[(2S)-бутан-2-ил]-1H-пиразол-4-ил}-3-фтор-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]циклопропил}карбонил)амино]бензоат	¹ H ЯМР (250 МГц, Метанол-d4) δ [м.д.] 7.76 – 7.62 (m, 3H), 7.61 – 7.47 (m, 4H), 4.40 – 4.25 (m, 1H), 4.20 (q, J = 7.1 Гц, 2H), 2.00 – 1.79 (m, 2H), 1.79 – 1.72 (m, 2H), 1.52 (d, J = 6.8 Гц, 3H), 1.33 – 1.25 (m, 2H), 1.20 (t, J = 7.1 Гц, 3H), 0.83 (t, J = 7.4 Гц, 3H). ЖХМС (Аналитический метод А) $R_t = 1.58$ мин, МС (ЭРИ положит.): $m/z = 536.15$ (M+H) ⁺ .
296A		Этил 2-{{1-[(2R)-бутан-2-ил]-1H-пиразол-4-ил}-3-фтор-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]циклопропил}карбонил)амино]бензоат	¹ H ЯМР (250 МГц, Метанол-d4) δ [м.д.] 7.76 – 7.62 (m, 3H), 7.61 – 7.47 (m, 4H), 4.40 – 4.25 (m, 1H), 4.20 (q, J = 7.1 Гц, 2H), 2.00 – 1.79 (m, 2H), 1.79 – 1.72 (m, 2H), 1.52 (d, J = 6.8 Гц, 3H), 1.33 – 1.25 (m, 2H), 1.20 (t, J = 7.1 Гц, 3H), 0.83 (t, J = 7.4 Гц, 3H). ЖХМС (Аналитический метод А) $R_t = 1.58$ мин, МС (ЭРИ положит.): $m/z = 536.2$ (M+H) ⁺ .
348A		Этил 2-((1-этил-1H-пиразол-4-ил)-3-фтор-5-((1-(2-фтор-4-метилфенил)циклопропил)карбонил}амино)бензоат	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ [м.д.] 9.15 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.76 (dd, J = 12.8, 2.1 Гц, 1H), 7.63 (d, J = 1.8 Гц, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.34 – 7.27 (m, 1H), 7.05 – 7.00 (m, 2H), 4.18 – 4.09 (m, 4H), 2.33 (s, 3H), 1.59 – 1.51 (m, 2H), 1.37 (t, J = 7.3 Гц, 3H), 1.14 – 1.08 (m, 5H). ЖХМС (Аналитический метод А) $R_t = 1.31$ мин, МС (ЭРИ положит.): $m/z = 454.2$ (M+H) ⁺ .
349A		Этил 5-((1-(4-хлор-2-фторфенил)циклопропил)карбонил}амино)-2-(1-этил-1H-пиразол-4-ил)-3-фторбензоат	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ [м.д.] 9.21 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.75 (dd, J = 12.7, 2.1 Гц, 1H), 7.62 (d, J = 1.9 Гц, 1H), 7.50 – 7.46 (m, 1H), 7.43 (dd, J = 10.0, 2.0 Гц, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.30 (dd, J = 8.3, 2.0 Гц, 1H), 4.21 – 4.08 (m, 4H), 1.62 – 1.56 (m,

Пром. соедин.	Структура	Название	Аналитические данные
			2H), 1.37 (t, J = 7.3 Гц, 3H), 1.20 – 1.14 (m, 2H), 1.10 (t, J = 7.1 Гц, 3H). ЖХМС (Аналитический метод А) Rt = 1.32 мин, МС (ЭРИ положит.): m/z = 474.1/476.2 (M+H) ⁺ .
350A		Этил 3-фтор-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]циклопропил}карбонил)амино]-2-{1-[(1-метилциклопропил)метил]-1H-пиразол-4-ил}бензоат	¹ H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ [м.д.] 7.72 (dd, J = 11.7, 2.2 Гц, 1H), 7.64 – 7.57 (m, 2H), 7.56 – 7.51 (m, 1H), 7.50 – 7.43 (m, 2H), 7.14 – 7.11 (m, 1H), 7.00 (s, 1H), 4.18 (q, J = 7.1 Гц, 2H), 3.98 (s, 2H), 1.90 – 1.76 (m, 2H), 1.23 – 1.19 (m, 2H), 1.17 (t, J = 7.1 Гц, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.67 – 0.57 (m, 2H), 0.49 – 0.39 (m, 2H). ЖХМС (Аналитический метод А): Rt = 1.42 мин; МС (ЭРИ положит.): m/z = 548.15 (M+H) ⁺ .
351A		Этил 3-фтор-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметокси)фенил]циклопропил}карбонил)амино]-2-{1-[(1-метилциклопропил)метил]-1H-пиразол-4-ил}бензоат	¹ H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ 7.72 (dd, J = 11.8, 2.3 Гц, 1H), 7.59 (d, J = 1.3 Гц, 1H), 7.53 – 7.46 (m, 2H), 7.16 – 7.02 (m, 4H), 4.19 (q, J = 7.1 Гц, 2H), 3.98 (s, 2H), 1.84 – 1.77 (m, 2H), 1.22 – 1.14 (m, 5H), 1.05 (s, 3H), 0.66 – 0.58 (m, 2H), 0.51 – 0.42 (m, 2H). ЖХМС (Аналитический метод А): Rt = 1.44 мин; МС (ЭРИ положит.): m/z = 564.1 (M+H) ⁺ .
354A		Этил 2-(6-этилпиридин-3-ил)-3-фтор-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]циклопропил}карбонил)амино]бензоат	¹ H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ [м.д.] 8.35 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 7.88 (dd, J = 11.2, 2.2 Гц, 1H), 7.65 – 7.59 (m, 1H), 7.57 – 7.52 (m, 1H), 7.51 (dd, J = 8.0, 1.7 Гц, 1H), 7.49 – 7.45 (m, 1H), 7.34 – 7.30 (m, 1H), 7.20 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 7.07 (s, 1H), 4.04 (q, J = 7.1 Гц, 2H), 2.86 (q, J = 7.6 Гц, 2H), 1.91 – 1.80 (m, 2H), 1.33 (t, J = 7.6 Гц, 3H), 1.26 – 1.17 (m, 2H), 0.93 (t, J = 7.1 Гц, 3H). ЖХМС (Аналитический метод

Пром. соедин.	Структура	Название	Аналитические данные
			А): $R_t = 1.28$ мин; МС (ЭРИ положит.): $m/z = 519$ (M+H) ⁺ .
357A		Этил 3-фтор-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]циклопропил}карбонил)амино]-2-(1-метил-1H-индазол-6-ил)бензоат	¹ H ЯМР (250 МГц, ДМСО-d ₆) δ [м.д.] 9.41 (s, 1H), 8.07 (d, J = 0.9 Гц, 1H), 7.91 – 7.80 (m, 2H), 7.79 – 7.58 (m, 4H), 7.53 – 7.47 (m, 1H), 7.01 – 6.89 (m, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.93 (q, J = 7.1 Гц, 2H), 1.75 – 1.62 (m, 2H), 1.33 – 1.24 (m, 2H), 0.76 (t, J = 7.1 Гц, 3H). ЖХМС (Аналитический метод А) $R_t = 1.47$ мин, МС (ЭРИ положит.): $m/z = 544.2$ (M+H) ⁺ .
358A		Этил 3-фтор-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметокси)фенил]циклопропил}карбонил)амино]-2-(1-метил-1H-индазол-6-ил)бензоат	¹ H ЯМР (250 МГц, ДМСО-d ₆) δ [м.д.] 9.38 (s, 1H), 8.07 (d, J = 0.9 Гц, 1H), 7.90 – 7.81 (m, 2H), 7.76 (dd, J = 8.3, 0.7 Гц, 1H), 7.62 (dd, J = 8.5 Гц, 1H), 7.53 – 7.49 (m, 1H), 7.40 (dd, J = 10.6, 1.6 Гц, 1H), 7.32 – 7.20 (m, 1H), 6.99 – 6.92 (m, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.93 (q, J = 7.1 Гц, 2H), 1.73 – 1.57 (m, 2H), 1.27 – 1.21 (m, 2H), 0.76 (t, J = 7.1 Гц, 3H). ЖХМС (Аналитический метод А) $R_t = 1.48$ мин, МС (ЭРИ положит.): $m/z = 560.2$ (M+H) ⁺ .
360A		Этил 2-(2-циклобутил-1,3-тиазол-5-ил)-3-фтор-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]циклопропил}карбонил)амино]бензоат	¹ H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ [м.д.] 7.63 (dd, J = 11.2, 2.2 Гц, 1H), 7.44 – 7.38 (m, 1H), 7.33 (d, J = 8.1 Гц, 1H), 7.27 (m, 2H), 7.06 – 7.02 (m, 1H), 6.93 (s, 1H), 3.92 (q, J = 7.1 Гц, 2H), 3.72 – 3.59 (m, 1H), 2.34 – 2.23 (m, 2H), 2.23 – 2.10 (m, 2H), 1.96 – 1.81 (m, 1H), 1.81 – 1.71 (m, 1H), 1.68 – 1.61 (m, 2H), 1.05 – 0.99 (m, 2H), 0.87 (t, J = 7.1 Гц, 3H). ЖХМС (Аналитический метод А): $R_t = 1.53$ мин, МС (ЭРИ положит.): $m/z = 551$ (M+H) ⁺ .
365A		Метил 2-(1-циклобутил-1H-пиразол-4-ил)-5-([1-(2-фтор-4-метоксифенил)циклопропил]карбонил)амино]бензоат	ЖХМС (метод 4): $R_t = 1.32$ мин; МС (ЭРИ положит.) $m/z = 464$ (M+H) ⁺ .

Пром. соедин.	Структура	Название	Аналитические данные
		лопропил]карбонил}амино)бензоат	
366А		Этил 3-фтор-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]циклопропил}карбонил)амино]-2-[1-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-пиразол-4-ил]бензоат	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ [м.д.] 1.08 (t, 3H), 1.25 – 1.28 (m, 2H), 1.64 – 1.67 (m, 2H), 4.13 (q, 2H), 5.18 (q, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.60 – 7.62 (m, 1H), 7.67 – 7.72 (m, 3H), 7.79 (dd, 1H), 7.93 (s, 1H), 9.34 (s, 1H). ЖХМС (метод 1): R_t = 1.43 мин; МС (ЭРИ положит.) m/z = 562 (M+H) $^+$.

Пример 1: 2-(1-бензотиофен-2-ил)-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]циклопропил}карбонил)амино]бензойная кислота

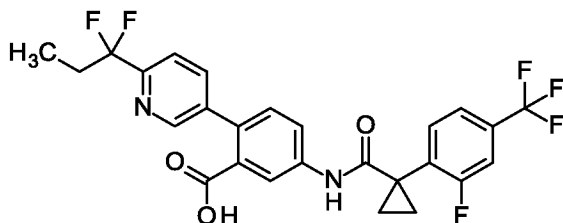


- 5 К перемешиваемому раствору метил 2-(1-бензотиофен-2-ил)-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]циклопропил}карбонил)амино]бензоата (151.8 мг, 0.536 ммоль) в ТГФ (1 мл) добавляли LiOH (1 мл 2М водного раствора, 2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 2 дней, затем нагревали до 60 °С в течение 24 часов. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и
- 10 очищали с помощью преп. ВЭЖХ (Метод А). Содержащие продукт фракции объединяли и концентрировали в вакууме для удаления избытка MeCN, добавляли концентрированную HCl и наблюдали осаждение продукта в виде белого твердого вещества. Твердое вещество собирали с помощью
- 15 фильтрования, промывали водой и сушили с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (48 мг, выход 49%).

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ [м.д.] 9.25 (s, 1H), 7.95 (d, J = 7.7 Гц, 1H), 7.89 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 7.86 – 7.77 (m, 2H), 7.75 – 7.65 (m, 2H), 7.61 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 7.49 (d, J = 8.5 Гц, 1H), 7.42 – 7.31 (m, 3H), 1.73 – 1.60 (m, 2H), 1.32 – 1.19 (m, 2H).

- 20 ЖХМС (Аналитический метод D) R_t = 4.83 мин, МС (ЭРИ положит.): m/z = 500.0 (M+H) $^+$.

Пример 2: 2-[6-(1,1-дифторпропил)пиридин-3-ил]-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]циклопропил}карбонил)амино]бензойная кислота

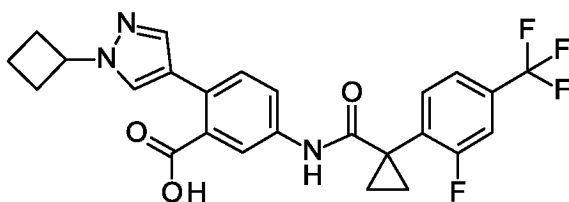


К перемешиваемому раствору метил 2-[6-(1,1-дифторпропил)пиридин-3-ил]-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]циклопропил}карбонил)амино]бензоата (Пром. соедин. **211A**, 60 мг, 0.112 ммоль) в ТГФ (2 мл) добавляли 1М водный раствор гидроксида лития (0.224 мл). Смесь интенсивно перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (30 мл), промывали 2М HCl (20 мл) и соляным раствором (20 мл), сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью преп. ВЭЖХ (Метод А) и содержащие продукт фракции концентрировали для удаления избытка MeCN и подкисляли концентрированной HCl. Полученный в результате осадок собирали с помощью фильтрования, промывали водой (~5 мл) и сушили в вакуумной печи при 40 °С в течение 4 часов с получением указанного в заголовке соединения (51 мг, выход 86%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.] 12.95 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 8.55 (d, J = 1.8 Гц, 1H), 8.07 (d, J = 2.3 Гц, 1H), 7.90 – 7.84 (m, 2H), 7.75 – 7.66 (m, 3H), 7.64 – 7.58 (m, 1H), 7.36 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 2.43 – 2.28 (m, 2H), 1.71 – 1.60 (m, 2H), 1.32 – 1.19 (m, 2H), 0.94 (t, J = 7.5 Гц, 3H);

ЖХМС (Аналитический метод F) Rt = 3.97 мин; МС (ЭРИ положит.) m/z = 523.1 (M+H)⁺.

Пример 3: 2-(1-циклобутил-1H-пиразол-4-ил)-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]циклопропил}карбонил)амино]бензойная кислота



К перемешиваемому раствору метил 2-(1-циклобутил-1Н-пиразол-4-ил)-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]циклопропил}карбонил)амино]бензоата (Пром. соедин. **156А**, 112 мг, 0.22 ммоль) в ТГФ (2 мл) добавляли гидроксид лития (16 мг, 0.67 ммоль), растворенный в воде (0.26 мл). Смесь быстро перемешивали при 80 °С в течение приблизительно 16 часов. Реакционную смесь охлаждали до КТ и добавляли 1М НСl (10 мл) (в результате получали значение рН прибл. 2) и перемешивали в течение еще 10 мин. Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 15 мл), объединенные органические слои промывали водой (10 мл), соляным раствором (10 мл), сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очистка с помощью преп. ВЭЖХ приводила к получению указанного в заголовке соединения (57 мг, выход 52%) в виде белого твердого вещества.

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.] 1.19 – 1.23 (m, 2H), 1.60 – 1.63 (m, 2H), 1.72 – 1.80 (m, 2H), 2.32 – 2.41 (m, 2H), 2.42 – 2.50 (m, 2H), 4.80 (m, 1H), 7.32 – 7.34 (m, 1H), 7.58 – 7.61 (m, 4H), 7.66 – 7.71 (m, 2H), 7.96 (d, 1H), 9.03 (s, 1H).

ЖХМС (Метод 1): Rt = 1.25 мин; МС (ЭРИ положит.) m/z = 488 (M+H)⁺.

По аналогии с Примером 2 получали следующие примеры, используя соответствующие сложные эфиры в качестве исходных веществ при нагревании реакционных смесей в диапазоне между 40 °С и 80 °С и используя либо ТГФ в воде, либо MeOH в воде в качестве смеси растворителей.

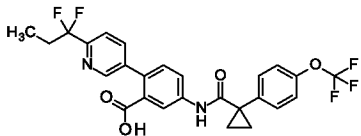
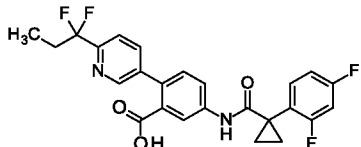
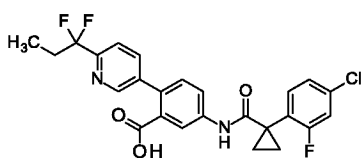
Прим.	Структура	Название	Аналитические данные
4		2-[6-(Дифторметил)пирин-3-ил]-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]циклопропил}карбонил)амино]бензойная кислота	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ [м.д.] 1.22 – 1.25 (m, 2H), 1.63 – 1.66 (m, 2H), 6.98 (t, J = 55 Гц, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.61 (dd, 1H), 7.67 – 7.73 (m, 3H), 7.80 (dd, 1H), 7.89 – 7.93 (m, 2H), 8.58 (d, 1H), 9.21 (s, 1H). ЖХМС (Метод 1): Rt = 1.26 мин; МС (ЭРИ положит.) m/z = 495 (M+H) ⁺ .
5		2-[6-(Дифторметил)пирин-3-ил]-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметокси)фенил]циклопропил}карбонил)амино]бензойная кислота	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ [м.д.] 1.19 – 1.22 (m, 2H), 1.61 – 1.64 (m, 2H), 6.99 (t, J = 55 Гц, 1H), 7.24 – 7.27 (m, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.40 (dd, 1H), 7.61 (t, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.90 (dd, 1H), 8.01 (s, br, 1H), 8.57 (d, 1H).

Прим.	Структура	Название	Аналитические данные
			9.22 (s, 1H). ЖХМС (Метод 1): Rt = 1.29 мин; МС (ЭРИ положит.) m/z = 511 (M+H) ⁺ .
6		5-[(1-{2-Фтор-4-(трифторметил)фенил}циклопропил)карбонил)амино]-2-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]бензойная кислота	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ [м.д.] 1.24 – 1.27 (m, 2H), 1.65 – 1.67 (m, 2H), 7.38 (d, 1H), 7.62 (dd, 1H), 7.68 – 7.73 (m, 2H), 7.89 – 7.93 (m, 2H), 7.99 (dd, 1H), 8.13 (d, 1H), 8.66 (d, 1H), 9.31 (s, 1H), 13.0 (s, br, 1H). ЖХМС (Метод 1): Rt = 1.33 мин; МС (ЭРИ положит.) m/z = 513 (M+H) ⁺ .
7		5-[(1-{2-Фтор-4-(трифторметокси)фенил}циклопропил)карбонил)амино]-2-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]бензойная кислота	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ [м.д.] 1.20 – 1.23 (m, 2H), 1.61 – 1.64 (m, 2H), 7.25 – 7.27 (m, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.40 (dd, br, 1H), 7.61 (t, 1H), 7.88 – 7.92 (m, 2H), 7.99 (dd, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.66 (d, 1H), 9.27 (s, 1H) 13.0 (s, br, 1H). ЖХМС (Метод 1): Rt = 1.34 мин; МС (ЭРИ положит.) m/z = 529 (M+H) ⁺ .
8		2-[6-(Трифторметил)пиридин-3-ил]-5-[(1-{2-(4-(2-(2,4,6-трифторфенил)циклопропил)карбонил)амино}бензойная кислота	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ [м.д.] 1.18 – 1.21 (m, 2H), 1.56 – 1.59 (m, 2H), 7.30 (d, 1H), 7.53 – 7.67 (m, 2H), 7.80 (dd, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 8.66 (d, 1H), 9.13 (s, 1H). ЖХМС (Метод 1): Rt = 1.24 мин; МС (ЭРИ положит.) m/z = 481 (M+H) ⁺ .
9		5-[(1-{3-Хлорфенил}циклопропил)карбонил)амино]-2-(6-этоксипиридин-3-ил)бензойная кислота	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ [м.д.] 1.16 – 1.19 (m, 2H), 1.33 (t, 3H), 1.47 – 1.49 (m, 2H), 4.31 (q, 2H), 6.77 (dd, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.34 – 7.39 (m, 3H), 7.42 – 7.44 (m, 1H), 7.62 (dd, 1H), 7.76 (dd, 1H), 7.89 (s, br, 1H), 8.05 (dd, 1H), 9.43 (s, 1H). ЖХМС (Метод 1): Rt = 1.26 мин; МС (ЭРИ положит.) m/z = 437 (M+H) ⁺ .

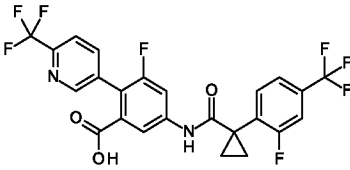
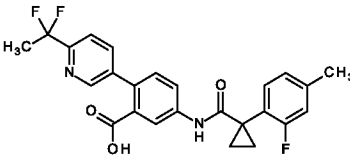
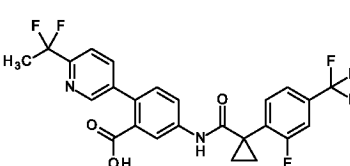
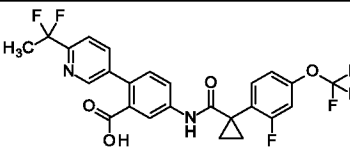
Прим.	Структура	Название	Аналитические данные
10		2-(6-Этоксипиридин-3-ил)-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]циклопропил}карбонил)амино]бензойная кислота	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ [м.д.] 1.21 – 1.24 (m, 2H), 1.32 (t, 3H), 1.62 – 1.65 (m, 2H), 4.31 (q, 2H), 6.77 (d, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.59 – 7.63 (m, 2H), 7.67 – 7.74 (m, 3H), 7.83 (s, br, 1H), 8.05 (d, 1H), 9.15 (s, 1H). ЖХМС (Метод 4): R_t = 0.79 мин; МС (ЭРИ положит.) m/z = 489 ($M+H$) $^+$.
11		2-(6-Этоксипиридин-3-ил)-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметокси)фенил]циклопропил}карбонил)амино]бензойная кислота	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ [м.д.] 1.15 – 1.18 (m, 2H), 1.32 (t, 3H), 1.58 – 1.60 (m, 2H), 4.30 (q, 2H), 6.73 (dd, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.22 – 7.25 (m, 1H), 7.38 (dd, 1H), 7.58 – 7.66 (m, 4H), 8.08 (dd, 1H), 9.04 (s, 1H). ЖХМС (Метод 1): R_t = 1.33 мин; МС (ЭРИ положит.) m/z = 505 ($M+H$) $^+$.
12		2-(3- <i>tert</i> -Бутил-1H-пиразол-1-ил)-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]циклопропил}карбонил)амино]бензойная кислота	^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ [м.д.] 9.18 (s, 1H), 7.87 (d, J = 2.3 Гц, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.77 (d, J = 8.7 Гц, 1H), 7.70 (m, 2H), 7.60 (d, J = 8.1 Гц, 1H), 7.45 (d, J = 8.7 Гц, 1H), 6.31 (d, J = 2.4 Гц, 1H), 1.65 (m, 2H), 1.25 (m, 11H). ЖХМС (Аналитический метод D): R_t = 4.62 мин; МС (ЭРИ положит.): m/z = 490.4 ($M+H$) $^+$.
13		2-(4- <i>tert</i> -Бутил-1H-пиразол-1-ил)-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметокси)фенил]циклопропил}карбонил)амино]бензойная кислота	^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ [м.д.] 12.83 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.83 – 7.81 (m, 1H), 7.79 (dd, J = 8.8, 2.2 Гц, 1H), 7.65 – 7.59 (m, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.46 (d, J = 8.7 Гц, 1H), 7.42 – 7.37 (m, 1H), 7.27 – 7.22 (m, 1H), 1.65 – 1.60 (m, 2H), 1.26 (s, 9H), 1.23 – 1.19 (m, 2H). ЖХМС (Аналитический метод F): R_t = 3.98 мин, МС (ЭРИ положит.): m/z = 506.1 ($M+H$) $^+$.

Прим.	Структура	Название	Аналитические данные
14		2-(4- <i>tert</i> -Бутил-1Н-пиразол-1-ил)-5-([1-(2-фтор-4-метилфенил)циклопропил]карбонил)амино)бензойная кислота	^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ [м.д.] 12.84 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.83 – 7.80 (m, 1H), 7.79 – 7.74 (m, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.43 (d, J = 8.7 Гц, 1H), 7.38 – 7.29 (m, 1H), 7.07 – 7.00 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.59 – 1.52 (m, 2H), 1.26 (s, 9H), 1.14 – 1.09 (m, 2H). ЖХМС (Аналитический метод D): R_t = 3.75 мин, МС (ЭРИ положит.): m/z = 436.1 ($M+H$) $^+$.
15		5-([1-(2-Фтор-4-(трифторметил)фенил)циклопропил]карбонил)амино]-2-[3-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-пиразол-1-ил]бензойная кислота	^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ [м.д.] 12.96 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 7.98 (d, J = 2.4 Гц, 1H), 7.93 (d, J = 2.5 Гц, 1H), 7.84 (dd, J = 8.7, 2.5 Гц, 1H), 7.74 – 7.65 (m, 2H), 7.61 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 7.45 (d, J = 8.7 Гц, 1H), 6.41 (d, J = 2.3 Гц, 1H), 3.66 (q, J = 11.4 Гц, 2H), 1.73 – 1.59 (m, 2H), 1.30 – 1.20 (m, 2H). ЖХМС (Аналитический метод F): R_t = 3.68 мин; МС (ЭРИ положит.) m/z = 516.0 ($M+H$) $^+$.
16		5-([1-(2-Фтор-4-(трифторметил)фенил)циклопропил]карбонил)амино]-2-[4-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил]бензойная кислота	^1H ЯМР (250 МГц, ДМСО- d_6) δ [м.д.] 12.98 (br s, 1H), 9.33 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.05 (d, J = 14.9 Гц, 2H), 7.91 (d, J = 8.5 Гц, 1H), 7.79 – 7.58 (m, 3H), 7.52 (d, J = 8.7 Гц, 1H), 1.67 (m, 2H), 1.27 (m, 2H). ЖХМС (Аналитический метод D) R_t = 4.48 мин, МС (ЭРИ положит.): m/z = 502.0 ($M+H$) $^+$.
17		2-(4- <i>tert</i> -Бутил-1Н-пиразол-1-ил)-5-([1-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)циклопропил]карбонил)амино)бензойная кислота	^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ [м.д.] 9.19 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.79 – 7.75 (m, 1H), 7.70 (m, 2H), 7.60 (d, J = 8.1 Гц, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.45 (d, J = 8.7 Гц, 1H), 1.70 – 1.61 (m, 2H), 1.25 (m, 11H). ЖХМС (Аналитический метод D): R_t = 4.58 мин; МС (ЭРИ положит.): m/z = 490.05

Прим.	Структура	Название	Аналитические данные
			(M+H) ⁺ .
18		5-[(1-{2-(4-(2-(5-метилпиридин-2-ил)бензойл)амино]-2-оксо-1-гидрокси-3-пиридин-2-ил)этил)пропил}карбонил]амино-2-(4-(2-(5-метилпиридин-2-ил)бензойл)амино)-2-оксо-1-гидрокси-3-пиридин-2-ил]бензойная кислота	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ [м.д.] 9.12 (br s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.75 – 7.65 (m, 3H), 7.63 – 7.56 (m, 2H), 7.48 – 7.46 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.65 (m, 2H), 1.24 (m, 2H). ЖХМС (Аналитический метод D) Rt = 3.74 мин, МС (ЭРИ положит.): m/z = 459.0 (M+H) ⁺ .
19		5-[(1-{2-(4-(2-(6-метилпиридин-3-ил)бензойл)амино]-2-оксо-1-гидрокси-3-пиридин-2-ил)этил)пропил}карбонил]амино-2-(4-(2-(6-метилпиридин-3-ил)бензойл)амино)-2-оксо-1-гидрокси-3-пиридин-2-ил]бензойная кислота	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ [м.д.] 12.86 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.32 (d, J = 2.3 Гц, 1H), 7.99 (d, J = 2.3 Гц, 1H), 7.82 (dd, J = 8.4, 2.3 Гц, 1H), 7.74 – 7.65 (m, 2H), 7.60 (d, J = 8.1 Гц, 1H), 7.58 (dd, J = 8.0, 2.4 Гц, 1H), 7.30 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 7.25 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 2.49 (s, 3H), 1.71 – 1.57 (m, 2H), 1.32 – 1.17 (m, 2H). ЖХМС (Аналитический метод F): Rt = 2.50 мин; МС (ЭРИ положит.) m/z = 459.1 (M+H) ⁺ .
20		5-[(1-{2-(4-(2-(1,1-дифторпропил)пиридин-3-ил)бензойл)амино]-2-оксо-1-гидрокси-3-пиридин-2-ил)этил)пропил}карбонил]амино-2-(4-(2-(1,1-дифторпропил)пиридин-3-ил)бензойл)амино)-2-оксо-1-гидрокси-3-пиридин-2-ил]бензойная кислота	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ [м.д.] 13.00 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 8.56 (d, J = 1.7 Гц, 1H), 8.11 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 7.94 – 7.85 (m, 2H), 7.70 (d, J = 8.1 Гц, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.46 – 7.39 (m, 1H), 7.37 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 7.31 – 7.26 (m, 1H), 2.44 – 2.26 (m, 2H), 1.54 – 1.48 (m, 2H), 1.22 – 1.14 (m, 2H), 0.95 (t, J = 7.5 Гц, 3H). ЖХМС (Аналитический метод F) Rt = 3.74 мин, МС (ЭРИ положит.): m/z = 473.1 (M+H) ⁺ .
21		2-[6-(1,1-дифторпропил)пиридин-3-ил]-5-[(1-{2-(4-(2-(5-метилпиридин-2-ил)бензойл)амино]-2-оксо-1-гидрокси-3-пиридин-2-ил)этил)пропил}карбонил]амино-2-(4-(2-(5-метилпиридин-2-ил)бензойл)амино)-2-оксо-1-гидрокси-3-пиридин-2-ил]бензойная кислота	¹ H ЯМР (250 МГц, ДМСО-d ₆) δ [м.д.] 9.64 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.14 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 7.96 – 7.83 (m, 2H), 7.77 – 7.67 (m, 3H), 7.65 – 7.57 (m, 2H), 7.38 (d, J = 8.5 Гц, 1H), 2.43 – 2.27 (m, 2H), 1.62 –

Прим.	Структура	Название	Аналитические данные
		ойная кислота	1.52 (m, 2H), 1.31 – 1.20 (m, 2H), 0.95 (t, J = 7.4 Гц, 3H). ЖХМС (Аналитический метод D) Rt = 4.67 мин, МС (ЭРИ положит.): m/z = 505.65 (M+H) ⁺ .
22		2-[6-(1,1-Дифторпропил)пиридин-3-ил]-5-[(1-[4-(трифторметокси)фенил]циклопропил}карбонил)амино]бензойная кислота	¹ H ЯМР (250 МГц, ДМСО-d6) δ [м.д.] 12.93 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.96 – 7.82 (m, 2H), 7.70 (d, J = 7.9 Гц, 1H), 7.58 – 7.50 (m, 2H), 7.43 – 7.29 (m, 3H), 2.43 – 2.27 (m, 2H), 1.58 – 1.45 (m, 2H), 1.25 – 1.14 (m, 2H), 0.95 (t, J = 7.4 Гц, 3H). ЖХМС (Аналитический метод D) Rt = 5.02 мин, МС (ЭРИ положит.): m/z = 521.4 (M+H) ⁺ .
23		5-([1-(2,4-Дифторфенил)циклопропил]карбонил}амино)-2-[6-(1,1-дифторпропил)пиридин-3-ил]бензойная кислота	¹ H ЯМР (250 МГц, ДМСО-d6) δ [м.д.] 12.95 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.09 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 7.90 (dd, J = 3.6, 2.3 Гц, 1H), 7.88 – 7.84 (m, 1H), 7.69 (d, J = 8.2 Гц, 1H), 7.61 – 7.46 (m, 1H), 7.36 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 7.32 – 7.19 (m, 1H), 7.17 – 7.05 (m, 1H), 2.46 – 2.26 (m, 2H), 1.66 – 1.57 (m, 2H), 1.21 – 1.13 (m, 2H), 0.95 (t, J = 7.4 Гц, 3H). ЖХМС (Аналитический метод D) Rt = 4.61 мин, МС (ЭРИ положит.): m/z = 473.05 (M+H) ⁺ .
24		5-([1-(4-Хлор-2-фторфенил)циклопропил]карбонил}амино)-2-[6-(1,1-дифторпропил)пиридин-3-ил]бензойная кислота	¹ H ЯМР (250 МГц, ДМСО-d6) δ [м.д.] 12.95 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.95 – 7.80 (m, 2H), 7.70 (d, J = 8.1 Гц, 1H), 7.58 – 7.41 (m, 2H), 7.40 – 7.27 (m, 2H), 2.46 – 2.26 (m, 2H), 1.68 – 1.56 (m, 2H), 1.22 – 1.14 (m, 2H), 0.95 (t, J = 7.4 Гц, 3H). ЖХМС (Аналитический метод D) Rt = 4.79 мин, МС (ЭРИ положит.): m/z = 489.05 (M+H) ⁺ .

Прим.	Структура	Название	Аналитические данные
25		2-((1-Циклобутил-1Н-пиразол-4-ил)-3-фтор-5-((1-(2-фтор-4-метилфенил)циклопропил)карбонил)амино)бензойная кислота	¹ Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ [м.д.] 13.09 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.74 (dd, J = 12.8, 2.0 Гц, 1H), 7.64 – 7.60 (m, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.35 – 7.28 (m, 1H), 7.04 (d, J = 3.4 Гц, 1H), 7.02 (s, 1H), 4.85 (m, 1H), 2.48 – 2.42 (m, 2H), 2.41 – 2.34 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.85 – 1.70 (m, 2H), 1.59 – 1.49 (m, 2H), 1.13 – 1.08 (m, 2H). ЖХМС (Аналитический метод F) Rt = 3.59 мин, МС (ЭРИ положит.): m/z = 452.1 (M+H) ⁺ .
26		2-[[6-(1,1-Дифторпропил)пиридин-3-ил]-5-((1-(2-фтор-4-метилфенил)циклопропил)карбонил)амино]бензойная кислота	¹ Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ [м.д.] 12.97 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.56 (d, J = 1.6 Гц, 1H), 8.08 (d, J = 1.8 Гц, 1H), 7.92 – 7.82 (m, 2H), 7.69 (d, J = 8.1 Гц, 1H), 7.39 – 7.28 (m, 2H), 7.09 – 6.98 (m, 2H), 2.42 – 2.28 (m, 5H), 1.63 – 1.51 (m, 2H), 1.17 – 1.09 (m, 2H), 0.95 (t, J = 7.5 Гц, 3H). ЖХМС (Аналитический метод F): Rt = 3.81 мин, МС (ЭРИ положит.): m/z = 469.1 (M+H) ⁺ .
27		2-[[6-(1,1-Дифторпропил)пиридин-3-ил]-5-((1-(2-фтор-4-(трифторметокси)фенил)циклопропил)карбонил)амино]бензойная кислота	¹ Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ [м.д.] 13.01 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.61 – 8.49 (m, 1H), 8.13 – 8.02 (m, 1H), 7.92 – 7.82 (m, 2H), 7.69 (d, J = 8.1 Гц, 1H), 7.62 (dd, J = 8.5 Гц, 1H), 7.44 – 7.38 (m, 1H), 7.36 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 7.29 – 7.22 (m, 1H), 2.42 – 2.28 (m, 2H), 1.73 – 1.53 (m, 2H), 1.26 – 1.17 (m, 2H), 0.95 (t, J = 7.4 Гц, 3H). ЖХМС (Аналитический метод F) Rt = 4.04 мин, МС (ЭРИ положит.): m/z = 539.1 (M+H) ⁺ .
28		5-((1-(3-Хлорфенил)циклопропил)карбонил)амино)-2-((1-	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ [м.д.] 1.14 – 1.17 (m, 2H), 1.45 – 1.48 (m, 2H), 1.72 – 1.82 (m, 2H), 2.32 – 2.41 (m,

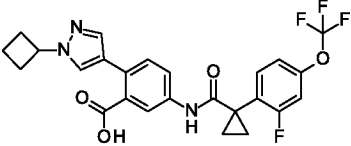
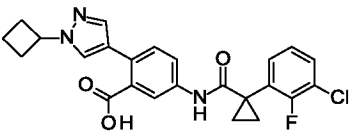
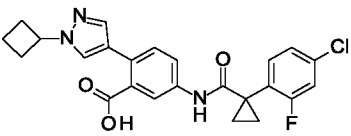
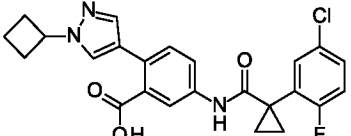
Прим.	Структура	Название	Аналитические данные
		циклобутил-1Н-пиразол-4-ил)бензойная кислота	2H), 2.42 – 2.50 (m, 2H), 4.80 (quint, 1H), 7.33 – 7.39 (m, 4H), 7.42 – 7.43 (m, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.64 (dd, 1H), 7.69 (s, br, 1H), 7.96 (d, 1H), 9.31 (s, 1H). ЖХМС (Метод 1): Rt = 1.20 мин; МС (ЭРИ положит.) m/z = 436 (M+H) ⁺ .
29		3-Фтор-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]циклопропил)карбонил]амино]-2-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]бензойная кислота	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ [м.д.] 13.22 (br s, 1H), 9.47 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.03 - 8.01 (m, 2H), 7.99 – 7.92 (m, 2H), 7.76 – 7.67 (m, 2H), 7.63 (d, J = 7.9 Гц, 1H), 1.70 – 1.68 (m, 2H), 1.31 - 1.28 (m, 2H). ЖХМС (Аналитический метод D) Rt = 4.76 мин, МС (ЭРИ положит.) m/z = 530.95 (M+H) ⁺ .
30		2-[6-(1,1-Дифторэтил)пиридин-3-ил]-5-[(1-[2-фтор-4-метилфенил]циклопропил)карбонил]амино)бензойная кислота	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ [м.д.] 12.93 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.16 – 8.02 (m, 1H), 7.97 – 7.81 (m, 2H), 7.76 – 7.65 (m, 1H), 7.42 – 7.23 (m, 2H), 7.09 – 6.95 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.03 (t, J = 19.1 Гц, 3H), 1.65 – 1.49 (m, 2H), 1.19 – 1.04 (m, 2H). ЖХМС (Аналитический метод F): Rt = 3.63 мин, МС (ЭРИ положит.): m/z = 455 (M+H) ⁺ .
31		2-[6-(1,1-Дифторэтил)пиридин-3-ил]-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]циклопропил)карбонил]амино]бенз ойная кислота	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ [м.д.] 9.27 (s, 1H), 8.58 – 8.49 (m, 1H), 8.08 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 7.90 – 7.83 (m, 2H), 7.75 – 7.56 (m, 4H), 7.35 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 2.03 (t, J = 19.1 Гц, 3H), 1.71 – 1.59 (m, 2H), 1.30 – 1.18 (m, 2H). ЖХМС (Аналитический метод F): Rt = 3.80 мин, МС (ЭРИ положит.): m/z = 509 (M+H) ⁺ .
32		2-[6-(1,1-Дифторэтил)пиридин-3-ил]-5-[(1-[2-фтор-4-	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ [м.д.] 9.24 (s, 1H), 8.59 – 8.50 (m, 1H), 8.12 – 8.03 (m, 1H), 7.93 – 7.80 (m, 2H), 7.71

Прим.	Структура	Название	Аналитические данные
			454.2/456.1 (M+H) ⁺ .
36		2-(1-Циклобутил-1Н-пиразол-4-ил)-3-фтор-5-[(1-[4-(трифторметил)фенил]циклопропил}карбонил)амино]бензойная кислота	¹ Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ [м.д.] 13.13 (s, 1H), 9.59 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.75 (dd, J = 12.7, 2.0 Гц, 1H), 7.71 (d, J = 8.3 Гц, 2H), 7.63 (d, J = 1.6 Гц, 1H), 7.59 (d, J = 8.1 Гц, 2H), 7.48 (s, 1H), 4.86 (m, 1H), 2.48 – 2.42 (m, 2H), 2.41 – 2.34 (m, 2H), 1.84 – 1.71 (m, 2H), 1.58 – 1.52 (m, 2H), 1.25 – 1.19 (m, 2H). ЖХМС (Аналитический метод F) Rt = 3.76 мин, МС (ЭРИ положит.): m/z = 488.1 (M+H) ⁺ .
37		2-(1-Циклобутил-1Н-пиразол-4-ил)-3-фтор-5-[(1-[4-(трифторметокси)фенил]циклопропил}карбонил)амино]бензойная кислота	¹ Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ [м.д.] 13.17 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.74 (dd, J = 12.7, 1.8 Гц, 1H), 7.63 – 7.59 (m, 1H), 7.54 – 7.45 (m, 3H), 7.36 – 7.29 (m, 2H), 4.85 (m, 1H), 2.48 – 2.42 (m, 2H), 2.41 – 2.32 (m, 2H), 1.86 – 1.66 (m, 2H), 1.55 – 1.44 (m, 2H), 1.21 – 1.13 (m, 2H). ЖХМС (Аналитический метод F) Rt = 3.84 мин, МС (ЭРИ положит.): m/z = 504.1 (M+H) ⁺ .
38		2-(1-Циклобутил-1Н-пиразол-4-ил)-5-((1-(3,4-дифторфенил)циклопропил}карбонил)амино)-3-фторбензойная кислота	¹ Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ [м.д.] 13.17 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.76 (dd, J = 12.7, 2.1 Гц, 1H), 7.62 (d, J = 1.8 Гц, 1H), 7.53 – 7.46 (m, 2H), 7.45 – 7.37 (m, 1H), 7.29 – 7.22 (m, 1H), 4.86 (m, 1H), 2.48 – 2.42 (m, 2H), 2.41 – 2.33 (m, 2H), 1.83 – 1.72 (m, 2H), 1.51 – 1.47 (m, 2H), 1.20 – 1.14 (m, 2H). ЖХМС (Аналитический метод F) Rt = 3.53 мин, МС (ЭРИ положит.): m/z = 456.2 (M+H) ⁺ .
39		2-(1-Циклобутил-1Н-пиразол-4-ил)-3-фтор-5-[(1-[3-фтор-4-	¹ Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ [м.д.] 13.20 (s, 1H), 9.53 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.79 – 7.69 (m, 2H), 7.60 (d, J = 1.4 Гц,

Прим.	Структура	Название	Аналитические данные
		(трифторметил)фенил]циклопропил}карбонил)амино]бензойная кислота	^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ [м.д.] 7.54 – 7.48 (m, 2H), 7.42 (d, J = 8.2 Гц, 1H), 4.86 (m, 1H), 2.48 – 2.43 (m, 2H), 2.41 – 2.32 (m, 2H), 1.85 – 1.69 (m, 2H), 1.58 – 1.53 (m, 2H), 1.30 – 1.25 (m, 2H). ЖХМС (Аналитический метод F) R_t = 3.81 мин, МС (ЭРИ положит.): m/z = 506.1 ($M+H$) $^+$.
40		2-(1-Циклобутил-1H-пиразол-4-ил)-5-({[1-(2,4-дифторфенил)циклопропил]карбонил}амино)-3-фторбензойная кислота	^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ [м.д.] 13.12 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.74 (dd, J = 12.8, 2.0 Гц, 1H), 7.63 – 7.59 (m, 1H), 7.54 – 7.45 (m, 2H), 7.29 – 7.21 (m, 1H), 7.12 – 7.06 (m, 1H), 4.85 (m, 1H), 2.48 – 2.43 (m, 2H), 2.42 – 2.32 (m, 2H), 1.84 – 1.71 (m, 2H), 1.60 – 1.56 (m, 2H), 1.18 – 1.13 (m, 2H). ЖХМС (Аналитический метод F) R_t = 3.45 мин, МС (ЭРИ положит.): m/z = 456.2 ($M+H$) $^+$.
41		5-({[1-(4-Хлор-2-фторфенил)циклопропил]карбонил}амино)-2-(1-циклобутил-1H-пиразол-4-ил)-3-фторбензойная кислота	^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ [м.д.] 13.13 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.73 (dd, J = 12.8, 2.0 Гц, 1H), 7.61 (d, J = 1.6 Гц, 1H), 7.52 – 7.40 (m, 3H), 7.30 (dd, J = 8.3, 1.9 Гц, 1H), 4.85 (m, 1H), 2.48 – 2.41 (m, 2H), 2.41 – 2.29 (m, 2H), 1.84 – 1.71 (m, 2H), 1.62 – 1.56 (m, 2H), 1.19 – 1.14 (m, 2H). ЖХМС (Аналитический метод F) R_t = 3.67 мин, МС (ЭРИ положит.): m/z = 472.1/474.1 ($M+H$) $^+$.
42		2-(1-Циклобутил-1H-пиразол-4-ил)-3-фтор-5-({[1-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил]циклопропил}карбонил)амино]бензойная кислота	^1H ЯМР (250 МГц, ДМСО- d_6) δ [м.д.] 12.93 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.82 – 7.58 (m, 5H), 7.49 (s, 1H), 4.86 (m, 1H), 2.48 – 2.27 (m, 4H), 1.88 – 1.71 (m, 2H), 1.71 – 1.61 (m, 2H), 1.33 – 1.20 (m, 2H). ЖХМС (Аналитический метод F) R_t = 3.77 мин, МС

Прим.	Структура	Название	Аналитические данные
			(ЭРИ положит.): $m/z = 506.1$ ($M+H$) ⁺ .
43		2-(1-Циклобутил-1H-пиразол-4-ил)-3-фтор-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметокси)фенил]циклопропил}карбонил)амино]бензойная кислота	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ [м.д.] 13.14 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.74 (dd, J = 12.8, 2.0 Гц, 1H), 7.65 – 7.57 (m, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.39 (d, J = 10.3 Гц, 1H), 7.25 (d, J = 8.6 Гц, 1H), 4.86 (m, 1H), 2.48 – 2.44 (m, 2H), 2.41 – 2.34 (m, 2H), 1.83 – 1.73 (m, 2H), 1.67 – 1.60 (m, 2H), 1.26 – 1.20 (m, 2H). ЖХМС (Аналитический метод D) $R_t = 5.04$ мин, МС (ЭРИ положит.): $m/z = 522.05$ ($M+H$) ⁺ .
44		2-(1-Циклобутил-1H-пиразол-4-ил)-3-фтор-5-((1-(5-фторпиридин-2-ил)циклопропил}карбонил)амино)бензойная кислота	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ [м.д.] 13.18 (s, 1H), 10.18 (s, 1H), 8.53 (d, J = 3.0 Гц, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.79 (dd, J = 12.7, 2.1 Гц, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.66 (d, J = 1.7 Гц, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.44 (dd, J = 8.8, 4.3 Гц, 1H), 4.86 (m, 1H), 2.48 – 2.43 (m, 2H), 2.41 – 2.33 (m, 2H), 1.85 – 1.71 (m, 2H), 1.54 – 1.48 (m, 2H), 1.38 – 1.29 (m, 2H). ЖХМС (Аналитический метод F) $R_t = 3.04$ мин, МС (ЭРИ положит.): $m/z = 439.2$ ($M+H$) ⁺ .
45		2-(1-Циклобутил-3-фтор-1H-пиразол-4-ил)-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]циклопропил}карбонил)амино]бензойная кислота	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ [м.д.] 1.19 – 1.26 (m, 2H), 1.60 – 1.64 (m, 2H), 1.70 – 1.80 (m, 2H), 2.30 – 2.46 (m, 4H), 4.70 (m, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.59 – 7.77 (m, 4H), 7.89 – 7.91 (m, 2H), 9.16 (s, 1H), 12.8 (s, br, 1H). ЖХМС (Метод 1): $R_t = 1.32$ мин; МС (ЭРИ положит.) $m/z = 506$ ($M+H$) ⁺ .
46		5-[(1-[2-Фтор-4-(трифторметил)фенил]циклопропил}карбонил)амино]-2-(тиено[2,3-	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ [м.д.] 1.24 – 1.27 (m, 2H), 1.65 – 1.67 (m, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.43 (dd, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.61 (dd, 1H), 7.69 – 7.73

Прим.	Структура	Название	Аналитические данные
		b]пиридин-2-ил)бензойная кислота	(m, 2H), 7.84 (dd, 1H), 7.93 (s, 1H), 8.23 (dd, 1H), 8.53 (dd, 1H), 9.29 (s, 1H). ЖХМС (Метод 2): Rt = 1.26 мин; МС (ЭРИ положит.) m/z = 501 (M+H) ⁺ .
47		2-(5-Хлор-2-тиенил)-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]циклопропил}карбонил)амино]бензойная кислота	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ [м.д.] 1.22 – 1.25 (m, 2H), 1.62 – 1.65 (m, 2H), 6.94 (d, 1H), 7.09 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.59 – 7.61 (m, 1H), 7.67 – 7.76 (m, 3H), 7.82 (s, 1H), 9.22 (s, 1H). ЖХМС (Метод 1): Rt = 1.39 мин; МС (ЭРИ положит.) m/z = 484 (M+H) ⁺ .
48		5-[(1-[2-Фтор-4-(трифторметил)фенил]циклопропил}карбонил)амино]-2-[5-(трифторметил)-2-тиенил]бензойная кислота	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ [м.д.] 1.23 – 1.26 (m, 2H), 1.63 – 1.66 (m, 2H), 7.17 (d, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.59 – 7.72 (m, 4H), 7.77 (dd, 1H), 7.85 (s, 1H), 9.25 (s, 1H). ЖХМС (Метод 1): Rt = 1.43 мин; МС (ЭРИ положит.) m/z = 518 (M+H) ⁺ .
49		5-([1-(4-Хлор-3-фторфенил)циклопропил}карбонил}амино)-2-(1-циклобутил-1Н-пиразол-4-ил)бензойная кислота	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ [м.д.] 1.15 – 1.18 (m, 2H), 1.47 – 1.50 (m, 2H), 1.70 – 1.80 (m, 2H), 2.31 – 2.38 (m, 2H), 2.40 – 2.48 (m, 2H), 4.80 (m, 1H), 7.26 (dd, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.44 (dd, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.64 (dd, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.97 (s, 1H), 9.19 (s, 1H). ЖХМС (Метод 1): Rt = 1.21 мин; МС (ЭРИ положит.) m/z = 454 (M+H) ⁺ .
50		2-(1-Циклобутил-1Н-пиразол-4-ил)-5-[(1-[4-(трифторметил)фенил]циклопропил}карбонил)амино]бензойная кислота	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ [м.д.] 1.18 – 1.21 (m, 2H), 1.51 – 1.54 (m, 2H), 1.71 – 1.80 (m, 2H), 2.32 – 2.37 (m, 2H), 2.37 – 2.48 (m, 2H), 4.79 (m, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.58 – 7.60 (m, 3H), 7.63 (dd, 1H), 7.68 – 7.72 (m, 3H), 7.97 (s, 1H), 9.39 (s, 1H). ЖХМС (Метод 1): Rt = 1.23 мин; МС (ЭРИ положит.) m/z

Прим.	Структура	Название	Аналитические данные
			$= 470 (M+H)^+$.
51		2-(1-Циклобутил-1Н-пиразол-4-ил)-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметокси)фенил]циклопропил}карбонил)амино]бензойная кислота	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ [м.д.] 1.16 – 1.19 (m, 2H), 1.58 – 1.61 (m, 2H), 1.72 – 1.80 (m, 2H), 2.32 – 2.39 (m, 2H), 2.40 – 2.49 (m, 2H), 4.80 (m, 1H), 7.23 – 7.25 (m, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.37 – 7.40 (m, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.57 – 7.66 (m, 3H), 7.96 (s, 1H), 9.02 (s, 1H). ЖХМС (Метод 1): $R_t = 1.26$ мин; МС (ЭРИ положит.) $m/z = 504 (M+H)^+$.
52		5-([1-(3-Хлор-2-фторфенил)циклопропил}карбонил}амино)-2-(1-циклобутил-1Н-пиразол-4-ил)бензойная кислота	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ [м.д.] 1.16 – 1.19 (m, 2H), 1.59 – 1.62 (m, 2H), 1.72 – 1.81 (m, 2H), 2.34 – 2.39 (m, 2H), 2.39 – 2.50 (m, 2H), 4.81 (m, 1H), 7.21 – 7.25 (m, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.42 – 7.46 (m, 1H), 7.54 – 7.58 (m, 2H), 7.61 – 7.66 (m, 2H), 7.96 (s, 1H), 9.01 (s, 1H). ЖХМС (Метод 1): $R_t = 1.17$ мин; МС (ЭРИ положит.) $m/z = 454 (M+H)^+$.
53		5-([1-(4-Хлор-2-фторфенил)циклопропил}карбонил}амино)-2-(1-циклобутил-1Н-пиразол-4-ил)бензойная кислота	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ [м.д.] 1.12 – 1.14 (m, 2H), 1.55 – 1.58 (m, 2H), 1.71 – 1.80 (m, 2H), 2.31 – 2.39 (m, 2H), 2.39 – 2.49 (m, 2H), 4.79 (m, 1H), 7.29 (dd, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.43 (dd, 1H), 7.48 (t, 1H), 7.58 – 7.61 (m, 3H), 7.97 (s, 1H), 8.96 (s, 1H). ЖХМС (Метод 1): $R_t = 1.20$ мин; МС (ЭРИ положит.) $m/z = 454 (M+H)^+$.
54		5-([1-(5-Хлор-2-фторфенил)циклопропил}карбонил}амино)-2-(1-циклобутил-1Н-пиразол-4-ил)бензойная кислота	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ [м.д.] 1.17 – 1.20 (m, 2H), 1.54 – 1.57 (m, 2H), 1.70 – 1.79 (m, 2H), 2.30 – 2.38 (m, 2H), 2.40 – 2.49 (m, 2H), 4.79 (quint, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.42 – 7.46 (m, 1H), 7.52 (dd, 1H), 7.59 – 7.61 (m, 3H), 7.98 (s, 1H), 9.04 (s, 1H). ЖХМС (Метод 1): $R_t = 1.18$

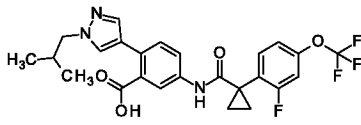
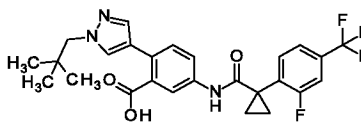
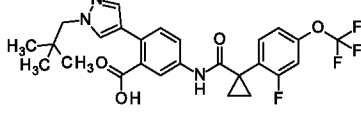
Прим.	Структура	Название	Аналитические данные
			мин; МС (ЭРИ положит.) m/z = 454 (M+H) ⁺ .
55		2-(1-Циклобутил-1Н-пиразол-4-ил)-5-({[1-(2,5-дифторфенил)циклопропил]карбонил}амино)бензойная кислота	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ [м.д.] 1.15 – 1.18 (m, 2H), 1.54 – 1.56 (m, 2H), 1.71 – 1.80 (m, 2H), 2.31 – 2.37 (m, 2H), 2.37 – 2.49 (m, 2H), 4.79 (m, 1H), 7.18 – 7.28 (m, 2H), 7.31 – 7.35 (m, 2H), 7.56 – 7.60 (m, 3H), 7.98 (s, 1H), 8.97 (s, 1H). ЖХМС (Метод 1): Rt = 1.11 мин; МС (ЭРИ положит.) m/z = 438 (M+H) ⁺ .
56		5-({[1-(3-Хлор-4-фторфенил)циклопропил]карбонил}амино)-2-(1-циклобутил-1Н-пиразол-4-ил)бензойная кислота	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ [м.д.] 1.14 – 1.17 (m, 2H), 1.46 – 1.49 (m, 2H), 1.73 – 1.81 (m, 2H), 2.34 – 2.41 (m, 2H), 2.41 – 2.50 (m, 2H), 4.82 (m, 1H), 7.35 – 7.45 (m, 3H), 7.53 (s, 1H), 7.62 (dd, 1H), 6.69 (dd, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.93 (s, 1H), 9.16 (s, 1H). ЖХМС (Метод 1): Rt = 1.21 мин; МС (ЭРИ положит.) m/z = 454 (M+H) ⁺ .
57		5-({[1-(3-Хлор-5-фторфенил)циклопропил]карбонил}амино)-2-(1-циклобутил-1Н-пиразол-4-ил)бензойная кислота	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ [м.д.] 1.19 – 1.22 (m, 2H), 1.47 – 1.50 (m, 2H), 1.73 – 1.81 (m, 2H), 2.35 – 2.49 (m, 4H), 4.82 (m, 1H), 7.23 – 7.27 (m, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.35 – 7.38 (m, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.70 (dd, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.93 (s, 1H), 9.32 (s, 1H). ЖХМС (Метод 1): Rt = 1.22 мин; МС (ЭРИ положит.) m/z = 454 (M+H) ⁺ .
58		5-({[1-(5-Хлорпиридин-2-ил)циклопропил]карбонил}амино)-2-(1-циклобутил-1Н-пиразол-4-ил)бензойная кислота	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ [м.д.] 1.35 – 1.38 (m, 2H), 1.51 – 1.53 (m, 2H), 1.73 – 1.82 (m, 2H), 2.33 – 2.49 (m, 4H), 4.83 (m, 1H), 7.40 (dd, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.74 (dd, 1H), 7.86 – 7.89 (m, 2H), 7.94 (s, 1H), 8.58 (d, 1H), 10.1 (s, 1H). ЖХМС (Метод 1): Rt = 1.07 мин; МС (ЭРИ положит.) m/z

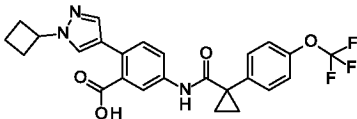
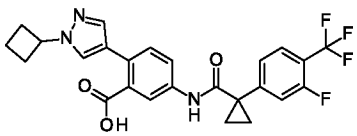
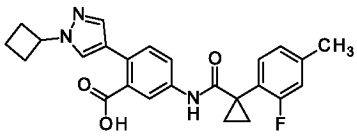
Прим.	Структура	Название	Аналитические данные
			$= 437 (M+H)^+$.
59		2-(1-Циклобутил-1Н-пиразол-4-ил)-5-({[1-(2,6-дифторфенил)циклопропил]карбонил}амино)бензойная кислота	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ [м.д.] 1.15 – 1.18 (m, 2H), 1.69 – 1.72 (m, 2H), 1.73 – 1.81 (m, 2H), 2.33 – 2.49 (m, 4H), 4.82 (m, 1H), 7.08 – 7.14 (m, 2H), 7.36 (d, 1H), 7.41 – 7.49 (m, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.68 (dd, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.94 (s, 1H), 9.06 (s, 1H). ЖХМС (Метод 1): $R_t = 1.11$ мин; МС (ЭРИ положит.) $m/z = 438 (M+H)^+$.
60		2-(1-Циклобутил-1Н-пиразол-4-ил)-5-({[1-[2-фтор-5-(трифторметил)фенил]циклопропил]карбонил}амино)бензойная кислота	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ [м.д.] 1.23 – 1.26 (m, 2H), 1.60 – 1.63 (m, 2H), 1.72 – 1.80 (m, 2H), 2.33 – 2.49 (m, 4H), 4.82 (m, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.66 (dd, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.78 – 7.82 (m, 2H), 7.93 (s, 1H), 9.12 (s, 1H). ЖХМС (Метод 1): $R_t = 1.23$ мин; МС (ЭРИ положит.) $m/z = 488 (M+H)^+$.
61		5-({[1-(2-Хлор-4-фторфенил)циклопропил]карбонил}амино)-2-(1-циклобутил-1Н-пиразол-4-ил)бензойная кислота	ЖХМС (Метод 1): $R_t = 1.16$ мин; МС (ЭРИ положит.) $m/z = 454 (M+H)^+$.
62		5-({[1-(2-Хлор-6-фторфенил)циклопропил]карбонил}амино)-2-(1-циклобутил-1Н-пиразол-4-ил)бензойная кислота	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ [м.д.] 1.11 – 1.14 (m, 2H), 1.61 – 1.64 (m, 2H), 1.73 – 1.81 (m, 2H), 2.34 – 2.42 (m, 2H), 2.42 – 2.49 (m, 2H), 4.82 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.49 (dd, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.58 (dd, 1H), 7.66 (dd, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.93 (s, 1H), 8.81 (s, 1H). ЖХМС (Метод 1): $R_t = 1.18$ мин; МС (ЭРИ положит.) $m/z = 454 (M+H)^+$.

Прим.	Структура	Название	Аналитические данные
63		2-(1-Циклобутил-1Н-пиразол-4-ил)-5-({[1-(2-фтор-5-метоксифенил)циклопропил]карбонил}амино)бензойная кислота	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ [м.д.] 1.13 – 1.16 (m, 2H), 1.52 – 1.55 (m, 2H), 1.73 – 1.81 (m, 2H), 2.33 – 2.42 (m, 2H), 2.42 – 2.49 (m, 2H), 4.82 (m, 1H), 6.89 – 6.93 (m, 1H), 6.98 (dd, 1H), 7.12 (m, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.67 (dd, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.93 (s, 1H), 8.96 (s, 1H). ЖХМС (Метод 1): R_t = 1.12 мин; МС (ЭРИ положит.) m/z = 450 ($M+H$) $^+$.
64		2-(1-Циклобутил-1Н-пиразол-4-ил)-5-({[1-(2-фторфенил)-2,2-диметилциклопропил]карбонил}амино)бензойная кислота	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ [м.д.] 0.96 (s, 3H), 0.99 (d, 1H), 1.25 (s, 3H), 1.66 (d, 1H), 1.72 – 1.81 (m, 2H), 2.32 – 2.49 (m, 4H), 4.81 (quint, 1H), 7.15 – 7.22 (m, 2H), 7.31 – 7.36 (m, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.64 – 7.71 (m, 2H), 7.82 (d, 1H), 7.93 (s, 1H), 9.45 (s, 1H). ЖХМС (Метод 1): R_t = 1.22 мин; МС (ЭРИ положит.) m/z = 448 ($M+H$) $^+$.
65		5-([(1-[2-Фтор-4-(трифторметокси)фенил]циклопропил]карбонил)амино]-2-[4-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил]бензойная кислота	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ [м.д.] 1.18 – 1.23 (m, 2H), 1.62 – 1.64 (m, 2H), 7.26 (dd, 1H), 7.40 (dd, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.90 (dd, 1H), 8.01 (d, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 9.30 (s, 1H). ЖХМС (Метод 2): R_t = 1.31 мин; МС (ЭРИ положит.) m/z = 518 ($M+H$) $^+$.
66		2-(3- <i>tert</i> -Бутил-1Н-пиразол-1-ил)-5-([(1-[2-фтор-4-(трифторметокси)фенил]циклопропил]карбонил)амино]бензойная кислота	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ [м.д.] 1.17 – 1.21 (m, 2H), 1.25 (s, 9H), 1.60 – 1.63 (m, 2H), 6.31 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.40 (dd, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.60 (t, 1H), 7.78 (dd, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 9.17 (s, 1H). ЖХМС (Метод 2): R_t = 1.37 мин; МС (ЭРИ положит.) m/z = 506 ($M+H$) $^+$.

Прим.	Структура	Название	Аналитические данные
67		2-(4- <i>tert</i> -Бутил-1Н-имидазол-1-ил)-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]циклопропил}карбонил)амино]бензойная кислота	ЖХМС (метод 2): $R_t = 1.04$ мин; МС (ЭРИ положит.) $m/z = 490 (M+H)^+$.
68		2-(1-Этил-1Н-пиразол-4-ил)-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]циклопропил}карбонил)амино]бензойная кислота	^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ [м.д.] 12.91 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.73 (d, $J = 2.3$ Гц, 1H), 7.72 – 7.64 (m, 3H), 7.62 – 7.56 (m, 1H), 7.53 – 7.50 (m, 1H), 7.35 (d, $J = 8.5$ Гц, 1H), 4.12 (q, $J = 7.3$ Гц, 2H), 1.69 – 1.57 (m, 2H), 1.38 (t, $J = 7.3$ Гц, 3H), 1.28 – 1.15 (m, 2H). ЖХМС (Аналитический метод F) $R_t = 3.34$ мин, МС (ЭРИ положит.): $m/z = 462.1 (M+H)^+$.
69		2-(1-Этил-1Н-пиразол-4-ил)-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметокси)фенил]циклопропил}карбонил)амино]бензойная кислота	^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ [м.д.] 12.91 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 7.88 – 7.83 (m, 1H), 7.74 (d, $J = 2.3$ Гц, 1H), 7.67 (dd, $J = 8.5, 2.3$ Гц, 1H), 7.63 – 7.56 (m, 1H), 7.51 (d, $J = 0.7$ Гц, 1H), 7.41 – 7.32 (m, 2H), 7.27 – 7.21 (m, 1H), 4.12 (q, $J = 7.3$ Гц, 2H), 1.66 – 1.54 (m, 2H), 1.38 (t, $J = 7.3$ Гц, 3H), 1.23 – 1.12 (m, 2H). ЖХМС (Аналитический метод F) $R_t = 3.42$ мин, МС (ЭРИ положит.): $m/z = 478.1 (M+H)^+$.
70		5-[(1-[2-Фтор-4-(трифторметил)фенил]циклопропил}карбонил)амино]-2-[1-(пропан-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил]бензойная кислота	^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ [м.д.] 12.93 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 7.92 – 7.84 (m, 1H), 7.73 (d, $J = 2.3$ Гц, 1H), 7.72 – 7.63 (m, 3H), 7.62 – 7.57 (m, 1H), 7.51 (d, $J = 0.6$ Гц, 1H), 7.37 (d, $J = 8.5$ Гц, 1H), 4.48 (hept, $J = 6.6$ Гц, 1H), 1.68 – 1.58 (m, 2H), 1.42 (d, $J = 6.7$ Гц, 6H), 1.27 – 1.16 (m, 2H). ЖХМС (Аналитический метод F) $R_t = 3.48$ мин, МС (ЭРИ положит.): $m/z = 476.1$

Прим.	Структура	Название	Аналитические данные
			(M+H) ⁺ .
71		5-[(1-{1-[2-Фтор-4-(трифторметокси)фенил]циклопропил}карбонил)амино]-2-[1-(пропан-2-ил)-1H-пиразол-4-ил]бензойная кислота	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ [м.д.] 12.92 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.73 (d, J = 2.3 Гц, 1H), 7.66 (dd, J = 8.5, 2.3 Гц, 1H), 7.63 – 7.56 (m, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.41 – 7.34 (m, 2H), 7.27 – 7.20 (m, 1H), 4.48 (hept, J = 6.7 Гц, 1H), 1.65 – 1.55 (m, 2H), 1.42 (d, J = 6.7 Гц, 6H), 1.23 – 1.13 (m, 2H). ЖХМС (Аналитический метод F) Rt = 3.56 мин, МС (ЭРИ положит.): m/z = 492.1 (M+H) ⁺ .
72		2-(1-трет-Бутил-1H-пиразол-4-ил)-5-[(1-{1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]циклопропил}карбонил)амино]бензойная кислота	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ [м.д.] 12.98 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 7.96 (d, J = 0.6 Гц, 1H), 7.73 (d, J = 2.3 Гц, 1H), 7.72 – 7.63 (m, 3H), 7.62 – 7.57 (m, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.40 (d, J = 8.5 Гц, 1H), 1.68 – 1.58 (m, 2H), 1.53 (s, 9H), 1.28 – 1.16 (m, 2H). ЖХМС (Аналитический метод F) Rt = 3.65 мин, МС (ЭРИ положит.): m/z = 490.1 (M+H) ⁺ .
73		2-(1-трет-Бутил-1H-пиразол-4-ил)-5-[(1-{1-[2-фтор-4-(трифторметокси)фенил]циклопропил}карбонил)амино]бензойная кислота	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ [м.д.] 12.99 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 7.96 (d, J = 0.6 Гц, 1H), 7.72 (d, J = 2.3 Гц, 1H), 7.66 (dd, J = 8.5, 2.3 Гц, 1H), 7.63 – 7.57 (m, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.43 – 7.36 (m, 2H), 7.28 – 7.21 (m, 1H), 1.62 – 1.57 (m, 2H), 1.52 (s, 9H), 1.25 – 1.09 (m, 2H). ЖХМС (Аналитический метод F) Rt = 3.72 мин, МС (ЭРИ положит.): m/z = 506.2 (M+H) ⁺ .
74		5-[(1-{1-[2-Фтор-4-(трифторметил)фенил]циклопропил}карбонил)амино]-2-[1-(2-метилпропил)-1H-пиразол-4-ил]бензойная кислота	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ [м.д.] 12.90 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.74 (d, J = 2.3 Гц, 1H), 7.72 – 7.64 (m, 3H), 7.62 – 7.57 (m, 1H), 7.52 (d, J = 0.6 Гц, 1H), 7.35 (d, J = 8.5 Гц, 1H), 3.90 (d, J = 7.2

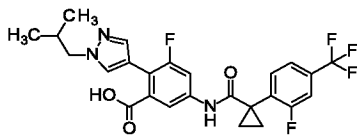
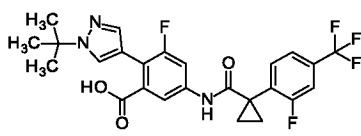
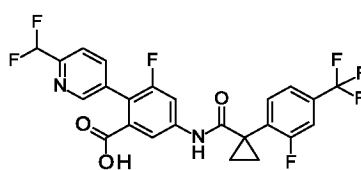
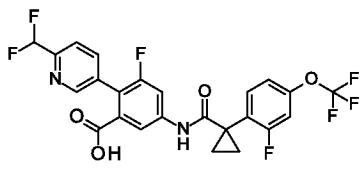
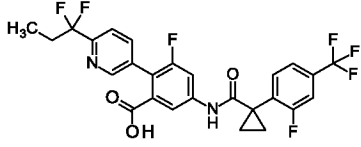
Прим.	Структура	Название	Аналитические данные
		ил]бензойная кислота	Гц, 2H), 2.16 – 2.01 (m, 1H), 1.69 – 1.57 (m, 2H), 1.29 – 1.13 (m, 2H), 0.85 (d, J = 6.7 Гц, 6H). ЖХМС (Аналитический метод F) Rt = 3.76 мин, МС (ЭРИ положит.): m/z = 490.1 (M+H) ⁺ .
75		5-[(1-{2-(4-(2,2,2-трифторметокси)фенил)циклопропил} карбонил)амино]-2-[1-(2-метилпропил)-1H-пиразол-4-ил]бензойная кислота	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ [м.д.] 12.88 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 7.82 – 7.78 (m, 1H), 7.74 (d, J = 2.3 Гц, 1H), 7.67 (dd, J = 8.5, 2.3 Гц, 1H), 7.63 – 7.56 (m, 1H), 7.52 (d, J = 0.6 Гц, 1H), 7.37 (dd, J = 10.5, 1.9 Гц, 1H), 7.35 (d, J = 8.5 Гц, 1H), 7.26 – 7.21 (m, 1H), 3.90 (d, J = 7.2 Гц, 2H), 2.18 – 2.00 (m, 1H), 1.68 – 1.53 (m, 2H), 1.25 – 1.10 (m, 2H), 0.85 (d, J = 6.7 Гц, 6H). ЖХМС (Аналитический метод F) Rt = 3.73 мин, МС (ЭРИ положит.): m/z = 506.1 (M+H) ⁺ .
76		2-[1-(2,2-Диметилпропил)-1H-пиразол-4-ил]-5-[(1-{2-фтор-4-(трифторметил)фенил}циклопропил} карбонил)амино]бензойная кислота	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ [м.д.] 12.92 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.74 (d, J = 2.3 Гц, 1H), 7.72 – 7.64 (m, 3H), 7.62 – 7.57 (m, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.36 (d, J = 8.5 Гц, 1H), 3.89 (s, 2H), 1.69 – 1.57 (m, 2H), 1.27 – 1.16 (m, 2H), 0.91 (s, 9H). ЖХМС (Аналитический метод D) Rt = 5.24 мин, МС (ЭРИ положит.): m/z = 504.1 (M+H) ⁺ .
77		2-[1-(2,2-Диметилпропил)-1H-пиразол-4-ил]-5-[(1-{2-фтор-4-(трифторметокси)фенил}циклопропил} карбонил)амино]бензойная кислота	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ [м.д.] 12.91 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 7.78 – 7.72 (m, 2H), 7.67 (dd, J = 8.5, 2.3 Гц, 1H), 7.63 – 7.56 (m, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.40 – 7.33 (m, 2H), 7.24 (d, J = 8.6 Гц, 1H), 3.89 (s, 2H), 1.67 – 1.53 (m, 2H), 1.24 – 1.13 (m, 2H), 0.91 (s, 9H). ЖХМС (Аналитический метод D) Rt = 4.67 мин, МС

Прим.	Структура	Название	Аналитические данные
			(ЭРИ положит.): $m/z = 520.1$ ($M+H$) ⁺ .
78		2-(1-Циклобутил-1Н-пиразол-4-ил)-5-[(1-[4-(трифторметокси)фенил]циклопропил}карбонил)амино]бензойная кислота	¹ Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ [м.д.] 12.92 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 7.92 (d, J = 0.6 Гц, 1H), 7.81 (d, J = 2.3 Гц, 1H), 7.69 (dd, J = 8.5, 2.3 Гц, 1H), 7.55 – 7.53 (m, 1H), 7.53 – 7.49 (m, 2H), 7.37 (d, J = 8.5 Гц, 1H), 7.35 – 7.31 (m, 2H), 4.87 – 4.77 (m, 1H), 2.48 – 2.33 (m, 4H), 1.84 – 1.71 (m, 2H), 1.54 – 1.43 (m, 2H), 1.21 – 1.09 (m, 2H). ЖХМС (Аналитический метод F) $R_t = 3.68$ мин, МС (ЭРИ положит.): $m/z = 486.1$ ($M+H$) ⁺ .
79		2-(1-Циклобутил-1Н-пиразол-4-ил)-5-[(1-[3-фтор-4-(трифторметил)фенил]циклопропил}карбонил)амино]бензойная кислота	¹ Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ [м.д.] 12.93 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.80 (d, J = 2.3 Гц, 1H), 7.78 – 7.72 (m, 1H), 7.69 (dd, J = 8.5, 2.3 Гц, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.53 – 7.48 (m, 1H), 7.45 – 7.40 (m, 1H), 7.38 (d, J = 8.5 Гц, 1H), 4.88 – 4.76 (m, 1H), 2.49 – 2.31 (m, 4H), 1.86 – 1.70 (m, 2H), 1.59 – 1.49 (m, 2H), 1.32 – 1.19 (m, 2H). ЖХМС (Аналитический метод D) $R_t = 5.12$ мин, МС (ЭРИ положит.): $m/z = 488.1$ ($M+H$) ⁺ .
80		2-(1-Циклобутил-1Н-пиразол-4-ил)-5-[(1-(2-фтор-4-метилфенил)циклопропил}карбонил)амино]бензойная кислота	¹ Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ [м.д.] 12.90 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 7.97 – 7.89 (m, 1H), 7.76 (d, J = 2.3 Гц, 1H), 7.67 (dd, J = 8.5, 2.3 Гц, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.37 – 7.30 (m, 2H), 7.05 – 7.02 (m, 1H), 7.02 (s, 1H), 4.87 – 4.77 (m, 1H), 2.48 – 2.34 (m, 4H), 2.33 (s, 3H), 1.86 – 1.70 (m, 2H), 1.59 – 1.48 (m, 2H), 1.15 – 1.03 (m, 2H). ЖХМС (Аналитический метод F) $R_t = 3.42$ мин, МС (ЭРИ положит.): $m/z = 434.2$ ($M+H$) ⁺ .

Прим.	Структура	Название	Аналитические данные
81		2-(1-Циклобутил-1Н-пиразол-4-ил)-5-({[1-(3-фтор-4-метилфенил)циклопропил]карбонил}амино)бензойная кислота	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ [м.д.] 1.10 – 1.12 (m, 2H), 1.43 – 1.45 (m, 2H), 1.71 – 1.80 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.31 – 2.50 (m, 4H), 4.80 (m, 1H), 7.12 – 7.17 (m, 2H), 7.25 (m, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.64 (dd, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.96 (s, 1H), 9.16 (s, 1H). ЖХМС (метод 1): R_t = 1.20 мин; МС (ЭРИ положит.) m/z = 434 ($M+H$) $^+$.
82		2-(1-Циклобутил-1Н-пиразол-4-ил)-5-({[1-(5-фторпиридин-2-ил)циклопропил]карбонил}амино)бензойная кислота	^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ [м.д.] 9.98 (s, 1H), 8.53 (d, J = 3.0 Гц, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.82 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 7.69 (td, J = 8.8, 3.0 Гц, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.44 (dd, J = 8.8, 4.3 Гц, 1H), 7.38 (d, J = 8.5 Гц, 1H), 4.87 – 4.75 (m, 1H), 2.48 – 2.33 (m, 4H), 1.86 – 1.70 (m, 2H), 1.56 – 1.45 (m, 2H), 1.40 – 1.28 (m, 2H). ЖХМС (Аналитический метод E): R_t = 2.83 мин; МС (ЭРИ положит.) m/z = 421.2 ($M+H$) $^+$.
83		5-({[1-[2-Фтор-4-(трифторметил)фенил]циклопропил]карбонил}амино)-2-{{1-[(3R)-тетрагидрофуран-3-ил]-1Н-пиразол-4-ил}бензойная кислота	^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ [м.д.] 12.94 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.75 (d, J = 2.3 Гц, 1H), 7.72 – 7.64 (m, 3H), 7.61 – 7.58 (m, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.37 (d, J = 8.5 Гц, 1H), 5.06 – 4.94 (m, 1H), 4.01 – 3.93 (m, 2H), 3.89 (dd, J = 9.3, 3.7 Гц, 1H), 3.86 – 3.78 (m, 1H), 2.42 – 2.32 (m, 1H), 2.30 – 2.22 (m, 1H), 1.67 – 1.56 (m, 2H), 1.29 – 1.13 (m, 2H). ЖХМС (Аналитический метод F) R_t = 3.27 мин, МС (ЭРИ положит.): m/z = 504.2 ($M+H$) $^+$.
84		5-({[1-[2-Фтор-4-(трифторметил)фенил]циклопропил]карбонил}амино)-2-{{1-[(3S)-тетрагидрофуран-3-ил]-1Н-пиразол-4-ил}бензойная кислота	^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 9.02 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.75 – 7.52 (m, 6H), 7.43 – 7.28 (m, 1H), 5.03 – 4.91 (m, 1H), 4.01 – 3.92 (m, 2H), 3.92

Прим.	Структура	Название	Аналитические данные
		тетрагидрофуран-3-ил]-1H-пиразол-4-ил}бензойная кислота	– 3.85 (m, 1H), 3.85 – 3.78 (m, 1H), 2.41 – 2.31 (m, 1H), 2.31 – 2.20 (m, 1H), 1.65 – 1.57 (m, 2H), 1.23 – 1.18 (m, 2H). ЖХМС (Аналитический метод D): Rt=1.91 мин, МС (ЭРИ положит.): m/z=504 (M+H) ⁺ .
85		3-Фтор-2-[1-(пропан-2-ил)-1H-пиразол-4-ил]-5-[[{1-[4-(трифторметил)фенил]циклопропил}карбонил]амино]бензойная кислота	¹ H ЯМР (250 МГц, ДМСО-d ₆) δ [м.д.] 13.16 (s, 1H), 9.59 (s, 1H), 7.87 – 7.82 (m, 1H), 7.81 – 7.67 (m, 3H), 7.66 – 7.56 (m, 3H), 7.47 (s, 1H), 4.53 (hept, J = 6.6 Гц, 1H), 1.59 – 1.53 (m, 2H), 1.43 (d, J = 6.7 Гц, 6H), 1.26 – 1.20 (m, 2H). ЖХМС (Аналитический метод D) Rt = 5.08 мин, МС (ЭРИ положит.): m/z = 476.05 (M+H) ⁺ .
86		3-Фтор-2-[1-(пропан-2-ил)-1H-пиразол-4-ил]-5-[[{1-[4-(трифторметокси)фенил]циклопропил}карбонил]амино]бензойная кислота	¹ H ЯМР (250 МГц, ДМСО-d ₆) δ [м.д.] 13.13 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.76 (d, J = 13.2 Гц, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.60 – 7.43 (m, 3H), 7.35 (d, J = 8.1 Гц, 2H), 4.62 – 4.42 (m, 1H), 1.58 – 1.49 (m, 2H), 1.43 (d, J = 6.6 Гц, 6H), 1.24 – 1.13 (m, 2H). ЖХМС (Аналитический метод D) Rt = 5.08 мин, МС (ЭРИ положит.): m/z = 492 (M+H) ⁺ .
87		3-Фтор-5-({[1-(2-фтор-4-метилфенил)циклопропил]карбонил}амино)-2-[1-(пропан-2-ил)-1H-пиразол-4-ил]бензойная кислота	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ [м.д.] 13.11 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 7.88 – 7.79 (m, 1H), 7.74 (dd, J = 12.9, 2.1 Гц, 1H), 7.61 (d, J = 1.6 Гц, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.37 – 7.26 (m, 1H), 7.06 – 7.00 (m, 2H), 4.52 (hept, J = 6.6 Гц, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.61 – 1.50 (m, 2H), 1.42 (d, J = 6.7 Гц, 6H), 1.17 – 1.06 (m, 2H). ЖХМС (Аналитический метод F): Rt = 3.47 мин; МС (ЭРИ положит.) m/z = 440.2 (M+H) ⁺ .

Прим.	Структура	Название	Аналитические данные
88		3-Фтор-5-[({1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]циклопропил}карбонил)амино]-2-[1-(пропан-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил]бензойная кислота	¹ H ЯМР (250 МГц, ДМСО-d ₆) δ [м.д.] 13.14 (с, 1H), 9.24 (с, 1H), 7.85 (с, 1H), 7.80 – 7.65 (m, 3H), 7.65 – 7.57 (m, 2H), 7.47 (с, 1H), 4.53 (hept, J = 6.6 Гц, 1H), 1.70 – 1.60 (m, 2H), 1.43 (d, J = 6.6 Гц, 6H), 1.29 – 1.22 (m, 2H). ЖХМС (Аналитический метод D) Rt = 5.08 мин, MC (ЭРИ положит.): m/z = 494.05 (M+H) ⁺ .
89		3-Фтор-5-[({1-[2-фтор-4-(трифторметокси)фенил]циклопропил}карбонил)амино]-2-[1-(пропан-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил]бензойная кислота	¹ H ЯМР (250 МГц, ДМСО-d ₆) δ [м.д.] 13.14 (с, 1H), 9.21 (с, 1H), 7.85 (с, 1H), 7.73 (dd, J = 12.9, 2.1 Гц, 1H), 7.65 – 7.56 (m, 2H), 7.46 (с, 1H), 7.39 (d, J = 10.7 Гц, 1H), 7.25 (d, J = 8.5 Гц, 1H), 4.61 – 4.43 (m, 1H), 1.67 – 1.59 (m, 2H), 1.43 (d, J = 6.7 Гц, 6H), 1.25 – 1.18 (m, 2H). ЖХМС (Аналитический метод D) Rt = 5.05 мин, MC (ЭРИ положит.): m/z = 510 (M+H) ⁺ .
90		2-(4-трет-Бутил-1Н-имидазол-1-ил)-3-фтор-5-[({1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]циклопропил}карбонил)амино]бенз ойная кислота	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ [м.д.] 9.57 (с, 1H), 8.55 (с, 1H), 8.05 (dd, J = 12.2, 2.3 Гц, 1H), 8.02 (с, 1H), 7.76 – 7.66 (m, 2H), 7.65 – 7.58 (m, 1H), 7.33 (с, 1H), 1.75 – 1.64 (m, 2H), 1.33 – 1.29 (m, 2H), 1.28 (с, 9H). ЖХМС (Аналитический метод D): Rt = 4.14 мин, MC (ЭРИ положит.) m/z = 508.05 (M+H) ⁺ .
91		2-(4-трет-Бутил-1Н-имидазол-1-ил)-3-фтор-5-[({1-[2-фтор-4-(трифторметокси)фенил]циклопропил}карбонил)амино]бе нзойная кислота	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ [м.д.] 9.63 (с, 1H), 9.23 (с, 1H), 8.17 – 8.08 (m, 2H), 7.70 – 7.56 (m, 2H), 7.40 (dd, J = 10.4, 1.8 Гц, 1H), 7.27 (d, J = 8.6 Гц, 1H), 1.73 – 1.62 (m, 2H), 1.33 (с, 9H), 1.30 – 1.22 (m, 2H). ЖХМС (Аналитический метод D): Rt = 4.27 мин; MC (ЭРИ положит.) m/z = 524.15

Прим.	Структура	Название	Аналитические данные
			(M+H) ⁺ .
92		3-Фтор-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]циклопропил)карбонил)амино]-2-(1-изобутил-1H-пиразол-4-ил)бензойная кислота	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ [м.д.] 0.84 (d, 6H), 1.23 – 1.26 (m, 2H), 1.63 – 1.66 (m, 2H), 2.05 – 2.14 (m, 1H), 3.92 (d, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.60 – 7.62 (m, 2H), 7.68 – 7.78 (m, 4H), 9.26 (s, 1H). ЖХМС (Метод 1): Rt = 1.32 мин; МС (ЭРИ положит.) m/z = 508 (M+H) ⁺ .
93		2-(1- <i>tert</i> -Бутил-1H-пиразол-4-ил)-3-фтор-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]циклопропил)карбонил)амино]бензойная кислота	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ [м.д.] 1.23 – 1.26 (m, 2H), 1.53 (s, 9H), 1.63 – 1.66 (m, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.60 – 7.75 (m, 5H), 7.87 (s, 1H), 9.24 (s, 1H). ЖХМС (Метод 1): Rt = 1.32 мин; МС (ЭРИ положит.) m/z = 508 (M+H) ⁺ .
94		2-[6-(Дифторметил)пиридин-3-ил]-3-фтор-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]циклопропил)карбонил)амино]бензойная кислота	¹ H ЯМР (250 МГц, ДМСО-d ₆) δ [м.д.] 13.11 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.02 – 7.86 (m, 3H), 7.80 – 7.57 (m, 4H), 7.01 (t, J = 55.0 Гц, 1H), 1.75 – 1.64 (m, 2H), 1.36 – 1.19 (m, 2H). ЖХМС (Аналитический метод D) Rt = 4.79 мин, МС (ЭРИ положит.): m/z = 513.0 (M+H) ⁺ .
95		2-[6-(Дифторметокси)фенил]циклопропил)карбонил)амино]бензойная кислота	¹ H ЯМР (250 МГц, ДМСО-d ₆) δ [м.д.] 13.05 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.02 – 7.87 (m, 3H), 7.75 (d, J = 8.1 Гц, 1H), 7.62 (t, J = 8.6 Гц, 1H), 7.40 (d, J = 10.3 Гц, 1H), 7.27 (d, J = 8.6 Гц, 1H), 7.01 (t, J = 55.0 Гц, 1H), 1.70 – 1.61 (m, 2H), 1.30 – 1.20 (m, 2H). ЖХМС (Аналитический метод D) Rt = 4.88 мин, МС (ЭРИ положит.): m/z = 529.0 (M+H) ⁺ .
96		2-[6-(1,1-Дифторпропил)пиридин-3-ил]-3-фтор-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]циклопропил)карбонил)амино]бензойная кислота	¹ H ЯМР (250 МГц, ДМСО-d ₆) δ [м.д.] 9.44 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.95 – 7.87 (m, 3H), 7.73 – 7.60 (m, 4H), 2.40 – 2.34 (m, 2H), 1.70 – 1.67 (m, 2H), 1.31

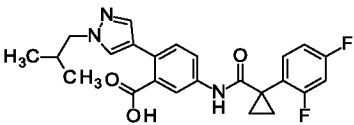
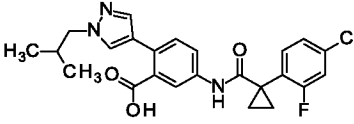
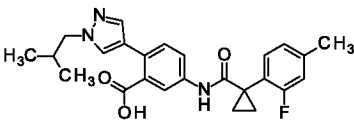
Прим.	Структура	Название	Аналитические данные
		ил]циклопропил}карбонил)амино]бензойная кислота	– 1.26 (m, 2H), 0.94 (t, J = 7.4 Гц, 3H). ЖХМС (Аналитический метод D) Rt = 4.80 мин, МС (ЭРИ положит.): m/z = 541.20 (M+H) ⁺ .
97		2-[6-(1,1-Дифторпропил)пиридин-3-ил]-3-фтор-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметокси)фенил]циклопропил}карбонил)амино]бензойная кислота	¹ H ЯМР (250 МГц, ДМСО-d6) δ [м.д.] 9.37 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.92 – 7.83 (m, 3H), 7.68 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 7.57 (t, J = 8.5 Гц, 1H), 7.36 (d, J = 9.9 Гц, 1H), 7.23 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 2.40 – 2.20 (m, 2H), 1.63 – 1.55 (m, 2H), 1.24 – 1.17 (m, 2H), 0.90 (t, J = 7.4 Гц, 3H). ЖХМС (Аналитический метод D) Rt = 4.85 мин, МС (ЭРИ положит.): m/z = 557.15 (M+H) ⁺ .
98		6-(1-Циклобутил-1H-пиразол-4-ил)-2-фтор-3-[(1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]циклопропил}карбонил)амино]бензойная кислота	¹ H ЯМР (250 МГц, ДМСО-d6) δ [м.д.] 13.75 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.79 – 7.53 (m, 4H), 7.44 – 7.24 (m, 2H), 4.86 (m, 1H), 2.44 – 2.35 (m, 4H), 1.88 – 1.73 (m, 2H), 1.65 – 1.55 (m, 2H), 1.29 – 1.18 (m, 2H). ЖХМС (Аналитический метод D) Rt = 4.63 мин, МС (ЭРИ положит.): m/z = 506.0 (M+H) ⁺ .
99		6-(1-Циклобутил-1H-пиразол-4-ил)-2-фтор-3-[(1-[2-фтор-4-(трифторметокси)фенил]циклопропил}карбонил)амино]бензойная кислота	¹ H ЯМР (250 МГц, ДМСО-d6) δ [м.д.] 13.74 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.69 – 7.56 (m, 2H), 7.47 – 7.34 (m, 2H), 7.33 – 7.21 (m, 2H), 4.93 – 4.77 (m, 1H), 2.45 – 2.33 (m, 4H), 1.89 – 1.73 (m, 2H), 1.62 – 1.52 (m, 2H), 1.26 – 1.13 (m, 2H). ЖХМС (Аналитический метод D) Rt = 4.68 мин, МС (ЭРИ положит.): m/z = 522.4 (M+H) ⁺ .
100		3-Хлор-2-(1-циклобутил-1H-пиразол-4-ил)-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]циклопропил}карбонил)амино]бензойная кислота	¹ H ЯМР (250 МГц, ДМСО-d6) δ [м.д.] 9.21 (s, 1H), 7.91 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.74 – 7.56 (m, 4H), 7.42 (s, 1H), 4.84 (m, 1H), 2.47 – 2.29

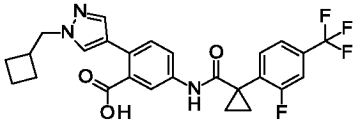
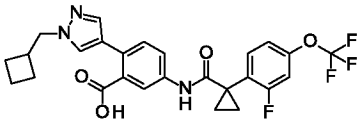
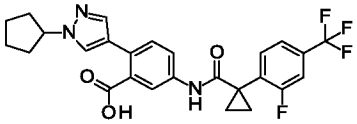
Прим.	Структура	Название	Аналитические данные
		ил]циклопропил}карбонил)амино]бензойная кислота	(m, 4H), 1.92 – 1.70 (m, 2H), 1.69 – 1.60 (m, 2H), 1.33 – 1.17 (m, 2H). ЖХМС (Аналитический метод F) Rt = 3.88 мин, МС (ЭРИ положит.): m/z = 522.0/524.0 (M+H) ⁺ .
101		3-Хлор-2-(1-циклобутил-1Н-пиразол-4-ил)-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметокси)фенил]циклопропил}карбонил)амино]бензойная кислота	¹ H ЯМР (250 МГц, ДМСО-d6) δ [м.д.] 9.18 (s, 1H), 7.92 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 7.83 (m, 1H), 7.73 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 7.64 – 7.54 (m, 1H), 7.46 – 7.33 (m, 2H), 7.29 – 7.19 (m, 1H), 4.84 (m, 1H), 2.48 – 2.30 (m, 4H), 1.86 – 1.69 (m, 2H), 1.66 – 1.57 (m, 2H), 1.26 – 1.15 (m, 2H). ЖХМС (Аналитический метод F) Rt = 3.94 мин, МС (ЭРИ положит.): m/z = 538.0/540.0 (M+H) ⁺ .
102		3-Хлор-2-[6-(дифторметил)пиридин-3-ил]-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]циклопропил}карбонил)амино]бензойная кислота	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ [м.д.] 13.11 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.47 (d, J = 1.8 Гц, 1H), 8.12 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.11 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 7.84 (dd, J = 8.0, 2.1 Гц, 1H), 7.76 – 7.66 (m, 3H), 7.64 – 7.60 (m, 1H), 7.01 (t, J = 55.0 Гц, 1H), 1.69 – 1.64 (m, 2H), 1.31 – 1.23 (m, 2H). ЖХМС (Аналитический метод F) Rt = 3.94 мин, МС (ЭРИ положит.): m/z = 529.1/531.1 (M+H) ⁺ .
103		3-Хлор-2-[6-(дифторметил)пиридин-3-ил]-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметокси)фенил]циклопропил}карбонил)амино]бензойная кислота	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ [м.д.] 13.09 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.47 (d, J = 1.8 Гц, 1H), 8.13 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.11 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 7.84 (dd, J = 8.0, 2.1 Гц, 1H), 7.74 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 7.61 (dd, J = 8.6, 8.6 Гц, 1H), 7.40 (dd, J = 10.3, 1.8 Гц, 1H), 7.29 – 7.22 (m, 1H), 7.01 (t, J = 55.0 Гц, 1H), 1.67 – 1.60 (m, 2H), 1.26 – 1.19 (m, 2H). ЖХМС (Аналитический метод F) Rt = 4.01 мин, МС

Прим.	Структура	Название	Аналитические данные
			(ЭРИ положит.): $m/z = 545.1/547.1 (M+H)^+$.
104		3-Хлор-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]циклопропил}карбонил)амино]-2-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]бензойная кислота	^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ [м.д.] 9.43 (s, 1H), 8.60 – 8.57 (m, 1H), 8.17 (d, $J = 2.1$ Гц, 1H), 8.14 (d, $J = 2.1$ Гц, 1H), 7.99 – 7.92 (m, 2H), 7.75 – 7.66 (m, 2H), 7.65 – 7.60 (m, 1H), 1.81 – 1.62 (m, 2H), 1.40 – 1.17 (m, 2H). ЖХМС (Аналитический метод F) $R_t = 4.16$ мин, МС (ЭРИ положит.): $m/z = 547.0/548.9 (M+H)^+$.
105		3-Хлор-2-[6-(1,1-дифторпропил)пиридин-3-ил]-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]циклопропил}карбонил)амино]бензойная кислота	^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ [м.д.] 13.09 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.46 (d, $J = 1.8$ Гц, 1H), 8.14 – 8.07 (m, 2H), 7.81 (dd, $J = 8.1, 2.1$ Гц, 1H), 7.74 – 7.66 (m, 3H), 7.65 – 7.57 (m, 1H), 2.35 (tq, $J = 15.2, 7.4$ Гц, 2H), 1.71 – 1.64 (m, 2H), 1.32 – 1.23 (m, 2H), 0.93 (t, $J = 7.5$ Гц, 3H). ЖХМС (Аналитический метод F) $R_t = 4.25$ мин, МС (ЭРИ положит.): $m/z = 557.1/559.1 (M+H)^+$.
106		3-Хлор-2-[6-(1,1-дифторпропил)пиридин-3-ил]-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметокси)фенил]циклопропил}карбонил)амино]бензойная кислота	^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ [м.д.] 13.09 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.45 (d, $J = 1.7$ Гц, 1H), 8.13 – 8.09 (m, 2H), 7.81 (dd, $J = 8.1, 2.2$ Гц, 1H), 7.71 (d, $J = 8.0$ Гц, 1H), 7.61 (dd, $J = 8.6, 8.6$ Гц, 1H), 7.40 (dd, $J = 10.4, 1.7$ Гц, 1H), 7.26 (d, $J = 8.5$ Гц, 1H), 2.35 (tq, $J = 15.2, 7.4$ Гц, 2H), 1.67 – 1.61 (m, 2H), 1.29 – 1.19 (m, 2H), 0.93 (t, $J = 7.5$ Гц, 3H). ЖХМС (Аналитический метод F) $R_t = 4.31$ мин, МС (ЭРИ положит.): $m/z = 573.1/575.1 (M+H)^+$.
107		2-(1-Циклобутил-1H-пиразол-4-ил)-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]циклопропил}карбонил)амино]бензойная кислота	^1H ЯМР (250 МГц, ДМСО-d6) δ [м.д.] 12.59 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 7.77 – 7.64 (m, 3H), 7.64 – 7.52 (m, 3H), 7.34 (m, 1H), 4.83 (m, 1H), 2.47 – 2.34 (m,

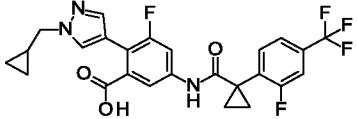
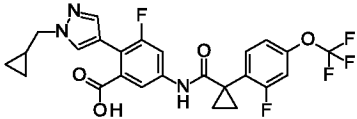
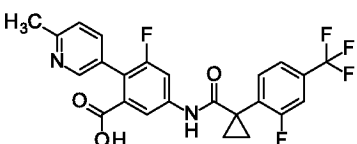
Прим.	Структура	Название	Аналитические данные
		рбонил)амино]-3-метилбензойная кислота	4H), 2.13 (s, 3H), 1.87 – 1.72 (m, 2H), 1.67 – 1.59 (m, 2H), 1.26 – 1.17 (m, 2H). ЖХМС (Аналитический метод D) Rt = 4.71 мин, МС (ЭРИ положит.): m/z = 502.45 (M+H) ⁺ .
108		2-(1-Циклобутил-1H-пиразол-4-ил)-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметокси)фенил]циклопропил} карбонил)амино]-3-метилбензойная кислота	¹ H ЯМР (250 МГц, ДМСО-d ₆) δ [м.д.] 12.53 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.67 – 7.52 (m, 3H), 7.45 – 7.31 (m, 2H), 7.25 (d, J = 8.7 Гц, 1H), 4.91 – 4.75 (m, 1H), 2.46 – 2.34 (m, 4H), 2.13 (s, 3H), 1.87 – 1.71 (m, 2H), 1.64 – 1.54 (m, 2H), 1.23 – 1.12 (m, 2H). ЖХМС (Аналитический метод D) Rt = 4.69 мин, МС (ЭРИ положит.): m/z = 518.05 (M+H) ⁺ .
109		2-[6-(Дифторметил)пиридин-3-ил]-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]циклопропил} карбонил)амино]-3-метилбензойная кислота	¹ H ЯМР (250 МГц, ДМСО-d ₆) δ [м.д.] 12.79 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.82 – 7.57 (m, 6H), 7.00 (t, J = 55.1 Гц, 1H), 1.98 (s, 3H), 1.72 – 1.58 (m, 2H), 1.31 – 1.20 (m, 2H). ЖХМС (Аналитический метод D) Rt = 4.75 мин, МС (ЭРИ положит.): m/z = 509.0 (M+H) ⁺ .
110		2-[6-(Дифторметил)пиридин-3-ил]-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметокси)фенил]циклопропил} карбонил)амино]-3-метилбензойная кислота	¹ H ЯМР (250 МГц, ДМСО-d ₆) δ [м.д.] 12.69 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.87 – 7.55 (m, 4H), 7.45 – 6.75 (m, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.72 – 1.50 (m, 2H), 1.31 – 1.12 (m, 2H). ЖХМС (Аналитический метод D) Rt = 4.77 мин, МС (ЭРИ положит.): m/z = 525.0 (M+H) ⁺ .
111		5-[(1-[2-Фтор-4-(трифторметил)фенил]циклопропил} карбонил)амино]-3-метил-2-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]-	¹ H ЯМР (250 МГц, ДМСО-d ₆) δ [м.д.] 9.20 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.96 – 7.83 (m, 2H), 7.79 – 7.65 (m, 3H), 7.62 (d, J = 8.1 Гц, 1H), 1.98 (s, 3H), 1.70 – 1.62 (m, 2H), 1.30 – 1.21 (m, 2H).

Прим.	Структура	Название	Аналитические данные
		ил]бензойная кислота	ЖХМС (Аналитический метод D) Rt = 4.68 мин, МС (ЭРИ положит.): m/z = 527.2 (M+H) ⁺ .
112		2-[6-(1,1-Дифторпропил)пиридин-3-ил]-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]циклопропил}карбонил)амино]-3-метилбензойная кислота	¹ H ЯМР (250 МГц, ДМСО-d6) δ [м.д.] 9.16 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.77 – 7.57 (m, 6H), 2.42 – 2.28 (m, 2H), 1.98 (s, 3H), 1.70 – 1.61 (m, 2H), 1.29 – 1.19 (m, 2H), 0.94 (t, J = 7.4 Гц, 3H). ЖХМС (Аналитический метод D) Rt = 4.75 мин, МС (ЭРИ положит.): m/z = 537.25 (M+H) ⁺ .
113		2-[6-(1,1-Дифторпропил)пиридин-3-ил]-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметокси)фенил]циклопропил}карбонил)амино]-3-метилбензойная кислота	¹ H ЯМР (250 МГц, ДМСО-d6) δ [м.д.] 9.14 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.79 – 7.55 (m, 4H), 7.39 (d, J = 10.1 Гц, 1H), 7.26 (d, J = 8.6 Гц, 1H), 2.41 – 2.26 (m, 2H), 1.98 (s, 3H), 1.66 – 1.56 (m, 2H), 1.28 – 1.16 (m, 2H), 0.94 (t, J = 7.4 Гц, 3H). ЖХМС (Аналитический метод D) Rt = 4.80 мин, МС (ЭРИ положит.): m/z = 553.25 (M+H) ⁺ .
114		5-[(1-[2-Фтор-4-(трифторметил)фенил]циклопропил}карбонил)амино]-2-(1-пропил-1H-пиразол-4-ил)бензойная кислота	¹ H ЯМР (250 МГц, ДМСО-d6) δ [м.д.] 12.89 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.77 – 7.55 (m, 5H), 7.53 (s, 1H), 7.36 (d, J = 8.5 Гц, 1H), 4.05 (t, J = 6.8 Гц, 2H), 1.88 – 1.69 (m, 2H), 1.69 – 1.58 (m, 2H), 1.31 – 1.11 (m, 2H), 0.84 (t, J = 7.3 Гц, 3H). ЖХМС (Аналитический метод D) Rt = 4.51 мин, МС (ЭРИ положит.): m/z = 476.05 (M+H) ⁺ .
115		5-[(1-[2-Фтор-4-(трифторметокси)фенил]циклопропил}карбонил)амино]-2-(1-пропил-1H-пиразол-4-ил)бензойная кислота	¹ H ЯМР (250 МГц, ДМСО-d6) δ [м.д.] 12.91 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.74 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 7.67 (dd, J = 8.5, 2.3 Гц, 1H), 7.65 – 7.56 (m, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.43 – 7.32 (m, 2H), 7.25 (d, J = 8.6 Гц, 1H), 4.06 (t, J = 6.9 Гц, 2H),

Прим.	Структура	Название	Аналитические данные
			1.79 (h, J = 7.1 Гц, 2H), 1.64 – 1.57 (m, 2H), 1.22 – 1.13 (m, 2H), 0.85 (t, J = 7.4 Гц, 3H). ЖХМС (Аналитический метод D) Rt = 4.49 мин, МС (ЭРИ положит.): m/z = 492.1 (M+H) ⁺ .
116		5-((1-(2,4-Дифторфенил)циклопропил)карбонил}амино)-2-(1-изобутил-1Н-пиразол-4-ил)бензойная кислота	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ [м.д.] 12.90 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.75 (d, J = 2.3 Гц, 1H), 7.67 (dd, J = 8.5, 2.3 Гц, 1H), 7.55 – 7.47 (m, 2H), 7.34 (d, J = 8.5 Гц, 1H), 7.28 – 7.20 (m, 1H), 7.13 – 7.05 (m, 1H), 3.90 (d, J = 7.2 Гц, 2H), 2.15 – 2.04 (m, 1H), 1.62 – 1.51 (m, 2H), 1.19 – 1.07 (m, 2H), 0.85 (d, J = 6.7 Гц, 6H) ЖХМС (Аналитический метод F): Rt = 3.31 мин; МС (ЭРИ) m/z = 440.3 (M+H) ⁺ .
117		5-((1-(4-Хлор-2-фторфенил)циклопропил)карбонил}амино)-2-(1-изобутил-1Н-пиразол-4-ил)бензойная кислота	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ [м.д.] 12.89 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.74 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 7.67 (dd, J = 8.5, 2.3 Гц, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.51 – 7.46 (m, 1H), 7.43 (dd, J = 10.0, 2.0 Гц, 1H), 7.34 (d, J = 8.5 Гц, 1H), 7.30 (dd, J = 8.3, 2.0 Гц, 1H), 3.90 (d, J = 7.1 Гц, 2H), 2.18 – 2.01 (m, 1H), 1.66 – 1.48 (m, 2H), 1.21 – 1.06 (m, 2H), 0.85 (d, J = 6.7 Гц, 6H). ЖХМС (Аналитический метод F): Rt = 3.54 мин; МС (ЭРИ положит.) m/z = 456.3 (M+H) ⁺ .
118		5-((1-(2-Фтор-4-метилфенил)циклопропил)карбонил}амино)-2-(1-изобутил-1Н-пиразол-4-ил)бензойная кислота	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ [м.д.] 12.89 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.75 (d, J = 2.3 Гц, 1H), 7.67 (dd, J = 8.5, 2.3 Гц, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.37 – 7.29 (m, 2H), 7.06 – 6.99 (m, 2H), 3.90 (d, J = 7.1 Гц, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.15 – 2.03 (m, 1H), 1.60 – 1.48 (m, 2H), 1.17 – 1.02 (m, 2H), 0.84 (d, J = 6.7

Прим.	Структура	Название	Аналитические данные
			Гц, 6H). ЖХМС (Аналитический метод F): Rt = 3.47 мин; МС (ЭРИ положит.) m/z = 436.3 (M+H) ⁺ .
119		2-[1-(Циклобутилметил)-1H-пиразол-4-ил]-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]циклопропил}карбонил)амино]бензойная кислота	¹ H ЯМР (250 МГц, ДМСО-d6) δ [м.д.] 12.94 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.78 – 7.56 (m, 5H), 7.52 (s, 1H), 7.36 (d, J = 8.5 Гц, 1H), 4.12 (d, J = 7.2 Гц, 2H), 2.86 – 2.65 (m, 1H), 2.09 – 1.91 (m, 2H), 1.91 – 1.69 (m, 4H), 1.69 – 1.56 (m, 2H), 1.31 – 1.14 (m, 2H). ЖХМС (Аналитический метод F) Rt = 4.64 мин, МС (ЭРИ положит.): m/z = 502.1 (M+H) ⁺ .
120		2-[1-(Циклобутилметил)-1H-пиразол-4-ил]-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметокси)фенил]циклопропил}карбонил)амино]бензойная кислота	¹ H ЯМР (250 МГц, ДМСО-d6) δ [м.д.] 12.86 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.78 – 7.56 (m, 3H), 7.52 (s, 1H), 7.37 (m, 2H), 7.24 (d, J = 8.5 Гц, 1H), 4.12 (d, J = 7.2 Гц, 2H), 2.82 – 2.68 (m, 1H), 2.05 – 1.93 (m, 2H), 1.90 – 1.74 (m, 4H), 1.64 – 1.57 (m, 2H), 1.24 – 1.13 (m, 2H). ЖХМС (Аналитический метод D) Rt = 4.67 мин, МС (ЭРИ положит.): m/z = 518.05 (M+H) ⁺ .
121		2-(1-Циклопентил-1H-пиразол-4-ил)-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]циклопропил}карбонил)амино]бензойная кислота	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ 9.04 (s, 1H), 7.92 – 7.87 (m, 1H), 7.72 – 7.64 (m, 3H), 7.64 – 7.56 (m, 2H), 7.56 – 7.52 (m, 1H), 7.35 (d, J = 8.5 Гц, 1H), 4.72 – 4.58 (m, 1H), 2.14 – 1.99 (m, 2H), 1.99 – 1.85 (m, 2H), 1.85 – 1.73 (m, 2H), 1.73 – 1.53 (m, 4H), 1.26 – 1.16 (m, 2H). ЖХМС (Аналитический метод D): Rt=2.13 мин, МС (ЭРИ положит.): m/z=502 (M+H) ⁺ .

Прим.	Структура	Название	Аналитические данные
122		2-(1-Циклогексил-1Н-пиразол-4-ил)-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]циклопропил}карбонил)амино]бензойная кислота	^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ [м.д.] 12.93 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.73 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 7.72 – 7.64 (m, 3H), 7.63 – 7.58 (m, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.38 (d, J = 8.5 Гц, 1H), 4.12 (m, 1H), 2.06 – 1.99 (m, 2H), 1.86 – 1.77 (m, 2H), 1.76 – 1.61 (m, 5H), 1.46 – 1.34 (m, 2H), 1.29 – 1.16 (m, 3H). ЖХМС (Аналитический метод D) Rt = 4.59 мин, МС (ЭРИ положит.): m/z = 516.15 (M+H) $^+$.
123		2-(1-Циклогексил-1Н-пиразол-4-ил)-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметокси)фенил]циклопропил}карбонил)амино]бензойная кислота	^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ [м.д.] 12.93 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.74 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 7.67 (dd, J = 8.5, 2.2 Гц, 1H), 7.63 – 7.57 (m, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.41 – 7.35 (m, 2H), 7.28 – 7.22 (m, 1H), 4.12 (m, 1H), 2.07 – 1.99 (m, 2H), 1.87 – 1.77 (m, 2H), 1.76 – 1.63 (m, 3H), 1.63 – 1.58 (m, 2H), 1.47 – 1.34 (m, 2H), 1.27 – 1.14 (m, 3H). ЖХМС (Аналитический метод D) Rt = 4.65 мин, МС (ЭРИ положит.): m/z = 532.10 (M+H) $^+$.
124		2-(1-Циклопропил-1Н-пиразол-4-ил)-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]циклопропил}карбонил)амино]бензойная кислота	^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ [м.д.] 12.94 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.78 – 7.57 (m, 5H), 7.50 (s, 1H), 7.36 (d, J = 8.5 Гц, 1H), 3.73 (m, 1H), 1.66 – 1.61 (m, 2H), 1.26 – 1.19 (m, 2H), 1.08 – 1.02 (m, 2H), 0.99 – 0.94 (m, 2H). ЖХМС (Аналитический метод A) Rt = 4.24 мин, МС (ЭРИ положит.): m/z = 474.05 (M+H) $^+$.
125		2-(1-Циклопропил-1Н-пиразол-4-ил)-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметокси)фенил]циклопропил}	^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ [м.д.] 12.94 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.75 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 7.67 (dd, J = 8.5, 2.3 Гц, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.50

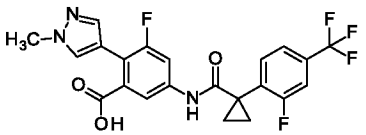
Прим.	Структура	Название	Аналитические данные
		карбонил)амино]бензойная кислота	(s, 1H), 7.41 – 7.34 (m, 2H), 7.24 (d, J = 8.5 Гц, 1H), 3.73 (m, 1H), 1.64 – 1.57 (m, 2H), 1.22 – 1.16 (m, 2H), 1.08 – 1.02 (m, 2H), 0.99 – 0.94 (m, 2H). ЖХМС (Аналитический метод D) Rt = 4.30 мин, МС (ЭРИ положит.): m/z = 490.05 (M+H) ⁺ .
126		2-[1-(Циклопропилметил)-1H-пиразол-4-ил]-3-фтор-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]циклопропил}карбонил)амино]бензойная кислота	¹ H ЯМР (250 МГц, ДМСО-d6) δ [м.д.] 13.16 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.82 – 7.55 (m, 5H), 7.47 (s, 1H), 4.00 (d, J = 6.6 Гц, 2H), 1.72 – 1.58 (m, 2H), 1.38 – 1.14 (m, 3H), 0.62 – 0.45 (m, 2H), 0.42 – 0.28 (m, 2H). ЖХМС (Аналитический метод D) Rt = 5.04 мин, МС (ЭРИ положит.): m/z = 506.1 (M+H) ⁺ .
127		2-[1-(Циклопропилметил)-1H-пиразол-4-ил]-3-фтор-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметокси)фенил]циклопропил}карбонил)амино]бензойная кислота	¹ H ЯМР (250 МГц, ДМСО-d6) δ [м.д.] 13.11 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.74 (d, J = 13.2 Гц, 1H), 7.67 – 7.54 (m, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.39 (d, J = 10.3 Гц, 1H), 7.25 (d, J = 7.4 Гц, 1H), 4.00 (d, J = 6.7 Гц, 2H), 1.71 – 1.56 (m, 2H), 1.30 – 1.14 (m, 3H), 0.60 – 0.47 (m, 2H), 0.42 – 0.28 (m, 2H). ЖХМС (Аналитический метод D) Rt = 5.05 мин, МС (ЭРИ положит.): m/z = 522.1 (M+H) ⁺ .
128		3-Фтор-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]циклопропил}карбонил)амино]-2-(6-метилпиридин-3-ил)бензойная кислота	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ [м.д.] 9.34 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.79 (d, J = 13.8 Гц, 2H), 7.74 – 7.64 (m, 2H), 7.61 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 7.56 (dd, J = 7.9, 1.9 Гц, 1H), 7.26 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 2.50 (s, 3H), 1.69 – 1.61 (m, 2H), 1.30 – 1.21 (m, 2H). ЖХМС (Аналитический метод D): Rt = 2.07 мин, МС (ЭРИ положит.): m/z = 477 (M+H) ⁺ .

Прим.	Структура	Название	Аналитические данные
129		2-(4-Циклобутил-1Н-пиразол-1-ил)-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]циклопропил}карбонил)амино]бензойная кислота	^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ [м.д.] 12.83 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.83 (d, J = 2.4 Гц, 1H), 7.79 (dd, J = 8.7, 2.4 Гц, 1H), 7.74 – 7.65 (m, 2H), 7.63 – 7.57 (m, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.44 (d, J = 8.7 Гц, 1H), 3.40 (m, 1H), 2.32 – 2.23 (m, 2H), 2.09 – 1.99 (m, 2H), 1.98 – 1.78 (m, 2H), 1.71 – 1.59 (m, 2H), 1.30 – 1.18 (m, 2H). ЖХМС (Аналитический метод F): R_t = 3.87 мин; m/z (ЭРИ положит.) = 488.3 ($M+H$) $^+$.
130		2-(4-Циклобутил-1Н-пиразол-1-ил)-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметокси)фенил]циклопропил}карбонил)амино]бензойная кислота	^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 12.83 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.83 (d, J = 2.4 Гц, 1H), 7.79 (dd, J = 8.7, 2.5 Гц, 1H), 7.63 – 7.57 (m, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.44 (d, J = 8.7 Гц, 1H), 7.41 – 7.35 (m, 1H), 7.27 – 7.22 (m, 1H), 3.47 – 3.37 (m, 1H), 2.33 – 2.22 (m, 2H), 2.08 – 1.99 (m, 2H), 1.97 – 1.87 (m, 1H), 1.87 – 1.78 (m, 1H), 1.69 – 1.56 (m, 2H), 1.30 – 1.11 (m, 2H). ЖХМС (Аналитический метод F): R_t = 3.94 мин; m/z (ЭРИ положит.) = 504.3 ($M+H$) $^+$.
131		2-{1-[(2S)-Бутан-2-ил]-1Н-пиразол-4-ил}-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]циклопропил}карбонил)амино]бензойная кислота	^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ [м.д.] 12.93 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.74 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 7.73 – 7.65 (m, 3H), 7.63 – 7.57 (m, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.37 (d, J = 8.5 Гц, 1H), 4.29 – 4.19 (m, 1H), 1.87 – 1.69 (m, 2H), 1.68 – 1.60 (m, 2H), 1.42 (d, J = 6.7 Гц, 3H), 1.27 – 1.18 (m, 2H), 0.74 (t, J = 7.4 Гц, 3H). ЖХМС (Аналитический метод D) R_t = 4.43 мин, МС (ЭРИ положит.): m/z = 490.1 ($M+H$) $^+$.

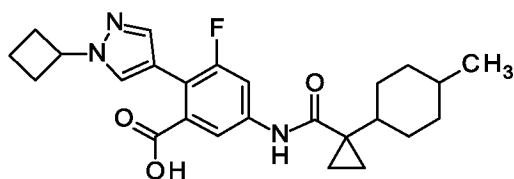
Прим.	Структура	Название	Аналитические данные
132		2-{1-[(2S)-Бутан-2-ил]-1Н-пиразол-4-ил}-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметокси)фенил]циклопропил)карбонил]амино]бензойная кислота	¹ Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ [м.д.] 12.92 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.74 (d, J = 2.3 Гц, 1H), 7.67 (dd, J = 8.5, 2.3 Гц, 1H), 7.64 – 7.57 (m, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.42 – 7.34 (m, 2H), 7.28 – 7.21 (m, 1H), 4.32 – 4.18 (m, 1H), 1.86 – 1.67 (m, 2H), 1.66 – 1.56 (m, 2H), 1.42 (d, J = 6.7 Гц, 3H), 1.24 – 1.14 (m, 2H), 0.74 (t, J = 7.4 Гц, 3H). ЖХМС (Аналитический метод D) Rt = 4.49 мин, МС (ЭРИ положит.): m/z = 506.10 (M+H) ⁺ .
133		2-{1-[(2R)-Бутан-2-ил]-1Н-пиразол-4-ил}-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]циклопропил)карбонил]амино]бензойная кислота	¹ Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ [м.д.] 9.03 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.72 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 7.66 (dd, J = 8.5, 2.3 Гц, 1H), 7.62 – 7.56 (m, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.40 – 7.34 (m, 2H), 7.26 – 7.21 (m, 1H), 4.30 – 4.16 (m, 1H), 1.85 – 1.64 (m, 2H), 1.64 – 1.54 (m, 2H), 1.41 (d, J = 6.7 Гц, 3H), 1.22 – 1.14 (m, 2H), 0.73 (t, J = 7.4 Гц, 3H). ЖХМС (Аналитический метод F) Rt = 3.62 мин, МС (ЭРИ положит.): m/z = 490.2 (M+H) ⁺ .
134		2-{1-[(2R)-Бутан-2-ил]-1Н-пиразол-4-ил}-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметокси)фенил]циклопропил)карбонил]амино]бензойная кислота	¹ Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ [м.д.] 9.07 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.74 – 7.62 (m, 4H), 7.62 – 7.57 (m, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.36 (d, J = 8.5 Гц, 1H), 4.27 – 4.18 (m, 1H), 1.85 – 1.66 (m, 2H), 1.66 – 1.59 (m, 2H), 1.41 (d, J = 6.7 Гц, 3H), 1.24 – 1.18 (m, 2H), 0.73 (t, J = 7.4 Гц, 3H). ЖХМС (Аналитический метод F) Rt = 3.69 мин, МС (ЭРИ положит.): m/z = 506.2 (M+H) ⁺ .
135		2-{1-[(2S)-Бутан-2-ил]-1Н-пиразол-4-ил}-3-фтор-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметокси)фенил]циклопропил)карбонил]амино]бензойная кислота	¹ Н ЯМР (250 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9.25 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.78 – 7.65 (m, 3H), 7.64 – 7.59 (m, 2H), 7.47 (s, 1H), 4.36

Прим.	Структура	Название	Аналитические данные
		(трифторметил)фенил]циклопропил} карбонил)амино]бензойная кислота	– 4.20 (m, 1H), 1.85 – 1.71 (m, 2H), 1.69 – 1.63 (m, 2H), 1.42 (d, J = 6.7 Гц, 3H), 1.29 – 1.22 (m, 2H), 0.72 (t, J = 7.4 Гц, 3H). ЖХМС (Аналитический метод D) Rt = 4.76 мин, МС (ЭРИ положит.): m/z = 508.1 (M+H) ⁺ .
136		2-{1-[(2R)-Бутан-2-ил]-1H-пиразол-4-ил}-3-фтор-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]циклопропил} карбонил)амино]бензойная кислота	¹ H ЯМР (250 МГц, ДМСО-d6) δ 9.25 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.78 – 7.65 (m, 3H), 7.64 – 7.59 (m, 2H), 7.47 (s, 1H), 4.36 – 4.20 (m, 1H), 1.85 – 1.71 (m, 2H), 1.69 – 1.63 (m, 2H), 1.42 (d, J = 6.7 Гц, 3H), 1.29 – 1.22 (m, 2H), 0.72 (t, J = 7.4 Гц, 3H). ЖХМС (Аналитический метод D) Rt = 4.76 мин, МС (ЭРИ положит.): m/z = 508.1 (M+H) ⁺ .
137		3-Фтор-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметокси)фенил]циклопропил} карбонил)амино]-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)бензойная кислота	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ [м.д.] 13.14 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.73 (d, J = 12.7 Гц, 1H), 7.63 – 7.58 (m, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.39 (d, J = 10.4 Гц, 1H), 7.25 (d, J = 8.3 Гц, 1H), 3.86 (s, 3H), 1.65 – 1.60 (m, 2H), 1.25 – 1.18 (m, 2H). ЖХМС (Аналитический метод D): Rt = 5.25 мин; МС (ЭРИ положит.) m/z = 482.1 (M+H) ⁺ .
138		2-(1-Этил-1H-пиразол-4-ил)-3-фтор-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]циклопропил} карбонил)амино]бензойная кислота	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ [м.д.] 13.15 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.76 – 7.66 (m, 3H), 7.63 – 7.59 (m, 2H), 7.46 (s, 1H), 4.16 (q, J = 7.3 Гц, 2H), 1.68 – 1.63 (m, 2H), 1.39 (t, J = 7.3 Гц, 3H), 1.28 – 1.23 (m, 2H). ЖХМС (Аналитический метод D): Rt = 5.24 мин; МС (ЭРИ положит.): m/z = 480.1 (M+H) ⁺ .

Прим.	Структура	Название	Аналитические данные
139		2-(1-Этил-1Н-пиразол-4-ил)-3-фтор-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметокси)фенил]циклопропил)карбонил]амино]бензойная кислота	^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ [м.д.] 13.13 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.73 (d, J = 12.8 Гц, 1H), 7.63 – 7.58 (m, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.39 (d, J = 10.3 Гц, 1H), 7.25 (d, J = 8.5 Гц, 1H), 4.15 (q, J = 7.3 Гц, 2H), 1.65 – 1.60 (m, 2H), 1.38 (t, J = 7.3 Гц, 3H), 1.23 – 1.19 (m, 2H). ЖХМС (Аналитический метод D): R_t = 5.30 мин; МС (ЭРИ положит.): m/z = 496.1 ($M+H$) $^+$.
140		5-([1-(4-Хлор-2-фторфенил)циклопропил]карбонил}амино)-3-фтор-2-(1-изопропил-1Н-пиразол-4-ил)бензойная кислота	^1H ЯМР (250 МГц, ДМСО- d_6) δ [м.д.] 9.16 (s, 1H), 7.85 (d, J = 1.4 Гц, 1H), 7.73 (dd, J = 12.9, 2.1 Гц, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.54 – 7.38 (m, 3H), 7.31 (dd, J = 8.2, 1.8 Гц, 1H), 4.53 (hept, J = 13.3, 6.8 Гц, 1H), 1.62 - 1.58 (m, 2H), 1.43 (d, J = 6.7 Гц, 6H), 1.20 - 1.16 (m, 2H). ЖХМС (Аналитический метод D): R_t = 5.37 мин, МС (ЭРИ положит.): m/z = 460.05 ($M+H$) $^+$.
141		2-(1-Циклобутил-1Н-пиразол-4-ил)-3-фтор-5-[(1-фенилциклопропил)карбонил]амино]бензойная кислота	^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 9.46 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.76 (dd, J = 12.7, 1.9 Гц, 1H), 7.67 – 7.60 (m, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.42 – 7.34 (m, 4H), 7.32 – 7.26 (m, 1H), 4.95 – 4.70 (m, 1H), 2.49 – 2.43 (m, 2H), 2.42 – 2.33 (m, 2H), 1.86 – 1.70 (m, 2H), 1.53 – 1.44 (m, 2H), 1.17 – 1.01 (m, 2H). ЖХМС (Аналитический метод D): R_t = 3.38 мин, МС (ЭРИ положит.): m/z = 420.3 ($M+H$) $^+$.
142		5-([1-(4-Хлорбензил)циклопропил]карбонил}амино)-2-(1-циклобутил-1Н-пиразол-4-ил)-3-фторбензойная кислота	^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 9.61 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.72 (dd, J = 12.7, 2.0 Гц, 1H), 7.64 (d, J = 1.7 Гц, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.36 – 7.26 (m, 4H), 4.99 – 4.71 (m, 1H), 3.09 (s, 2H), 2.49 – 2.42 (m, 2H), 2.42 – 2.33 (m, 2H), 1.85 – 1.70 (m,

Прим.	Структура	Название	Аналитические данные
			2H), 1.28 – 1.15 (m, 2H), 0.92 – 0.78 (m, 2H). ЖХМС (Аналитический метод D): Rt = 3.61 мин, МС (ЭРИ положит.): m/z = 468.2 (M+H) ⁺ .
143		3-Фтор-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]карбонил)амино]-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)бензойная кислота	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ [м.д.] 13.16 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.76 – 7.66 (m, 3H), 7.63 – 7.59 (m, 2H), 7.44 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 1.69 – 1.62 (m, 2H), 1.28 – 1.22 (m, 2H). ЖХМС (Аналитический метод D): Rt = 5.20 мин; МС (ЭРИ положит.) m/z = 466.1 (M+H) ⁺ .

Пример 144: 2-(1-циклобутил-1H-пиразол-4-ил)-3-фтор-5-([1-(4-метилциклогексил)циклопропил]карбонил)амино)бензойная кислота, в виде 8:2 смеси диастереоизомеров



5

LiOH (80 мг, 1.90 ммоль) в смеси 2:1 ТГФ/вода (3.9 мл) добавляли к этил 2-(1-циклобутил-1H-пиразол-4-ил)-3-фтор-5-([1-(4-метилциклогексил)циклопропил]карбонил)амино)бензоату (в виде 2:1 смеси основной:минорный диастереоизомеров; **Пром. соед. 251А**, 178 мг, 0.38 ммоль) и полученный в результате раствор нагревали до 60 °С в течение 16 ч. Реакционную смесь затем охлаждали до комнатной температуры, концентрировали при пониженном давлении и распределяли между EtOAc и 2М водным раствором гидроксида лития. Органический слой промывали 2М водным раствором гидроксида лития, насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Метод А) с получением указанного в заголовке соединения (в виде 4:1 смеси основной/минорный диастереоизомеров; 66 мг, выход 33%) в виде белого

10

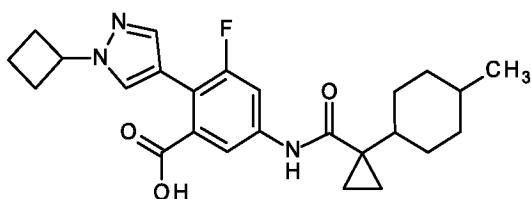
15

твёрдого вещества. Стереохимия основного и минорного диастереоизомеров неизвестна.

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ [м.д.] 13.15 (m, 1H), 9.72 – 9.60 (m, 1H), 7.89 (m, 1H), 7.79 (m, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.49 (m, 1H), 4.91 – 4.84 (m, 1H), 2.47 – 2.45 (m, 2H), 2.41 – 2.35 (m, 2H), 1.93 – 1.85 (m, 1H), 1.84 – 1.75 (m, 2H), 1.71 – 1.60 (m, 2H), 1.55 – 1.37 (m, 5H), 1.34 – 1.22 (m, 2H), 0.90 (d, $J = 7.1$ Гц, 5H), 0.75 – 0.69 (m, 2H).

ЖХМС (Аналитический метод D): $R_t = 5.03$ мин; МС (ЭРИ положит.) $m/z = 440.15$ (M+H) $^+$.

Пример 145: 2-(1-циклобутил-1H-пиразол-4-ил)-3-фтор-5-({[1-(4-метилциклогексил)циклопропил]карбонил}амино)бензойная кислота, в виде отдельного неизвестного диастереоизомера



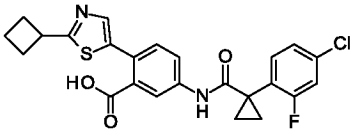
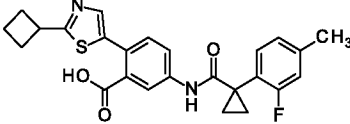
LiOH (80 мг, 1.90 ммоль) в смеси 2:1 ТГФ/вода (3.9 мл) добавляли к этил 2-(1-циклобутил-1H-пиразол-4-ил)-3-фтор-5-({[1-(4-метилциклогексил)циклопропил]карбонил}амино)бензоату (в виде 2:1 смеси основной:минорный диастереоизомеров; **Пром. соед. 251A**, 178 мг, 0.38 ммоль) и полученный в результате раствор нагревали до 60 °С в течение 16 ч. Реакционную смесь затем охлаждали до комнатной температуры, концентрировали при пониженном давлении и распределяли между EtOAc и 2М водным раствором гидроксида лития. Органический слой промывали 2М водным раствором гидроксида лития, насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили (MgSO_4), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Метод А) с получением указанного в заголовке соединения (в виде минорного диастереоизомера из реакционной смеси; 4.7 мг, выход 3%) в виде белого твёрдого вещества. Стереохимия указанного в заголовке соединения неизвестна.

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ [м.д.] 13.15 (s, 1H), 9.68 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.78 (dd, $J = 12.8, 1.9$ Гц, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 4.93 – 4.81 (m, 1H), 2.49 – 2.46 (m, 2H), 2.43 – 2.37 (m, 2H), 1.84 – 1.75 (m, 2H), 1.71 – 1.60 (m, 5H), 1.31 –

1.20 (m, 1H), 1.11 – 1.01 (m, 2H), 0.96 – 0.88 (m, 4H), 0.85 (d, J = 6.5 Гц, 3H), 0.72 – 0.68 (m, 2H).

ЖХМС (Аналитический метод D): Rt = 5.05 мин, МС (ЭРИ положит.) m/z = 440.15 (M+H)⁺.

- 5 По аналогии с Примером 2 получали следующие примеры, используя соответствующие сложные эфиры в качестве исходных веществ при нагревании реакционных смесей в диапазоне между 40 °С и 80 °С и используя либо ТГФ в воде, либо MeOH в воде в качестве смеси растворителей.

Прим.	Структура	Название	Аналитические данные
146		5-({[1-(4-Хлор-2-фторфенил)циклопропил]карбонил}амино)-2-(2-циклобутил-1,3-тиазол-5-ил)бензойная кислота	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ [м.д.] 13.09 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 7.90 (d, J = 2.3 Гц, 1H), 7.79 (dd, J = 8.5, 2.3 Гц, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.52 – 7.46 (m, 1H), 7.43 (dd, J = 10.0, 2.0 Гц, 1H), 7.39 (d, J = 8.5 Гц, 1H), 7.30 (dd, J = 8.3, 2.0 Гц, 1H), 3.85 (m, 1H), 2.39 (m, 2H), 2.27 (m, 2H), 2.08 – 1.95 (m, 1H), 1.94 – 1.83 (m, 1H), 1.67 – 1.50 (m, 2H), 1.25 – 1.10 (m, 2H). ЖХМС (Аналитический метод F): Rt = 3.79 мин; МС (ЭРИ положит.): m/z = 471.2 (M+H) ⁺ .
147		2-(2-Циклобутил-1,3-тиазол-5-ил)-5-({[1-(2-фтор-4-метилфенил)циклопропил]карбонил}амино)бензойная кислота	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ [м.д.] 13.09 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 7.91 (d, J = 2.3 Гц, 1H), 7.78 (dd, J = 8.5, 2.3 Гц, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.38 (d, J = 8.5 Гц, 1H), 7.36 – 7.30 (m, 1H), 7.05 – 7.03 (m, 1H), 7.02 (s, 1H), 3.89 – 3.80 (m, 1H), 2.45 – 2.35 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.31 – 2.22 (m, 2H), 2.08 – 1.96 (m, 1H), 1.94 – 1.84 (m, 1H), 1.61 – 1.49 (m, 2H), 1.17 – 1.05 (m, 2H). ЖХМС (Аналитический метод F): Rt = 3.73 мин; МС (ЭРИ положит.): m/z = 451.2 (M+H) ⁺ .

Прим.	Структура	Название	Аналитические данные
148		2-(2-Циклобутил-1,3-тиазол-5-ил)-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]циклопропил}карбонил)амино]бензойная кислота	^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ [м.д.] 13.10 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 7.90 (d, $J = 2.3$ Гц, 1H), 7.78 (dd, $J = 8.5, 2.3$ Гц, 1H), 7.73 – 7.65 (m, 2H), 7.64 – 7.59 (m, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.40 (d, $J = 8.5$ Гц, 1H), 3.89 – 3.80 (m, 1H), 2.45 – 2.34 (m, 2H), 2.32 – 2.21 (m, 2H), 2.08 – 1.95 (m, 1H), 1.94 – 1.83 (m, 1H), 1.71 – 1.57 (m, 2H), 1.30 – 1.18 (m, 2H). ЖХМС (Аналитический метод F): $R_t = 3.89$ мин; МС (ЭРИ положит.): $m/z = 505.3$ ($M+H$) $^+$.
149		2-(2-Циклобутил-1,3-тиазол-5-ил)-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметокси)фенил]циклопропил}карбонил)амино]бензойная кислота	^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ [м.д.] 13.10 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 7.90 (d, $J = 2.3$ Гц, 1H), 7.78 (dd, $J = 8.5, 2.3$ Гц, 1H), 7.63 – 7.57 (m, 2H), 7.43 – 7.36 (m, 2H), 7.27 – 7.22 (m, 1H), 3.90 – 3.80 (m, 1H), 2.44 – 2.34 (m, 2H), 2.33 – 2.21 (m, 2H), 2.02 (m, 1H), 1.95 – 1.83 (m, 1H), 1.69 – 1.55 (m, 2H), 1.27 – 1.14 (m, 2H). ЖХМС (Аналитический метод F): $R_t = 3.96$ мин; МС (ЭРИ положит.): $m/z = 521.2$ ($M+H$) $^+$.
150		2-(1-Циклопропил-1H-пиразол-4-ил)-5-((1-(2-фтор-4-метилфенил)циклопропил}карбонил)амино)бензойная кислота	^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ [м.д.] 8.89 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.71 – 7.63 (m, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.39 – 7.29 (m, 2H), 7.08 – 6.98 (m, 2H), 3.75 – 3.69 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.57 – 1.51 (m, 2H), 1.13 – 1.07 (m, 2H), 1.07 – 1.02 (m, 2H), 0.99 – 0.94 (m, 2H). ЖХМС (Аналитический метод D) $R_t = 4.14$ мин, МС (ЭРИ положит.): $m/z = 420.15$ ($M+H$) $^+$.
151		5-[(1-[2-Фтор-4-(трифторметил)фенил]циклопропил}карбонил)амино]-2-(1-Циклопропил-1H-пиразол-4-ил)бензойная кислота	^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ [м.д.] 12.95 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 7.87 – 7.84 (m, 1H), 7.75 (d, $J = 2.3$ Гц, 1H), 7.73 – 7.66

Прим.	Структура	Название	Аналитические данные
		2-{1-[(1-метилциклопропил)метил]-1H-пиразол-4-ил}бензойная кислота	(m, 3H), 7.63 – 7.58 (m, 1H), 7.55 – 7.51 (m, 1H), 7.38 (d, J = 8.5 Гц, 1H), 3.96 (s, 2H), 1.73 – 1.53 (m, 2H), 1.31 – 1.16 (m, 2H), 0.99 (s, 3H), 0.70 – 0.56 (m, 2H), 0.44 – 0.28 (m, 2H). ЖХМС (Аналитический метод D): Rt = 4.46 мин; МС (ЭРИ положит.): m/z = 502.1 (M+H) ⁺ .
152		5-[(1-[(2-Фтор-4-(трифторметокси)фенил)циклопропил]карбонил)амино]-2-{1-[(1-метилциклопропил)метил]-1H-пиразол-4-ил}бензойная кислота	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ [м.д.] 12.99 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.73 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 7.66 (dd, J = 8.5, 2.3 Гц, 1H), 7.63 – 7.56 (m, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.41 – 7.34 (m, 2H), 7.26 – 7.21 (m, 1H), 3.94 (s, 2H), 1.67 – 1.54 (m, 2H), 1.28 – 1.12 (m, 2H), 0.98 (s, 3H), 0.67 – 0.53 (m, 2H), 0.44 – 0.28 (m, 2H). ЖХМС (Аналитический метод D): Rt = 4.51 мин; МС (ЭРИ положит.): m/z = 518.1 (M+H) ⁺ .
153		2-[1-(1-Циклопропилэтил)-1H-пиразол-4-ил]-5-[(1-[(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)циклопропил]карбонил)амино]бензойная кислота в виде 1:1 смеси энантиомеров	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ [м.д.] 12.96 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.75 – 7.64 (m, 4H), 7.60 (d, J = 7.7 Гц, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.38 (d, J = 8.5 Гц, 1H), 3.69 – 3.61 (m, 1H), 1.66 – 1.62 (m, 2H), 1.51 (d, J = 6.8 Гц, 3H), 1.25 – 1.20 (m, 3H), 0.62 – 0.55 (m, 1H), 0.48 – 0.42 (m, 1H), 0.37 – 0.30 (m, 2H). ЖХМС (Аналитический метод F) Rt = 4.56 мин, МС (ЭРИ положит.): m/z = 502.15 (M+H) ⁺ .
154		2-[1-(1-Циклопропилэтил)-1H-пиразол-4-ил]-5-[(1-[(2-фтор-4-(трифторметокси)фенил)циклопропил]карбонил)амино]бензойная кислота в виде 1:1 смеси энантиомеров	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ [м.д.] 12.94 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.74 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 7.67 (dd, J = 8.5, 2.3 Гц, 1H), 7.60 (d, J = 8.5 Гц, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.25 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 3.69 – 3.61 (m, 1H),

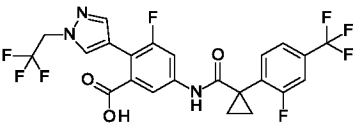
Прим.	Структура	Название	Аналитические данные
		виде 1:1 смеси энантиомеров	1.63 – 1.58 (m, 2H), 1.51 (d, J = 6.8 Гц, 3H), 1.27 – 1.20 (m, 1H), 1.20 – 1.17 (m, 2H), 0.61 – 0.56 (m, 1H), 0.49 – 0.41 (m, 1H), 0.36 – 0.30 (m, 2H). ЖХМС (Аналитический метод D) Rt = 4.53 мин, МС (ЭРИ положит.): m/z = 518.15 (M+H) ⁺ .
155		5-[(1-{2-Фтор-4-(трифторметил)фенил}циклопропил)карбонил]амино]-2-[1-(2-метоксиэтил)-1H-пиразол-4-ил]бензойная кислота	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ [м.д.] 9.08 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.74 – 7.62 (m, 4H), 7.59 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.36 (d, J = 8.5 Гц, 1H), 4.24 (t, J = 5.3 Гц, 2H), 3.69 (t, J = 5.4 Гц, 2H), 3.23 (s, 3H), 1.67 – 1.57 (m, 2H), 1.27 – 1.15 (m, 2H). ЖХМС (Аналитический метод F): Rt = 3.24 мин, МС (ЭРИ положит.): m/z = 492 (M+H) ⁺ .
156		2-(1-Этил-1H-пиразол-4-ил)-3-фтор-5-({[1-(2-фтор-4-метилфенил)циклопропил]карбонил}амино)бензойная кислота	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ [м.д.] 9.09 (s, 1H), 7.84 – 7.79 (m, 1H), 7.71 (dd, J = 12.8, 2.0 Гц, 1H), 7.60 (d, J = 1.6 Гц, 1H), 7.47 – 7.41 (m, 1H), 7.35 – 7.25 (m, 1H), 7.05 – 7.02 (m, 1H), 7.02 – 7.00 (m, 1H), 4.14 (q, J = 7.3 Гц, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.60 – 1.48 (m, 2H), 1.37 (t, J = 7.3 Гц, 3H), 1.16 – 0.97 (m, 2H). ЖХМС (Аналитический метод F) Rt = 3.30 мин, МС (ЭРИ положит.): m/z = 426.3 (M+H) ⁺ .
157		5-({[1-(4-Хлор-2-фторфенил)циклопропил]карбонил}амино)-2-(1-этил-1H-пиразол-4-ил)-3-фторбензойная кислота	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ [м.д.] 9.16 (s, 1H), 7.85 – 7.81 (m, 1H), 7.70 (dd, J = 12.8, 2.0 Гц, 1H), 7.59 – 7.57 (m, 1H), 7.50 – 7.45 (m, 1H), 7.45 – 7.44 (m, 1H), 7.42 (dd, J = 10.0, 2.0 Гц, 1H), 7.30 (dd, J = 8.3, 2.0 Гц, 1H), 4.14 (q, J = 7.3 Гц, 2H), 1.63 – 1.52 (m, 2H), 1.37 (t, J = 7.3 Гц, 3H), 1.18 – 1.15 (m, 2H). ЖХМС (Аналитический

Прим.	Структура	Название	Аналитические данные
			метод F) Rt = 3.37 мин, МС (ЭРИ положит.): m/z = 446.2/448.2 (M+H) ⁺ .
158		3-Фтор-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]циклопропил)карбонил]амино]-2-{1-[(1-метилциклопропил)метил]-1Н-пиразол-4-ил}бензойная кислота	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ [м.д.] 13.13 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.76 – 7.66 (m, 3H), 7.61 (d, J = 8.0 Гц, 2H), 7.45 (s, 1H), 3.97 (s, 2H), 1.74 – 1.57 (m, 2H), 1.32 – 1.19 (m, 2H), 0.97 (s, 3H), 0.67 – 0.55 (m, 2H), 0.40 – 0.28 (m, 2H). ЖХМС (Аналитический метод F): Rt = 3.82 мин; МС (ЭРИ положит.): m/z = 520.2 (M+H) ⁺ .
159		3-Фтор-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметокси)фенил]циклопропил)карбонил]амино]-2-{1-[(1-метилциклопропил)метил]-1Н-пиразол-4-ил}бензойная кислота	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ [м.д.] 13.14 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.73 (dd, J = 12.7, 2.1 Гц, 1H), 7.64 – 7.55 (m, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.41 – 7.36 (m, 1H), 7.27 – 7.22 (m, 1H), 3.97 (s, 2H), 1.73 – 1.53 (m, 2H), 1.31 – 1.16 (m, 2H), 0.97 (s, 3H), 0.69 – 0.53 (m, 2H), 0.42 – 0.28 (m, 2H). ЖХМС (Аналитический метод F): Rt = 3.90 мин; МС (ЭРИ положит.): m/z = 536.3 (M+H) ⁺ .
160		2-(6-Этилпиридин-3-ил)-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]циклопропил)карбонил]амино]бензойная кислота	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ [м.д.] 12.88 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.36 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 7.97 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 7.81 (dd, J = 8.4, 2.2 Гц, 1H), 7.74 – 7.65 (m, 2H), 7.60 (m, 2H), 7.30 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 7.26 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 2.77 (q, J = 7.6 Гц, 2H), 1.71 – 1.59 (m, 2H), 1.32 – 1.19 (m, 5H). ЖХМС (Аналитический метод F): Rt = 2.57 мин; МС (ЭРИ положит.): m/z = 473.3 (M+H) ⁺ .
161		2-(6-Этилпиридин-3-ил)-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметокси)фенил]циклопропил	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ [м.д.] 12.90 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.41 – 8.30 (m, 1H), 7.97 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 7.81 (dd, J = 8.4, 2.1 Гц, 1H), 7.63 – 7.57

Прим.	Структура	Название	Аналитические данные
		карбонил)амино]бензойная кислота	(m, 2H), 7.39 (dd, J = 10.3, 1.8 Гц, 1H), 7.30 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 7.28 – 7.21 (m, 2H), 2.77 (q, J = 7.6 Гц, 2H), 1.68 – 1.52 (m, 2H), 1.25 (t, J = 7.6 Гц, 3H), 1.22 – 1.17 (m, 2H). ЖХМС (Аналитический метод F): Rt = 2.64 мин; МС (ЭРИ положит.): m/z = 489.2 (M+H) ⁺ .
162		2-((6-Этилпиридин-3-ил)-3-фтор-5-((1-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)циклопропил)карбонил)амино]бензойная кислота	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ [м.д.] 13.07 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.31 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 7.90 – 7.82 (m, 2H), 7.75 – 7.67 (m, 2H), 7.65 – 7.56 (m, 2H), 7.30 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 2.79 (q, J = 7.6 Гц, 2H), 1.73 – 1.62 (m, 2H), 1.32 – 1.21 (m, 5H). ЖХМС (Аналитический метод F): Rt = 2.82 мин; МС (ЭРИ положит.): m/z = 491.2 (M+H) ⁺ .
163		5-((1-(2-Фтор-4-(трифторметил)фенил)циклопропил)карбонил)амино]-2-(1-метил-1H-индазол-6-ил)бензойная кислота	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ [м.д.] 9.20 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.92 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 7.79 (dd, J = 8.4, 2.3 Гц, 1H), 7.69 (m, 3H), 7.63 – 7.58 (m, 1H), 7.54 – 7.51 (m, 1H), 7.38 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 7.01 (dd, J = 8.3, 1.2 Гц, 1H), 4.04 (s, 3H), 1.68 – 1.59 (m, 2H), 1.31 – 1.06 (m, 2H). ЖХМС (Аналитический метод F) Rt = 3.61 мин, МС (ЭРИ положит.): m/z = 498.3 (M+H) ⁺ .
164		5-((1-(2-Фтор-4-(трифторметокси)фенил)циклопропил)карбонил)амино]-2-(1-метил-1H-индазол-6-ил)бензойная кислота	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ [м.д.] 12.76 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.06 – 8.01 (m, 1H), 7.94 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 7.80 (dd, J = 8.4, 2.2 Гц, 1H), 7.70 (d, J = 8.3 Гц, 1H), 7.62 (dd, J = 8.5, 8.5 Гц, 1H), 7.57 – 7.51 (m, 1H), 7.43 – 7.35 (m, 2H), 7.29 – 7.22 (m, 1H), 7.02 (dd, J = 8.3, 1.2 Гц, 1H), 4.04 (s, 3H), 1.68 – 1.54 (m, 2H), 1.29 – 1.11 (m, 2H).

Прим.	Структура	Название	Аналитические данные
			ЖХМС (Аналитический метод F) Rt = 3.67 мин, МС (ЭРИ положит.): m/z = 514.2 (M+H) ⁺ .
165		3-Фтор-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]циклопропил} карбонил)амино]-2-(1-метил-1H-индазол-6-ил)бензойная кислота	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ [м.д.] 12.90 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.86 – 7.80 (m, 2H), 7.76 – 7.67 (m, 3H), 7.64 – 7.60 (m, 1H), 7.54 – 7.50 (m, 1H), 6.97 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 4.03 (s, 3H), 1.73 – 1.62 (m, 2H), 1.31 – 1.24 (m, 2H). ЖХМС (Аналитический метод F) Rt = 3.72 мин, МС (ЭРИ положит.): m/z = 516.2 (M+H) ⁺ .
166		3-Фтор-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметокси)фенил]циклопропил} карбонил)амино]-2-(1-метил-1H-индазол-6-ил)бензойная кислота	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ [м.д.] 12.90 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 8.06 (d, J = 0.9 Гц, 1H), 7.87 – 7.81 (m, 2H), 7.75 – 7.72 (m, 1H), 7.61 (dd, J = 8.6 Гц, 1H), 7.55 – 7.50 (m, 1H), 7.41 (dd, J = 10.3, 1.9 Гц, 1H), 7.28 – 7.24 (m, 1H), 7.00 – 6.92 (m, 1H), 4.03 (s, 3H), 1.68 – 1.60 (m, 2H), 1.27 – 1.19 (m, 2H). ЖХМС (Аналитический метод F) Rt = 3.79 мин, МС (ЭРИ положит.): m/z = 532.2 (M+H) ⁺ .
167		2-(2-Циклопентил-1,3-тиазол-5-ил)-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]циклопропил} карбонил)амино]бензойная кислота	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ [м.д.] 9.22 (s, 1H), 7.88 (d, J = 2.3 Гц, 1H), 7.76 (dd, J = 8.5, 2.3 Гц, 1H), 7.73 – 7.65 (m, 2H), 7.60 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.39 (d, J = 8.5 Гц, 1H), 3.42 (m, 1H), 2.17 – 2.03 (m, 2H), 1.81 – 1.55 (m, 8H), 1.30 – 1.19 (m, 2H). ЖХМС (Аналитический метод F): Rt = 4.05 мин, МС (ЭРИ положит.): m/z = 519 (M+H) ⁺ .
168		2-(2-Циклобутил-1,3-тиазол-5-ил)-3-фтор-5-[(1-[2-фтор-4-	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ [м.д.] 9.40 (s, 1H), 7.83 (dd, J = 12.3, 2.1 Гц, 1H), 7.77 (d, J = 1.7 Гц, 1H), 7.72 – 7.65 (m,

Прим.	Структура	Название	Аналитические данные
		(трифторметил)фенил]циклопропил} карбонил)амино]бензойная кислота	2H), 7.63 – 7.58 (m, 1H), 7.55 (s, 1H), 3.93 – 3.83 (m, 1H), 2.45 – 2.35 (m, 2H), 2.33 – 2.20 (m, 2H), 2.09 – 1.95 (m, 1H), 1.95 – 1.81 (m, 1H), 1.70 – 1.59 (m, 2H), 1.31 – 1.19 (m, 2H). ЖХМС (Аналитический метод D): Rt = 2.35 мин, МС (ЭРИ положит.): m/z = 523 (M+H) ⁺ .
169		5-[(1-[(2-Фтор-4-(трифторметил)фенил]циклопропил} карбонил)амино]-2-(5-метилпиразин-2-ил)бензойная кислота	¹ H ЯМР (250 МГц, ДМСО-d ₆) δ [м.д.] 12.87 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 8.63 (d, J = 1.4 Гц, 1H), 8.55 – 8.43 (m, 1H), 7.98 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 7.86 (dd, J = 8.5, 2.2 Гц, 1H), 7.78 – 7.59 (m, 3H), 7.54 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 2.53 (s, 3H), 1.75 – 1.57 (m, 2H), 1.32 – 1.17 (m, 2H). ЖХМС (Аналитический метод F) Rt = 3.25 мин, МС (ЭРИ положит.): m/z = 460.3 (M+H) ⁺ .
170		2-(1-Циклобутил-1H-имидазол-4-ил)-5-[(1-[(2-фтор-4-(трифторметокси)фенил]циклопропил} карбонил)амино]бензойная кислота	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ [м.д.] 9.08 (s, 1H), 7.94 – 7.91 (m, 1H), 7.82 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 7.73 – 7.69 (m, 2H), 7.66 (d, J = 8.6 Гц, 1H), 7.62 – 7.57 (m, 1H), 7.41 – 7.35 (m, 1H), 7.27 – 7.21 (m, 1H), 4.80 – 4.68 (m, 1H), 2.44 – 2.34 (m, 4H), 1.88 – 1.70 (m, 2H), 1.66 – 1.54 (m, 2H), 1.24 – 1.11 (m, 2H). ЖХМС (Аналитический метод F): Rt = 2.68 мин; МС (ЭРИ положит.): m/z = 504.2 (M+H) ⁺ .
171		2-(1-Циклобутил-1H-пиразол-4-ил)-5-[(1-[(2-фтор-4-метоксифенил]циклопропил} карбонил)амино]бензойная кислота	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ [м.д.] 1.05 – 1.08 (m, 2H), 1.50 – 1.53 (m, 2H), 1.71 – 1.81 (m, 2H), 2.32 – 2.46 (m, 4H), 3.78 (s, 3H), 4.81 (quint, 1H), 6.79 (dd, 1H), 6.84 (dd, 1H), 7.32 – 7.38 (m, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.62 – 7.75 (m, 2H), 7.93 (s, 1H), 8.87 (s, 1H). ЖХМС (метод 1): Rt = 1.12

Прим.	Структура	Название	Аналитические данные
			мин; МС (ЭРИ положит.) m/z = 450 (M+H) ⁺ .
172		3-Фтор-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]циклопропил} карбонил)амино]-2-[1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-4-ил]бензойная кислота	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ [м.д.] 1.23 – 1.27 (m, 2H), 1.64 – 1.66 (m, 2H), 5.17 (q, 2H), 7.57 – 7.72 (m, 5H), 7.77 (dd, 1H), 7.96 (s, 1H), 9.29 (s, 1H), 13.2 (s, br, 1H). ЖХМС (метод 1): Rt = 1.26 мин; МС (ЭРИ положит.) m/z = 534 (M+H) ⁺ .

Биологические анализы

Соединения примеров тестировали в выбранных биологических анализах один или несколько раз. Когда тестирование осуществляли более одного раза, данные сообщаются либо в виде средних значений, либо в виде медианных значений, где

- Среднее значение, также называемое средним арифметическим значением, представляет собой сумму полученных значений, деленную на число полученных значений, и

- Медианное значение представляет собой срединное число группы значений при ранжировке в порядке возрастания или убывания. Если число значений в массиве данных нечетное, медиана является срединным значением. Если число значений в массиве данных четное, медиана является средним арифметическим двух срединных значений.

Соединения примеров синтезировали один или несколько раз. Когда синтез проводили более чем один раз, данные из биологических анализов представляют собой средние значения или медианные значения, рассчитанные с использованием массивов данных, полученных при тестированиях одной или нескольких партий синтеза.

Действенность в отношении ингибирования рецептора брадикинина B1 определяли для Соединений примеров данного изобретения в клеточном флуоресцентном анализе мобилизации кальция. Анализ позволяет измерить способность Соединений примеров ингибировать индуцированное агонистом рецептора брадикинина B1 увеличение внутриклеточного свободного Ca²⁺ в клеточной линии, экспрессирующей рецептор брадикинина B1. В особенности,

клетки, нагруженные индикатором кальция, предварительно инкубировали в отсутствие или в присутствии различных концентраций Соединений примеров с последующей стимуляцией селективным пептидом-агонистом рецептора брадикинина В1. Изменение внутриклеточной концентрации Ca^{2+} отслеживали с помощью флуоресцентного планшет-ридера FLIPR ^{TETRA®} (Molecular Devices).

1. Анализ потока кальция

Анализ потока кальция (FLIPR) с клетками, экспрессирующими рецептор брадикинина В1 человека (hB1)

Анализ потока кальция (FLIPR) с рекомбинантными клетками для антагониста рецептора брадикинина В1, либо в присутствии (IC_{50} с hB1), либо в отсутствие (IC_{50} без hB1) 0.1% бычьего сывороточного альбумина (BSA) в аналитическом буфере.

Клеточную линию CHO-K1, экспрессирующую рецептор брадикинина В1 человека, приобретали в Euroscreen (Госли, Бельгия, с ссылкой на название hB1-D1). Клетки выращивали в питательной смеси Хэма F12 (Sigma), содержащей 10% фетальной бычьей сыворотки (Sigma) и 400 мкг/мл G418 (Sigma), и 5 мкг/мл пурамицина (Sigma).

В особенности, Соединения примеров тестировали в анализах FLIPR либо в присутствии (IC_{50} с hB1), либо в отсутствие (IC_{50} без hB1) 0.1% BSA в аналитическом буфере с целью оценить изменение действенности вследствие связывания сывороточными белками Соединений примеров. Влияние BSA на действенность антагонистов рецептора эндотелина было описано в предшествующем уровне техники (Wu-Wong, J.R. и др. (1997), JPET 281: 791 – 798). Описанный подход можно применять по аналогии для тестирования действенности антагониста рецептора брадикинина В1 в анализах FLIPR.

Для анализа потока кальция, клетки при достижении 80% конфлюэнтности отделяли от сосудов для культивирования с помощью версена (Gibco), и высевали в 384-луночные планшеты (поверхность, связывающая клетки; Corning, Нью-Йорк; #3683) при плотности 15,000 клеток на лунку. Клетки высевали в среду без антибиотиков объемом 50 мкл и инкубировали в течение ночи в увлажненной атмосфере с 5% CO_2 при 37 °C. На следующий день, среду заменяли на 20 мкл 5 мкМ красителя Fluo-4AM (Molecular Probes) в аналитическом буфере (2.5 мМ пробеницид, 1 мг/мл плюрониловой кислоты, 135 мМ NaCl, 5 мМ KCl, 1.8 мМ CaCl, 1 мМ MgCl_2 , 10 мМ HEPES, 5.6 мМ глюкоза и

0.05% желатина, pH 7.4), который содержал или не содержал 0.1% BSA для определения единиц действенности соединений в виде IC₅₀ с hB1 или IC₅₀ без hB1, соответственно. Нагруженные индикатором кальция клетки инкубировали при 37 °C в течение 2 часов. Внеклеточный краситель затем удаляли и каждую лунку заполняли 45 мкл аналитического буфера. Планшеты для клеток выдерживали в темноте до использования. Соединения примеров анализировали в 8 концентрациях в трех повторах. Серийные 10-кратные разведения в 100% ДМСО приготавливали с концентрацией в 100 раз более высокой, чем конечная концентрация, и затем разбавляли 1:10 аналитическим буфером. 5 мкл каждого разведения соединения добавляли в лунку планшетов для клеток (получая конечную концентрацию с 1% ДМСО), и инкубировали в течение 30 мин при 28 °C перед добавлением агониста рецептора брадикинина B1 в приборе FLIPR.

Планшеты с агонистом содержали агонист Lys-(Des-Arg)-брадикинин (Bachem, Брэкли) в 3.5 x EC₉₀ аналитическом буфере с 1% ДМСО. Добавление агониста в объеме 20 мкл на лунку в аналитический планшет осуществляли в приборе FLIPR при постоянном отслеживании Ca²⁺-зависимой флуоресценции на 538 нм. Антагонист-пептид Lys-(Des-Arg-Leu)-брадикинин (Bachem, Брэкли) при концентрации 20 мкМ использовали для определения полного ингибирования в качестве контроля.

Пик флуоресценции использовали для определения ответа на агонист, полученного при каждой концентрации Соединений примеров согласно следующему уравнению:

$$\% \text{ Ответ} = 100 * (\text{RFU}(\text{соединение}) - \text{RFU}(\text{контроль})) / (\text{RFU}(\text{ДМСО}) - \text{RFU}(\text{контроль}))$$

RFU означает относительные единицы флуоресценции.

Контроль означает полное ингибирование с помощью антагониста - пептида Lys-(Des-Arg-Leu)-брадикинин при концентрации 20 мкМ.

На график наносили значения ответа в зависимости от логарифма концентраций соединений. Соединения примеров тестировали в трех повторах на планшет и средние значения наносили в Excel XLfit для определения значений IC₅₀, процентного значения максимального ингибирования и угловых коэффициентов Хилла.

Значения IC_{50} Соединений примеров в анализе потока кальция (FLIPR), как показано в таблице 1, определяли в соответствии с протоколом, описанным выше, в отсутствие 0.1% BSA в аналитическом буфере.

Анализ потока кальция (FLIPR) с фибробластами человека, экспрессирующими рецептор брадикинина B1 (hB1 IMR-90)

Анализ потока кальция осуществляли с использованием фетальных фибробластов легких человека IMR-90 (Американская коллекция типовых культур, Роквилл, Мэриленд; и Кориэлл Институт, Камден, Нью-Джерси), которые экспрессируют нативный рецептор брадикинина B1 человека после индукции с помощью IL-1β человека.

Фибробласты культивировали в полной среде для выращивания клеток, состоящей из среды Игла в модификации Дульбекко (DMEM; Sigma), содержащей 10% фетальной бычьей сыворотки, 4 mM L-глутамин и 1% заменимых аминокислот. Клетки выдерживали в увлажненной атмосфере с 5% CO_2 при 37 °C и субкультивировали при соотношении 1:3, раз в двое суток

Для анализа, IMR-90 фибробласты собирали, используя TrypLE Express (GIBCO/Invitrogen) и высевали в 384-луночные планшеты (поверхность, связывающая клетки; Corning, кат. 3683) при плотности 15000 клеток/лунку. На следующий день, клетки обрабатывали 0.35 нг/мл IL-1β человека в 10% FBS/MEM в течение 3 ч для повышающей регуляции рецептора брадикинина B1. Индуцированные клетки нагружали флуоресцентным индикатором кальция путем инкубирования с 2.5 мкМ Fluo-4/AM (Invitrogen) при 37 °C, 5% CO_2 в течение 2 ч в присутствии 2.5 мкМ пробенецида в 1% FBS/MEM. Внеклеточный краситель удаляли путем промывания аналитическим буфером (2.5 mM пробенецид и 0.1% BSA в 20 mM HEPES/HBSS без бикарбоната или фенолового красного, pH 7.5). Соединения примеров анализировали в 8 концентрациях в трех повторах. После добавления Соединений примеров к планшету для клеток и инкубации в течение 30 мин при 28 °C, осуществляли добавление агониста брадикинина B1 - Lys-(Des-Arg)-брадикинина (Bachem, Брэкли) при конечной концентрации EC_{90} в приборе FLIPR при постоянном отслеживании Ca^{2+} -зависимой флуоресценции на 538 нм. Антагонист-пептид Lys-(Des-Arg-Leu)-брадикинин (Bachem, Брэкли) при концентрации 20 мкМ использовали для определения полного ингибирования в качестве контроля. Значения IC_{50}

определяли тем же путем, что и описан для FLIPR анализа с рекомбинантными клетками.

Таблица 1: Значения IC₅₀ Соединений примеров, полученные в анализе потока кальция (FLIPR) (пробелы указывают на то, что подходящее значение

5 IC₅₀ определено не было)

Пример	IC ₅₀ [нМ] без hB1	IC ₅₀ [нМ] с hB1 IMR90
1	6.5	72
2	24	44
3	18	12
4	110	3400
5	86	2700
6	210	550
7	200	1100
8	690	
9	140	320
10	18	33
11	19	25
12	1200	2900
13	110	310
14	1000	1100
15	3600	
16	2800	
17	230	100
18	270	830
19	67	130
20	2500	1700
21	710	
22	290	
23	2400	
24	290	
25	14	5.9
26	140	130
27	33	73
28	300	460
29	13	21
30	410	
31	130	
32	190	
33	460	
34	31	
35	26	
36	6.0	14
37	20	5.6
38	22	

Пример	IC ₅₀ [нМ] без hB1	IC ₅₀ [нМ] с hB1 IMR90
39	18	6.1
40	16	11
41	8.8	3.7
42	6.3	4.1
43	7.0	2.8
44	45	58
45	55	
46	58	
47	230	
48	220	
49	47	
50	62	
51	17	19
52	740	
53	32	15
54	26	22
55	280	
56	85	
57	840	
58	360	
59	1100	
60	62	
61	200	
62	89	
63	3000	
64	1300	
65	2600	
66	2100	
67	61	41
68	36	
69	28	
70	34	49
71	47	28
72	28	
73	21	44
74	17	15
75	11	18
76	11	
77	17	13
78	300	
79	60	
80	120	
81	680	
82	2500	
83	560	

Пример	IC₅₀ [нМ] без hB1	IC₅₀ [нМ] с hB1 IMR90
84	570	
85	71	
86	69	
87	38	
88	32	10
89	32	14
90	24	
91	20	7.6
92	29	
93	61	
94	20	
95	13	21
96	8.1	25
97	10	25
98	2700	
99	2000	
100	8.9	13
101	3.5	5.5
102	110	
103	62	
104	130	
105	17	74
106	8.4	35
107	22	36
108	14	13
109	770	
110	580	
111	2400	
112	240	
113	120	
114	85	
115	120	
116	210	
117	56	
118	130	
119	25	
120	17	
121	18	
122	13	
123	22	
124	200	
125	170	
126	14	
127	11	
128	37	

Пример	IC ₅₀ [нМ] без hB1	IC ₅₀ [нМ] с hB1 IMR90
129	620	
130	590	
131	50	
132	56	
133	59	
134	44	
135	33	
136	28	
137	70	
138	18	
139	13	
140	21	
141	2800	
142	3100	
143	78	
144	320	
145	160	
146	3.7	
147	13	
148	3.4	
149	3.2	
150	500	
151	22	
152	8.1	
153	8.7	
155	270	
160	21	
161	15	
162	14	
164	120	
165	63	
166	24	
167	3.4	
168	3.3	
169	2100	
170	2100	
171	390	
172	30	

2. Ингибирующая активность на индуцированную агонистом брадикинина B1 секрецию IL-6 и IL-8 в клетках человека IMR-90

5 Действие Соединений примеров на секрецию цитокинов IL-6 и IL-8 было исследовано на клеточной линии фетальных фибробластов легких человека IMR-

90. В данном случае секрецию цитокинов индуцировали агонистами брадикинина B1 - Lys-[Des-Arg9]брадикинином (CAS 71800-36-7, Tocris Bioscience) и Sar-[D-Phe8]-des-Arg9-брадикинином (CAS 126959-88-4, Tocris Bioscience), что приводило к активации контролируемого брадикинином B1
 5 сигнального пути. Ингибирующая активность тестируемых Соединений примеров в отношении индуцированной агонистом Брадикинина B1 секреции IL-6 и IL-8 является индикативной для выраженного противовоспалительного механизма действия соединений при воспалении, контролируемом кининами.

Клетки IMR-90 культивировали в минимальной эссенциальной среде Игла
 10 (EMEM), содержащей 2 mM L-глутамин, 1 г/л глюкозы, 1.5 г/л NaHCO₃, 1 mM пируват натрия и заменимые аминокислоты (ATCC, 30-2003™), дополненной 10% FBS (Biochrom, S0615) и 50 Ед./мл пенициллина, 50 мкг/мл стрептомицина (РАА, P11-010). Анализ выполняли в EMEM и при плотности клеток 5x10⁴ IMR-90 клеток в 96-луночном планшете. Соединения примеров серийно разводили в
 15 100% ДМСО и оценивали в 8 различных концентрациях в диапазоне от 3 нМ до 10 мкМ и при конечной концентрации ДМСО, равной 0.4%. Клетки IMR-90 инкубировали с соответствующими концентрациями соединений в течение 30 мин. Повышенную секрецию IL-6 и IL-8 индуцировали путем стимуляции этих клеток 0.1 мкМ Lys-[Des-Arg9]брадикинином (Tocris, каталожный номер 3225) и
 20 0.1 мкМ Sar-[D-Phe8]-des-Arg9-брадикинином (Tocris, каталожный номер 3230) в течение 5 часов при 37 °C и 5% CO₂. Кроме того, клетки обрабатывали Lys-[Des-Arg9]брадикинином и Sar-[D-Phe8]-des-Arg9-брадикинином в качестве нейтрального контроля и 0.1% ДМСО в качестве ингибиторного контроля. Количество IL-6 и IL-8 в супернатанте определяли с использованием панели
 25 Human ProInflammatory Panel II (4-Plex) (MSD, K15025B) в соответствии с инструкцией производителя. Вкратце, супернатанты вносили на аналитические планшеты и инкубировали при комнатной температуре в течение 1-2 ч при энергичном встряхивании при 600 встряхиваний/мин. Затем на супернатанты добавляли детекторные антитела и инкубировали при комнатной температуре в
 30 течение дополнительного(-ых) 1-2 ч при энергичном встряхивании при 600 встряхиваний/мин. Планшеты промывали три раза фосфатно-солевым буферным раствором (PBS; 137 mM NaCl, 2.7 mM KCl, 6.5 mM Na₂HPO₄, 1.7 mM KH₂PO₄), содержащим 0.05% Tween-20 (Bio-Rad, 161-0781) и электрохемолюминесценцию детектировали с использованием планшет-ридера MSD Sector Imager 6000.

Жизнеспособность клеток определяли с использованием люминесцентного анализа CellTiter-Glo (Promega, G7571), следуя протоколу производителя. Вкратце, реагент CellTiter-Glo разбавляли PBS (1:1) и непосредственно добавляли к клеткам. После инкубации и встряхивания в течение 10 минут

5 измеряли люминесцентный сигнал, который пропорционален количеству присутствующего АТФ.

Действие соединений на количество секретируемого цитокина было рассчитано как $100 / \left(\frac{\text{измеренная концентрация цитокина в нейтральном контроле} - \text{измеренная концентрация цитокина в ингибиторном контроле}}{\text{измеренная концентрация цитокина в дозировке соединения} - \text{измеренная концентрация цитокина в ингибиторном контроле}} \right)$ * (измеренная концентрация цитокина в дозировке соединения - измеренная концентрация цитокина в ингибиторном контроле). Значения IC₅₀ определяли с использованием 4-х параметрической подгонки.

10

Жизнеспособность клеток определяли с использованием люминесцентного анализа CellTiter-Glo (Promega, G7571), следуя протоколу производителя.

15 Методика гомогенного анализа включает добавление одного реагента (реагент CellTiter-Glo) непосредственно к культивируемым клеткам в сывороточной среде. Промывание клеток, удаление среды и серия стадий пипетирования не требуются. Система способна обнаруживать всего лишь 15 клеток/лунку в 384-луночном формате через 10 минут после добавления реагента и смешивания.

20 Формат "гомогенного добавления - смешивания – измерения" приводит к лизису клеток и генерированию люминесцентного сигнала, пропорционального количеству присутствующего АТФ. Количество АТФ прямо пропорционально числу клеток, присутствующих в культуре. Анализ CellTiter-Glo генерирует люминесцентный сигнал по типу "свечения", полупериод существования

25 которого обычно превышает пять часов, в зависимости от типа используемых клеток и среды. Указанный увеличенный полупериод существования устраняет необходимость в использовании инжекторов для реагентов и обеспечивает гибкость для непрерывного или периодического режима обработки множества планшетов. Уникальный однородный формат позволяет избежать ошибок,

30 которые могут возникнуть при проведении других методов измерения АТФ, которые требуют нескольких стадий.

Соединения примеров тестировали в трех повторах на планшет, и ингибирующую активность определяли как отношение между нейтральным

контролем и ингибиторным контролем, выраженное в процентах. Значения IC_{50} рассчитывали с использованием 4-параметрической логистической модели.

Соединения примеров, перечисленные в Таблице 2, не показали влияния на жизнеспособность стимулированных клеток IMR-90. Действие на секрецию IL-6 и IL-8 показано в Таблице 2:

Таблица 2: Действие на секрецию IL-6 и IL-8 (пробелы указывают на то, что подходящие значения IC_{50} составляли >10 мкМ или секреции не наблюдалось)

Пример	IL-6 секреция IC_{50} (нМ)	IL-8 секреция IC_{50} (нМ)
1	149	245
2	113	303
3	47	53
5	290	483
6	443	205
29	600	489
42	70	85

3. Модель CFA *in vivo* на крысе

Использовали самцов крыс линии Спраг Доули. Механическую гипералгезию индуцировали путем инъекции 25 мкл полного адьюванта Фрейнда (CFA) в подошвенную поверхность одной задней лапы. Механическую гипералгезию измеряли с использованием прибора Pressure Application Measurement (Ugo Basile, Джемоньо, Италия). Вкратце, к площади приблизительно ~ 50 мм² подошвенной стороны задней лапы прилагали линейно возрастающее давление до момента, пока не наблюдали поведенческой реакции (отдергивание лапы) или до достижения давления 1000 грамм-сила. Давление, при котором происходила ответная поведенческая реакция, регистрировали как "порог отдергивания лапы" (PWT). Оба, CFA-инъектированный и контралатеральный, значения PWT определяли для каждой крысы, в каждой группе, получавшей лечение, и для каждого момента времени исследований. Соединения примеров вводили перорально в несущей среде – смеси диметилсульфоксида (ДМСО), полиэтиленгликоля (ПЭГ) и 2-гидроксипропил-бета-циклодекстрина (HPCD) (об./об./об. = 3:20:77). Крысы получили первую дозу 5 мл/кг массы тела Соединения примера за 1 час перед инъекцией CFA, и

вторую дозу через 24 часа после инъекции CFA. Тестирование механической гипералгезии осуществляли приблизительно за 2 часа перед инъекцией CFA, затем через 2 и 4 часа после второй дозы Соединения примера (т.е. через 26 и 28 часов после инъекции CFA). Данные выражали в виде средних значений $\pm$ S.D. площади под кривой (AUC) для PWT (определены в таблице 3 как "AUC порога отдергивания лапы (AUC 0-4 часа) после введения несущей среды" в отношении группы, получавшей несущую среду, или "AUC порога отдергивания лапы (AUC 0-4 часа) после введения лекарственного препарата" в отношении группы, получавшей Соединение примера). Данные анализировали путем выполнения однофакторного дисперсионного анализа с последующим использованием апостериорного теста Даннетта. Для значений p меньше, чем 0.05, результаты были признаны статистически значимыми.

Таблица 3: Порог отдергивания лапы после лечения Соединением примера 3

Пример	Порог отдергивания лапы через 2 часа после введения несущей среды	Доза, п/о	Порог отдергивания лапы через 2 часа после введения соединения
3	589 $\pm$ 37 грамм-сила	0.75 мг/кг	659 $\pm$ 20 грамм-сила (н.р.)
3	589 $\pm$ 37 грамм-сила	3 мг/кг	782 $\pm$ 50 грамм-сила (****)
3	589 $\pm$ 37 грамм-сила	15 мг/кг	812 $\pm$ 44 грамм-сила (****)
3	589 $\pm$ 37 грамм-сила	60 мг/кг	885 $\pm$ 30 грамм-сила (****)

**** p < 0.001, апостериорный тест Даннетта, отличный от группы, получавшей несущую среду

Таблица 4: Порог отдергивания лапы после лечения Соединением примера 43

Пример	Порог отдергивания лапы через 4 часа после введения несущей среды	Доза, п/о	Порог отдергивания лапы через 4 часа после введения соединения
43	562 $\pm$ 29 грамм-сила	0.75 мг/кг	599 $\pm$ 28 грамм-сила (н.р.)
43	562 $\pm$ 29 грамм-сила	3 мг/кг	610 $\pm$ 21 грамм-сила (н.р.)

43	562 ± 29 грамм-сила	15 мг/кг	709 ± 18 грамм-сила (****)

****p < 0.001, апостериорный тест Даннетта, отличный от группы, получавшей несущую среду

Таблица 5: Порог отдергивания лапы после лечения Соединением
5 примера 71

Пример	Порог отдергивания лапы через 2 часа после введения несущей среды	Доза, п/о	Порог отдергивания лапы через 2 часа после введения соединения
71	562 ± 26 грамм-сила	0.75 мг/кг	591 ± 20 грамм-сила (н.р.)
71	562 ± 26 грамм-сила	3 мг/кг	628 ± 17 грамм-сила (н.р.)
71	562 ± 26 грамм-сила	10 мг/кг	742 ± 49 грамм-сила (****)

****p < 0.001, апостериорный тест Даннетта, отличный от группы, получавшей несущую среду

4. Модель эндометриоза на крысе, острая фаза

10 Самок серой крысы (Charles-River) лечили п/о Соединением примера 3 (дозы: 1 мг/кг, 5 мг/кг, 15 мг/кг, 60 мг/кг) или только одной несущей средой (10 % ДМСО + 90% фосфатно-солевого буферного раствора (PBS)). Спустя 2 часа
15 всем животным под глубокой анестезией было трансплантировано 6 кусочков матки в брюшную полость. Ткань получали от животных-доноров, которых
предварительно лечили 3 мкг п/к эстрадиолом (E2) в течение 2 дней чтобы
15 гарантировать стандартизированные состояния ткани матки. Животных лечили п/о один раз в сутки Соединением примера 3 (дозы: 1 мг/кг, 5 мг/кг, 15 мг/кг, 60 мг/кг) или только одной несущей средой (10 % ДМСО + 90% фосфатно-солевого
20 буферного раствора (PBS). Через 4 дня животных умерщвляли и трансплантаты в качестве суррогатной ткани, пораженной эндометриозом, анализировали на
маркеры активности поражения (воспалительные цитокины и маркер пролиферации). Этот подход имитирует раннюю воспалительную фазу
эндометриоза, близкую к менструации.

Анализ

Для анализа экспрессии РНК очаги поражения были хирургически удалены. РНК выделяли после гомогенизации тканей в тиоцианате гуанидиния, используя набор RNeasy mini Kit (Qiagen) с помощью расщепления ДНКазой. Один микрограмм РНК был обратно транскрибирован со случайными гексамерами, используя систему SuperScript III First-Strand Synthesis System (Invitrogen). Taqman ПЦР-анализ в реальном времени осуществляли с использованием системы 7900HT Real Time PCR-System (Applied Biosystems). Использовали проверенные зонды и праймеры (Rn01514538_g1) для ядерного антигена пролиферирующих клеток (PCNA) у крысы. ТАТА-связывающий белок (TBP) использовали в качестве эталонного конститутивного гена. Относительные уровни мРНК рассчитывали с использованием сравнительного СТ-метода, используя программное обеспечение RQ-Manager (Applied Biosystems).

Для *ex vivo* анализа цитокинов, животных умерщвляли и ткани (эндометриозные поражения) замораживали при -80°C. Для экстрагирования цитокинов, ткани гомогенизировали в 300 мкл смеси ингибиторов протеазы, содержащей PBS, используя гомогенизатор Precellys 24 при 5200 об/мин в течение 2×20 с. После центрифугирования при 13.000 об/мин (Eppendorf) супернатанты анализировали на уровни цитокинов, используя набор Bio-Plex Pro™ Rat Cytokine 24-plex (Bio Rad Assay #171K1001M) или Bio-Plex Pro™ Mouse Cytokine 23-Plex (Bio Rad Assay #M600009RDPD) в соответствии с протоколами производителя.

Результат

Ежедневное лечение крыс в 4-дневной модели эндометриоза Соединением примера 3 уменьшало экспрессию маркера пролиферации и экспрессию воспалительных цитокинов (Фигура 1 - Фигура 4). Модель отражает влияние на острое воспаление и ситуацию во время формирования новых поражений. Очаги поражения уже были прикреплены к брюшной ткани. Наблюдалась сильная васкуляризация тканей.

30 5. Модель эндометриоза на крысе, поздняя фаза

Самок серой крысы (Charles-River) лечили Соединением примера 3 (дозы: 5 мг/кг, 30 мг/кг, 60 мг/кг) или только одной несущей средой (10 % ДМСО + 90% фосфатно-солевого буферного раствора (PBS). Спустя 2 часа всем животным под глубокой анестезией было трансплантировано 6 кусочков матки в брюшную

полость. Ткань получали от животных-доноров, которых предварительно лечили 3 мкг п/к эстрадиола в течение 2 дней чтобы гарантировать стандартизированные состояния ткани матки. Животных лечили п/о один раз в сутки Соединением примера 3 (дозы: 5 мг/кг, 30 мг/кг, 60 мг/кг) или соответствующей несущей средой (10 % ДМСО + 90% фосфатно-солевого буферного раствора (PBS)). Через 15 дней животных умерщвляли и трансплантаты в качестве суррогатной ткани, пораженной эндометриозом, анализировали на маркеры активности поражения (воспалительные цитокины). Этот подход имитирует продолжительное действие на сформированное воспаление при эндометриозе.

Анализ

Для *ex vivo* анализа цитокинов, животных умерщвляли и ткани (эндометриозные поражения) замораживали при -80°C. Для экстрагирования цитокинов, ткани гомогенизировали в 300 мкл смеси ингибиторов протеазы, содержащей PBS, используя гомогенизатор Precellys 24 при 5200 об/мин в течение 2×20 с. После центрифугирования при 13.000 об/мин (Eppendorf) супернатанты анализировали на уровни цитокинов, используя набор Bio-Plex Pro™ Rat Cytokine 24-plex (Bio Rad Assay #171K1001M) или Bio-Plex Pro™ Mouse Cytokine 23-Plex (Bio Rad Assay #M600009RDPD) в соответствии с протоколами производителя.

Результат

Ежедневное лечение крыс в 15-дневной модели эндометриоза Соединением примера 3 уменьшало экспрессию воспалительных цитокинов в очагах поражения (фигура 5 - фигура 6). Это показывает, что лечение Соединением примера 3 снижает воспалительную поражающую активность в модели эндометриоза, имитирующей стадию сформированных эндометриозных поражений. Следовательно, раздражение сильно иннервированной ткани брюшины, окружающей эндометриозное поражение, интерлейкинами, которые вызывают болевые ощущения, должно быть сильно ослаблено.

6. Модель перитонита на мыши

Использовали мышей линии Black 6 (B6), экспрессирующих рецептор V1 человека и не имеющих мышинных рецепторов V1, которые были специально созданы (B6-hBDKRB1 <tmlArte>/N) и использованы для модели перитонита, индуцированного тиогликолем, с целью тестирования влияния антагонизма

рецептора брадикинина В1 на воспаление брюшины и связанную с ней миграцию лейкоцитов, что отражает способ действия, лежащий в основе эндометриоза.

Метод

5 Животных лечили п/о Соединением примера 3 (дозы: 30 мг/кг, 100 мг/кг) или только одной соответствующей несущей средой (10 % ДМСО + 90% фосфатно-солевого буферного раствора (PBS) за 1 ч до в/б применения 1 мл 4% тиогликолевой среды (в стерильном PBS, выдерживали в течение > 4 недель). Лечение несущей средой или Соединением примера 3 повторяли через 3 и 24
10 часа после индукции перитонита. Через 24 ч после индукции перитонита животных умерщвляли и выполняли лаваж брюшной полости. Полученный в результате лаваж анализировали на активность фермента пероксидазы, которая отражает количество активированных нейтрофилов в брюшной полости, с помощью анализа активности пероксидазы, выполняемого следующим образом:

15 Дигидрохлорид тетраметилбензидина (ТМВ) использовали в качестве чувствительного хромогенного субстрата для пероксидазы.

Для превращения ТМВ в дигидрохлорид ТМВ, 34 мкл 3.7% хлористоводородной кислоты (эквимолярное количество) добавляли к 5 мг ТМВ.

20 Затем добавляли 1 мл ДМСО. Данный основной раствор медленно добавляли к буферу ацетат натрия - лимонная кислота (0.1 моль/л, рН 6) в соотношении 1:100. Для начала реакции к титрационному микропланшету добавляли 200 мкл данного ТМВ-раствора, 40 мкл гомогенизированного образца (гомогенатный буфер содержал 0.5% НТАВ и 10 мМ MOPS) и 25 мкл 1 мМ H₂O₂.

25 Реакцию останавливали спустя 30 мин с помощью 45 мкл 1 н. H₂SO₄, и смесь тщательно перемешивали.

Изменения оптических плотностей (OD) отслеживали в планшет-ридере ELISA на 450 нм при 25°C в сравнении со смесью всех растворов без добавленного гомогената образца. Абсолютные коэффициенты экстинкции использовали для выражения активности пероксидазы.

30 Результат

Соединение примера 3 значительно снижало сигнал, специфичный для инфлюкса нейтрофилов в воспаленную ткань в модели перитонита (фигура 7). Этот результат был показан на мышах, экспрессирующих рецептор В1 человека и не имеющие мышинных рецепторов В1, которые были созданы специально.

7. STZ модель диабетической невропатии на крысах
(диабетическая невропатическая боль, индуцированная диабетом
дегенерация нервов)

Крыса со стрептозоциновым диабетом (STZ) является наиболее широко
5 изученной животной моделью диабетической невропатии. У животных быстро
развиваются аллодиния и гипералгезия. Снижение скорости нервной
проводимости вместе с потерей интраэпидермальных нервных волокон (IENF) в
биоптате кожи также было продемонстрировано на STZ крысах.

Использовали самцов крысы линии Спрег-Доули (~200 г). У них был
10 вызван диабет путем внутривенной инъекции стрептозоцина (55 мг/кг; день 0).
Через четыре дня (день 4), диабет был подтвержден у крыс, получивших
инъекцию STZ, путем взятия образца крови из хвостовой вены и измерения
концентрации глюкозы с использованием глюкометра. Только крыс, получавших
STZ с глюкозой в плазме > 260 мг/дл считали "диабетическими". Массу тела
15 крыс регистрировали ежедневно с 4 по 40 день.

72 животных рандомизировано распределяли по различным группам (12
крыс на группу).

Лечение лекарственными средствами

Приготавливали препарат Соединения примера 3 в 10 % ДМСО в PBS
20 (об./об.). Концентрации соединения в препаратах составляли 3, 15 и 60 мг/мл,
которые применяли перорально (п/о) при объеме дозировки 5 мл/кг. Лечение
проводили ежедневно (два раза в сутки: утром и днем) с 4 дня до 40 дня. В день,
когда выполняли оценку поведенческих показателей, соединение или несущую
среду давали за 60 мин до оценки. В день, когда выполняли
25 электрофизиологические измерения, лечение выполняли после оценки.

Для положительного контроля относительно аналгезии, морфин растворяли
в 0.9% NaCl и вводили подкожно (п/к) в дозе 3 мг/кг за 45 мин до выполнения
тестов.

Экспериментальный план:

30 - День 0: индукция диабета путем инъекции STZ для всех групп за
исключением контрольной группы, которой вводили несущую среду для STZ.

- День 4: отслеживание гликемии для всех групп и начало лечения для всех
групп, за исключением группы, получавшей морфин. На день 4 крысы получали
лечение только вечером.

- День 10: тест на холодовую и тепловую аллодинию для всех групп. Лечение проводили за 60 мин до оценки. В этот день, время между утренним и вечерним лечением сокращали.

- День 21: тест на механическую гипералгезию для всех групп. Соединение или несущую среду давали за 60 мин до оценки. В этот день, время между утренним и вечерним лечением сокращали.

- День 22: Умерщвление крыс в группе, получавшей морфин.

- День 25-26: измерение скорости проводимости по чувствительному нерву (SNCV). В этот день, крысы получали только вечернее лечение.

- День 39-40: измерение скорости проводимости по чувствительному нерву (SNCV). В этот день, крысы получали только вечернее лечение.

- День 41: биопсия кожи у всех крыс (гистологическая обработка и иммуноокрашивание биоптата кожи от 7 крыс на группу занимали около 4 недель).

Тест с охлаждающей плитой на день 10

Животных помещали в стеклянный цилиндр на холодной платформе (0 - 1 °C). Задержку перед первой реакцией (быстрое движение лапы, небольшие прыжки) регистрировали с максимальным временем 30 с. Результаты можно увидеть в таблице 6.

Тест с нагревательной плитой на день 10

Животных помещали в стеклянный цилиндр на нагревательную плиту, доведенную до температуры 42 °C. Регистрировали задержку первой реакции (подъем лап или облизывание, прыжки или прыжки с целью избежать горячей поверхности). Результаты можно увидеть на фигуре 8 и в таблице 6.

Соединения примеров, в частности, Соединение примера 3, демонстрировали значительное действие во всех граничных случаях (тепловая/холодовая/механическая) невропатической боли.

Тест на давление лапы

Тест на давление лапы использовали для оценки гипералгезии у животных в ответ на болевые механические раздражители. Ноцицептивный рефлекс сгибания определяли количественно с использованием устройства для измерения давления лапы Randall-Selitto (Bioseb, Франция), которое прикладывает линейно возрастающую механическую силу к тыльной поверхности задней лапы крысы. Механический ноцицептивный порог определяли как силу в граммах, при

которой крыса отдергивает свою лапу. Граничное давление было установлено на 250 г. Результаты можно увидеть в таблице 6.

Электрофизиологические измерения (SNCV)

Процедуры регистрации электрофизиологических данных SNCV

5 выполняли, используя прибор Keypoint Electromyograph (EMG) (Medtronic, Франция). Крыс анестезировали путем внутривенной инъекции 60 мг/кг хлоргидрата кетамина и 4 мг/кг ксилазина. SNCV регистрировали в хвосте. Электроды были размещены следующим образом: Регистрирующий игольчатый электрод вводили вблизи основания хвоста, и стимулирующий игольчатый электрод располагали на расстоянии около 50 мм от регистрирующего электрода в направлении конца хвоста. Заземляющий игольчатый электрод вводили между регистрирующим и стимулирующим электродами. Кaudальный нерв стимулировали серией из 20 импульсов (по 0.2 мс) с интенсивностью 12.8 мА. Скорость выражали в виде м/с.

15 **Таблица 6:** Обзор результатов, полученных в STZ модели на 10 день и 21 день после лечения Соединением примера 3

Группы	День 10			День 21	
	Масса (г)	Задержка в случае нагревательной плиты (с)	Задержка в случае охлаждающей плиты (с)	Масса (г)	Давление лапы (г)
Несущая среда/несущая среда	295	21,29	30,00	389	195
Несущая среда/несущая среда	313	27,53	27,69	426	190
Несущая среда/несущая среда	309	23,12	22,44	410	180
Несущая среда/несущая среда	302	30,00	22,38	396	175
Несущая среда/несущая среда	280	21,74	21,19	356	250
Несущая среда/несущая среда	303	24,72	27,50	390	170
Несущая среда/несущая среда	266	25,57	20,42	340	145
Несущая среда/несущая среда	302	24,89	24,02	398	180
Несущая среда/несущая среда	309	24,89	23,38	406	215
Несущая среда/несущая среда	286	28,71	24,28	365	135
Несущая среда/несущая среда	288	22,42	22,10	380	165

Группы	День 10			День 21	
	Масса (г)	Задержка в случае нагревательной плиты (с)	Задержка в случае охлаждающей плиты (с)	Масса (г)	Давление лапы (г)
Несущая среда/несущая среда	274	19,25	19,21	353	245
STZ/несущая среда	308	15,31	17,78	395	75
STZ/несущая среда	256	16,09	16,53	305	85
STZ/несущая среда	255	18,03	18,50	290	80
STZ/несущая среда	261	21,59	9,81	323	135
STZ/несущая среда	256	11,58	15,22	310	85
STZ/несущая среда	236	17,06	12,84	280	100
STZ/несущая среда	237	12,01	16,91	285	70
STZ/несущая среда	268	17,69	18,62	315	85
STZ/несущая среда	263	15,84	21,62	318	105
STZ/несущая среда	220	18,21	20,65	225	110
STZ/несущая среда	246	18,97	18,65	284	115
STZ/несущая среда	246	22,13	26,00	293	105
STZ/Пример 3 3 мг/кг	265	19,71	14,39	321	125
STZ/Пример 3 3 мг/кг	250	21,41	14,46	314	150
STZ/Пример 3 3 мг/кг	246	22,31	22,78	282	105
STZ/Пример 3 3 мг/кг	271	20,16	15,84	354	150
STZ/Пример 3 3 мг/кг	257	14,49	16,87	305	125
STZ/Пример 3 3 мг/кг	252	17,12	16,18	300	105
STZ/Пример 3 3 мг/кг	271	22,29	21,38	285	105
STZ/Пример 3 3 мг/кг	223	17,89	20,52	264	115
STZ/Пример 3 3 мг/кг	248	23,35	17,93	294	140
STZ/Пример 3 3 мг/кг	265	17,89	15,23	293	125
STZ/Пример 3 3 мг/кг	249	24,72	26,66	278	100
STZ/Пример 3 3 мг/кг	257	21,04	23,47	293	105
STZ/Пример 3 15 мг/кг	251	21,21	22,94	307	100
STZ/Пример 3 15 мг/кг	253	17,56	18,19	308	125
STZ/Пример 3 15 мг/кг	237	30,00	23,62	288	135
STZ/Пример 3 15 мг/кг	233	23,09	18,66	282	120

Группы	День 10			День 21		
	Масса (г)	Задержка в случае нагревательной плиты (с)	Задержка в случае охлаждающей плиты (с)	Масса (г)	Давление лапы (г)	
мг/кг						
STZ/Пример 3 15 мг/кг	247	23,47	20,23	306	110	
STZ/Пример 3 15 мг/кг	234	19,44	19,51	273	125	
STZ/Пример 3 15 мг/кг	258	28,47	23,02	300	135	
STZ/Пример 3 15 мг/кг	235	15,88	17,08	278	110	
STZ/Пример 3 15 мг/кг	226	24,82	24,66	235	85	
STZ/Пример 3 15 мг/кг	246	20,31	24,25	274	105	
STZ/Пример 3 15 мг/кг	275	27,35	20,00	333	110	
STZ/Пример 3 60 мг/кг	240	24,69	15,60	323	165	
STZ/Пример 3 60 мг/кг	218	21,32	17,29	241	95	
STZ/Пример 3 60 мг/кг	227	18,69	19,84	295	115	
STZ/Пример 3 60 мг/кг	243	21,23	14,52	303	140	
STZ/Пример 3 60 мг/кг	230	28,84	13,66	300	115	
STZ/Пример 3 60 мг/кг	233	18,84	22,28	270	120	
STZ/Пример 3 60 мг/кг	267	30,00	24,12	312	110	
STZ/Пример 3 60 мг/кг	249	23,02	21,12	289	110	
STZ/Пример 3 60 мг/кг	221	20,56	17,48	285	115	
STZ/Пример 3 60 мг/кг	260	26,94	22,45	324	190	
STZ/Пример 3 60 мг/кг	229	20,31	16,59	266	110	
STZ/Пример 3 60 мг/кг	239	17,88	20,21	286	105	

8. Хроническая компрессия (CCI) седалищного нерва у крыс (модель невропатической боли)

5 Цель настоящего исследования заключалась в оценке терапевтического действия Соединений примеров в модели невропатической боли, индуцированной хронической компрессией (CCI) седалищного нерва у крыс.

Принцип исследования был основан на модели хронической компрессии для изучения боли у крыс (Dias QM и др. An improved experimental model for peripheral neuropathy in rats, Braz J Med Bioi Res 2013; 46:253-256; Bennett GJ и Xie YK, A peripheral mononeuropathy in rat that produces disorders of pain sensation like those seen in man, Pain 1988; 33:87-107; Farghaly HS и др., The effects of dexmedetomidine alone and in combination with tramadol or amitriptyline in a neuropathic pain model, Pain Physician, 2014; 17(2):187-195; и Deseure K и Hans GH, Chronic Constriction Injury of the Rat's Infraorbital Nerve (IoN-CCI) to Study Trigeminal Neuropathic Pain, J Vis Exp. 2015; (103). doi: 10.3791/53167).

Периферическая мононевропатия вызывалась у взрослых крыс путем размещения стягивающих лигатур свободно вокруг общего седалищного нерва. Послеоперационное поведение этих крыс указывало на то, что возникает гипералгезия, аллодиния и, возможно, спонтанная боль (или дизестезия). Гипералгезические ответные реакции на болевое тепловое излучение проявлялись на второй день после операции и длились более 2 месяцев. Гипералгезические ответные реакции на хемогенную боль также присутствовали. О наличии аллодинии можно было сделать вывод из защитных ответных реакций, вызываемых размещением животных на безопасном, охлажденном металлическом настиле или безопасной механической стимуляцией, и из настойчивости крыс в удержании задней лапы в защищенном положении. Эксперименты с этой животной моделью могут способствовать нашему пониманию нейронных механизмов невропатических болевых расстройств у людей (Bennett GJ и Xie YK, A peripheral mononeuropathy in rat that produces disorders of pain sensation like those seen in man, Pain 1988; 33:87-107).

Лечение лекарственными средствами

Соответствующее Соединение примера отвешивали в пробирку, и небольшое количество несущей среды (ДМСО/вода (5/95) (об./об.)) добавляли к пробирке до тех пор, пока вещество не будет покрыто. Суспензию медленно перемешивали до тех пор, пока не будут видны крупные агрегаты порошка, и затем поэтапно при постоянном помешивании добавляли остаток несущей среды до тех пор, пока соответствующая конечная величина дозы не достигнет объема дозы 5 мл/кг массы тела. При постоянном перемешивании образовывалась гомогенная суспензия. Суспензию приготавливали заново каждую неделю. Дозы

Соединения примера, подлежащего тестированию, несущей среды в качестве отрицательного контроля и прегабалина, дулоксетина и/или габапентина в качестве положительных контролей вводили интактным самцам крысы Спрег-Доули в соответствии со следующей таблицей.

5 **Таблица 7: Схема дозирования**

Код группы	Размер группы*	Лечение	Путь	Величина дозы (мг/кг)	Режим дозирования	Режим тестирования
1	N=13	Несущая среда (отрицательный контроль)	п/о	НА	QD; начиная с 14 дня исследования по 25 день	Тест фон Фрея и тест с охлаждающей плитой*** в дни исследования 1 (исходный уровень), 13 (включение только ФФ), 14, 18 и 23, 2 часа после АМ дозирования тест Харгрейвса в дни исследования -1 (исходный уровень), 15, 19 и 24, 2 часа после АМ дозирования.
2	N=13	Соединение Примера (маскированное)		3		
3	N=13	Соединение Примера (маскированное)		15		
4	N=13	Соединение Примера (маскированное)		60		
5	N=13	Прегабалин (положительный контроль/стандарт лечения)		15		
6	N=13	Дулоксетин (положительный контроль)		30		
7	N=13	Морфин (положительный технический контроль)	в/б+п/о	5	В дни тестирования	Тест фон Фрея и тест с охлаждающей плитой*** в дни исследования 1 (исходный уровень), 13 (включение только ФФ), 14, 18 и 23, 45 минут после дозирования. тест Харгрейвса в дни исследования -1 (исходный уровень), 15, 19 и 24, 45 минут после дозирования.

Таблица 8: Схема лечения

День исследования	Выполненные работы и тесты
дни -3 и -2	1. Адаптация к прибору фон Фрея.
-1	1. Измерения массы тела (исходный уровень). 2. Измерения ответной реакции в тесте фон Фрея (исходный уровень). 3. Измерения холодовой аллодинии (исходный уровень). 4. Измерения в тесте Харгрейвса (исходный уровень).
0	1. ССИ операция.
7	1. Измерения массы тела (все группы).
13	1. Измерения ответной реакции в тесте фон Фрея (включение). 2. Выбор группы.
14	1. Измерения массы тела (все группы). 2. Введение морфина за 45 мин до тестирования фон Фрея и холодовой аллодинии. 3. Введение несущей среды и исследуемого вещества (утреннее (АМ) дозирование). 4. Тестирование фон Фрея и холодовой аллодинии через 45 мин после дозирования морфина или через 2 часа после АМ дозирования Соединения примера/несущей среды. 5. Введение несущей среды и исследуемых веществ (вечернее (РМ) дозирование).
15	1. Введение морфина за 45 мин до тестирования Харгрейвса. 2. Введение несущей среды и исследуемых веществ (АМ дозирование). 3. Тестирование Харгрейвса через 45 мин после дозирования морфина или через два часа после АМ дозирования ИВ/несущей среды. 4. Введение несущей среды и исследуемых веществ (РМ дозирование).
16-17	1. Введение несущей среды и исследуемых веществ два раза в день (два раза в сутки (ВІD) или один раз в сутки (QD)).
18	1. Введение морфина за 45 мин до тестирования фон Фрея и холодовой аллодинии 2. Введение несущей среды и исследуемых веществ (АМ дозирование). 3. Тестирование фон Фрея и холодовой аллодинии через 45 мин после дозирования морфина или через 2 часа после АМ дозирования ИВ/несущей среды. 4. Введение несущей среды и исследуемых веществ (РМ дозирование).
19	1. Введение морфина за 45 мин до тестирования Харгрейвса 2. Введение несущей среды и исследуемых веществ (АМ дозирование). 3. Тестирование Харгрейвса через 45 мин после дозирования морфина или через два часа после АМ дозирования ИВ/несущей среды.

День исследования	Выполненные работы и тесты
	4. Введение несущей среды и исследуемых веществ (PM дозирование).
20	1. Введение несущей среды и исследуемых веществ BID или QD.
21	1. Измерения массы тела (все группы). 2. Введение несущей среды и исследуемых веществ BID или QD.
22	1. Введение несущей среды и исследуемых веществ BID или QD.
23	1. Введение морфина за 45 мин до тестирования фон Фрея, холодовой аллодинии и Харгрейвса. 2. Введение несущей среды и исследуемых веществ (AM дозирование). 3. Тестирование фон Фрея, холодовой аллодинии и Харгрейвса через 45 мин после дозирования морфина или через 2 часа после AM дозирования ИВ/несущей среды. 4. Введение несущей среды и исследуемых веществ (PM дозирование).
24	1. Введение морфина за 45 мин до тестирования Харгрейвса 2. Введение несущей среды и исследуемых веществ (AM дозирование). 3. Тестирование Харгрейвса через 45 мин после дозирования морфина или через два часа после AM дозирования ИВ/несущей среды. 4. Введение несущей среды и исследуемых веществ (PM дозирование).
25	1. Введение несущей среды и исследуемых веществ. 2. Завершение тестирования: - Обескровливание для получения плазмы через два часа после введения ИВ. - Сбор органов.

Индукция невропатической боли

Животных анестезировали комбинацией натрий кетамина, 35 мг/кг внутрибрюшинно (в/б или ВБ), и ксилазина HCl, 8 мг/кг ВБ. Во время действия анестезии, крысу размещали в положении лежа и левый седалищный нерв обнажали в месте над бедренным суставом. На седалищный нерв накладывали три свободных узла с помощью шовного материала кетгута 4-0. Кожу затем закрывали зажимом.

Критерии включения/исключения

Отбор животных выполняли на 13 день после операции, до того, как животных переводили в экспериментальные группы. В исследование включали

животных с болевым порогом ≤ 15 г для оперированной лапы по итогам тестирования фон Фрея и с временем отдергивания $<$ исходного уровня в ответ на стимуляцию холодом.

Клинические наблюдения

5 У животных наблюдали токсические/неблагоприятные симптомы: непрерывно в течение 60 минут после введения, и с особым вниманием в течение двух часов после лечения. После этого животных наблюдали один раз в сутки до окончания исследования.

Масса тела

10 Массу тела измеряли в 1 день исследования для определения исходного значения и затем снова в дни исследования 7, 14 и 21.

Оценка болевого ответа

Оценка механической аллодинии (тестирование фон Фрея):

15 Аллодинический ответ на тактильную стимуляцию оценивали с использованием прибора фон Фрея (Touch Test[®]). Крысу помещали в огороженное место и располагали на металлической сетчатой поверхности, но позволяли свободно перемещаться. Камеры для крыс покрывали красным целлофаном, чтобы уменьшить воздействие окружающей среды. Тест начинали после прекращения исследовательского поведения. Набор монофиламентов фон
20 Фрея обеспечивал приблизительную логарифмическую шкалу фактически применяемой силы и линейную шкалу воспринимаемой интенсивности.

Принцип действия: когда кончик филамента заданной длины и диаметра придавливают к коже под прямыми углами, сила приложения увеличивается, пока исследователь продолжает продвигать зонд, до сгибания филамента. После
25 сгибания филамента, зонд продолжают продвигать, вызывая большее сгибание филамента, но без приложения дополнительной силы.

Таблица 9: Комбинация размеров и приложенных сил

Размер Log ¹⁰ (10*сила (мг))	Сила (г)	Размер Log ¹⁰ (10*сила (мг))	Сила (г)	Размер Log ¹⁰ (10*сила (мг))	Сила (г)
1.65	0.008	3.22	0.16	4.17	1.40
2.36	0.02	3.61	0.40	4.31	2.00
2.44	0.04	3.84	0.60	4.56	4.00
2.83	0.07	4.08	1.00	4.74	6.00

Размер Log¹⁰ (10*сила (мг))	Сила (г)
4.93	8.00
5.07	10.0
5.18	15.0
5.46	26.0
5.88	60.0
6.10	100
6.45	180
6.65	300

Грызуны проявляли рефлекс отдергивания лапы при неожиданном прикосании к лапе. Сенсорный анализатор Touch Test™ использовали на подошвенной поверхности стопы крысы. Признаком того, что животное воспринимает какое-либо ощущение, являлось оттягивание назад лапы. Минимальную силу, необходимую для повышения рефлекса отдергивания, рассматривали/обозначали как значение эталона. Чтобы добиться отдергивания лапы, приложенное давление иногда превышало 60 г, что часто требовало от исследователя прикладывать достаточное давление к филаменту фон Фрея, фактически поднимая лапу не получавшего лечения животного. Уменьшение силы, необходимой для индуцирования отдергивания, свидетельствовало о аллодинии, так как применяемая сила является безболезненным стимулом в нормальных условиях. Тест фон Фрея выполняли в дни исследования -1, 13 и в дни исследования 14, 18 и 23 (через два часа после АМ дозирования ИВ/несущей среды или через 45 мин после дозирования морфина).

Оценка с использованием охлаждающей плиты

Животных помещали на устройство с охлаждающей плитой ($2\pm 1^\circ\text{C}$ и регистрировали время до первой ответной реакции. Измерения с охлаждающей плитой проводили в день исследования -1 для определения исходного значения, и затем снова в дни исследования 14, 18 и 23 (через два часа после АМ дозирования ИВ/несущей среды или через 45 мин после дозирования морфина).

Измерение степени гипералгезии с использованием стимуляции теплом (метод Харгрейвса)

Термическую гипералгезию тестировали, используя плантарный прибор для испытаний 37370 (UGO BASILE). Каждую крысу помещали в пластиковую коробку (Ш100 x Д200 x В145 мм) на стеклянное дно. Луч света под дном направляли на подошвенную поверхность правой (задействованной) задней лапы. Как только световой луч включали, запускался таймер. Повышение температуры на поверхности заставляло животное двигать своей ногой. Это останавливало таймер. Время задержки в движении стопы регистрировали в секундах. Интенсивность света согласовывали с временем задержки для нормальной лапы, составляющем приблизительно 12 секунд, и с временем задержки выключения, составляющем 30 секунд. Время задержки отдергивания для каждого животного определяли как тепловой болевой порог. Термическую

гипералгезию измеряли в день исследования -1 для определения исходного значения, и затем снова в дни исследования 15, 19 и 24 (через два часа после АМ дозирования ИВ/несущей среды или через 45 мин после дозирования морфина).

Сбор статистических данных

Оценка была основана главным образом на средних значениях $\pm$ SEM механической аллодинии, измерений на охлаждающей плите и измерений гипералгезии с использованием стимуляции теплом. Каждую группу, получавшую лечение, сравнивали с соответствующей группой, получавшей несущую среду, используя подходящие статистические тесты.

Статистический анализ

Численные результаты приведены в виде средних значений и стандартного отклонения или стандартной ошибки среднего. Результаты подвергали t-тесту или дисперсионному анализу с последующим, по возможности, контрастным анализом между группами с использованием программного обеспечения GraphPad Prism 5 или его более новых версий.

9. Анальгезирующее действие в SNL модели невропатической боли с использованием механической стимуляции и стимуляции теплом

Невропатическая боль является тяжелым хроническим болевым состоянием, которое может возникнуть как осложнение диабета, герпеса или повреждения нервов. Симптомы невропатической боли включают боль, которая возникает спонтанно, и боль, которая возникает в ответ на прикосновение. Более того, даже легкое прикосновение может быть болезненным явлением для некоторых пациентов. Этот вид боли (атипичная боль после легкого прикосновения или причесывания) называется механической аллодинией.

Целью данного проекта являлось тестирование Соединений примеров на возможность лечения хронической невропатической боли, такой как боль в нижней части спины, в модели невропатической боли с лигатурой спинального нерва (SNL). SNL модель выбрана из-за ее широкого применения в качестве надежной и воспроизводимой модели невропатической боли (Kim SH и Chung JM (1992) An experimental model for peripheral neuropathy produced by segmental spinal nerve ligation in the rat. Pain 50:355-63). После операции, у животного развивалось болевое состояние в одной задней лапе, которое подобно аналогичному состоянию у человека. Тестировали влияние экспериментального лечения на это болевое состояние.

Невропатическую боль индуцировали тугим лигированием L5 и L6 спинальных нервов. Механическую аллодинию оценивали с использованием монофиламентов ФФ, а термальную ноцицепцию оценивали с использованием охлаждающей плиты. На 0 день (17 ± 3 дней после SNL операции), механическую аллодинию и термальную ноцицепцию оценивали до дозирования тестируемого вещества. На 0, 4 и 9 день механическую аллодинию и термальную ноцицепцию оценивали приблизительно через 2 часа после дозирования.

Лечение лекарственными средствами

Соединение отвешивали в пробирку, добавляли небольшое количество несущей среды (ДМСО/вода (5/95) (об./об.)) (до тех пор, пока вещество не будет покрыто). Суспензию медленно перемешивали до тех пор, пока не будут видны крупные агрегаты порошка, и затем поэтапно при постоянном помешивании добавляли остаток несущей среды до тех пор, пока конечный объем дозы не достигнет значения 5 мл/кг массы тела. При постоянном перемешивании образовывалась гомогенная суспензия. Суспензию приготавливали заново каждую неделю. Дозы Соединения примера, подлежащего тестированию, несущей среды в качестве отрицательного контроля и прегабалина, дулоксетина и/или габапентина в качестве положительных контролей вводили интактным самцам крысы Спрег-Дули в соответствии со следующей таблицей.

Таблица 10:

Группа №	Лечение	Число животных	Доза (мг/кг)	Несущая среда	День введения/ частота
1	Несущая среда	10	НА	ДМСО/ вода (5:95) (об./об.)	QD, 10 дней
2	Соединение Примера	10	3	ДМСО/ вода (5:95) (об./об.)	QD, 10 дней
3	Соединение Примера	10:	15	ДМСО/ вода (5:95) (об./об.)	QD, 10 дней
4	Соединение Примера	10	60	ДМСО/ вода (5:95) (об./об.)	QD, 10 дней
5	Прегабалин (положительный контроль/ стандарт лечения)	10	15	ДМСО/ вода (5:95) (об./об.)	SID, 10 дней
6	Дулоксетин (положительный контроль)	10	30	ДМСО/ вода (5:95) (об./об.)	SID, 10 дней

Группа №	Лечение	Число животных	Доза (мг/кг)	Несущая среда	День введения/ частота
7	Габапентин (положительный технический контроль)	10	100	вода	SID, 10 дней

Механическая аллодиния — крыса (тест фон Фрея; ФФ)

Предварительное повреждение, предварительное дозирование, последующее дозирование выполняли в день 0, и день 4 и день 9.

- 5 Механическую аллодинию оценивали с использованием 8 филаментов Semmes-Weinstein (Stoelting[®]; Вуд Дейл, Иллинойс, США) с различным натяжением (0.4, 0.6, 1.0, 2.0, 4.0, 6.0, 8.0 и 15 г) в соответствии с методом "вверх и вниз" (Chaplan, S. R., F. W. Bach, J. W. Pogre, J. M. Chung, и T. L. Yaksh. "Quantitative Assessment of Tactile Allodynia in the Rat Paw." J. Neurosci. Meth.
- 10 53.1 (1994): 56-63). Животных помещали в отдельные акриловые камеры на металлическую сетчатую поверхность и давали возможность им адаптироваться к окружающей среде в течение минимум 15 минут перед тестированием. Каждая филамента была направлена перпендикулярно подошвенной поверхности с достаточным усилием, чтобы вызвать небольшое изгибание относительно лапы,
- 15 и удерживалась в течение приблизительно 6 секунд или до тех пор, пока не будет отмечена положительная ответная реакция (лапа резко отдернута). Тестирование начинали с филамента 2.0 г. В отсутствие ответной реакции в виде отдергивания лапы, осуществляли следующий более сильный стимул. В случае отдергивания лапы, использовали следующий более слабый стимул. Этот
- 20 процесс повторяли до тех пор, пока не будет получено 4 ответа после первоначального изменения ответной реакции (отсутствия ответной реакции на положительную ответную реакцию, или положительной ответной реакции на отсутствия ответной реакции). Если животное не отвечает после достижения самого слабого филамента или если животное отвечает после достижения самого
- 25 слабого филамента, тестирование останавливали на этот момент времени. 50%-ный порог отклика рассчитывали по формуле:

$$50\text{-ный порог отклика (г)} = (10(X_f + k\delta))/10,000$$

X_f = значение (в единицах log) использованного последним филамента фон Фрея

k = табличное значение для картины положительных / отрицательных ответных реакций (Chaplan и др. 1994, приложение 1, страница 62)

5 δ = различие средних значений (в единицах log) между стимулами

Среднее значение и стандартную ошибку среднего (SEM) определяли для каждой лапы для каждой группы, получавшей лечение, в каждый момент времени.

Термальная ноцицепция (охлаждающая плита; ОП)

10 Предварительное повреждение, предварительное дозирование, последующее дозирование в день 0, и день 4 и день 9.

Значения времени задержки на охлаждающей плите измеряли, используя устройство с охлаждающей плитой (ОП, ИТС Life Science; Вудленд Хиллз, Калифорния). Животным давали возможность адаптироваться в помещении для тестирования в течение минимум 15 минут перед тестированием. Поверхность охлаждающей плиты охлаждали до температуры $4^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$. Животных помещали индивидуально на охлаждающую плиту в прозрачное акриловое ограждение и таймер активировали. Значения времени задержки на охлаждающей плите регистрировали при первом наблюдаемом защитном поведении (лизание задней лапы, удар задней лапой, издавание звуков или прыжок). Было взято по одному показанию на животного в каждый момент времени, и максимальное граничное время задержки в 30 секунд использовали с целью предотвращения травмирования животного. Среднее значение и стандартную ошибку среднего (SEM) определяли для каждой группы, получавшей лечение, в каждый момент времени.

10. Модель *in vivo* индуцированного адьювантом артрита (AIA)

Модель AIA характеризуется быстрым началом и прогрессированием до полиартикулярного воспаления. После инъекции CFA, признаки артрита обычно развиваются между 10 и 14 днями. Типично, заболевание является тяжелым и приводит к необратимым деформациям суставов, включая анкилоз. Отек суставов, лимфоцитарная инфильтрация и дегградация хряща представляют собой признаки, общие с аутоиммунным артритом у человека.

Для определения противовоспалительной активности Соединений примеров, их исследовали в отношении *in vivo* эффективности в модели артрита.

С этой целью, в 0 день исследования самцам крысы линии Льюис (приблизительно от 100 до 125 г, Charles River Laboratories, Германия) в корень хвоста подкожно вводили по 100 мкл раствора полного адъюванта Фрейнда (CFA) (M. tuberculosis H37Ra [Difco Lab, кат. № 231141], растворенного в неполном адъюванте Фрейнда [Difco Lab, кат. № 263910]). В каждой группе число крыс $n = 8$. В исследование были включены как здоровая контрольная группа, так и контрольная группа с заболеванием, получавшие только несущую среду. Каждая контрольная группа получала пероральное (п/о или ПО) лечение только несущей средой (5% ДМСО/95% PBS) для Соединений примеров. Лечение различными дозами Соединений примеров, растворенных в несущей среде, проводили профилактическим способом, т.е. начиная со дня 0 и продолжая до 20 дня, конца исследования, путем ежедневного перорального введения. В день 0, начальное состояние животных определяли по показателям индексов активности заболевания (оценка тяжести артрита на основе балльной системы). В данном случае, баллы начисляли в соответствии со степенью воспаления суставов от 0 до 4, за наличие эритемы, включая отек суставов (0 = отсутствие; 1 = слабое; 2 = умеренное; 3 = выраженное; 4 = тяжелое) для обеих задних лап и были суммированы до одного значения. Во время эксперимента, индекс активности заболевания и, таким образом, эффект лечения Соединениями примеров определяли ежедневно, начиная с 8-го дня, когда у животных впервые проявлялись признаки артрита, и до конца исследования (20-й день). Кроме того, степень отека суставов определяли путем измерения размеров голеностопных суставов задних лап, сагитальный $\times$ трансверсальный [в мм^2], используя автоматический штангенциркуль (Bayer AG, Германия). Кроме того, для определения степени гипералгезии, оценивали силу захвата, используя автоматический прибор для измерения силы захвата (ITC Life Science Inc., США).

Статистический анализ полученных результатов для всех параметров проводили с помощью однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA; вариационный анализ) и со сравнением с контрольной группой с помощью множественного сравнительного анализа (тест Даннетта).

Результаты

Тестируемое Соединение примера 3 показало четкую зависимость от дозы в модели индуцированного адъювантом артрита (AIA). Тяжесть AIA у крыс

значительно уменьшалась при пероральном введении 60 мг/кг Соединения примера 3 один раз в сутки. Это противовоспалительное действие Соединения примера 3 показано на фигуре 14 посредством снижения индекса активности заболевания (14А) и степени отека суставов (14В). Кроме того, ингибирующее действие на гипералгезию наблюдали при применении Соединения примера 3, как показано на фигуре 15, путем увеличения силы захвата.

11. Модель изоволюметрического сокращения мочевого пузыря (крыса)

Целью данного исследования являлось тестирование эффективности Соединений примеров в отношении функции мочевого пузыря, в частности, в отношении частоты сокращения/интервала между сокращениями и магнитуды сокращения/амплитуды сокращения.

Экспериментальная установка для выполнения изоволюметрических измерений мочевого пузыря была адаптирована к ранее описанному протоколу (Yoshiyama M, de Groat WC. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 280: R1414–R1419, 2001).

Ощутимое присутствие и целевая индукция BDKRB1 по сравнению с BDKRB2 были подтверждены с помощью анализа экспрессии генов в мочевых пузырях, извлеченных из крыс после выполнения модели изоволюметрического сокращения мочевого пузыря, в отличии от мочевых пузырей крыс, не получавших лечения. Иммуногистохимическое исследование также подтвердило присутствие BDKRB1 в мочевых пузырях крыс после сокращения.

Вкратце, самок крысы линии Спрег-Доули (~200 г) размещали в нормальных условиях для лабораторных крыс с циклом чередования света и темноты 12 : 12 ч. Эксперименты выполняли на анестезированных уретаном крысах (1.2 г/кг, в/б). Для в/в введения Соединений примеров в яремную вену был введен катетер PE-50. Трансуретральный катетер для мочевого пузыря (PE-50) был присоединен к 3-ходовому крану, который был присоединен к датчику давления с одной стороны и инфузионной помпе (B. Braun) с другой. Датчик давления присоединяли через усилитель (оба от ADInstruments) к компьютеру с программным обеспечением для сбора данных (LabChart, ADInstruments) для регистрации давления мочевого пузыря изоволюметрически с лигатурой на выходе мочеточника. Мочевой пузырь наполняли через катетер для мочевого пузыря и инфузионную помпу возрастающими объемами физиологического

раствора (3 мл/ч) до тех пор, пока не возникли спонтанные сокращения мочевого пузыря. Для изоволюметрической регистрации, мочеточники дистально перевязывали и разрезали и выход мочеточника лигировали. По меньшей мере пять циклов изоволюметрических сокращений мочевого пузыря регистрировали до того, как вводили Соединения примеров или только одну несущую среду (ПЭГ400/вода (50/50(об./об.))) через катетер в яремной вене в различных дозировках. Приблизительно через 2 минуты после введения соединений регистрировали следующие девять циклов сокращений. Изменение амплитуды сокращений и интервала между сокращениями, зарегистрированного давления в мочевом пузыре и сокращений мочевого пузыря рассчитывали путем сравнения средних значений до и после введения соединений с использованием программы GraphPad Prism 7.

Результаты

Однократное терапевтическое введение через желудочный зонд тестированного Соединения примера 3 (1 мг/кг и 15 мг/кг) показало выраженную эффективность в продлении интервала между сокращениями (ICI) (Фиг. 5) по сравнению с несущей средой в модели изоволюметрического сокращения мочевого пузыря (IBC), тогда как максимальное давление сокращений мочевого пузыря осталось без изменений (Фиг. 6). Данные представлены в виде среднего значения $\pm$ SEM для 8-11 крыс на группу. Использовали односторонний U-тест Манна-Уитни, * $p < 0.05$ по сравнению с группой, получавшей несущую среду.

12. Индуцированный циклофосфамидом сверхактивный мочевой пузырь и цистит (крысы)

Целью данного исследования являлось тестирование эффективности Соединений примеров в отношении сверхактивного мочевого пузыря, а также в отношении интерстициального цистита и синдрома болезненного мочевого пузыря у получавших циклофосфамид крыс.

Экспериментальная установка была адаптирована к ранее описанному протоколу (Lecsi A и др., *Br J Pharmacol* 130: 331-38, 2000).

Ощутимое присутствие и целевая индукция BDKRB1 по сравнению с BDKRB2 были подтверждены с помощью анализа экспрессии генов в мочевых пузырях, извлеченных из крыс после индукции циклофосфамидом (100 мг/кг и 150 мг/кг, в/б), в отличие от мочевых пузырей крыс, не получавших лечения.

Иммуногистохимическое исследование также подтвердило присутствие BDKRB1 в мочевых пузырях крыс после индукции моделей. Агонист BDKRB1 (des-Arg9-брадикинин) индуцировал сильные и дозозависимые сокращения в изолированных полосках мочевого пузыря, полученных из предварительно получавших циклофосфамид (150 мг/кг в/б) крыс, и подтвердил функциональность BDKRB1 в этой модели.

Вкратце, самок крысы линии Спрег-Дули (~200 г) размещали в нормальных условиях для лабораторных крыс с циклом чередования света и темноты 12 : 12 ч. Крыс взвешивали, тестируемые Соединения примеров растворяли в подходящей несущей среде (например, ДМСО/вода) (5/95) (об./об.) и вводили через желудочный зонд в различных концентрациях за один час до применения циклофосфамида (150 мг/кг) с помощью в/б инъекции. Еще через 1.5 ч после введения циклофосфамида каждую крысу переводили в метаболическую клетку и в течение следующих 15 часов регистрировали частоту мочеиспусканий. Общее количество мочи (мл) собирали через пластиковую трубку, присоединенную к метаболическим клеткам. Трубку для сбора мочи присоединяли к чувствительному к весу датчику и датчику давления, присоединенным через усилитель (ADInstruments) к компьютеру с программным обеспечением для сбора данных (LabChart, ADInstruments). Регистрировали количество мочеиспусканий в час, и площадь под кривой (AUC) во время фазы плато мочеиспусканий (4 - 10 часов после перевода в метаболические клетки) рассчитывали для каждого животного с помощью программы GraphPad Prism 7. В конце эксперимента крыс взвешивали и умерщвляли под анестезией изофлураном, мочевые пузыри удаляли и взвешивали. Полную массу пузырей нормализовали к 100 г массы тела каждой крысы и выполняли анализ, используя программу GraphPad Prism 7.

Результаты

Профилактическое однократное введение через желудочный зонд тестируемого Соединения примера 3 (15 мг и 60 мг/кг) показало эффективность в отношении уменьшения количества мочеиспусканий в час (Фигура 9) по сравнению с несущей средой (ДМСО/PBS), и обе тестируемые дозы значительно снижали рассчитанную AUC во время фазы плато мочеиспусканий (4-10 часов после перевода в метаболические клетки) (Фигура 10). Соединение примера 3 (60 мг/кг) значительно снижало массу мочевого пузыря, нормализованную к 100

г массы тела крыс, по сравнению с лечением несущей средой (Фигура 11). Данные представлены в виде среднего значения $\pm$ SEM для 14-15 крыс на группу. Использовали односторонний t-тест, * $p < 0.05$ по сравнению с группой, получавшей несущую среду.

5 13. Изолированные полоски мочевого пузыря в системе для исследования органа (крыса)

Целью данного исследования являлось тестирование эффективности соединения в отношении предотвращения и терапевтического ослабления сокращений мочевого пузыря, вызванных агонистом BDKRB1.

10 Приготовляли 5 л свежего раствора Кребса-Рингера путем добавления NaCl (34.5 г), NaHCO_3 (10.5 г), глюкозы (9.9 г), MgSO_4 (1.5 г) и KH_2PO_4 (0.8 г) к 4984.65 мл воды, перемешивания и добавления 8.5 мл 10% раствора KCl в воде (мас./об.) и 6.85 мл 20% раствора CaCl_2 в воде (мас./об.). Перед началом эксперимента раствор предварительно нагревали до 37°C в системе для
15 исследования органа (DMT, DMT750TOBS).

После удаления мочевого пузыря у не получавших лечения крыс (Спрег-Доули, самки, Charles River Sulzfeld) для сравнения и у предварительно получающих циклофосфамид (150 мг/кг, в/б, sigma aldrich) крыс (Спрег-Доули, самки, Charles River Sulzfeld), от мочевого пузыря отрезали полоски
20 (приблизительно 2 x 8 мм) и устанавливались с натяжением покоя 1-5 г в стеклянных инкубаторах органов, в то время как в каждый инкубатор постоянно барботировали газообразный карбоген (95% O_2 и 5% CO_2) и термостатировали при 37°C. Сократительные реакции полосок мочевого пузыря измеряли, используя изометрический датчик натяжения (DMT) и записывали с
25 использованием системы сбора данных (программное обеспечение PowerLab и LabChart 8, ADInstruments).

После двух часов уравнивания, ткани обрабатывали 50 мМ KCl для проверки жизнеспособности.

1 мкМ карбахола добавляли к инкубатору органов либо до, либо в конце
30 экспериментов, чтобы выявить максимальную сократительную реакцию, и после пяти минут инкубации его вымывали.

а) Профилактические условия проведения эксперимента: спустя, например, 30 мин периода покоя отдельную концентрацию (например, 0.5 мкМ) des-Arg⁹-брадикинина, агониста BDKRB1 (sigma aldrich), добавляли к

инкубаторам органов, инкубировали в течение, например, 20 минут и сократительную способность измеряли и принимали за 100%. После вымывания агониста BDKRB1 и дополнительного, например, 60 минутного, периода покоя, различные концентрации Соединения примера, подлежащего тестированию (каждую концентрацию Соединения примера тестировали на свежей полоске мочевого пузыря, повторного измерения на полоске мочевого пузыря не выполняли) добавляли к инкубаторам органов и инкубировали в течение, например, 15 минут. Добавляли Des-Arg⁹-брадикинин (например, 0.5 мкМ), смесь инкубировали в течение, например, 20 минут и вымывали. Действие соединения на ингибирование сократительной реакции полосок мочевого пузыря, индуцированной des-Arg⁹-брадикинином, измеряли и выражали в виде "% ингибирования des-Arg⁹-брадикинин-индуцированного сокращения в фазе плато". Рассчитывали значение IC₅₀ соединения. Анализ данных и генерирование кривой зависимости "доза-эффект" выполняли с помощью программы GraphPad Prism 7.

b) Терапевтические условия проведения эксперимента: спустя, например, 30 мин периода покоя, отдельную концентрацию (например, 0.5 мкМ) des-Arg⁹-брадикинина, агониста BDKRB1 (sigma aldrich), добавляли к инкубаторам органов, инкубировали в течение, например, 20 минут, и сократительную способность измеряли и принимали за 100%. После вымывания агониста BDKRB1 и дополнительного, например, 60 минутного, периода покоя, агонист BDKRB1 добавляли к инкубаторам органов (например, 0.5 мкМ), инкубировали в течение, например, 20 мин, и низкую концентрацию соответствующего Соединения примера терапевтически добавляли к инкубаторам органов и инкубировали в течение, например, 15 минут. Действие различных возрастающих дозировок Соединений примеров тестировали (добавление более высокой дозы каждые, например, 20 мин, инкубация в течение, например, 15 мин; начиная с низкой дозы) на ингибирование сократительной реакции полосок мочевого пузыря, индуцированной des-Arg⁹-брадикинином, которую измеряли и выражали в виде "% ингибирования des-Arg⁹-брадикинин-индуцированного сокращения в фазе плато". Методику повторяли с использованием тех же полосок мочевого пузыря, но повышенных концентраций соответствующего Соединения примера. Рассчитывали значения

IC₅₀. Анализ данных и генерирование кривой зависимости "доза-эффект" выполняли с помощью программы GraphPad Prism 7.

14. Модель алиментарного ожирения на крысе (модель диабета 2-го типа)

5 Модель алиментарного ожирения на крысе является подходящей моделью для оценки соединений, нацеленных на чувствительность к инсулину. Кроме того, можно оценить метаболические изменения, зависящие от глюкозы, жиров, мышц и печени. Самцов крысы линии Спрег-Доули в возрасте 8 недель размещали небольшими группами в вентилируемых и улучшенных клетках для животных. После фазы адаптации, крыс рандомизовали в группы (n=10-12, каждая). Одна группа получала нормальный контрольный корм (например, Research Diets, Inc., Research Diet ref# D12489B) во время всего эксперимента. Другие группы получали нормальный контрольный корм во время периода адаптации, и затем питание с высоким содержанием жира/сахарозы (например, Research Diets, Inc., Research Diet ref#D12266B) до конца эксперимента.

После кормления питанием с высоким содержанием жира/сахарозы в течение восьми недель, крыс не кормили в течение 6 часов, и брали на анализ кровь. Уровни глюкозы в крови (мг/дл) и инсулина в плазме (мкЕд/мл) измеряли натошак для расчета гомеостатической модели оценки (НОМА) резистентности к инсулину (IR), НОМА-IR индекса ($[\text{мМ} \times \text{мкЕд/мл}]/22.5$).

Измеряли массу тела, и крыс рандомизовали в группы, получавшие лечение, в соответствии с их массой тела и индексом НОМА-IR. В группах, получавших питанием с высоким содержанием жира/сахарозы, начинали лечение с помощью 5 мл/кг массы тела Соединений примеров, растворенных в подходящей несущей среде (например, ДМСО/вода) (5/95) (об./об.)), путем п/о введения один раз в сутки. Пиоглитазон выбирали в качестве положительного контроля. Лечение в группах продолжали, например, 30 дней следующим образом:

- Группа 1: нормальный корм, лечение не проводилось
- 30 Группа 2: питание с высоким содержанием жира/сахарозы, несущая среда для Соединений примеров
- Группа 3: питание с высоким содержанием жира/сахарозы, Соединения примеров, например, 15 мг/кг

Группа 4: питание с высоким содержанием жира/сахарозы, Соединения примеров, более высокая доза, например, 60 мг/кг

Группа 5: питание с высоким содержанием жира/сахарозы, 0.5% метилцеллюлозы в качестве несущей среды

5 Группа 6: питание с высоким содержанием жира/сахарозы, пиоглитазон, 10 мг/кг

10 На 14 день и 26 день лечения, крыс взвешивали, 6 часов не давали корма и брали на анализ кровь для измерения натошак уровней глюкозы в крови и инсулина в плазме, триглицеридов в плазме, свободных жирных кислот и общего холестерина. Индекс НОМА-IR рассчитывали исходя из значений глюкозы в крови и инсулина в плазме. Кроме того, на 26 день лечения измеряли гликозилированный гемоглобин (HbA1C) и лептин, и крысам проводили тест на толерантность к инсулину с инсулином (например, 0.5 Ед./кг, 0.5 мл/кг массы тела), который вводили внутривенно. Уровень глюкозы в крови измеряли в
15 разные моменты времени в диапазоне от 0 до 120 минут после введения инсулина.

20 После восстановления животных, на 28 день лечения, крыс взвешивали, 6 часов не давали корма, и брали на анализ кровь для измерения уровней глюкозы в крови и инсулина в плазме натошак. Крысам проводили пероральный тест на толерантность к глюкозе с глюкозой (2.5 г/кг), которую вводили перорально. Уровень глюкозы в крови измеряли в разные моменты времени в диапазоне от 0 до 150 минут после нагрузки глюкозой. Также измеряли уровни инсулина в плазме.

25 На 30 день лечения крыс умерщвляли; плазму отбирали для фармакокинетической оценки Соединений примеров. Жир, мышцы, поджелудочную железу и печень рассекали и подвергали обработке для анализа экспрессии генов и гистологической оценки. Образцы печени обрабатывали гистологически, например, осуществляли окрашивание гематоксилином-эозином, окрашивание сириусом красным для оценки отложений жира и
30 липидов, инфильтрации воспалительных клеток, степени фиброзных изменений, раздувания гепатоцитов, апоптоза и некроза.

15. Питание с высоким содержанием глюкозы (крыса) (модель диабета 2-го типа)

Целью данного исследования являлось тестирование эффективности Соединений примеров в отношении ослабления резистентности к инсулину и сопутствующих осложнений в модели диабета 2-го типа и резистентности к инсулину у крыс.

5 Модель питания с высоким содержанием глюкозы на крысе является подходящей моделью для оценки соединений, нацеленных на резистентность к инсулину и диабет 2-го типа и сопутствующие осложнения. Кроме того, можно оценить метаболические изменения, зависящие от глюкозы, массы тела, жира и липидов, мышц и печени. Использовали молодых самцов крысы линии Спрег-
10 Дули или Вистар. Крыс размещали небольшими группами в вентилируемых клетках для животных с контролируемыми условиями температуры и влажности при 12-часовом цикле чередования света и темноты. После фазы адаптации (питание нормальным кормом и водопроводная вода по желанию), крыс рандомизовали в группы (например, n=10-15, каждая) и предоставляли
15 свободный доступ к нормальному корму и водопроводной воде (контрольные крысы) или нормальному корму и 10% раствору D-глюкозы в питьевой воде (крысы, получавшие глюкозу) на период до 10-15 недель, по желанию. В конце фазы индукции данной модели (спустя 8-14 недель питания нормальным кормом + водопроводная вода или нормальным кормом + 10% раствор D-глюкозы в
20 питьевой воде), всем крысам не давали корма в течение, например, 6 часов, и брали на анализ кровь. Уровни глюкозы в крови и инсулина натощак в плазме измеряли для расчета гомеостатической модели оценки (НОМА) резистентности к инсулину (IR), НОМА-IR индекса ($[мМ \times мкЕд/мл]/22.5$). Измеряли массу тела, и крыс рандомизовали в группы, получавшие лечение в соответствии с их
25 массой тела и индексом НОМА-IR.

В конце фазы индукции данной модели начинали и продолжали до конца эксперимента лечение с помощью, например, 5 мл/кг массы тела Соединений примеров, растворенных в подходящей несущей среде (например, ДМСО/вода) (5/95) (об./об.)), или только одной несущей средой, путем п/о введения один раз
30 в сутки (например, лечение в группах продолжали в течение 6-1 недель, в то время как режим питания сохраняли прежним) следующим образом:

Группа 1: водопроводная вода + нормальный корм, несущая среда

Группа 2: водопроводная вода + нормальный корм, Соединения примеров, низкая доза (например, 15 мг/кг)

Группа 3: водопроводная вода + нормальный корм, Соединения примеров, высокая доза (например, 60 мг/кг)

Группа 4: 10% D-глюкоза в воде + нормальный корм, несущая среда

5 Группа 5: 10% D-глюкоза в воде + нормальный корм, Соединения примеров, низкая доза (например, 15 мг/кг)

Группа 6: 10% D-глюкоза в воде + нормальный корм, Соединения примеров, высокая доза (например, 60 мг/кг)

Ежедневно измеряли массу тела.

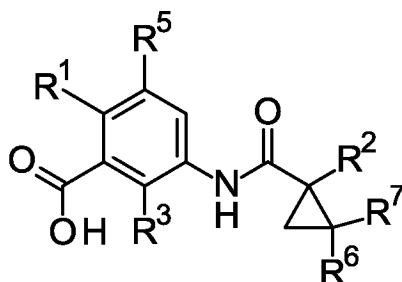
10 По крайней мере один раз во время фазы лечения и в конце эксперимента, крыс взвешивали, 6 часов не давали корма, и брали на анализ кровь для измерения уровней глюкозы в крови и инсулина в плазме натощак. НОМА-IR индекс рассчитывали, исходя из значений глюкозы в крови и инсулина в плазме. Кроме того, измеряли уровни лептина, триглицеридов в плазме, свободных жирных кислот и общего холестерина и за несколько дней до окончания
15 эксперимента крысам проводили тест на толерантность к инсулину с инсулином (например, 0.5 Ед./кг, 0.5 мл/кг массы тела), который вводили внутривенно. Уровень глюкозы в крови измеряли в разные моменты времени, например, в диапазоне от 0 до 120 минут после введения инсулина.

20 После восстановления животных, например, в конце эксперимента, крыс взвешивали, 6 часов не давали корма, и брали на анализ кровь для измерения уровней глюкозы в крови и инсулина в плазме натощак. Крысам проводили пероральный тест на толерантность к глюкозе с глюкозой (например, 2.5 г/кг), которую вводили перорально. Уровень глюкозы в крови измеряли в разные моменты времени, например, в диапазоне от 0 до 150 минут после нагрузки
25 глюкозой. Измеряли уровни инсулина в плазме.

В последний день эксперимента крыс умерщвляли; плазму отбирали для фармакокинетической оценки Соединений примеров. Ткани, например, жир, мышцы, поджелудочную железу и печень, собирали, взвешивали и хранили при -80°C. Образцы тканей подвергали обработке для анализа экспрессии генов и
30 гистологической оценки. Все данные соответствующих параметров оценивали и вычисляли, например, с помощью программы GraphPad Prism 7.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение общей формулы (I):



(I),

в которой

R¹ представляет собой

- фенил,

- 5- или 6-членный гетероарил, где указанный 5-членный гетероарил содержит 1, 2 или 3 гетероатома или содержащих гетероатом групп, независимо выбранных из группы, состоящей из S, N, NH и O, и где указанный 6-членный гетероарил содержит 1 или 2 атома азота, или

- бициклический 8-10-членный гетероарил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома или содержащих гетероатом групп, независимо выбранных из NH, N, O, S, SO и SO₂,

где указанный R¹ необязательно замещен по одному или нескольким атомам углерода 1 - 3 заместителями R^{1a}, которые являются одинаковыми или различными, где R^{1a} представляет собой C₁-C₅-алкил, C₃-C₇-циклоалкил, -(C₁-C₃-алкил)-(C₃-C₇-циклоалкил), -OC₁-C₅-алкил, -OC₃-C₇-циклоалкил, NHR⁴, N(R⁴)₂, NH(C₃-C₇-циклоалкил), галоген, CN, NHSO₂R⁴, SO₂R⁴, 5-7-членный лактам, или 4-7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1 или 2 гетероатома или содержащих гетероатом групп, выбранных из NH, -NR⁴, N, O, S, SO и SO₂, и

где, независимо, если R¹ представляет собой 5-членный гетероарил или бициклический 8-10-членный гетероарил, каждый кольцевой атом азота, если присутствует, указанного R¹ необязательно замещен заместителем R^{1b}, где R^{1b} представляет собой C₁-C₅-алкил, -(C₁-C₃-алкил)-(C₃-C₇-циклоалкил), C₃-C₇-циклоалкил, SO₂R⁴ или 4-7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1 или 2 гетероатома или содержащих гетероатом групп, выбранных из NH, -NR⁴, N, O, S, SO и SO₂, и

если R^{1a} представляет собой C_1 - C_5 -алкил, C_3 - C_7 -циклоалкил, $-(C_1-C_3\text{-алкил})-(C_3-C_7\text{-циклоалкил})$, $-OC_1-C_5\text{-алкил}$ или $-OC_3-C_7\text{-циклоалкил}$ и/или если R^{1b} представляет собой C_1 - C_5 -алкил, $-(C_1-C_3\text{-алкил})-(C_3-C_7\text{-циклоалкил})$ или C_3 - C_7 -циклоалкил,

5 указанные C_1 - C_5 -алкил, C_3 - C_7 -циклоалкил, $-(C_1-C_3\text{-алкил})-(C_3-C_7\text{-циклоалкил})$, $-OC_1-C_5\text{-алкил}$ и $-OC_3-C_7\text{-циклоалкил}$ независимо обязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из метила, этила, OH, OR^4 и F, и

10 если R^{1a} и/или R^{1b} представляют собой 4-7-членный гетероциклоалкил, каждый атом углерода указанного 4-7-членного гетероциклоалкила обязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из OH, OR^4 и F;

R^2 представляет собой

- $-(CH_2)_p-(C_5-C_7\text{-циклоалкил})$,
- 15 • $-(CH_2)_p$ -фенил,
- 5- или 6-членный гетероарил, где указанный 5-членный гетероарил содержит 1, 2 или 3 гетероатома или содержащих гетероатом групп, независимо выбранных из группы, состоящей из S, N, NH и O, и где указанный 6-членный гетероарил содержит 1 или 2 атома азота, или
- 20 • бициклический 8-10-членный гетероарил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома или содержащих гетероатом групп, независимо выбранных из NH, N, O, S, SO и SO_2 ,

25 где указанный R^2 обязательно замещен по одному или нескольким атомам углерода 1 - 3 заместителями R^{2a} , которые являются одинаковыми или различными, где R^{2a} представляет собой C_1 - C_5 -алкил, C_3 - C_7 -циклоалкил, $-(C_1-C_3\text{-алкил})-(C_3-C_7\text{-циклоалкил})$, $-OC_1-C_5\text{-алкил}$, $-OC_3-C_7\text{-циклоалкил}$, галоген, OH или CN, и

30 где, независимо, если R^2 представляет собой 5-членный гетероарил или бициклический 8-10-членный гетероарил, каждый кольцевой атом азота, если присутствует, указанного R^2 обязательно замещен заместителем R^{2b} , где R^{2b} представляет собой C_1 - C_5 -алкил, C_3 - C_7 -циклоалкил или $-(C_1-C_3\text{-алкил})-(C_3-C_7\text{-циклоалкил})$, и

если R^{2a} представляет собой C_1 - C_5 -алкил, C_3 - C_7 -циклоалкил, $-(C_1-C_3\text{-алкил})-(C_3-C_7\text{-циклоалкил})$, $-OC_1-C_5\text{-алкил}$ или $-OC_3-C_7\text{-циклоалкил}$ и/или если R^{2b} представляет собой C_1 - C_5 -алкил, C_3 - C_7 -циклоалкил или $-(C_1-C_3\text{-алкил})-(C_3-C_7\text{-циклоалкил})$,

5 указанные C_1 - C_5 -алкил, C_3 - C_7 -циклоалкил, $-(C_1-C_3\text{-алкил})-(C_3-C_7\text{-циклоалкил})$, $-OC_1-C_5\text{-алкил}$ и $-OC_3-C_7\text{-циклоалкил}$ независимо необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из OH , OR^4 и F ;

p представляет собой 0 или 1;

10 R^3 представляет собой H или F ;

R^4 представляет собой C_1 - C_5 -алкил, необязательно замещенный 1 - 5 атомами фтора;

R^5 представляет собой H , галоген, CN , C_1 - C_5 -алкил или $-OC_1-C_5\text{-алкил}$, где указанные C_1 - C_5 -алкил и $-OC_1-C_5\text{-алкил}$ необязательно замещены 1 - 5 атомами фтора; и

15 R^6 и R^7 независимо представляют собой H или C_1 - C_3 -алкил, где указанный C_1 - C_3 -алкил необязательно замещен 1 - 5 атомами фтора;

или его изомер, энантиомер, диастереомер, рацемат, гидрат, сольват или соль, в частности, его фармацевтически приемлемая соль, или смесь таковых.

20 2. Соединение по пункту 1, где
 R^1 представляет собой 5-членный гетероарил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома или содержащих гетероатом групп, независимо выбранных из группы, состоящей из S , N , NH и O , в частности, пиразолил, тиазолил, имидазолил или тиофенил,

25 где указанный R^1 необязательно замещен по одному или нескольким атомам углерода 1 или 2 заместителями R^{1a} , которые являются одинаковыми или различными, где R^{1a} представляет собой C_1 - C_5 -алкил, C_3 - C_7 -циклоалкил, $-(C_1-C_3\text{-алкил})-(C_3-C_7\text{-циклоалкил})$, $-OC_1-C_5\text{-алкил}$, $-OC_3-C_7\text{-циклоалкил}$, галоген или CN ,
30 и

где, независимо, каждый кольцевой атом азота, если присутствует, указанного R^1 необязательно замещен заместителем R^{1b} , где R^{1b} представляет собой C_1 - C_5 -алкил, $-(C_1-C_3\text{-алкил})-(C_3-C_7\text{-циклоалкил})$ или C_3 - C_7 -циклоалкил, и

если R^{1a} представляет собой C_1 - C_5 -алкил, C_3 - C_7 -циклоалкил, $-(C_1-C_3\text{-алкил})$ - $(C_3-C_7\text{-циклоалкил})$, $-OC_1-C_5\text{-алкил}$ или $-OC_3-C_7\text{-циклоалкил}$ и/или если R^{1b} представляет собой C_1 - C_5 -алкил, $-(C_1-C_3\text{-алкил})$ - $(C_3-C_7\text{-циклоалкил})$ или C_3 - C_7 -циклоалкил, указанные C_1 - C_5 -алкил, C_3 - C_7 -циклоалкил, $-(C_1-C_3\text{-алкил})$ - $(C_3-C_7\text{-циклоалкил})$, $-OC_1-C_5\text{-алкил}$ и $-OC_3-C_7\text{-циклоалкил}$ независимо обязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из метила, этила, OH, OR^4 и F.

3. Соединение по пункту 1 или 2, где

R^1 представляет собой пиразол-4-ил, незамещенный или замещенный по атому азота в положении 1 заместителем R^{1b} , где R^{1b} представляет собой C_1 - C_5 -алкил, $-(C_1-C_3\text{-алкил})$ - $(C_3-C_7\text{-циклоалкил})$ или C_3 - C_7 -циклоалкил, где указанный R^{1b} обязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из метила, этила, OH, OR^4 и F.

4. Соединение по любому из пунктов 1 - 3, где

R^2 представляет собой фенил, замещенный 1 или 2 заместителями R^{2a} , которые являются одинаковыми или различными, где R^{2a} представляет собой C_1 - C_5 -алкил, $OC_1-C_5\text{-алкил}$, F или Cl,

причем, если заместитель или по меньшей мере один из указанных заместителей означает C_1 - C_5 -алкил, $-OC_1-C_5\text{-алкил}$ или Cl, он предпочтительно расположен в *пара*-положении к атому углерода, через который фенил присоединен к остальной части молекулы, и

где указанные C_1 - C_5 -алкил и $-OC_1-C_5\text{-алкил}$ независимо обязательно замещены 1 - 5 атомами фтора.

5. Соединение по любому из пунктов 1 - 4, где

R^6 и R^7 представляют собой H.

6. Соединение по любому из пунктов 1, 2, 4 и 5, где

R^1 представляет собой пиразолил, в частности, пиразол-4-ил, обязательно замещенный по одному или нескольким атомам углерода 1 или 2 заместителями R^{1a} , которые являются одинаковыми или различными, где R^{1a}

представляет собой C_1 - C_5 -алкил, C_3 - C_7 -циклоалкил, $-(C_1-C_3\text{-алкил})-(C_3-C_7\text{-циклоалкил})$, $-OC_1-C_5\text{-алкил}$, $-OC_3-C_7\text{-циклоалкил}$, галоген или CN, и

где, независимо, каждый атом азота указанного R^1 необязательно замещен заместителем R^{1b} , где R^{1b} представляет собой C_1 - C_5 -алкил, $-(C_1-C_3\text{-алкил})-(C_3-C_7\text{-циклоалкил})$ или C_3 - C_7 -циклоалкил, и

если R^{1a} представляет собой C_1 - C_5 -алкил, C_3 - C_7 -циклоалкил, $-(C_1-C_3\text{-алкил})-(C_3-C_7\text{-циклоалкил})$, $-OC_1-C_5\text{-алкил}$ или $-OC_3-C_7\text{-циклоалкил}$ и/или если R^{1b} представляет собой C_1 - C_5 -алкил, $-(C_1-C_3\text{-алкил})-(C_3-C_7\text{-циклоалкил})$ или C_3 - C_7 -циклоалкил, указанные C_1 - C_5 -алкил, C_3 - C_7 -циклоалкил, $-(C_1-C_3\text{-алкил})-(C_3-C_7\text{-циклоалкил})$, $-OC_1-C_5\text{-алкил}$ и $-OC_3-C_7\text{-циклоалкил}$ независимо необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из метила, OH, OR^4 и F;

R^5 представляет собой H, F, Cl или метил, в частности, H или F; и

R^6 и R^7 представляют собой H.

7. Соединение по любому из пунктов 1 - 6, где

R^2 представляет собой фенил, замещенный 1 или 2 заместителями R^{2a} , которые являются одинаковыми или различными, где R^{2a} представляет собой C_1 - C_5 -алкил, $OC_1-C_5\text{-алкил}$, F или Cl, и

причем, если заместитель или по меньшей мере один из указанных заместителей означает C_1 - C_5 -алкил, $-OC_1-C_5\text{-алкил}$ или Cl, он предпочтительно расположен в *пара*-положении к атому углерода, через который фенил присоединен к остальной части молекулы, и

где указанные C_1 - C_5 -алкил и $-OC_1-C_5\text{-алкил}$ независимо необязательно замещены 1 - 5 атомами фтора;

R^5 представляет собой H, F, Cl или метил, в частности, H или F; и

R^6 и R^7 представляют собой H.

8. Соединение по любому из пунктов 1 - 7, где

R^1 представляет собой пирозолил, в частности, пирозол-4-ил, необязательно замещенный по одному или нескольким атомам углерода 1 или 2 заместителями R^{1a} , которые являются одинаковыми или различными, где R^{1a} представляет собой C_1 - C_5 -алкил, C_3 - C_7 -циклоалкил, $-(C_1-C_3\text{-алкил})-(C_3-C_7\text{-циклоалкил})$, $-OC_1-C_5\text{-алкил}$, $-OC_3-C_7\text{-циклоалкил}$, галоген или CN,

где, независимо, каждый атом азота указанного R^1 необязательно замещен заместителем R^{1b} , где R^{1b} представляет собой C_1 - C_5 -алкил, $-(C_1-C_3\text{-алкил})-(C_3-C_7\text{-циклоалкил})$ или C_3 - C_7 -циклоалкил, и

5 если R^{1a} представляет собой C_1 - C_5 -алкил, C_3 - C_7 -циклоалкил, $-(C_1-C_3\text{-алкил})-(C_3-C_7\text{-циклоалкил})$, $-OC_1$ - C_5 -алкил или $-OC_3$ - C_7 -циклоалкил и/или если R^{1b} представляет собой C_1 - C_5 -алкил, $-(C_1-C_3\text{-алкил})-(C_3-C_7\text{-циклоалкил})$ или C_3 - C_7 -циклоалкил, указанные C_1 - C_5 -алкил, C_3 - C_7 -циклоалкил, $-(C_1-C_3\text{-алкил})-(C_3-C_7\text{-циклоалкил})$, $-OC_1$ - C_5 -алкил и $-OC_3$ - C_7 -циклоалкил независимо необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из
10 группы, состоящей из метила, OH, OR^4 и F;

R^2 представляет собой фенил, замещенный 1 или 2 заместителями R^{2a} , которые являются одинаковыми или различными, где R^{2a} представляет собой C_1 - C_5 -алкил, OC_1 - C_5 -алкил, F или Cl,

15 причем, если заместитель или по меньшей мере один из указанных заместителей означает C_1 - C_5 -алкил, $-OC_1$ - C_5 -алкил или Cl, он предпочтительно расположен в *пара*-положении к атому углерода, через который фенил присоединен к остальной части молекулы, и

где указанные C_1 - C_5 -алкил и $-OC_1$ - C_5 -алкил независимо необязательно замещены 1 - 5 атомами фтора;

20 R^5 представляет собой H, F, Cl или метил, в частности, H или F; и R^6 и R^7 представляют собой H.

9. Соединение по любому из пунктов 1 - 10, где

25 R^1 представляет собой пиразол-4-ил, замещенный по атому азота в положении 1 заместителем R^{1b} , где R^{1b} представляет собой C_1 - C_5 -алкил, $-(C_1-C_3\text{-алкил})-(C_3-C_7\text{-циклоалкил})$ или C_3 - C_7 -циклоалкил,

где указанный R^{1b} необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из метила, OH, OR^4 и F,

30 R^2 представляет собой фенил, замещенный 1 или 2 заместителями R^{2a} , которые являются одинаковыми или различными, где R^{2a} представляет собой метил, трифторметил, трифторметокси, F или Cl, и

причем, если заместитель или по меньшей мере один из указанных заместителей означает F, он предпочтительно расположен в *орто*-положении к

атому углерода, через который фенил присоединен к остальной части молекулы,
и

причем, если заместитель или по меньшей мере один из указанных заместителей означает метил, трифторметил, трифторметокси или Cl, он предпочтительно расположен в *пара*-положении к атому углерода, через который фенил присоединен к остальной части молекулы;

R^5 представляет собой H, F, Cl или метил, в частности, H или F, и R^6 и R^7 представляют собой H.

10. Соединение по любому из пунктов 1 - 9, где

R^3 представляет собой H; и

R^5 представляет собой H.

11. Соединение по любому из пунктов 1 - 9, где

R^3 представляет собой H; и

R^5 представляет собой F.

12. Соединение по любому из пунктов 1 - 10, где

R^1 представляет собой пиразол-4-ил, замещенный по атому азота в положении 1 заместителем, выбранным из группы, состоящей из метила, этила, пропила, пропан-2-ила, 2-метилпропила, *трет*-бутила, бутан-2-ила, циклобутила, 2,2-диметилпропила, 3-метилбутан-2-ила, циклопентила, циклогексила, 1-циклопропилметила, 1-циклопропилэтила, 1-циклобутилметила, 1-(1-метилциклопропил)метила и 2,2,2-трифторэтила, в частности, этила, пропан-2-ила, 2-метилпропила, бутан-2-ила, циклобутила, 2,2-диметилпропила, 1-циклопропилметила, 1-циклопропилэтила, 1-(1-метилциклопропил)метила и 1-циклобутилметила;

R^2 представляет собой фенил, замещенный 1 или 2 заместителями R^{2a} , которые являются одинаковыми или различными, где R^{2a} представляет собой метил, трифторметил, трифторметокси, F или Cl,

причем, если заместитель или по меньшей мере один из указанных заместителей означает F, он предпочтительно расположен в *орто*-положении к атому углерода, через который фенил присоединен к остальной части молекулы,
и

причем, если заместитель или по меньшей мере один из указанных заместителей означает метил, трифторметил, трифторметокси или Cl, он предпочтительно расположен в *пара*-положении к атому углерода, через который фенил присоединен к остальной части молекулы,

- 5 R^3 представляет собой H,
 R^5 представляет собой H или F, предпочтительно H, и
 R^6 и R^7 представляют собой H.

13. Соединение по пункту 1 или 2, где

- 10 R^1 представляет собой тиазол-5-ил, необязательно замещенный по атому углерода в положении 2 заместителем R^{1a} , выбранным из группы, состоящей из метила, этила, пропила, пропан-2-ила, циклопропила, 2-метилпропила, *трет*-бутила, бутан-2-ила, циклобутила, 2,2-диметилпропила, 3-метилбутан-2-ила, циклопентила, циклогексила, 1-циклопропилметила, 1-циклопропилэтила, 1-циклобутилметила, 1-(1-метилциклопропил)метила и 2,2,2-трифторэтила, в частности, этила, пропан-2-ила, 2-метилпропила, бутан-2-ила, циклобутила, 2,2-диметилпропила, циклопентила, 1-циклопропилметила, 1-циклопропилэтила, 1-(1-метилциклопропил)метила и 1-циклобутилметила;

- R^2 представляет собой фенил, замещенный 1 или 2 заместителями R^{2a} ,
 20 которые являются одинаковыми или различными, где R^{2a} представляет собой метил, трифторметил, трифторметокси, F или Cl, и

- причем, если заместитель или по меньшей мере один из указанных заместителей означает F, он предпочтительно расположен в *орто*-положении к атому углерода, через который фенил присоединен к остальной части молекулы,
 25 и

 причем, если заместитель или по меньшей мере один из указанных заместителей означает метил, трифторметил, трифторметокси или Cl, он предпочтительно расположен в *пара*-положении к атому углерода, через который фенил присоединен к остальной части молекулы,

- 30 R^5 представляет собой H, F, Cl или метил, в частности, H или F, и
 R^6 и R^7 представляют собой H.

14. Соединение по любому из пунктов 1 – 13, выбранное из группы, состоящей из

- 2-(1-бензотиофен-2-ил)-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]циклопропил)карбонил]амино]бензойной кислоты;
- 5 2-[6-(1,1-дифторпропил)пиридин-3-ил]-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]циклопропил)карбонил]амино]бензойной кислоты;
- 2-(1-циклобутил-1Н-пиразол-4-ил)-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]циклопропил)карбонил]амино]бензойной кислоты;
- 10 2-(6-этоксипиридин-3-ил)-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]циклопропил)карбонил]амино]бензойной кислоты;
- 2-(6-этоксипиридин-3-ил)-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметокси)фенил]циклопропил)карбонил]амино]бензойной кислоты;
- 2-(1-циклобутил-1Н-пиразол-4-ил)-3-фтор-5-[(1-(2-фтор-4-метилфенил)циклопропил)карбонил]амино]бензойной кислоты;
- 15 2-[6-(1,1-дифторпропил)пиридин-3-ил]-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметокси)фенил]циклопропил)карбонил]амино]бензойной кислоты;
- 3-фтор-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]циклопропил)карбонил]амино]-2-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]бензойной кислоты;
- 20 5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]циклопропил)карбонил]амино]-2-[1-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-пиразол-4-ил]бензойной кислоты;
- 5-[(1-(4-хлорфенил)циклопропил)карбонил]амино)-2-(1-циклобутил-1Н-пиразол-4-ил)-3-фторбензойной кислоты;
- 2-(1-циклобутил-1Н-пиразол-4-ил)-3-фтор-5-[(1-[4-(трифторметил)фенил]циклопропил)карбонил]амино]бензойной кислоты;
- 25 2-(1-циклобутил-1Н-пиразол-4-ил)-3-фтор-5-[(1-[4-(трифторметокси)фенил]циклопропил)карбонил]амино]бензойной кислоты;
- 2-(1-циклобутил-1Н-пиразол-4-ил)-5-[(1-(3,4-дифторфенил)циклопропил)карбонил]амино)-3-фторбензойной кислоты;
- 30 2-(1-циклобутил-1Н-пиразол-4-ил)-3-фтор-5-[(1-[3-фтор-4-(трифторметил)фенил]циклопропил)карбонил]амино]бензойной кислоты;
- 2-(1-циклобутил-1Н-пиразол-4-ил)-5-[(1-(2,4-дифторфенил)циклопропил)карбонил]амино)-3-фторбензойной кислоты;

- 5-({[1-(4-хлор-2-фторфенил)циклопропил]карбонил}амино)-2-(1-циклобутил-1Н-пиразол-4-ил)-3-фторбензойной кислоты;
- 2-(1-циклобутил-1Н-пиразол-4-ил)-3-фтор-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]циклопропил}карбонил)амино]бензойной кислоты;
- 5 2-(1-циклобутил-1Н-пиразол-4-ил)-3-фтор-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметокси)фенил]циклопропил}карбонил)амино]бензойной кислоты;
- 2-(1-циклобутил-1Н-пиразол-4-ил)-3-фтор-5-({[1-(5-фторпиридин-2-ил)циклопропил]карбонил}амино)бензойной кислоты;
- 2-(1-циклобутил-3-фтор-1Н-пиразол-4-ил)-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]циклопропил}карбонил)амино]бензойной кислоты;
- 10 5-({[1-(4-хлор-3-фторфенил)циклопропил]карбонил}амино)-2-(1-циклобутил-1Н-пиразол-4-ил)бензойной кислоты;
- 2-(1-циклобутил-1Н-пиразол-4-ил)-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметокси)фенил]циклопропил}карбонил)амино]бензойной кислоты;
- 15 5-({[1-(4-хлор-2-фторфенил)циклопропил]карбонил}амино)-2-(1-циклобутил-1Н-пиразол-4-ил)бензойной кислоты;
- 5-({[1-(5-хлор-2-фторфенил)циклопропил]карбонил}амино)-2-(1-циклобутил-1Н-пиразол-4-ил)бензойной кислоты;
- 2-(1-этил-1Н-пиразол-4-ил)-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]циклопропил}карбонил)амино]бензойной кислоты;
- 20 2-(1-этил-1Н-пиразол-4-ил)-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметокси)фенил]циклопропил}карбонил)амино]бензойной кислоты;
- 5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]циклопропил}карбонил)амино]-2-[1-(пропан-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил]бензойной кислоты;
- 25 5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметокси)фенил]циклопропил}карбонил)амино]-2-[1-(пропан-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил]бензойной кислоты;
- 2-(1-*трет*-бутил-1Н-пиразол-4-ил)-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]циклопропил}карбонил)амино]бензойной кислоты;
- 2-(1-*трет*-бутил-1Н-пиразол-4-ил)-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметокси)фенил]циклопропил}карбонил)амино]бензойной кислоты;
- 30 5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]циклопропил}карбонил)амино]-2-[1-(2-метилпропил)-1Н-пиразол-4-ил]бензойной кислоты;
- 5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметокси)фенил]циклопропил}карбонил)амино]-2-[1-(2-метилпропил)-1Н-пиразол-4-ил]бензойной кислоты;

- 2-[1-(2,2-диметилпропил)-1Н-пиразол-4-ил]-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]циклопропил} карбонил)амино]бензойной кислоты;
- 2-[1-(2,2-диметилпропил)-1Н-пиразол-4-ил]-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметокси)фенил]циклопропил} карбонил)амино]бензойной кислоты;
- 5 3-фтор-5-[(1-[2-фтор-4-метилфенил]циклопропил} карбонил)амино]-2-[1-(пропан-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил]бензойной кислоты;
- 3-фтор-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]циклопропил} карбонил)амино]-2-[1-(пропан-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил]бензойной кислоты;
- 10 3-фтор-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметокси)фенил]циклопропил} карбонил)амино]-2-[1-(пропан-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил]бензойной кислоты;
- 2-(4-*трет*-бутил-1Н-имидазол-1-ил)-3-фтор-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]циклопропил} карбонил)амино]бензойной кислоты;
- 15 2-(4-*трет*-бутил-1Н-имидазол-1-ил)-3-фтор-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметокси)фенил]циклопропил} карбонил)амино]бензойной кислоты;
- 3-фтор-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]циклопропил} карбонил)амино]-2-[1-(2-метилпропил)-1Н-пиразол-4-ил]бензойной кислоты;
- 20 2-[6-(дифторметил)пиридин-3-ил]-3-фтор-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]циклопропил} карбонил)амино]бензойной кислоты;
- 2-[6-(дифторметил)пиридин-3-ил]-3-фтор-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметокси)фенил]циклопропил} карбонил)амино]бензойной кислоты;
- 2-[6-(1,1-дифторпропил)пиридин-3-ил]-3-фтор-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]циклопропил} карбонил)амино]бензойной кислоты;
- 25 2-[6-(1,1-дифторпропил)пиридин-3-ил]-3-фтор-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметокси)фенил]циклопропил} карбонил)амино]бензойной кислоты;
- 3-хлор-2-(1-циклобутил-1Н-пиразол-4-ил)-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]циклопропил} карбонил)амино]бензойной кислоты;
- 30 3-хлор-2-(1-циклобутил-1Н-пиразол-4-ил)-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметокси)фенил]циклопропил} карбонил)амино]бензойной кислоты;
- 3-хлор-2-[6-(1,1-дифторпропил)пиридин-3-ил]-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]циклопропил} карбонил)амино]бензойной кислоты;

3-хлор-2-[6-(1,1-дифторпропил)пиридин-3-ил]-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметокси)фенил]циклопропил)карбонил)амино]бензойной кислоты;

2-(1-циклобутил-1Н-пиразол-4-ил)-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]циклопропил)карбонил)амино]-3-метилбензойной
5 кислоты;

2-(1-циклобутил-1Н-пиразол-4-ил)-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметокси)фенил]циклопропил)карбонил)амино]-3-метилбензойной
кислоты;

2-[1-(циклобутилметил)-1Н-пиразол-4-ил]-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]циклопропил)карбонил)амино]бензойной кислоты;

2-[1-(циклобутилметил)-1Н-пиразол-4-ил]-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметокси)фенил]циклопропил)карбонил)амино]бензойной кислоты;

2-(1-циклопентил-1Н-пиразол-4-ил)-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]циклопропил)карбонил)амино]бензойной кислоты;

2-(1-циклогексил-1Н-пиразол-4-ил)-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]циклопропил)карбонил)амино]бензойной кислоты;

2-(1-циклогексил-1Н-пиразол-4-ил)-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметокси)фенил]циклопропил)карбонил)амино]бензойной кислоты;

2-[1-(циклопропилметил)-1Н-пиразол-4-ил]-3-фтор-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]циклопропил)карбонил)амино]бензойной кислоты;

2-[1-(циклопропилметил)-1Н-пиразол-4-ил]-3-фтор-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметокси)фенил]циклопропил)карбонил)амино]бензойной кислоты;

3-фтор-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]циклопропил)карбонил)амино]-2-(6-метилпиридин-3-ил)бензойной кислоты;

2-{1-[(2S)-бутан-2-ил]-1Н-пиразол-4-ил}-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]циклопропил)карбонил)амино]бензойной кислоты;

2-{1-[(2R)-бутан-2-ил]-1Н-пиразол-4-ил}-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметокси)фенил]циклопропил)карбонил)амино]бензойной кислоты;

2-{1-[(2S)-бутан-2-ил]-1Н-пиразол-4-ил}-3-фтор-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]циклопропил)карбонил)амино]бензойной кислоты;

2-{1-[(2R)-бутан-2-ил]-1Н-пиразол-4-ил}-3-фтор-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]циклопропил)карбонил)амино]бензойной кислоты;

- 2-(1-этил-1Н-пиразол-4-ил)-3-фтор-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]циклопропил)карбонил]амино]бензойной кислоты;
- 2-(1-этил-1Н-пиразол-4-ил)-3-фтор-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметокси)фенил]циклопропил)карбонил]амино]бензойной кислоты;
- 5 5-[(1-(4-хлор-2-фторфенил)циклопропил)карбонил]амино)-3-фтор-2-[1-(пропан-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил]бензойной кислоты;
- 5-[(1-(4-хлор-2-фторфенил)циклопропил)карбонил]амино)-2-(2-циклобутил-1,3-тиазол-5-ил)бензойной кислоты;
- 10 2-(2-циклобутил-1,3-тиазол-5-ил)-5-[(1-[2-фтор-4-метилфенил]циклопропил)карбонил]амино]бензойной кислоты;
- 2-(2-циклобутил-1,3-тиазол-5-ил)-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]циклопропил)карбонил]амино]бензойной кислоты;
- 2-(2-циклобутил-1,3-тиазол-5-ил)-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметокси)фенил]циклопропил)карбонил]амино]бензойной кислоты;
- 15 5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]циклопропил)карбонил]амино)-2-{1-[(1-метилциклопропил)метил]-1Н-пиразол-4-ил}бензойной кислоты;
- 5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметокси)фенил]циклопропил)карбонил]амино)-2-{1-[(1-метилциклопропил)метил]-1Н-пиразол-4-ил}бензойной кислоты;
- 2-{1-[(1S)-1-циклопропилэтил]-1Н-пиразол-4-ил}-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]циклопропил)карбонил]амино]бензойной кислоты;
- 20 2-(6-этилпиридин-3-ил)-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]циклопропил)карбонил]амино]бензойной кислоты;
- 2-(6-этилпиридин-3-ил)-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметокси)фенил]циклопропил)карбонил]амино]бензойной кислоты;
- 25 2-(6-этилпиридин-3-ил)-3-фтор-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]циклопропил)карбонил]амино]бензойной кислоты;
- 3-фтор-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметокси)фенил]циклопропил)карбонил]амино]-2-(1-метил-1Н-индазол-6-ил)бензойной кислоты;
- 30 2-(2-циклопентил-1,3-тиазол-5-ил)-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]циклопропил)карбонил]амино]бензойной кислоты;
- 2-(2-циклобутил-1,3-тиазол-5-ил)-3-фтор-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]циклопропил)карбонил]амино]бензойной кислоты; и

3-фтор-5-[(1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]циклопропил)карбонил)амино]-2-[1-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-пиразол-4-ил]бензойной кислоты.

5 15. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пунктов 1 - 14 и фармацевтически приемлемый разбавитель или носитель.

10 16. Применение соединения по любому из пунктов 1 - 14 или фармацевтической композиции по пункту 15 для приготовления лекарственного средства.

15 17. Соединение по любому из пунктов 1 - 14 или фармацевтическая композиция по пункту 15 для применения для лечения или профилактики заболевания или синдромов, состояний или симптомов заболевания.

18. Соединение для применения по пункту 17, где указанное заболевание или указанные синдромы, состояния или симптомы заболевания ассоциированы с болью и/или воспалением.

20 19. Соединение для применения по пункту 17 или 18, где указанное заболевание или указанные синдромы, состояния или симптомы заболевания, ассоциированное(-ые) с болью, выбирают из группы, состоящей из

25 • висцеральной боли, например, связанной с панкреатитом, интерстициальным циститом, синдромом болезненного мочевого пузыря, почечной коликой или простатитом, хронической тазовой боли или боли, связанной с инфильтрирующим эндометриозом;

30 • невропатической боли, такой как постгерпетическая невралгия, острая опоясывающая боль, боль, связанная с повреждением нерва, "-динии", включая вульводинию, фантомные боли в ампутированных конечностях, боль, связанная с авульсией корешков, боль, связанная с радикулопатией, болезненная травматическая мононевропатия, болезненная компрессионная невропатия, боль, связанная с туннельным синдром запястья, локтевая невропатия, боль, связанная с синдромом предплюсневой канала, болезненная диабетическая нейропатия,

болезненная полиневропатия, невралгия тройничного нерва или боль, связанная с семейной амилоидной полиневропатией;

• центральных болевых синдромов, потенциально вызванных практически любым повреждением на любом уровне нервной системы, включая, но не ограничиваясь ими, боль, связанную с ударом, рассеянным склерозом и повреждением спинного мозга;

• послеоперационных болевых синдромов (включая постмастэктомический болевой синдром, постторакалотомический болевой синдром, боль культи), боли в костях и суставах (остеоартрит), боли в позвоночнике (включая острую и хроническую боль в нижней части спины, боль в шее, боль, связанную со спинальным стенозом), боли в плече, боли от повторяющихся движений, зубной боли, боли, связанной с воспалением горла, боли, связанной с онкологическим заболеванием, боли при ожогах, включая боль при солнечных ожогах, миофасциальной боли (боль, связанная с повреждением мышц, фибромиалгией), послеоперационной и периоперационной боли (включая, но не ограничиваясь ими, общую хирургию, ортопедическую и гинекологическую хирургию); и

• острой и хронической боли, хронической тазовой боли, боли, ассоциированной с эндометриозом, боли, ассоциированной с дисменореей (первичной и вторичной), боли, ассоциированной с маточными фиброидами, боли, ассоциированной с вульвдинией, а также боли, ассоциированной со стенокардией, или воспалительной боли различного происхождения (включая, но не ограничиваясь ими, боль, ассоциированную с остеоартритом, ревматоидным артритом, ревматическими заболеваниями, тендосиновитом, подагрой, анкилозирующим спондилитом и бурситом).

20. Соединение для применения по любому из пунктов 17 - 19, где указанное заболевание или указанные синдромы, состояния или симптомы заболевания выбраны из или связаны с любым из группы, состоящей из

• гинекологических нарушений и/или заболеваний или проявлений и/или симптомов, которые негативно влияют на здоровье женщин, включая эндометриоз, маточные фиброиды, преэклампсию, гормональную недостаточность, спазмы матки или тяжелое менструальное кровотечение;

• проблем системы дыхания или экскреции, включая любые случаи воспалительной гиперреактивности дыхательных путей, воспалительные события, ассоциированные с заболеванием дыхательных путей, такие как хроническое обструктивное заболевание легких, астму, включая аллергическую астму (атопическую или неатопическую), а также бронхоспазм, индуцированный физической нагрузкой, профессиональную бронхиальную астму, обострение астмы вирусной или бактериальной этиологии, другие неаллергические типы астмы и синдром астматического бронхита новорожденных, хроническое обструктивное заболевание легких, включая эмфизему, респираторный дистресс-синдром взрослых, бронхит, пневмонию, кашель, повреждение легких, фиброз легких, аллергический ринит (сезонный и круглогодичный), вазомоторный ринит, ангионевротический отек (включая наследственный ангионевротический отек и лекарственный ангионевротический отек, включая в том числе вызванный ангиотензин-конвертирующим ферментом (АСЕ) или АСЕ/ингибиторами нейтральной эндопептидазы, такими как оцепатрилат), пневмокониоз, включая алюминоз, антракоз, асбестоз, халикоз, птилоз, сидероз, силикоз, табакоз и биссиноз, заболевание кишечника, включая болезнь Крона и язвенный колит, синдром раздраженного кишечника, панкреатит, нефрит, цистит (интерстициальный цистит), синдром болезненного мочевого пузыря, фиброз почек, почечную недостаточность, гиперактивный мочевой пузырь и сверхактивный мочевой пузырь;

• дерматологических проблем, включая прурит, зуд, воспалительные расстройства кожи, включая псориаз, экзему и атопический дерматит;

• поражения суставов или костей, включая ревматоидный артрит, подагру, остеопороз, остеоартрит и анкилозирующий спондилит;

• поражения центральной и периферической нервной системы, включая нейродегенеративные заболевания, включая болезнь Паркинсона и Альцгеймера, боковой амиотрофический склероз (ALS), эпилепсию, деменцию, головную боль, включая кластерную головную боль, мигрень, включая профилактическое применение и применение в остром периоде, удар, закрытую травму головы и рассеянный склероз;

• инфицирования, включая ВИЧ-инфицирование и туберкулез;

- травмы, ассоциированной с отеком, включая отек головного мозга, ожоги, солнечные ожоги и растяжения или переломы;

- отравления, включая алюминоз, антракоз, асбестоз, халикоз, птилоз, сидероз, силикоз, табакоз и биссиноз с увеитом;

5 • группы диабета или проблем с метаболизмом, как, например, диабет типа 1, диабет типа 2, диабетическая васкулопатия, диабетическая невропатия, диабетическая ретинопатия, посткапиллярная резистентность или симптомы диабета, ассоциированные с инсультом (например, гипергликемия, диурез, протеинурия и повышенная экскреция нитритов и калликреина с мочой),

10 диабетический макулярный отек, метаболический синдром, резистентность к инсулину, ожирение или метаболизм жиров, или мышечный метаболизм;

15 • кахексии, ассоциированной с или индуцированной любым из следующих заболеваний: злокачественное новообразование, СПИД, глютенная болезнь, хроническое обструктивное заболевание легких, рассеянный склероз, ревматоидный артрит, застойная сердечная недостаточность, туберкулез, семейная амилоидная полиневропатия, отравление ртутью (акродиния) и гормональная недостаточность;

20 • проблем сердечно-сосудистой системы, включая застойную сердечную недостаточность, атеросклероз, застойную сердечную недостаточность, инфаркт миокарда и фиброз сердца; и

25 • других состояний, включая первичный перитонит, вторичный перитонит, септический шок, сепсис, атрофию мышц, спазмы желудочно-кишечного тракта, доброкачественную гиперплазию предстательной железы и заболевания печени, такие как неалкогольная и алкогольная жировая дистрофия печени, неалкогольный и алкогольный стеатогепатит, фиброз печени или цирроз печени.

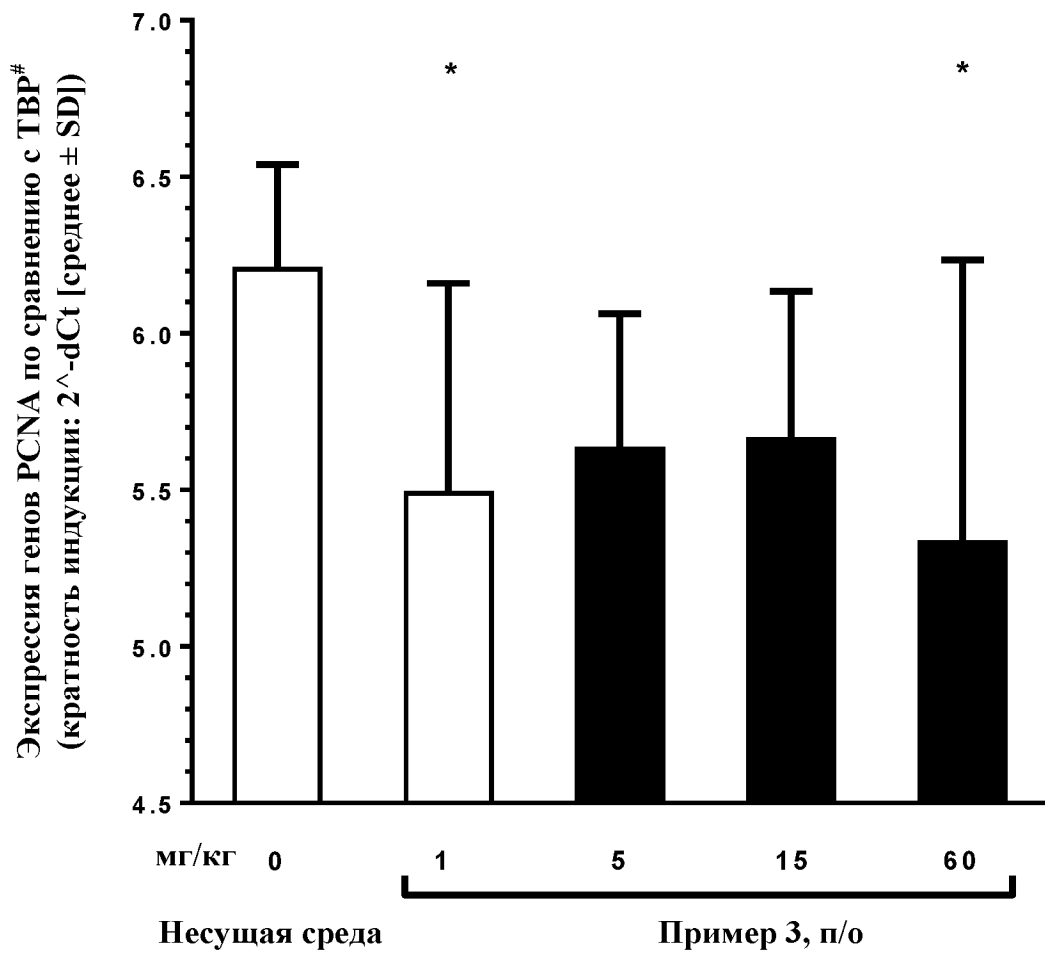
21. Соединение для применения по пункту 20, где указанное заболевание или указанные синдромы, состояния или симптомы заболевания связаны с эндометриозом или ассоциированной с эндометриозом болью, в

30 частности, с дисменореей, диспареунией, дизурией или дисхезией.

22. Соединение для применения по пункту 20, где указанное заболевание или указанные синдромы, состояния или симптомы заболевания

выбраны из или связаны со сверхактивным мочевым пузырем, фиброзом легких, почек, сердца и/или печени, диабетом типа 1 и/или типа 2, метаболическим синдромом, подагрой, ревматоидным артритом и остеоартритом, включая родственные симптомы.

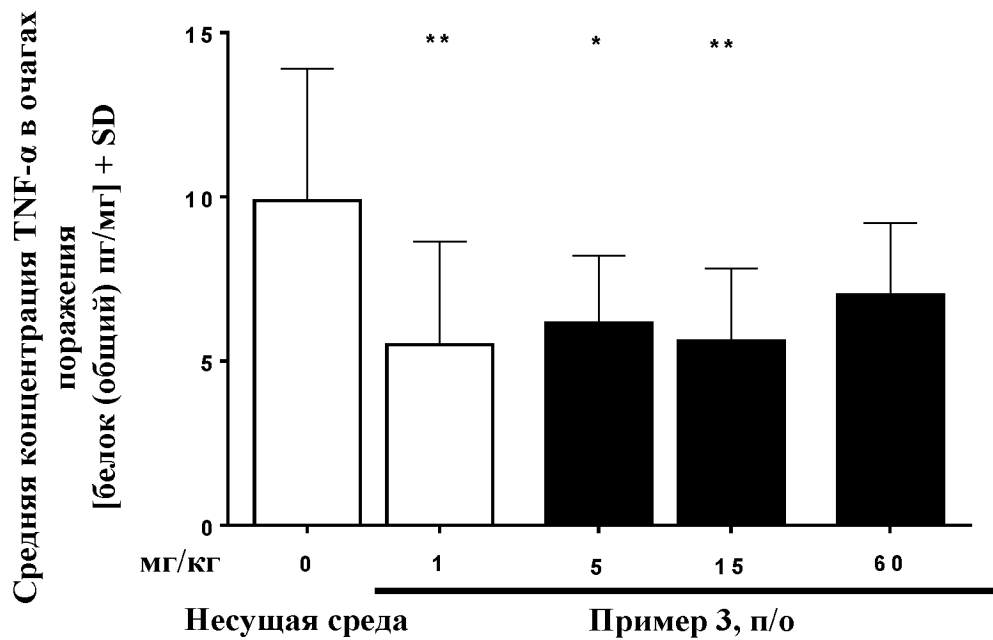
Фигура 1



* $p < 0.05$, дисперсионный анализ для Примера 3 с последующим тестом Даннетта по сравнению с несущей средой, 1 выпадающее значение исключено (тест Граббса)

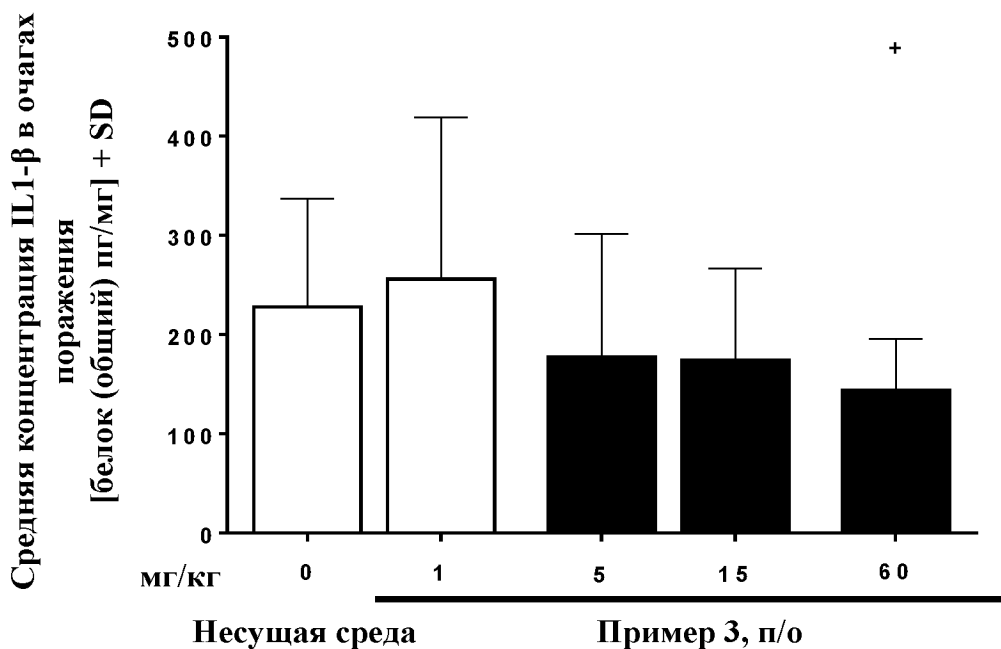
[#] TBP: ТАТА-связывающий белок (эталонный сигнал)

Фигура 2



* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, дисперсионный анализ для Примера 3 & несущей среды с последующим тестом Даннетта по сравнению с несущей средой, 1 выпадающее значение исключено (тест Граббса)

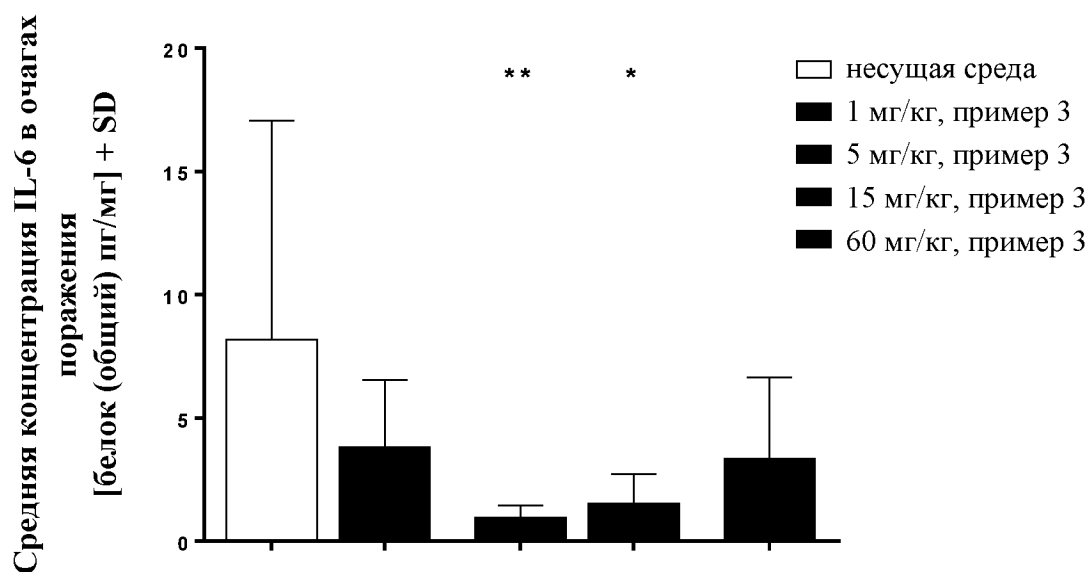
Фигура 3



+ $p < 0.05$, t-тест для 60 мг/кг примера 3 & несущей среды

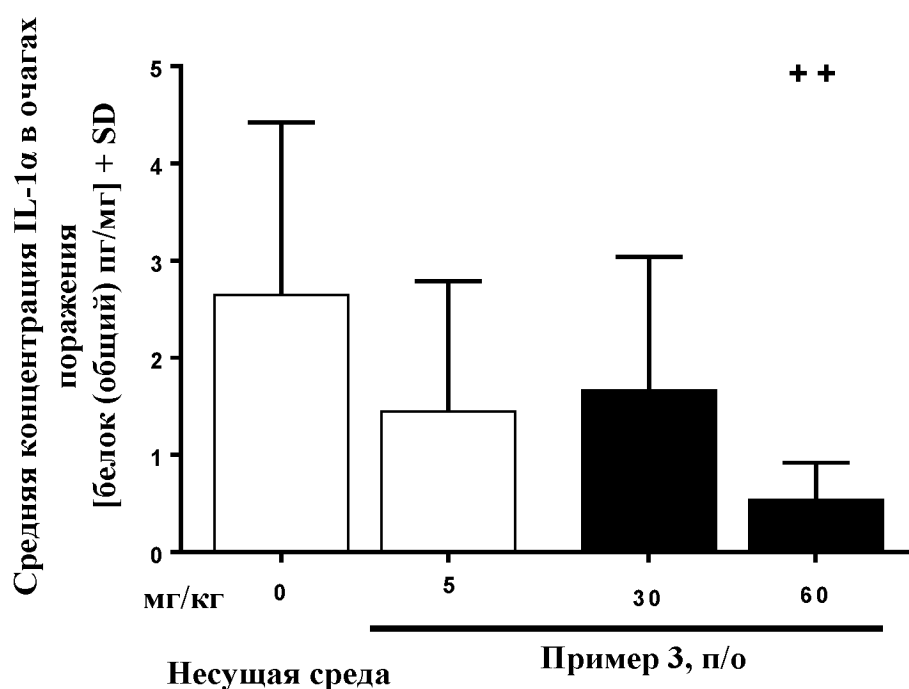
4 выпадающих значения исключены (тест Граббса) --> группы 0/1/5/60 мг/кг

Фигура 4



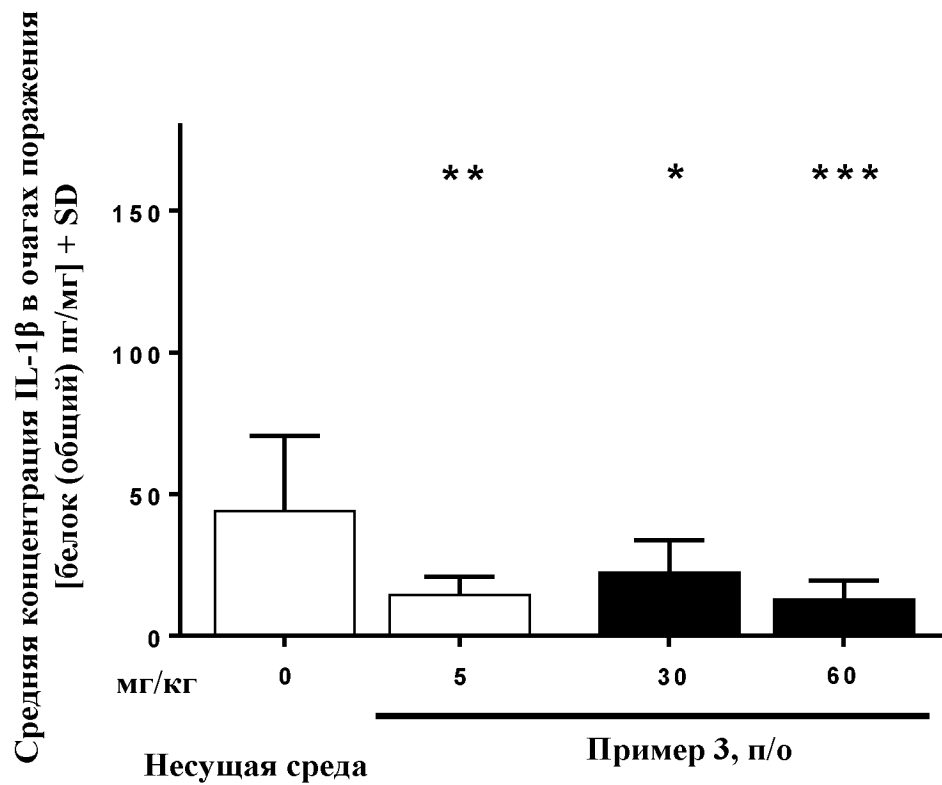
* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, дисперсионный анализ с последующим апостериорным тестом Даннетта, 5 выпадающих значений исключены в соответствии с тестом Граббса

Фигура 5



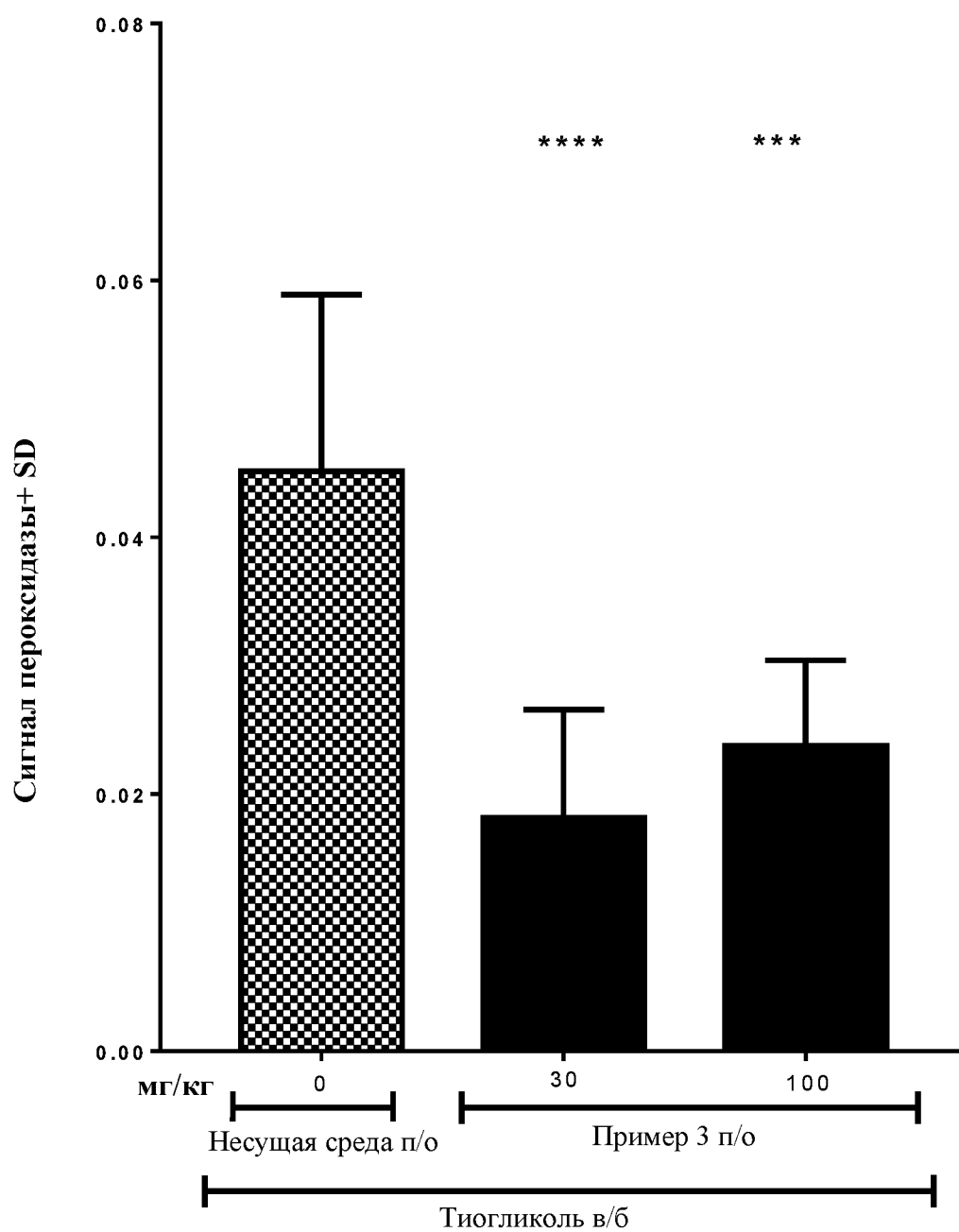
++ $p < 0.01$, дисперсионный анализ для 60 мг/кг примера 3 по сравнению с несущей средой в t-тесте, 3 выпадающих значения исключены (тест Граббса), дисперсионный анализ: н.р.

Фигура 6



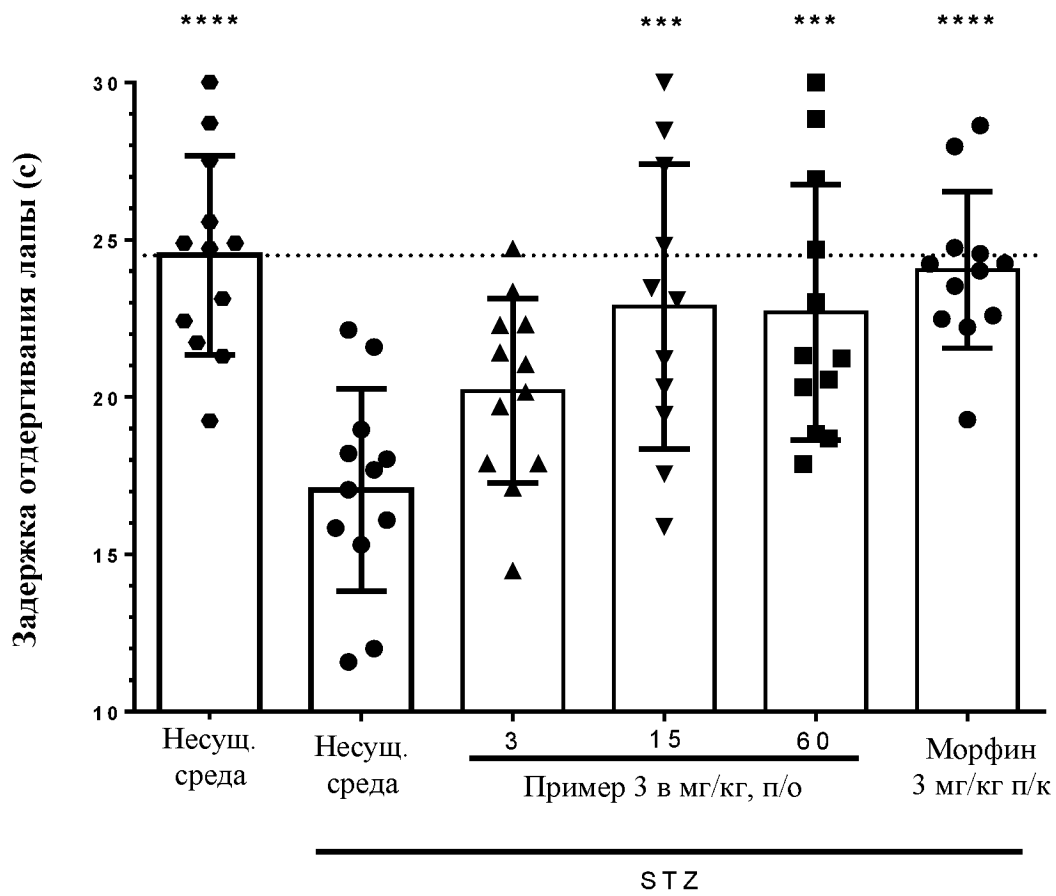
* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.005$, дисперсионный анализ для примера 3 по сравнению с несущей средой с последующим тестом Даннетта по сравнению с несущей средой, 3 выпадающих значения исключены (тест Граббса)

Фигура 7



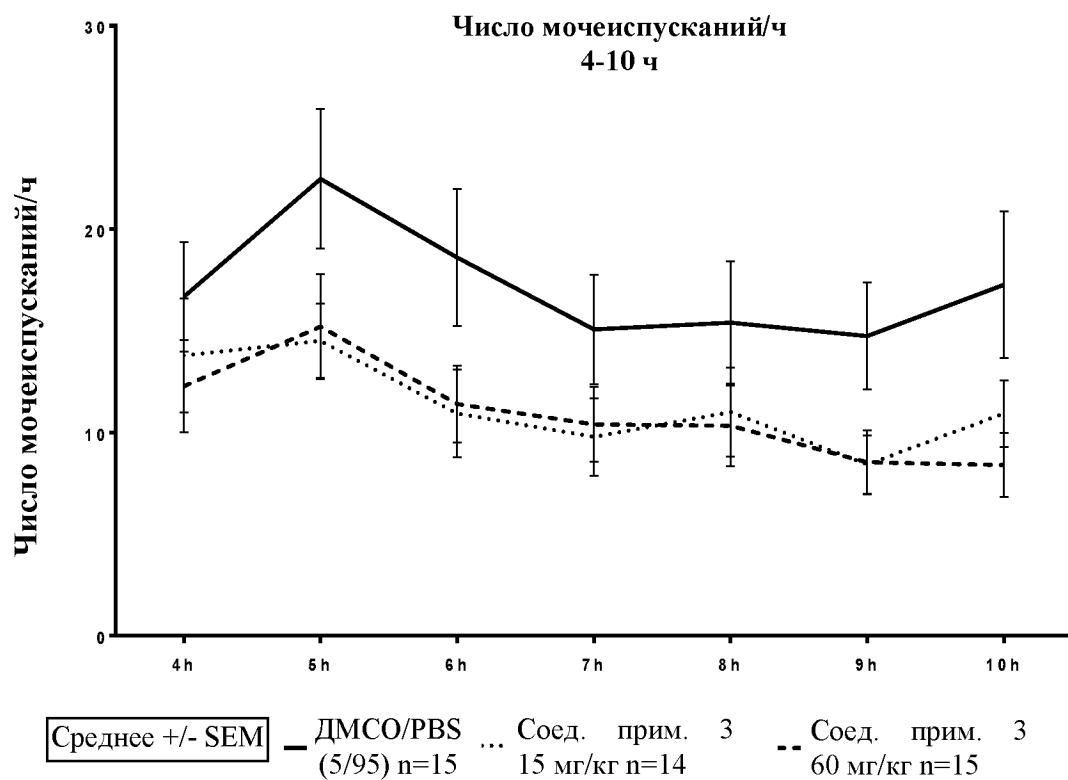
**** $p < 0.001$, *** $p < 0.005$, дисперсионный анализ с последующим тестом Даннетта по сравнению с тиогл.+несущ. средой, 3 выпадающих значения исключены (тест Граббса)

Фигура 8

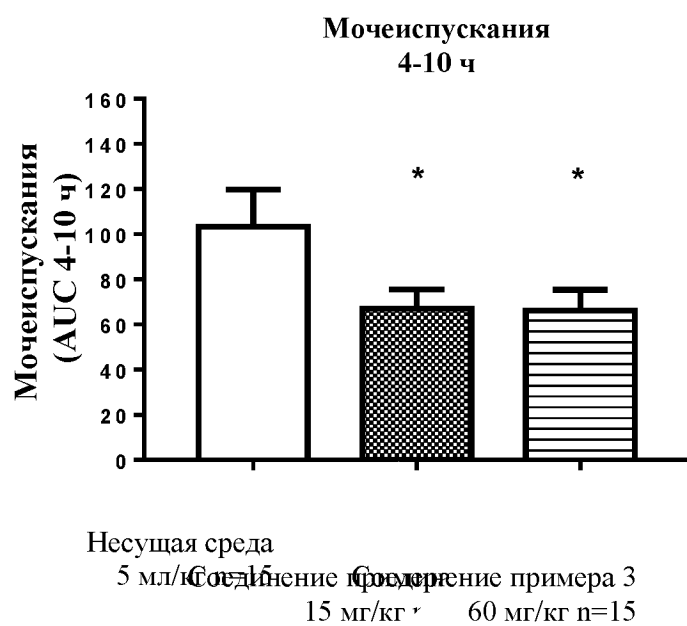


*** $p < 0.005$, **** $p < 0.001$, дисперсионный анализ с последующим тестом Даннетта по сравнению с STZ+несущей средой

Фигура 9



Фигура 10

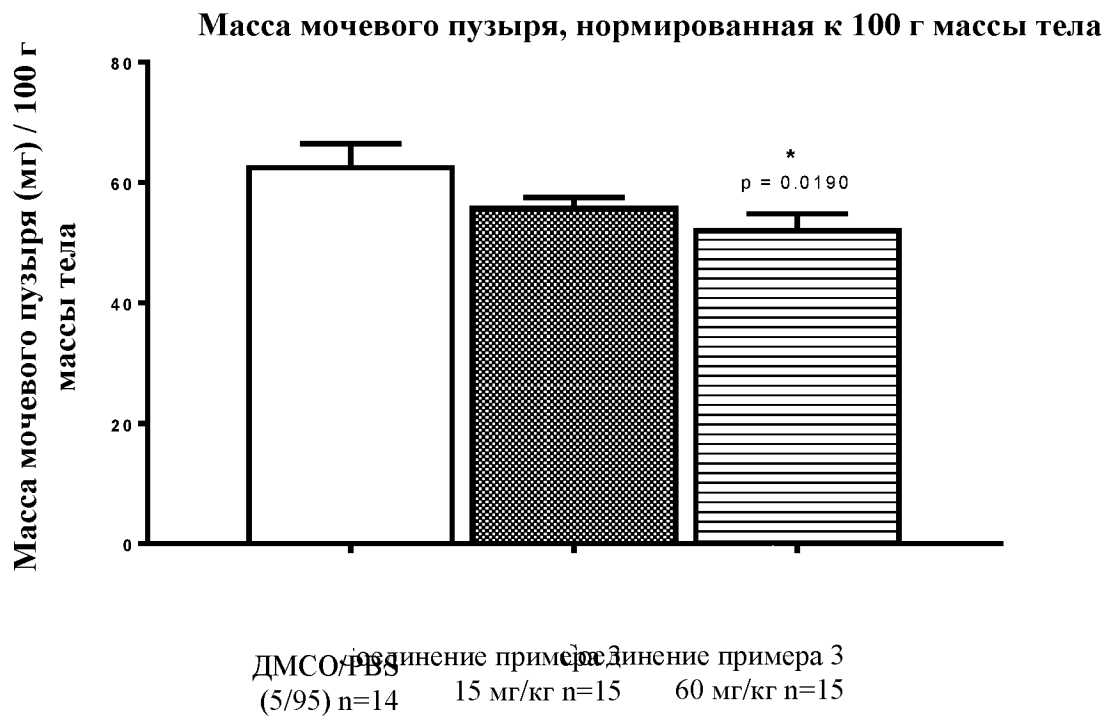


T-тест, 1-сторонний, среднее +/- SEM

$p = 0.0335$: несущ. среда по сравнению с Соединением примера 3, 15 мг/кг

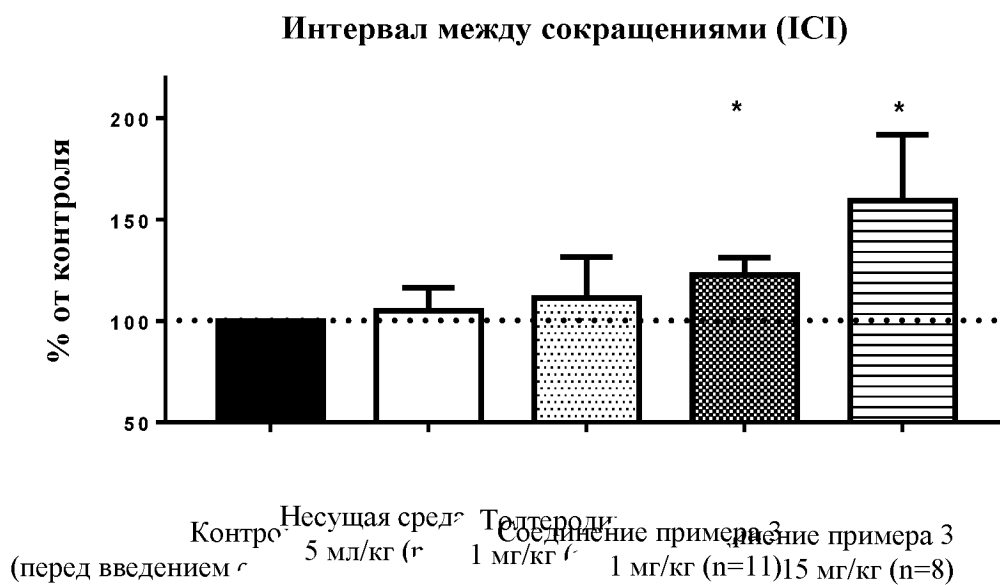
$p = 0.0302$: несущ. среда по сравнению с Соединением примера 3, 60 мг/кг

Фигура 11



Т-тест, 1-сторонний, среднее +/- SEM

Фигура 12

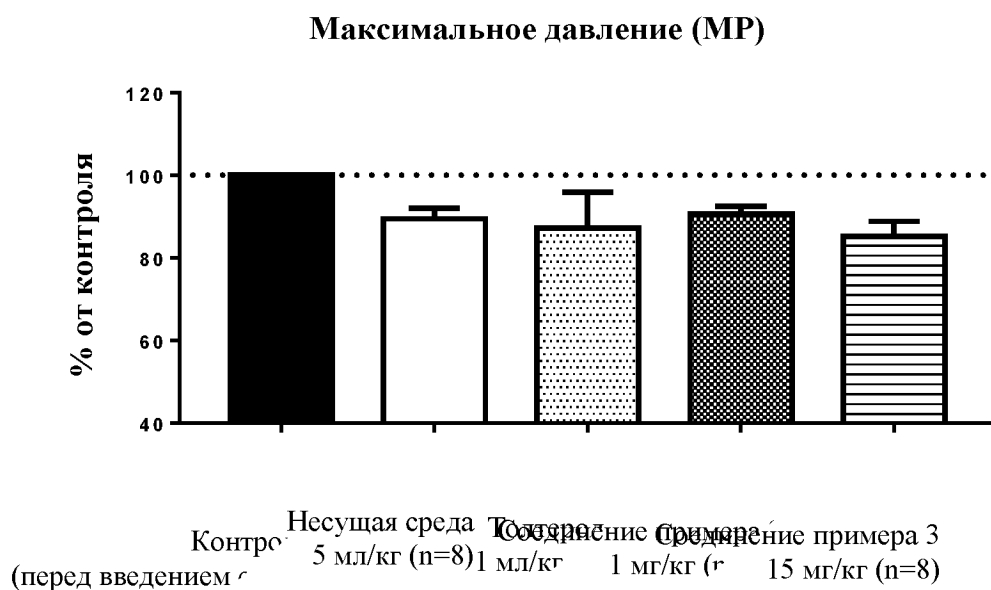


U-тест Манна-Уитни, 1-сторонний, среднее +/- SEM

$p = 0.0377$: несущ. среда по сравнению с Соединением примера 3, 1 мг/кг

$p = 0.0415$: несущ. среда по сравнению с Соединением примера 3, 15 мг/кг

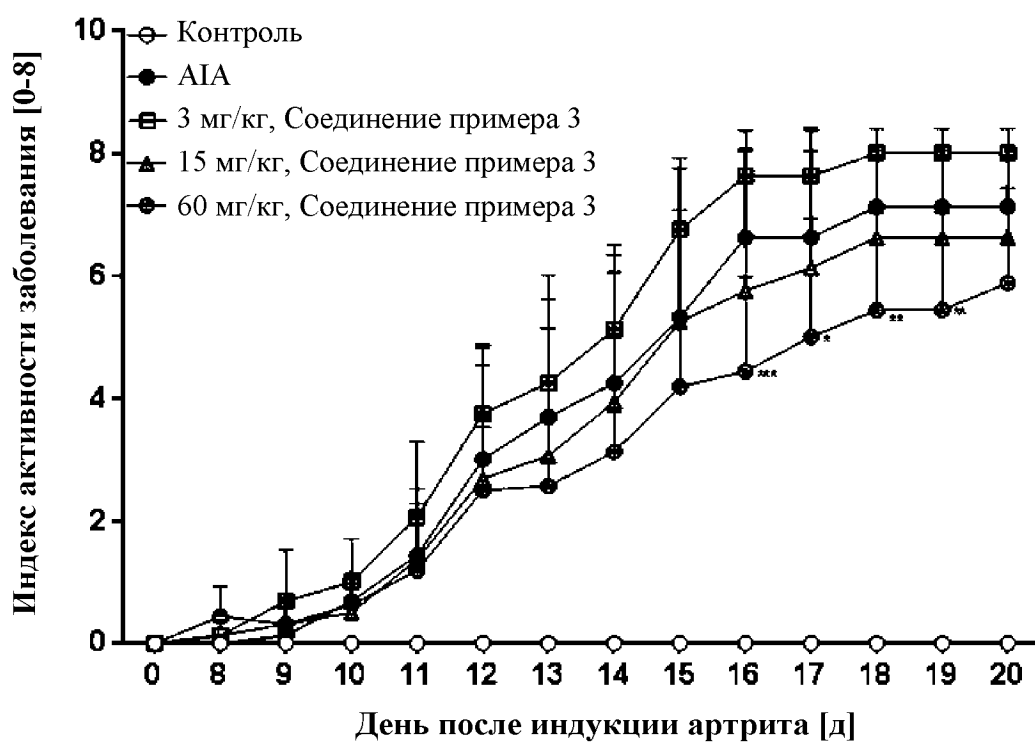
Фигура 13



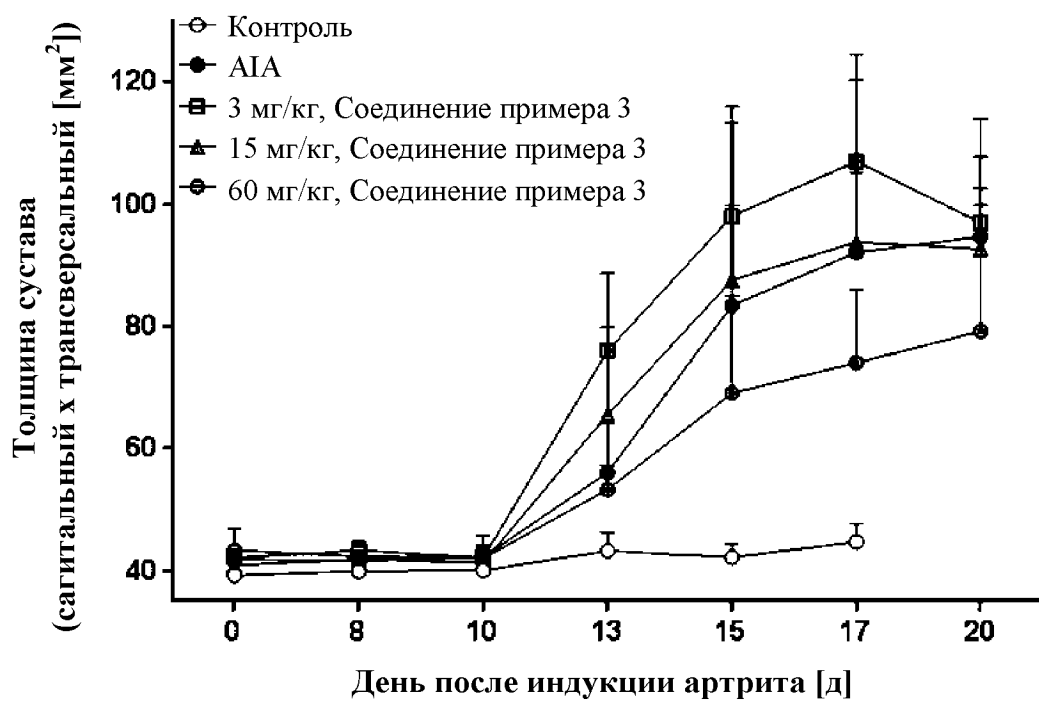
U-тест Манна-Уитни, 1-сторонний, среднее +/- SEM

Фигура 14

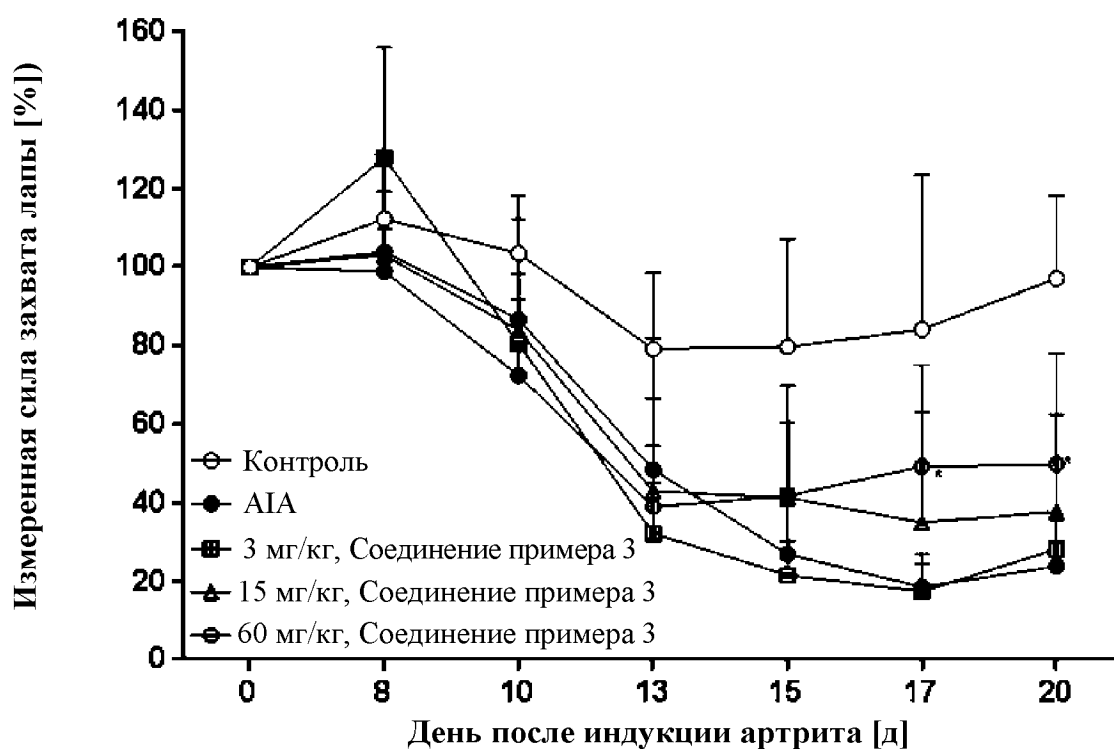
А



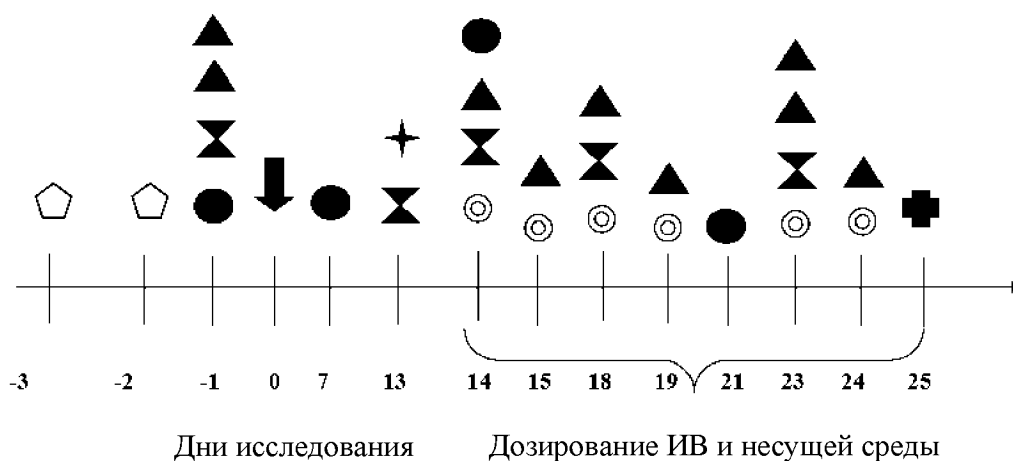
В



Фигура 15



Фигура 16



◻	Адаптация к прибору фон Фрея	●	Масса тела
✕	Ответная реакция в тесте фон Фрея	✦	Включение и выбор группы
▲	Измерения холодовой аллодинии	⊙	Дозирование морфина
▲	Измерения в тесте Харгрейвса	⊕	Завершение тестирования (обескровливание и сбор органов)
↓	CCI операция		