

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **036478**(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2020.11.16

(21) Номер заявки
201892191

(22) Дата подачи заявки
2017.04.28

(51) Int. Cl. **C07D 401/04** (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61P 33/14 (2006.01)

(54) СОЕДИНЕНИЯ ГЕТЕРОАРИЛ-1,2,4-ТРИАЗОЛА И ГЕТЕРОАРИЛТЕТРАЗОЛА И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ ДЛЯ КОНТРОЛЯ НАД ЭКТОПАРАЗИТАМИ

(31) **62/332,004**

(32) **2016.05.05**

(33) **US**

(43) **2019.04.30**

(86) **PCT/US2017/030082**

(87) **WO 2017/192385 2017.11.09**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ЭЛАНКО ТИРГЕЗУНДХАЙТ АГ (CH)

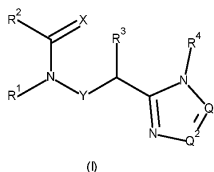
(72) Изобретатель:
Тосатти Паоло, Ваш Жан-Ив (US)

(74) Представитель:
**Угрюмов В.М., Лыу Т.Н., Гизатуллина
Е.М., Глухарёва А.О., Строкова О.В.,
Христофоров А.А., Гизатуллин Ш.Ф.,
Костюшенкова М.Ю., Осипенко
Н.В., Лебедев В.В., Парамонова К.В.,
Николаева О.А. (RU)**

(56) **WO-A1-2012080376**

KÜÇÜKGÜZEL S. GÜNİZ ET AL.:
"Recent advances bioactive 1,2,4-triazole-3-
thiones", EUROPEAN JOURNAL OF MEDICINAL
CHEMISTRY, vol. 97, 2014, pages 830-870,
XP029171119, ISSN: 0223-5234, DOI: 10.1016/
J.EJMECH.2014.11.033, abstract; compound 85

(57) В изобретении предлагаются соединения формулы



где X, Q¹, Q², Y, R¹, R², R³ и R⁴ принимают значения, как указано в описании изобретения. Изобретение также предусматривает композицию для контроля над эктопаразитами, содержащую указанное соединение или его соль, а также его применение и способ контроля над эктопаразитами на теле нуждающегося в этом животного, предусматривающий его использование.

B1**036478****036478****B1**

В еще одном предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения R^4 представляет собой 2-пиридин или 2-пиримидин, необязательно замещенный C_1 - C_3 -алкокси, более предпочтительно R^4 представляет собой 2-пиримидин.

В еще одном предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения R^1 представляет собой циклопропил- CH_2 -, н-пропил, $CH\equiv C-CH_2$ -, $CF_3CH_2CH_2$ -, FCH_2CH_2 -, $FCH_2CH_2CH_2$ -, 2,2-дифтор-циклопропил- CH_2 -, 2,2-дихлорциклопропил- CH_2 -, H, CH_3 , $(CH_3)_3SiCH_2$ -, CH_3CH_2 -или $CNCH_2$ -, более предпочтительно R^1 представляет собой циклопропил- CH_2 -, $CH\equiv C-CH_2$ -, H или CH_3 .

В еще одном предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения R^2 представляет собой 3,5-бис-(трифторметил)фенил, 3,5-дихлорфенил, 3-трифторметоксифенил, 3-хлор-5-трифторметилфенил, 3-цианофенил, 3-хлор-5-трифторметоксифенил или 5-трифторметилпиридин-3-ил, 3-бром-5-трифторметилфенил, 3-циано-5-трифторметилфенил или 2,6-бис-(трифторметил)пиридин-4-ил, более предпочтительно R^2 представляет собой 3,5-бис-(трифторметил)фенил.

В еще одном предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения соединение представляет собой N-(циклопропилметил)-N-[(1S)-1-(2-пиримидин-2-ил-1,2,4-триазол-3-ил)этил]-3,5-бис-(трифторметил)бензамид, N-проп-2-инил-N-[(1S)-1-(2-пиримидин-2-ил-1,2,4-триазол-3-ил)этил]-3,5-бис-(трифторметил)бензамид или N-метил-N-[(1S)-1-(2-пиримидин-2-ил-1,2,4-триазол-3-ил)этил]-3,5-бис-(трифторметил)бензамид.

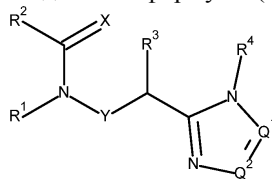
Настоящее изобретение также относится к композиции для контроля над эктопаразитами, содержащей соединение или его соль, как описано выше, и по меньшей мере один приемлемый носитель.

Кроме того, настоящее изобретение относится к применению соединения или его соли, описанным выше, для контроля над эктопаразитами на теле животного, а также к способу контроля над эктопаразитами на теле нуждающегося в этом животного, включающий введение эффективного количества указанного соединения.

Подробное описание изобретения

В данном изобретении предложены новые соединения гетероарил-1,2,4-триазола и гетероарилтетразола, которые полезны для контроля над вредителями, особенно для контроля над эктопаразитами на теле животных.

В данном изобретении предложено соединение формулы (I)



(I)

где X представляет собой O или S;

Q^1 и Q^2 независимо представляют собой CR^5 или N при условии, если по меньшей мере один из Q^1 и Q^2 представляет собой N;

Y представляет собой прямую связь или CH_2 ;

R^1 представляет собой H; C_1 - C_6 -алкил, необязательно замещенный одним заместителем, выбранным из CN, $CONH_2$, COOH, NO_2 и $-Si(CH_3)_3$; C_1 - C_6 -галогеналкила; C_2 - C_6 -алкенила; C_2 - C_6 -галогеналкенила; C_2 - C_6 -алкинила; C_2 - C_6 -галогеналкинила; C_3 - C_4 -циклоалкил- C_1 - C_2 -алкила, где C_3 - C_4 -циклоалкил необязательно замещен 1 или 2 атомами галогена; оксетан-3-ил- CH_2 -, или бензил, необязательно замещенный галогеном или C_1 - C_3 -галогеналкилом;

R^2 представляет собой фенил, пиридин, пиримидин, пиазин или пиридазин, где фенил, пиридин, пиримидин, пиазин или пиридазин необязательно замещен одним-тремя заместителями при условии, что заместитель (заместители) не находится на атоме углерода, расположенном рядом с углеродом, связанным с —C(=O)— группой, каждая из которых независимо выбрана из C_1 - C_3 -алкила, C_1 - C_3 -галогеналкила, C_1 - C_3 -тиогалогеналкила, C_1 - C_3 -алкокси, C_1 - C_3 -галогеналкокси, галогена, NO_2 , SF_5 , CN, $CONH_2$, COOH и $C(S)NH_2$;

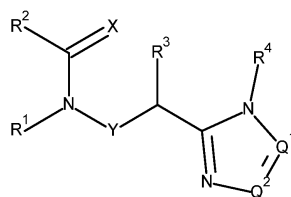
R^3 представляет собой C_1 - C_3 -алкил или C_1 - C_3 -галогеналкил;

R^4 представляет собой пиридин, пиримидин, пиазин или пиридазин, где пиридин, пиримидин, пиазин или пиридазин необязательно замещен одним заместителем, выбранным из C_1 - C_3 -алкила, C_1 - C_3 -галогеналкила, C_1 - C_3 -алкокси, C_3 - C_4 -циклоалкила, галогена или гидрокси;

R^5 представляет собой H, C_1 - C_3 -алкил, C_1 - C_3 -галогеналкил, C_3 - C_4 -циклоалкил, C_1 - C_3 -алкокси, C_1 - C_3 -алкоксиC(O)- или $(C_1$ - C_3 -алкокси) $_2$ CH-;

или его соль.

В альтернативном варианте осуществления в данном изобретении предлагаются соединения формулы (I)



(I)

где X представляет собой O или S;

Q¹ и Q² независимо представляют собой CR⁵ или N при условии, если по меньшей мере один из Q¹ и Q² представляет собой N;

Y представляет собой прямую связь или CH₂;

R¹ представляет собой H; C₁-C₆-алкил, необязательно замещенный одним заместителем, выбранным из CN, CONH₂, COOH и NO₂; C₁-C₆-галогеналкила; C₂-C₆-алкенила; C₂-C₆-галогеналкенила; C₂-C₆-алкинила; C₂-C₆-галогеналкинила; C₃-C₄-циклоалкил-C₁-C₂-алкила, где C₃-C₄-циклоалкил необязательно замещен 1 или 2 атомами галогена; оксетан-3-ил-CH₂-; или бензил, необязательно замещенный галогеном или C₁-C₃-галогеналкилом;

R² представляет собой фенил, пиридин, пиримидин, пиазин или пиридазин, где фенил, пиридин, пиримидин, пиазин или пиридазин необязательно замещен одним-тремя заместителями при условии, что заместитель (заместители) не находится на углероде, расположенном рядом с углеродом, связанным с —C(=O)— группой, каждая из которых независимо выбрана из C₁-C₃-алкила, C₁-C₃-галогеналкила, C₁-C₃-тиогалогеналкила, C₁-C₃-алкокси, C₁-C₃-галогеналкокси, галогена, NO₂, SF₅, CN, CONH₂ и COOH;

R³ представляет собой C₁-C₃-алкил или C₁-C₃-галогеналкил;

R⁴ представляет собой пиридин, пиримидин, пиазин или пиридазин, где пиридин, пиримидин, пиазин или пиридазин необязательно замещен одним заместителем, выбранным из C₁-C₃-алкила, C₁-C₃-галогеналкила, C₁-C₃-алкокси, C₃-C₄-циклоалкил, галогена или гидроксид;

R⁵ представляет собой H, C₁-C₃-алкил, C₁-C₃-галогеналкил, C₃-C₄-циклоалкил или C₁-C₃-алкокси; или их соли.

В данном изобретении также предлагается композиция, содержащая соединение по данному изобретению или его соль, и по меньшей мере один приемлемый носитель.

В данном изобретении предлагается соединение по данному изобретению или его соль для применения в терапии. В данном изобретении предлагается соединение по данному изобретению или его соль для использования при контроле над паразитами у животного или на теле животного. Кроме того, в данном изобретении предлагается соединение по данному изобретению или его соль для использования при контроле над эктопаразитами на теле животного. В данном изобретении дополнительно предлагается соединение по данному изобретению или его соль для использования в профилактике и/или лечении заболеваний, передаваемых эктопаразитами.

В данном изобретении предлагается применение соединения по данному изобретению или его соли, для изготовления лекарственного средства для контроля над паразитами в или на теле животного. Кроме того, в данном изобретении предлагается применение соединения по данному изобретению или его соль для изготовления лекарственного средства для контроля над эктопаразитами на теле животного. Кроме того, в данном изобретении предлагается применение соединения по данному изобретению или его соли для изготовления лекарственного средства для профилактики и/или лечения заболеваний, передаваемых эктопаразитами.

В данном изобретении предлагается применение соединения по данному изобретению или его соли для контроля над паразитами у животного или на теле животного. Кроме того, в данном изобретении предлагается применение соединения по данному изобретению или его соли для контроля над эктопаразитами на теле животного.

В данном изобретении предлагается способ контроля над паразитами у животного или на теле животного, нуждающегося в этом, включающий введение эффективного количества соединения по данному изобретению или его соли. Кроме того, в данном изобретении предлагается способ контроля над эктопаразитами на теле животного, нуждающегося в этом, включающий введение эффективного количества соединения по изобретению или его соли. Кроме того, в данном изобретении предлагается способ профилактики и/или лечения заболеваний, передаваемых эктопаразитами, включающий введение эффективного количества соединения по данному изобретению или его соли животному, нуждающегося в этом.

В данном изобретении дополнительно предлагается способ контроля над вредителями, включающий приведение в контакт вредителей или окружающей их среды с эффективным количеством соединения по данному изобретению или его соли.

Термин "C₁-C₆-алкил", в контексте данного документа, относится к линейной или разветвленной,

одновалентной насыщенной алифатической цепи, содержащей от одного до шести атомов углерода, например метил, этил, пропил, изопропил, бутил, трет-бутил и тому подобное.

Аналогично, термин " C_1 - C_3 -алкил" включает метил, этил, изопропил и тому подобное.

Термин " C_1 - C_6 -галогеналкил", в контексте данного документа, относится к C_1 - C_6 -алкильной части, замещенной одним или более атомами галогена, которые могут быть одинаковыми или различными. Примеры включают трифторметил, 2-фторэтил, 3-фторпропил, 3,3,3-трифторпропил, 4-хлорбутил и тому подобное.

Аналогично, термин " C_1 - C_3 -галогеналкил" включает трифторметил, 2-фторэтил, 3-фторпропил, 3,3,3-трифторпропил и тому подобное.

Термин " C_1 - C_3 -тиогалогеналкил", в контексте данного документа, относится к C_1 - C_3 -галогеналкильной части, связанной через атом серы.

Термин " C_3 - C_4 -циклоалкил", в контексте данного документа, относится к циклопропилу или циклобутилу.

Термин " C_3 - C_4 -циклоалкил- C_1 - C_2 -алкил", в контексте данного документа, относится к C_3 - C_4 -циклоалкилу, связанному через C_1 - C_2 -алкильную цепь.

Термин " C_2 - C_6 -алкенил", в контексте данного документа, относится к неразветвленной или разветвленной алкенильной цепи, имеющей от двух до шести атомов углерода и одной двойной связи, например этенил, проп-1-енил, но-2-енил и тому подобное.

Термин " C_2 - C_6 -галогеналкенил", в контексте данного документа, относится к C_2 - C_6 -алкенильному фрагменту, замещенному одним или более атомами галогена, которые могут быть одинаковыми или различными.

Термин " C_2 - C_6 -алкинил", в контексте данного документа, относится к неразветвленной или разветвленной алкинильной цепи, имеющей от двух до шести атомов углерода и одной тройной связи, например этинил, проп-2-инил, но-3-инил и тому подобное.

Термин " C_2 - C_6 -галогеналкинил", в контексте данного документа, относится к C_2 - C_6 -алкинильному фрагменту, замещенному одним или более атомами галогена, которые могут быть одинаковыми или различными.

Термин "галоген", в контексте данного документа, относится к атому хлора, брома, йода или фтора.

Термин " C_1 - C_3 -алкокси", в контексте данного документа, относится к неразветвленной или разветвленной алкильной цепи, содержащей от 1 до 3 атомов углерода, присоединенных к атому кислорода, например этокси, пропокси, трет-бутокси и тому подобное.

Термин " C_1 - C_3 -галогеналкокси", в контексте данного документа, относится к C_1 - C_3 -алкоксигруппе, замещенной одним или более атомами галогена, которые могут быть одинаковыми или разными. Примеры включают трифторметокси, 2-фторэтокси, 3-фторпропокси, 3,3,3-трифторпропокси, 4-хлорбутокси и тому подобное.

Термин "контроль", в контексте данного документа, относится к уменьшению количества вредителей или паразитов, устранению вредителей или паразитов и/или предотвращению дальнейшего заражения вредителями или паразитами.

В контексте данного документа, термин "лечение" относится к сдерживанию, замедлению, остановке или отмене прогрессирования или тяжести существующего симптома или заболевания.

Термин "предотвращение", в контексте данного документа, относится к профилактике симптома или заболевания, развивающегося у животного.

Термин "животное", в контексте данного документа, может относиться к млекопитающему и не млекопитающему, таким как птица или рыба. В случае млекопитающего это может быть человек или млекопитающее, не принадлежащее к человеческому роду. Млекопитающие, не принадлежащие к человеческому роду, включают, но не ограничиваются ими, домашний скот и домашних животных. Домашний скот включает, но не ограничивается ими, крупный рогатый скот, верблюдовых, свиней, овец, коз и лошадей. Домашние животные включают, но не ограничиваются ими, собак, кошек и кроликов.

Термин "вредитель", в контексте данного изобретения, включает, но не ограничивается ими, вредителей животных и растений. Данный термин охватывает все этапы жизненного цикла вредителя.

"Паразит" представляет собой вредителя, который живет на или в животном-хозяине, и получает выгоду, получая питательные вещества за счет животного-хозяина. "Эндопаразит" представляет собой паразита, который живет в животном-хозяине. "Эктопаразит" представляет собой паразита, который живет на теле животного-хозяина. Эктопаразиты включают, но не ограничиваются ими, клещей, насекомых и ракообразных (например, морские вши). Подкласс Acari (или Acarina) включает клещей и микроскопических клещей. Клещи включают, но не ограничиваются, члены следующих родов: Rhipicephalus, например Rhipicephalus (Boophilus) microplus и Rhipicephalus sanguineus; Amblyomma; Dermacentor; Haemaphysalis; Hyalomma; Ixodes; Rhipicephalus; Margaropus; Argas; Otobius; and Ornithodoros. К микроскопическим клещам относятся, но не ограничиваются ими, члены следующих родов: Chorioptes, например Chorioptes bovis; Psoroptes, например Psoroptes ovis; Cheyletiella; Dermanyssus; например Dermanyssus gallinae; Ornithonyssus; Demodex, например Demodex canis; Sarcoptes, например Sarcoptes scabiei; и Psorergates. Насекомые включают, но не ограничиваются ими, членов родов: Siphonaptera, Diptera, Phthiraptera, Lepidop-

tera, Coleoptera и Homoptera. Члены рода Siphonaptera включают, но не ограничиваются ими, *Ctenocephalides felis* и *Ctenocephalides canis*. Члены рода Diptera включают, но не ограничиваются ими, *Musca* spp; носоглоточный овод, например *Gasterophilus intestinalis* и *Oestrus ovis*., желящи муха; слепней, например *Haematopota* spp. и *Tabanus* spp.; *haematobia*, например *haematobia irritans*; *Stomoxys*; *Lucilia*; мошки; и комаров. Члены класса Phthiraptera включают, но не ограничиваются ими, кровососущие вши и пухоеды, например *Bovicola Ovis* и *Bovicola Bovis*.

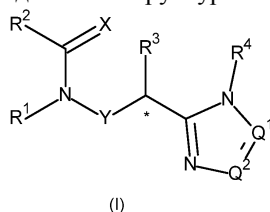
В контексте данного документа термин "эффективное количество" относится к количеству или дозе соединения по данному изобретению или его соли, которое при однократном или многократном введении животному обеспечивает желаемый эффект у животного или на теле животного.

Эффективное количество может быть легко определено лечащим врачом-диагностом как специалистом в данной области техники, с применением известных приемов и путем наблюдения результатов, полученных в аналогичных обстоятельствах. При определении эффективного количества лечащим врачом-диагностом учитывается множество факторов, включая, но не ограничиваясь ими: вид млекопитающего; его размер, возраст и общее состояние здоровья; вид паразита и степень заражения; конкретное рассматриваемое заболевание или расстройство; степень или вовлеченность, или тяжесть заболевания или расстройства; ответная реакция конкретного пациента; конкретное вводимое соединение; способ введения; характеристики биодоступности вводимого препарата; выбранную схему лечения; применение сопутствующих лекарственных средств; и другие релевантные обстоятельства.

Соединения по данному изобретению могут быть введены животному любым способом, который имеет желаемый эффект, включая, но не ограничиваясь ими, местное применение, перорально, парентерально и подкожно. Предпочтительным является местное применение. Составы, подходящие для местного применения, включают, например, растворы, эмульсии и суспензии, и могут принимать форму раствора для применения поливом, раствора для наружного применения для капельного нанесения, раствора для нанесения распылением, раскола для опрыскивания или шампуня. Альтернативно, соединения по данному изобретению могут быть введены посредством ушной бирки или ошейника.

Соединения в виде солей по данному изобретению включают как фармацевтически приемлемые соли, так и ветеринарно-приемлемые соли. Фармацевтически приемлемые соли и общая методика для их получения хорошо известны в данной области техники; см., например, Gould, P.L., "Salt selection for basic drugs," *International Journal of Pharmaceutics*, 33: 201-217 (1986); Bastin, R.J., et al. "Salt Selection and Optimization Procedures for Pharmaceutical New Chemical Entities," *Organic Process Research and Development*, 4: 427-435 (2000); and Berge, S.M., et al., "Pharmaceutical Salts," *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 66: 1-19, (1977). Специалисту в области синтеза будет понятно, что соединения по данному изобретению легко превращаются в и могут быть выделены в виде соли, такой как гидрохлорид, с использованием способов и условий, хорошо известных специалисту в данной области техники. Кроме того, специалист в области синтеза будет понимать, что соединения по данному изобретению легко превращаются в и могут быть выделены в качестве соответствующего свободного основания из соответствующей соли.

Как будет понятно специалисту в данной области техники, соединения формулы (I) содержат стереогенный центр, который обозначен звездочкой в структуре ниже



В данном изобретении рассматриваются как рацематы, так и индивидуальные энантимеры. Соединения, имеющие предпочтительную стереохимию, приведены ниже.

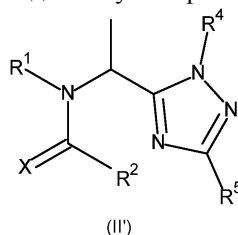
Предпочтительные соединения формулы (I) или их соли включают соединения, имеющие один или более из следующих признаков:

- a) Y представляет собой неразветвленную связь;
- b) X представляет собой O;
- c) X представляет собой S;
- d) R³ представляет собой метил;
- e) Q¹ представляет собой N;
- f) Q² представляет собой CR⁵ и R⁵ представляет собой H, C₁-C₃-алкил, C₁-C₃-алкоксиC(O)- или (C₁-C₃-алкокси)₂CH-;
- g) Q² представляет собой CR⁵ и R⁵ представляет собой H, C₁-C₃-алкил или (C₁-C₃-алкокси)₂CH-;
- h) Q² представляет собой CR⁵ и R⁵ представляет собой H или C₁-C₃-алкил;
- i) Q² представляет собой CR⁵ и R⁵ представляет собой H, метил или (CH₃CH₂O)₂CH-;
- j) Q² представляет собой CR⁵ и R⁵ представляет собой H или метил;
- k) Q² представляет собой CR⁵ и R⁵ представляет собой H;
- l) Q¹ представляет собой N, Q² представляет собой CR⁵ и R⁵ представляет собой H, метил или

$(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O})_2\text{CH}-$;

- m) Q^1 представляет собой N, Q^2 представляет собой CR^5 и R^5 представляет собой H или метил;
- n) R^4 представляет собой 2-пиридин; или 2-пиримидин, необязательно замещенный C_1 - C_3 -алкокси или галогеном;
- o) R^4 представляет собой 2-пиридин; или 2-пиримидин, необязательно замещенный C_1 - C_3 -алкокси;
- p) R^4 представляет собой 2-пиридин или 2-пиримидин;
- q) R^4 представляет собой 2-пиримидин;
- r) R^1 представляет собой H; C_1 - C_6 -галогеналкил; C_1 - C_6 -алкил, необязательно замещенный CN или $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$; C_3 - C_6 -алкинил; C_3 - C_4 -циклоалкил- C_1 - C_2 -алкил, где C_3 - C_4 -циклоалкил необязательно замещен 1 или 2 атомами галогена; оксетан-3-ил- CH_2 ; или бензил, необязательно замещенный галогеном;
- s) R^1 представляет собой H; C_1 - C_6 -галогеналкил; C_1 - C_6 -алкил, необязательно замещенный CN или $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$; C_3 - C_6 -алкинил; или C_3 - C_4 -циклоалкил- C_1 - C_2 алкил, где C_3 - C_4 -циклоалкил необязательно замещен 1 или 2 атомами галогена;
- t) R^1 представляет собой C_1 - C_6 -галогеналкил; C_1 - C_6 -алкил; C_3 - C_6 -алкинил; C_3 - C_4 -циклоалкил- C_1 - C_2 алкил, где C_3 - C_4 -циклоалкил необязательно замещен 1 или 2 атомами галогена;
- u) R^1 представляет собой циклопропил- CH_2 -, н-пропил, $\text{CH}\equiv\text{C}-\text{CH}_2$ -, $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$ -, FCH_2CH_2 -, $\text{FCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ -, 2,2-дифторциклопропил- CH_2 -, 2,2-дихлорциклопропил- CH_2 -, H, CH_3 -, $(\text{CH}_3)_3\text{SiCH}_2$ -, CH_3CH_2 - или $\text{CN}-\text{CH}_2$ -;
- v) R^1 представляет собой циклопропил- CH_2 -, н-пропил, $\text{CH}\equiv\text{C}-\text{CH}_2$ -, $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$ -, FCH_2CH_2 -, $\text{FCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ -, 2,2-дифторциклопропил- CH_2 - или 2,2-дихлорциклопропил- CH_2 -;
- w) R^1 представляет собой циклопропил- CH_2 -, н-пропил, $\text{CH}\equiv\text{C}-\text{CH}_2$ -, $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$ -, FCH_2CH_2 -, $\text{FCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ -, 2,2-дифторциклопропил- CH_2 -, H, CH_3 -, $(\text{CH}_3)_3\text{SiCH}_2$ -или CH_3CH_2 -;
- x) R^1 представляет собой циклопропил- CH_2 -, н-пропил, $\text{CH}_2\equiv\text{C}-\text{CH}_2$ -, $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$ -, FCH_2CH_2 -, $\text{FCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ -или 2,2-дифторциклопропил- CH_2 -;
- х) R^1 представляет собой циклопропил- CH_2 -, н-пропил, $\text{CH}_2\equiv\text{C}-\text{CH}_2$ -, $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$ -, FCH_2CH_2 -, $\text{FCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ -;
- y) R^1 представляет собой $\text{CH}\equiv\text{C}-\text{CH}_2$ -, циклопропил- CH_2 -, H или CH_3 ;
- z) R^1 представляет собой $\text{CH}\equiv\text{C}-\text{CH}_2$ - или циклопропил- CH_2 -;
- aa) R^1 представляет собой циклопропил- CH_2 -;
- bb) R^2 представляет собой фенил, 3-пиридин или 4-пиридин, замещенный одним или двумя заместителями, выбранными из C_1 - C_3 -галогеналкила, C_1 - C_3 -галогеналкокси, галогена, CN или $\text{C}(\text{S})\text{NH}_2$, при условии, что заместитель (заместители) не находится на углероде, расположенном рядом с углеродом, связанным с $\text{—}\overset{\text{X}}{\underset{\text{X}}{\text{C}}}\text{—}$ -группой;
- cc) R^2 представляет собой фенил, 3-пиридин или 4-пиридин, замещенный одним или двумя заместителями, выбранными из C_1 - C_3 -галогеналкила, C_1 - C_3 -галогеналкокси, галогена или CN, при условии, что заместитель (заместители) не находится на углероде, расположенном рядом с углеродом, связанным с $\text{—}\overset{\text{X}}{\underset{\text{X}}{\text{C}}}\text{—}$ -группой;
- dd) R^2 представляет собой фенил или 3-пиридин, замещенный одним или двумя заместителями, выбранными из C_1 - C_3 -галогеналкила, C_1 - C_3 -галогеналкокси, галогена или CN, при условии, что заместитель (заместители) не находится на углероде, расположенном рядом с углеродом, связанным с $\text{—}\overset{\text{X}}{\underset{\text{X}}{\text{C}}}\text{—}$ -группой;
- ee) R^2 представляет собой 3,5-бис-(трифторметил)фенил, 3,5-дихлорфенил, 3-трифторметоксифенил, 3-хлор-5-трифторметилфенил, 3-цианофенил, 3-хлор-5-трифторметоксифенил, 5-трифторметилпиридин-3-ил, 3-бром-5-трифторметилфенил, 3-циано-5-трифторметилфенил или 2,6-бис-(трифторметил) пиридин-4-ил;
- ff) R^2 представляет собой 3,5-бис-(трифторметил)фенил, 3,5-дихлорфенил, 3-трифторметоксифенил, 3-хлор-5-трифторметилфенил, 3-цианофенил, 3-хлор-5-трифторметоксифенил, 5-трифторметилпиридин-3-ил, 3-бром-5-трифторметилфенил или 3-циано-5-трифторметилфенил;
- gg) R^2 представляет собой 3,5-бис-(трифторметил)фенил, 3,5-дихлорфенил, 3-трифторметоксифенил, 3-хлор-5-трифторметилфенил, 3-цианофенил, 3-хлор-5-трифторметоксифенил или 5-трифторметилпиридин-3-ил;
- hh) R^2 представляет собой 3,5-бис-(трифторметил)фенил, 3-хлор-5-трифторметилфенил, 3-цианофенил, 3-хлор-5-трифторметоксифенил, 5-трифторметилпиридин-3-ил или 3-циано-5-трифторметилфенил;
- ii) R^2 представляет собой 3,5-бис-(трифторметил)фенил, 3-хлор-5-трифторметилфенил, 3-хлор-5-трифторметоксифенил или 5-трифторметилпиридин-3-ил;
- jj) R^2 представляет собой 3,5-бис-(трифторметил)фенил.

Предпочтительными соединениями по данному изобретению являются соединения формулы (II')



где X представляет собой O или S;

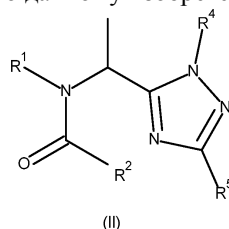
R¹ представляет собой H; C₁-C₆-галогеналкил; C₁-C₆-алкил, необязательно замещенный CN или -Si(CH₃)₃; C₃-C₆-алкинил; C₃-C₄-циклоалкил-C₁-C₂-алкил, где C₃-C₄-циклоалкил необязательно замещен 1 или 2 атомами галогена; оксетан-3-ил-CH₂-; или бензил, необязательно замещенный галогеном;

R² представляет собой фенил, 3-пиридин или 4-пиридин, замещенный одним или двумя заместителями, выбранными из C₁-C₃-галогеналкила, C₁-C₃-галогеналкокси, галогена, CN или C(S)NH₂, при условии, что заместитель(ы) не находится на углероде, расположенном рядом с углеродом, связанным с -группой;

R⁴ представляет собой 2-пиридин или 2-пиримидин, необязательно замещенный C₁-C₃-алкокси или галогеном;

R⁵ представляет собой H, C₁-C₃-алкил, C₁-C₃-алкоксиC(O)- или (C₁-C₃-алкокси)₂CH- или их соли.

Предпочтительными соединениями по данному изобретению являются соединения формулы (II)



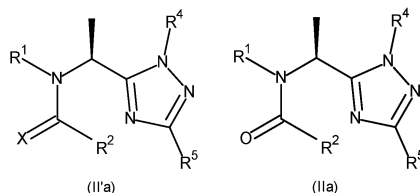
где R¹ представляет собой C₁-C₆-галогеналкил; C₁-C₆-алкил; C₃-C₆-алкинил или C₃-C₄-циклоалкил-C₁-C₂-алкил, где C₃-C₄-циклоалкил необязательно замещен 1 или 2 атомами галогена;

R² представляет собой фенил или 3-пиридин, замещенный одним или двумя заместителями, выбранными из C₁-C₃-галогеналкила, C₁-C₃-галогеналкокси, галогена или CN, при условии, что заместитель(ы) не находится на углероде, расположенном рядом с углеродом, связанным с -группой;

R⁴ представляет собой 2-пиридин или 2-пиримидин, необязательно замещенный C₁-C₃-алкокси;

R⁵ представляет собой H или C₁-C₃-алкил или его соль.

Особенно предпочтительными соединениями по данному изобретению являются соединения формулы (II'a) или (IIa)



где X, R¹, R², R⁴ и R⁵ являются такими, как определено для формулы (II') или формулы (II) соответственно;

или его соли.

Предпочтительные соединения формул (I), (II') и (II'a) или их соли включают те, в которых R¹ представляет собой циклопропил-CH₂-, н-пропил, CH≡C-CH₂-, CF₃CH₂CH₂-, FCH₂CH₂-, FCH₂CH₂CH₂-, 2,2-дифторциклопропил-CH₂-, 2,2-дихлорциклопропил-CH₂-, H, CH₃, (CH₃)₃SiCH₂-, CH₃CH₂-, или CN-CH₂-, R² представляет собой 3,5-бис-(трифторметил)фенил, 3,5-дихлорфенил, 3-трифторметоксифенил, 3-хлор-5-трифторметилфенил, 3-цианофенил, 3-хлор-5-трифторметоксифенил, 5-трифторметилпиридин-3-ил, 3-бром-5-трифторметилфенил, 3-циано-5-трифторметилфенил или 2,6-бис-(трифторметил) пиридин-4-ил; R⁴ представляет собой 2-пиридин или 2-пиримидин, необязательно замещенный C₁-C₃-алкокси; и R⁵ представляет собой H, метил или (CH₃CH₂O)₂CH-.

Предпочтительные соединения формул (I), (II'), (II), (II'a) и (IIa) или их соли включают те, в которых R¹ представляет собой циклопропил-CH₂-, н-пропил, CH≡C-CH₂-, CF₃CH₂CH₂-, FCH₂CH₂-, FCH₂CH₂CH₂-, 2,2-дифторциклопропил-CH₂- или 2,2-дихлорциклопропил-CH₂-, R² представляет собой 3,5-бис-(трифторметил)фенил, 3,5-дихлорфенил, 3-трифторметоксифенил, 3-хлор-5-трифторметилфенил, 3-цианофенил, 3-хлор-5-трифторметоксифенил или 5-трифторметилпиридин-3-ил; R⁴ представляет собой 2-пиридин или 2-пиримидин, необязательно замещенный C₁-C₃-алкокси и R⁵ представляет собой H

или метил.

Другие предпочтительные соединения формул (I), (II'), (II), (II'a) и (IIa) или их соли включают те, в которых R^1 представляет собой циклопропил- CH_2 -, н-пропил, $CH\equiv C-CH_2$ -, $CF_3CH_2CH_2$ -, FCH_2CH_2 -, $FCH_2CH_2CH_2$ - или 2,2-дифторциклопропил- CH_2 -; R^2 представляет собой 3,5-бис-(трифторметил)фенил, 3,5-дихлорфенил, 3-трифторметоксифенил, 3-хлор-5-трифторметилфенил, 3-цианометил, 3-хлор-5-трифторметоксифенил или 5-трифторметилпиримидин-3-ил; R^4 представляет собой 2-пиримидин или 2-пиримидин, необязательно замещенный C_1 - C_3 -алкокси; и R^5 представляет собой H или метил.

Другие предпочтительные соединения формул (I), (II'), (II), (II'a) и (IIa) или их соли включают те, в которых R^1 представляет собой циклопропил- CH_2 -, н-пропил, $CH\equiv C-CH_2$ -, $CF_3CH_2CH_2$ -, FCH_2CH_2 -, $FCH_2CH_2CH_2$ -; R^2 представляет собой 3,5-бис-(трифторметил)фенил, 3-хлор-5-трифторметилфенил, 3-хлор-5-трифторметоксифенил или 5-трифторметилпиримидин-3-ил; R^4 обозначает 2-пиримидин или 2-пиримидин и R^5 представляет собой H или метил.

Другие предпочтительные соединения формул (I), (II'') и (II'a) или их соли включают те, в которых R^1 представляет собой $CH\equiv C-CH_2$ -, циклопропил- CH_2 -, H или CH_3 ; R^2 представляет собой 3,5-бис-(трифторметил)фенил, 3-хлор-5-трифторметилфенил, 3-цианфенил, 3-хлор-5-трифторметоксифенил, 5-трифторметилпиримидин-3-ил или 3-циано-5-трифторметилфенил; R^4 обозначает 2-пиримидин или 2-пиримидин и R^5 представляет собой H, метил или $(CH_3CH_2O)_2CH$ -.

Предпочтительным соединением по данному изобретению является N-(циклопропилметил)-N-[1-(2-пиримидин-2-ил-1,2,4-триазол-3-ил)этил]-3,5-бис-(трифторметил)бензамид или его соль. Особенно предпочтительным соединением является N-(циклопропилметил)-N-[(1S)-1-(2-пиримидин-2-ил-1,2,4-триазол-3-ил)этил]-3,5-бис-(трифторметил)бензамид или его соль. Другим предпочтительным соединением по данному изобретению является N-проп-2-инил-N-[1-(2-пиримидин-2-ил-1,2,4-триазол-3-ил)этил]-3,5-бис-(трифторметил)бензамид или его соль. Особенно предпочтительным соединением является N-пропил-2-инил-N-[(1S)-1-(2-пиримидин-2-ил-1,2,4-триазол-3-ил)этил]-3,5-бис-(трифторметил)бензамид или его соль. Другим предпочтительным соединением по данному изобретению является N-метил-N-[1-(2-пиримидин-2-ил-1,2,4-триазол-3-ил)этил]-3,5-бис-(трифторметил)бензамид или его соль. Особенно предпочтительным соединением является N-метил-N-[(1S)-1-(2-пиримидин-2-ил-1,2,4-триазол-3-ил)этил]-3,5-бис-(трифторметил)бензамид или его соль.

Соединения по данному изобретению могут использоваться для контроля над паразитами. В частности, они полезны для контроля над эктопаразитами на теле животного. В одном варианте осуществления соединения по данному изобретению могут быть использованы для контроля над клещами на теле крупного рогатого скота. В альтернативном варианте осуществления соединения по данному изобретению могут быть использованы для контроля над клещами на теле овец. В другом альтернативном варианте осуществления соединения по данному изобретению могут быть использованы для контроля над вшами на теле овец. В другом альтернативном варианте осуществления соединения по данному изобретению могут быть использованы для контроля над клещами на теле собаки или кошки. В другом альтернативном варианте осуществления соединения по данному изобретению могут быть использованы для контроля над блохами на теле собак или кошек. В другом альтернативном варианте осуществления соединения по данному изобретению могут быть использованы для контроля над вшами на теле собак или кошек.

Соединения по данному изобретению также могут быть использованы для профилактики и/или лечения заболеваний, например протозойных, бактериальных и вирусных заболеваний, передаваемых эктопаразитами. В частности, они могут использоваться для профилактики и/или лечения бабезиоза, анаплазмоза и болезни Лайма. Соединения по данному изобретению могут быть использованы отдельно или в сочетании с одним или более другими соединениями, активными против паразитов или вредителей, включая афоксоланер, флураланер, лотиланер, суроланер, альбендазол, камбендазол, фенбендазол, флубендазол, мебендазол, оксифендазол, парабендазол, тиабендазол, триклабендазол, амитраз, демидитраз, клорсулон, клосантел, оксикланид, рафосанид, цифенотрин, флуметрин, перметрин, циромазин, дерквантел, диафенетид, дицикланил, динотефуран, имидаклоприд, нитенпирам, тиаметоксам, абамектин, дорамектин, эмаектин, эприномектин, ивермектин, моксидектин, селамектин, милбемицин-оксим, эмодепсид, эсипрантель, фипронил, флюазурон, флюксафон, индоксакарб, левамизол, луфенурон, метафлумизон, метопрен, монепантел, морантель, никлосамид, нитросканат, нитроксинил, новалурон, оксател, празиквантел, пирантел, пирипрол, пирипроксифен, сисапролил, спинозад, спинеторам и трифлумезопирим.

Соединения формул (I), (II'), (II), (II'a) и (IIa) могут быть получены специалистом в данной области техники согласно признанным в технике способам и процедурам. Более конкретно, соединения формул (I), (II'), (II), (II'a) и (IIa) могут быть получены, как указано на схемах, в способах и примерах, приведенных ниже. Специалисту в данной области техники будет понятно, что отдельные этапы на следующих схемах могут варьироваться для получения соединений формул (I), (II'), (II), (II'a) и (IIa). Реагенты и исходные вещества общедоступны для специалистов в данной области техники. Все заместители, если не указано иное, являются такими, как определено ранее.

На следующих схемах некоторые стереохимические центры не указаны, а некоторые заместители опущены для ясности и не предназначены для ограничения преподавания схем каким-либо образом. Кроме того, индивидуальные энантиомеры могут быть разделены или разрешены специалистом в данной области техники на любом удобном этапе синтеза соединений по данному изобретению и их фармацевтически приемлемых солей с помощью способов, таких как техники селективной кристаллизации или хиральной хроматографии (см., например, J. Jacques, et al., "Enantiomers, Racemates, and Resolutions", John Wiley and Sons, Inc., 1981, и E.L. Eliel и S.H. Wilen, "Stereochemistry of Organic Compounds", Wiley-Interscience, 1994).

Сокращения и символы.

AcOH: уксусная кислота,

водн.: водный,

уш: уширенный,

д: дублет,

ДЦК: N,N'-дициклогексилкарбодиимид,

ДИПЭА: диизопропилэтиламин,

ДМФ: N,N-диметилформамид,

ДМСО: диметилсульфоксид,

ее: энантиомерный избыток,

экв.: эквивалент,

ES: ионизация электрораспылением,

EtOAc: этилацетат,

НАТУ: 1-[бис-(диметиламино)метиле]-1H-1,2,3-триазол[4,5-b]пиридиний-3-оксид-гексафторфосфат,

НОВt: гидрат 1-гидроксибензотриазола,

ВЭЖХ: высокоэффективная жидкостная хроматография,

i-PrOH-изо-PrOH: изопропанол,

J: константа взаимодействия,

ЖХМС: жидкостная хроматомасс-спектрометрия,

m/z : отношение массы к заряду,

M: молярная концентрация,

m: мультиплет,

MeOH: метанол,

ЯМР: ядерный магнитный резонанс,

кв: кватер,

к.т.: комнатная температура,

R_t: время удерживания,

с: синглет,

насыщ.: насыщенный,

T.: температура,

т: триплет,

ТЗР: пропилфосфоновый ангидрид,

ТГФ: тетрагидрофуран,

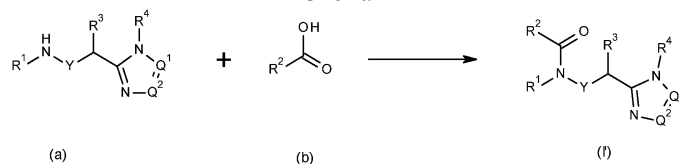
масс.: по мас.,

δ: химический сдвиг,

λ: длина волны.

Соединения формулы (I') могут быть получены, как проиллюстрировано на следующей схеме, где R¹, R², R³, R⁴, Q¹, Q² и Y являются такими, как определено ранее.

Схема 1



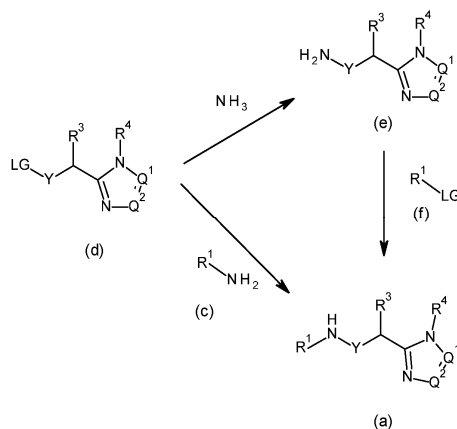
Азол формулы (a) приводят в контакт с карбоновой кислотой формулы (b) с образованием соединений формулы (I). Например, смесь азола формулы (a), карбоновой кислоты формулы (b), подходящего связывающего реагента, такого как ТЗР®, НАТУ, DCC или НОВt, подходящего основания, такого как триэтиламин или ДИПЭА, в подходящем растворителе, таком как этилацетат или ДМФ, смешивают при температурах в интервале от около 0 до 100°C для получения соединений формулы (I), которые затем могут быть выделены и, если необходимо и желательно, очищены с использованием хорошо известных в данной области техники способов, таких как хроматография.

Карбоновые кислоты формулы (b) являются коммерчески доступными или могут быть синтезиро-

ваны способами, известными специалисту в данной области.

Необходимые азолы формулы (а) могут быть получены, как проиллюстрировано на следующей схеме, где R^1 , R^3 , R^4 , Q^1 , Q^2 и Y являются такими, как описано выше, и LG является подходящей уходящей группой.

Схема 2



Амин формулы (с) приводят в контакт с замещенным азолом формулы (d) с образованием соединений формулы (а). Например, смесь азолом формулы (d), амина формулы (с), подходящего основания, такого как K_2CO_3 , NaN или ДИПЭА в подходящем растворителе, таком как ацетонитрил или ДМФ, смешивают при температурах от около 20 до $120^\circ C$ для получения соединений формулы (а), которые затем могут быть выделены и, если необходимо и желательно, очищены с использованием хорошо известных в данной области техники способов, таких как хроматография.

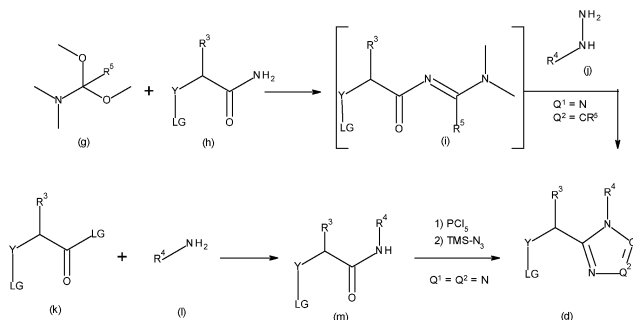
Альтернативно, замещенный азол формулы (d) приводят в контакт с аммиаком с образованием соединений формулы (е). Например, раствор аммиака в подходящем растворителе, таком как метанол, и замещенный азол формулы (d) смешивают в герметичной пробирке при температурах в диапазоне от около 0 до $25^\circ C$ с получением соединений формулы (е), которые затем могут быть выделены и, если необходимо и желательно, очищены с использованием способов, хорошо известных в данной области техники, таких как хроматография.

Замещенный азол формулы (е), соединение формулы (f), подходящее основание, такое как K_2CO_3 или ДИПЭА в подходящем растворителе, таком как ацетонитрил или ДМФ, смешивают при температурах в диапазоне от около 20 до $120^\circ C$ для получения соединений формулы (а), которые затем могут быть выделены и, если необходимо и желательно, очищены с использованием способов, хорошо известных в данной области техники, таких как хроматография.

Амины формулы (с) и соединений формулы (f) являются коммерчески доступными или могут быть синтезированы с помощью способов, известных специалисту в данной области техники.

Необходимые азолы формулы (d) могут быть получены, как проиллюстрировано на следующей схеме, где R^3 , R^4 , R^5 , Q^1 , Q^2 и Y являются такими, как описано выше, LG представляет собой подходящую уходящую группу.

Схема 3



Амид формулы (h) приводят в контакт с диметилацеталем N,N -диметиламида (g) с образованием соединений формулы (i), которые затем приводят в контакт с гидразинами (j) в кислой среде с образованием соединений формулы (г). Например, соединение формулы (H) и диметилацеталь N,N -диметиламида формулы (g) приводят в контакт в подходящем растворителе, таком как CH_2Cl_2 , при кипячении с обратным холодильником с получением соединений формулы (I). После удаления растворителя соединения формулы (i) приводят в контакт с замещенным гидразином (j) в подходящем растворителе, таком как 1,4-диоксан, уксусная кислота или смесь таких растворителей при температурах в пределах от около 20 до $100^\circ C$ для получения соединений формулы (d), которые затем могут быть выделены и, если необходимо и желательно, очищены с использованием способов, хорошо известных в данной области техники, таких

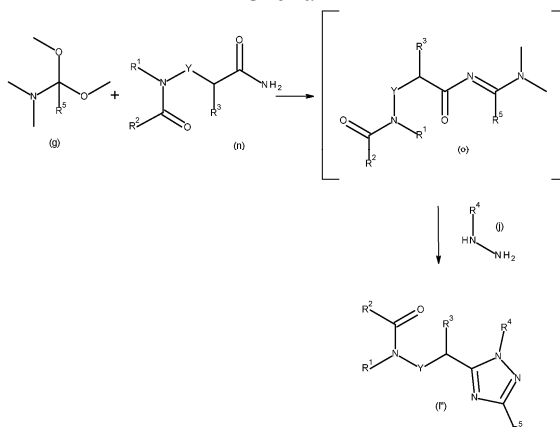
как хроматография.

Альтернативно, производное карбоновой кислоты формулы (k) приводят в контакт с амином формулы (l) и подходящим основанием, таким как триэтиламин или ДИПЭА, в подходящем растворителе, таком как толуол, при температурах в пределах от около 0 до 120°C. Полученные соединения (m) затем могут быть выделены и, если необходимо и желательно, очищены с использованием способов, хорошо известных в данной области техники, таких как хроматография. Полученные амиды формулы (m) и хлорид фосфора(V) приводят в контакт в подходящем растворителе, таком как CH_2Cl_2 , при к.т., а затем добавляли к смеси при 0°C и смесь перемешивали при комнатной температуре, получая соединения формулы (d), которые затем могут быть выделены и, если необходимо и желательно, очищены с использованием способов, хорошо известных в данной области техники, таких как хроматография.

N,N-Диметиламид ацетали формулы (g), амиды формулы (h), производные карбоновой кислоты формулы (k) и гидразины формулы (j) являются коммерчески доступными или могут быть синтезированы с помощью способов, известных специалисту в данной области техники.

Соединения формулы (I'') могут быть получены, как проиллюстрировано на следующей схеме, где R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 и Y являются такими, как определено ранее.

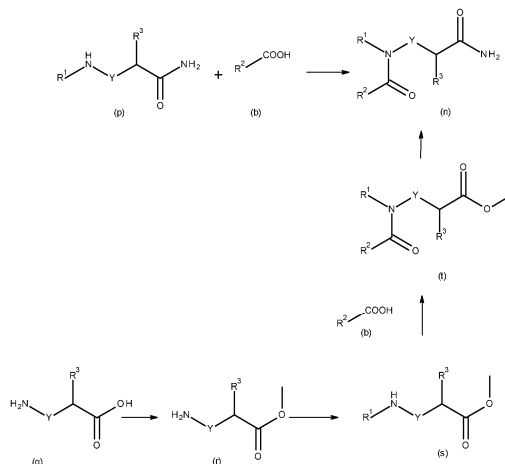
Схема 4



Амид формулы (n) приводят в контакт с N,N-диметилформамид диметилацеталем формулы (g) с образованием соединений формулы (o), которые затем приводят в контакт с замещенными гидразинами формулы (j) в кислой среде для образования соединений формулы (I''). Например, соединение формулы (n) и N,N-диметилформамид диметилацеталь формулы (g) приводят в контакт в подходящем растворителе, таком как CH_2Cl_2 , с обратным холодильником с получением соединений формулы (o). После удаления растворителя соединения формулы (o) приводят в контакт с замещенным гидразином формулы (j) в подходящем растворителе, таком как 1,4-диоксан, уксусная кислота или смесь таких растворителей при температурах в диапазоне от около 20 до 100°C. Полученные в результате соединения формулы (I'') затем могут быть выделены и, если необходимо и желательно, очищены с использованием способов, хорошо известных в данной области техники, таких как хроматография.

Необходимые амиды формулы (n) могут быть получены, как проиллюстрировано на следующей схеме, где R_1 , R_2 , R_3 и Y являются такими, как описано выше.

Схема 5



Аминоамид формулы (p) приводят в контакт с карбоновой кислотой формулы (b) с образованием соединений формулы (n). Например, смесь аминоамида формулы (p), карбоновой кислоты (b), подходящего связывающего реагента, такого как ТЗР®, NATU, DCC или HOBt, подходящего основания, такого

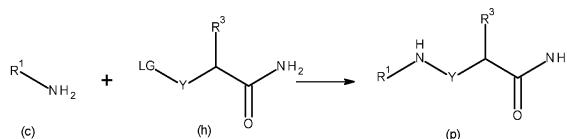
как триэтиламин или ДИПЭА, в подходящем растворителе, таком как этилацетат или ДМФ, смешивают при температурах от около 0 до 100°C с получением соединений формулы (n), которые затем могут быть выделены и, если необходимо и желательно, очищены с использованием способов, хорошо известных в данной области техники, таких как хроматография.

Альтернативно, аминокислоту формулы (q) приводят в контакт с тионилхлоридом в подходящем растворителе, таком как MeOH, при комнатной температуре с получением сложных аминоэфиров формулы (r). Полученные сложные аминоэфиры (r) приводят в контакт с альдегидом или кетоном, подходящим восстановителем, таким как триацетоксигоридрид натрия, дегидратирующим агентом, таким как Na₂SO₄, в подходящем растворителе, таком как уксусная кислота, при к.т. с получением соединения формулы (s). Полученные сложные аминоэфиры формулы (s) затем приводят в контакт с карбоновой кислотой формулы (b), подходящим реагентом сочетания, таким как T3P®, подходящим основанием, таким как ДИПЭА, в подходящем растворителе, таком как этилацетат при температуре около 90°C для получения сложных амидоэфиров формулы (t), которые затем могут быть выделены и, если необходимо и желательно, очищены с использованием способов, хорошо известных в данной области техники, таких как хроматография. Полученные сложные амидоэфиры формулы (t) приводят в контакт с нитридом магния в подходящем растворителе, таком как MeOH, при температуре около 80°C в запаянной трубке с получением соединений формулы (n), которые затем могут быть выделены и, если необходимо и желательно, очищены с использованием способов хорошо известных в данной области техники, таких как хроматография или экстракция.

Соединения формул (b) и (q) являются коммерчески доступными. Необходимые аминокислотные соединения формулы (p) являются коммерчески доступными или могут быть получены, как проиллюстрировано на следующей схеме, где R₁, R₃ и Y являются такими, как описано ранее, и LG представляет собой подходящую уходящую группу.

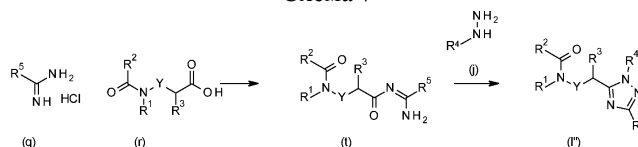
Соединения формул (c) и (h) являются коммерчески доступными.

Схема 6



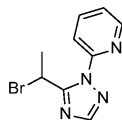
Амин формулы (c) приводят в контакт с амидом формулы (h) с образованием соединений формулы (p). Например, смесь амина формулы (c), амида формулы (h), подходящего основания, такого как K₂CO₃ или ДИПЭА в подходящем растворителе, таком как ацетонитрил или ДМФ, смешивают при температуре 25-80°C для получения соединений формулы (p), которые затем могут быть выделены и, если необходимо и желательно, очищены с использованием способов, хорошо известных в данной области техники, таких как хроматография.

Схема 7



Гидрохлорид амидина формулы (q) приводят в контакт с кислотой формулы (r) с образованием соединений формулы (t), которые затем приводят в контакт с замещенными гидразинами формулы (j) в кислой среде с образованием соединений формулы (I'').

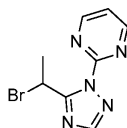
Синтез 1



2-[5-(1-Бромэтил)-1,2,4-триазол-1-ил]пиридин.

К раствору 2-бромпропанамида (2,28 г) в CH₂Cl₂ (50 мл) добавляли N,N-диметиламид диметилацеталь (3,00 мл) и перемешивали при нагревании с обратным холодильником в течение 1 ч. Охлаждали до комнатной температуры, упаривали при пониженном давлении, остаток растворяли в 1,4-диоксане/AcOH (15 мл/15 мл), добавляли 2-гидразинопиридин (1,80 г) и перемешивали при 90°C в течение 2 ч. Охлаждали до комнатной температуры, упаривали при пониженном давлении, остаток разделяли между NaHCO₃ (водный раствор) и CH₂Cl₂. Слои разделяли, трижды экстрагировали водную фазу CH₂Cl₂, сушили объединенные органические экстракты над MgSO₄, фильтровали, упаривали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью хроматографии с получением 2-[5-(1-бромэтил)-1,2,4-триазол-1-ил]пиридина (2,82 г, 74%). ЖХМС (способ 2): R_t 1,31 мин, m/z (ЭС+)=253 [M(⁷⁹Br)+H]⁺ и 255 [M(⁸¹Br)+H]⁺.

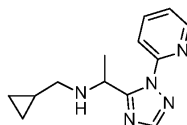
Синтез 2



2-[5-(1-Бромэтил)-1,2,4-триазол-1-ил]пиримидин.

Добавляли N,N-диметиламид диметилацеталь (3,3 мл) к раствору 2-бромпропанамида (2,5 г) в CH_2Cl_2 (30 мл) и перемешивали при нагревании с обратным холодильником в течение 1,5 ч. Охлаждали до комнатной температуры, упаривали при пониженном давлении, остаток растворяли в 1,4-диоксане/АсОН (15 мл/15 мл), добавляли 2-гидразинопиримидин (2,2 г) и перемешивали при 50°C в течение ночи. Охлаждали до комнатной температуры, упаривали при пониженном давлении и остаток разделяли между водой и EtOAc. Слои разделяли, промывали органическую фазу NaHCO_3 (водный раствор), сушили органическую фазу над MgSO_4 , фильтровали, упаривали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью хроматографии с получением 2-[5-(1-бромэтил)-1,2,4-триазол-1-ил]пиримидина (2,0 г, 48%). ЖХМС (способ 4): R_t 0,55 мин, m/z (ЭС^+)=254 $[\text{M}(^{79}\text{Br})+\text{H}]^+$ и 256 $[\text{M}(^{81}\text{Br})+\text{H}]^+$.

Синтез 3



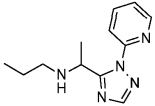
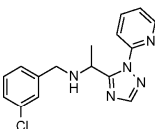
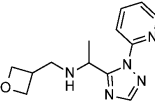
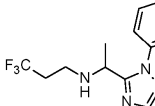
N-(Циклопропилметил)-1-[2-(2-пиридил)-1,2,4-триазол-3-ил]этанамин.

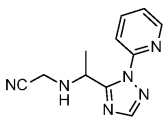
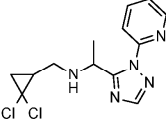
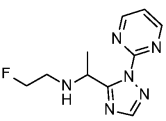
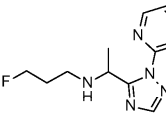
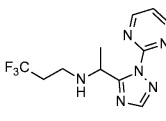
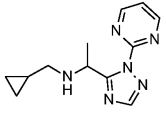
Добавляли циклопропанэтиламин (8,29 мл) к суспензии 2-[5-(1-бромэтил)-1,2,4-триазол-1-ил]пиридина (12,2 г) и K_2CO_3 (20,1 г) в ДМФА (100 мл) и смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч. Охлаждали смесь до комнатной температуры и фильтровали через Celite® EtOAc. Фильтрат упаривали при пониженном давлении и остаток разделяли между водой и EtOAc. Разделяли слои и экстрагировали водный слой EtOAc. Сушили объединенные органические экстракты над MgSO_4 , фильтровали, упаривали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью хроматографии с получением N-(циклопропилметил)-1-[2-(2-пиридил)-1,2,4-триазол-3-ил]этанамин (11,4 г, 97%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. -0,09-0,11 (2H, м), 0,36-0,47 (2H, м), 0,83-1,03 (1H, м), 1,59 (3H, д, 76,6 Гц), 2,29 (1H, дд, $J=11,9$, 7,5 Гц), 2,50 (1H, дд, $J=11,7$, 6,6 Гц), 4,96 (1H, кв, 76,8 Гц), 7,31-7,38 (1H, м), 7,90-7,93 (2H, м), 7,97 (1H, с), 8,52 (1H, дт, $J=4,7$, 1,3 Гц).

Соединения способов синтеза 4-19, приведенные в табл. 1, могут быть получены в основном так, как описано в способе синтеза 3.

Таблица 1

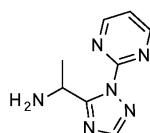
Синтез	Структура	Соединение	Аналитические данные	Примечания
4		N-[1-[2-(2-пиридил)-1,2,4-триазол-3-ил]этил]проп-2-ин-1-амин	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,60 (3H, д, J 6,8 Гц), 2,07 (1H, д, J 4,9 Гц), 3,07 (1H, с), 3,38 (1H, дд, J 16,7, 2,5 Гц), 3,49 (1H, дд, J 16,8, 2,5 Гц), 5,03 (1H, кв, J 6,8 Гц), 7,29-7,40 (1H, м), 7,93 (2H, дд, J 3,7, 1,2 Гц), 7,99 (1H, с), 8,54 (1H, дт, J 4,9, 1,4 Гц)	-

5		<i>N</i> -[1-[2-(2-пиридил)-1,2,4-триазол-3-ил]этил]пропан-1-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ м.д. 0,86 (3H, т, <i>J</i> 7,4 Гц), 1,42-1,54 (2H, м), 1,56 (3H, д, <i>J</i> 6,9 Гц), 2,42 (1H, ддд, <i>J</i> 11,0, 8,1, 6,3 Гц), 2,50 (1H, ддд, <i>J</i> 11,0, 8,1, 6,8 Гц), 2,68 (1H, с), 4,84-4,98 (1H, м), 7,34 (1H, тд, <i>J</i> 4,9, 3,6 Гц), 7,87-7,95 (2H, м), 7,99 (1H, д, <i>J</i> 0,5 Гц), 8,48-8,55 (1H, м)	-
6		<i>N</i> -(3-Хлорфенил)метил-1-[2-(2-пиридил)-1,2,4-триазол-3-ил]этанамин	ЖХМС: (способ 1) <i>R</i> _t 1,70 мин, <i>m/z</i> (ЭС+) 314 [M+H] ⁺	Время реакции: 20 ч
7		<i>N</i> -(Оксетан-3-илметил)-1-[2-(2-пиридил)-1,2,4-триазол-3-ил]этанамин	ЖХМС: (способ 7) <i>R</i> _t 1,40 мин, <i>m/z</i> (ЭС+) 260 [M+H] ⁺	Время реакции: 16 ч; Т= к.т.
8		3,3,3-трифтор- <i>N</i> -[1-[2-(2-пиридил)-1,2,4-триазол-3-ил]этил]пропан-1-амин	ЖХМС: (способ 7) <i>R</i> _t 1,59 мин, <i>m/z</i> (ЭС+) 286 [M+H] ⁺	Дополнительны й 1,0 экв. ДИПЭА; Время реакции: 18 ч; Т = 50 °С

9		2-[1-[2-(2- пиридил)-1,2,4- триазол-3-ил] этиламино] ацетонитрил	ЖХМС: (способ 7) R_t 1,65 мин, m/z (ЭС+) 229 [M+H] ⁺	ДИПЭА используется в том же количестве, что и растворитель вместо K_2CO_3 ; Время реакции: 18 ч; T = к.т.
10		<i>N</i> -[(2,2- дихлорциклопропи л) метил]-1-[2-(2- пиридил)-1,2,4- триазол-3-ил] этанамина	ЖХМС: (способ 7) R_t 1,69 мин, m/z (ЭС+) 312 [M+H] ⁺	Амин используется в качестве ограничивающе го реагента; Время реакции: 16 ч; T = к.т.
11		<i>N</i> -(2-Фторэтил)-1- (2-пиримидин-2-ил- 1,2,4-триазол-3-ил) этанамин	ЖХМС: (способ 4) R_t 0,31 мин, m/z (ЭС+) 237 [M+H] ⁺	Растворитель: MeCN; T = температуре кипения; Время реакции: 16 ч
12		3-фтор- <i>N</i> -[1-(2- пиримидин-2-ил- 1,2,4-триазол-3- ил)этил]пропан-1- амин	ЖХМС: (способ 5) R_t 0,44 мин, m/z (ЭС+) 251 [M+H] ⁺	Растворитель: MeCN; T = температуре кипения; Время реакции: 1 час
13		3,3,3-трифтор- <i>N</i> - [1-(2-пиримидин-2- ил-1,2,4-триазол-3- ил)этил] пропан-1- амин	ЖХМС: (способ 5) R_t 0,33 мин, m/z (ЭС+) 287 [M+H] ⁺	Растворитель: MeCN; T = температура кипения
14		<i>N</i> - (циклопропилметил) -1-(2-пиримидин- 2-ил-1,2,4-триазол- 3-ил) этанамин	ЖХМС: (способ 5) R_t 0,34 мин, m/z (ЭС+) 245 [M+H] ⁺	Растворитель: MeCN; T = температура кипения

15		<i>N</i> -[1-(2-пиридин-2-ил-1,2,4-триазол-3-ил)этил] проп-2-ин-1-амин	ЖХМС: (способ 4) R_t 0,31 мин, m/z (ЭС+) 229 [M+H] ⁺	Растворитель: MeCN; Время реакции: 16 ч; T = температура кипения
16		<i>N</i> -(2-фторэтил)-1-[2-(2-пиридил)-1,2,4-триазол-3-ил]этанамин	ЖХМС: (способ 8) R_t 2,88 мин, m/z (ЭС+) 236 [M+H] ⁺	ДИПЭА (1,0 экв.) и NaH (2,0 экв.) Вместо K ₂ CO ₃ ; Время реакции: 18 ч; T = к.т.
17		<i>N</i> -Этил-1-(2-пиридин-2-ил-1,2,4-триазол-3-ил)этанамин	ЖХМС: (способ 4) R_t 0,39 мин, m/z (ЭС+) 219 [M+H] ⁺	Растворитель: MeCN; Время реакции: 1 ч 45 мин; T = температура кипения
18		<i>N</i> -метил-1-(2-пиридин-2-ил-1,2,4-триазол-3-ил)этанамин	ЖХМС: (способ 4) R_t 0,29 мин, m/z (ЭС+) 205 [M+H] ⁺	Растворитель: MeCN; Время реакции: 1 час; T = температура кипения
19		2-[1-(2-пиридин-2-ил-1,2,4-триазол-3-ил)этиламино]ацетонитрил	ЖХМС: (способ 4) R_t 0,37 мин, m/z (ЭС+) 230 [M+H] ⁺	Растворитель: MeCN; Время реакции: 1 час; T = температура кипения

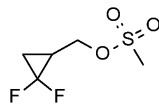
Синтез 20



1-(2-Пиридин-2-ил-1,2,4-триазол-3-ил)этанамин.

Добавляли аммиак (7 М в MeOH, 15 мл) к 2-[5-(1-бромэтил)-1,2,4-триазол-1-ил]пиримидину (1,14 г) и перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Упаривали при пониженном давлении с получением 1-(2-пиридин-2-ил-1,2,4-триазол-3-ил)этанамин (1,27 г, 61% чистоты, 90%). ЖХМС (способ 5): R_t 0,35 мин, m/z (ЭС+)=191 [M+H]⁺.

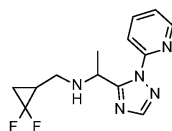
Синтез 21



(2,2-Дифторциклопропил) метилметансульфонат.

Добавляли метансульфонилхлорид (600 мкл) к смеси триэтиламина (1,4 мл) и (2,2-дифторциклопропил) метанола (677 мг) в CH₂Cl₂ (10 мл) при 0°C и перемешивали в течение 2 ч. Нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Разделяли между водой и CH₂Cl₂, отделяют слои, дважды экстрагировали водную фазу CH₂Cl₂, сушили объединенные органические экстракты над Na₂SO₄, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением (2,2-дифторциклопропил) метилметансульфонат (1,17 г, 86%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 1,27-1,35 (1H, м), 1,63 (1H, тдд, J=11,4, 8,2, 4,9 Гц), 1,97-2,14 (1H, м), 3,04 (3H, с), 4,18-4,38 (2H, м).

Синтез 22



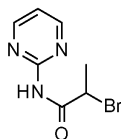
N-[(2,2-Дифторциклопропил)метил]-1-[2-(2-пиридил)-1,2,4-триазол-3-ил]этанамин.

Добавляли аммиак (насыщенный в MeOH, 1,8 мл) к 2-[5-(1-бромэтил)-1,2,4-триазол-1-ил]пиримидину

(1,80 г) в герметичной пробирке при 0°C и перемешивали в течение 1 ч. Давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Упаривали при пониженном давлении и остаток растирали в пентане с получением 1-[2-(2-пиридил)-1,2,4-триазол-3-ил]этанамин (1,10 г, 82%). ЖХМС (способ 8): R_t 2,51 мин, m/z (ЭС^+)=190 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Добавляли (2,2-дифторциклопропил) метилметансульфонат (500 мг) к смеси 1-[2-(2-пиридил)-1,2,4-триазол-3-ил]этанамин (660 мг) и K_2CO_3 (1,11 г) в ДМФА (5,0 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Разбавляли водой и экстрагировали три раза EtOAc. Промывали органические экстракты NaCl (водный раствор), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали, упаривали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью хроматографии с получением N-[(2,2-дифторциклопропил)метил]-1-[2-(2-пиридил)-1,2,4-триазол-3-ил]этанамин (250 мг, 32%). ЖХМС (способ 7): R_t 1,66 мин, m/z (ЭС^+)=280 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

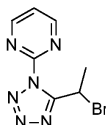
Синтез 23



2-Бром-N-пиридин-2-илпропанамид.

Добавляли 2-аминопиридин (1,72 г) и триэтиламин (1,85 мл) в раствор хлорид 2-бромпропаноилхлорида (900 мкл) в толуоле (30 мл) и перемешивали при нагревании с обратным холодильником в течение 2 ч. Охлаждали до комнатной температуры и разделяли между NaHCO_3 (водный раствор) и EtOAc, слои отделяли, сушили органическую фазу над MgSO_4 , фильтровали, упаривали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью хроматографии с получением 2-бром-N-пиридина-2-ил-пропанамид (750 мг, 40%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,64 (3H, д, $J=6,7$ Гц), 5,03 (1H, кв, $J=6,7$ Гц), 7,20 (1H, т, $J=4,8$ Гц), 8,67 (2H, д, $J=4,9$ Гц), 10,42 (1H, с).

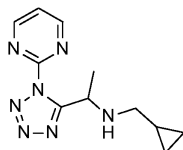
Синтез 24



2-[5-(1-Бромэтил)тетразол-1-ил]пиридин.

Добавляли пентахлорид фосфора (360 мг) к раствору 2-бром-N-пиридин-2-ил-пропанамид (304 мг) в CH_2Cl_2 (6,5 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Охлаждали до 0°C, добавляли триметилсилилазид (280 мкл), нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Разделяли между NaHCO_3 (водный, насыщенный) и CH_2Cl_2 , слои разделяли и промывали органическую фазу водой. Сушили органическую фазу над MgSO_4 , фильтровали, упаривали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью хроматографии с получением 2-[5-(1-бромэтил)тетразол-1-ил]пиридина (333 мг, 38%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 2,20 (3H, д, $J=6,9$ Гц), 6,16-6,22 (1H, м), 7,57 (1H, т, $J=4,9$ Гц), 9,00 (2H, дд, $J=4,9$, 1,1 Гц).

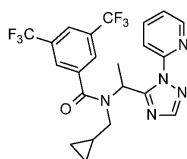
Синтез 25



N-(Циклопропилметил)-1-(1-пиридин-2-илтетразол-5-ил)этанамин.

Добавляли K_2CO_3 (213 мг) и циклопропилметанамин (90 мкл) к раствору 2-[5-(1-бромэтил)тетразол-1-ил]пиридина (120 мг) в ацетонитриле (2,0 мл) и перемешивали при нагревании с обратным холодильником в течение 3,5 ч и при комнатной температуре в течение 5 дней. Упаривали при пониженном давлении, остаток разделяли между водой и EtOAc, слои разделяли и экстрагировали водную фазу EtOAc. Высушивали объединенные органические экстракты над MgSO_4 , фильтровали, упаривали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью хроматографии с получением N-(циклопропилметил)-1-(1-пиридин-2-илтетразол-5-ил)этанамин (34 мг, 29%). ЖХМС (способ 5): R_t 0,56 мин, m/z (ЭС^+)=246 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 1

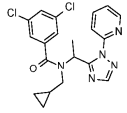
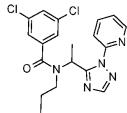
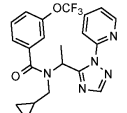


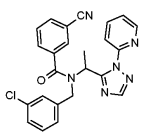
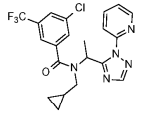
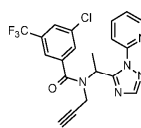
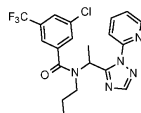
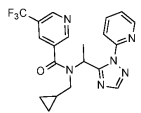
N-(Циклопропилметил)-N-[1-[2-(2-пиридил)-1,2,4-триазол-3-ил]этил]-3,5-бис-(трифторметил)бензамид.

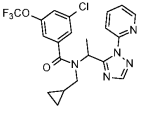
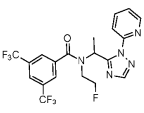
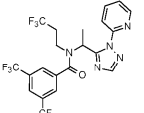
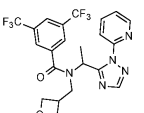
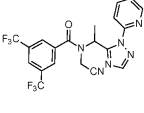
Добавляли 3,5-бис-(трифторметил) бензойную кислоту (12,1 г) в раствор N-(циклопропилметил)-1-[2-(2-пиридил)-1,2,4-триазол-3-ил]этанамина (10,4 г) и ДИПЭА (24,6 мл) в EtOAc (415 мл) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 10 мин. Добавляли ТЗР® (≥50 мас.% в EtOAc, 45,7 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Разделяли смесь между водой и EtOAc, отделяли слои и последовательно промывали органическую фазу водой, NaHCO₃ (вод. насыщ.) и NH₄Cl (вод. насыщ.). Сушили над MgSO₄, фильтровали, упаривали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью хроматографии с получением N-(циклопропилметил)-N-[1-[2-(2-пиридил)-1,2,4-триазол-3-ил]этил]-3,5-бис-(трифторметил)бензамида (17,2 г, 83%). ЖХМС (способ 2): R_t 1,86 мин, m/z (ЭС+)=484 [M+H]⁺.

Соединения примеров 2-32 и 50-60, приведенные в табл. 2, могут быть получены, по существу, как описано в примере 1.

Таблица 2

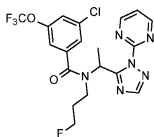
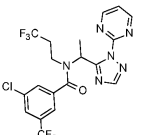
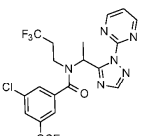
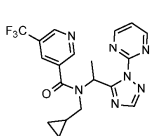
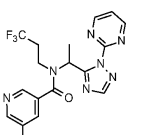
Пример	Структура	Соединение	Способ ЖХМС	Примечания
2		3,5-Дихлор-N-(циклопропилметил)-N-[1-[2-(2-пиридил)-1,2,4-триазол-3-ил]этил]бензамид	ЖХМС (способ 2): R _t 1,79 мин, m/z (ЭС+) = 416 [M+H] ⁺	-
3		3,5-дихлор-N-пропил-N-[1-[2-(2-пиридил)-1,2,4-триазол-3-ил]этил]бензамид	ЖХМС (способ 2): R _t 1,78 мин, m/z (ЭС+) = 404 [M+H] ⁺	Время реакции: 48 ч
4		N-(циклопропилметил)-N-[1-[2-(2-пиридил)-1,2,4-триазол-3-ил]этил]-3-(трифторметокси)бензамид	ЖХМС (способ 1): R _t ≤ 2,59 мин, m/z (ЭС+) = 432 [M+H] ⁺	-

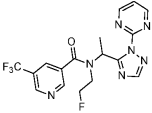
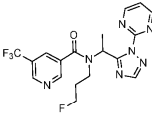
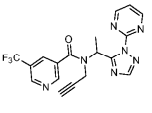
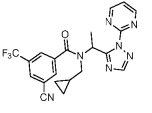
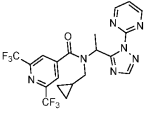
5		<i>N</i> -[(3-Хлорфенил) метил] - 3-циано- <i>N</i> -[1-[2-(2- пиридили)-1,2,4-триазол-3- ил]этил] бензамид	ЖХМС (способ 1): $R_t \leq 2,52$ мин, m/z - (ЭС+) = 443 [M+H] +	-
6		3-Хлор- <i>N</i> - (циклопропилметил)- <i>N</i> -[1- [2-(2-пиридили)-1,2,4- триазол-3-ил] этил]-5- (трифторметил)бензамид	ЖХМС (способ 1): $R_t \leq 2,68$ мин, m/z - (ЭС+) = 450 [M+H] ⁺	-
7		3-Хлор- <i>N</i> -проп-2-ининил- <i>N</i> -[1-[2-(2-пиридили)-1,2,4- триазол-3-ил]этил]-5- (трифторметил)бензамид	ЖХМС (способ 1): $R_t \leq 2,55$ мин, m/z - (ЭС+) = 434 [M+H] ⁺	-
8		3-Хлор- <i>N</i> -пропил- <i>N</i> -[1-[2- (2-пиридили)-1,2,4-триазол- 3-ил]этил]-5- (трифторметил) бензамид	ЖХМС (способ 1): $R_t \leq 2,70$ мин, m/z - (ЭС+) = 438 [M+H] ⁺	-
9		<i>N</i> -(циклопропилметил)- <i>N</i> - [1-[2-(2-пиридили)-1,2,4- триазол-3-ил] этил]-5- (трифторметил) пиридин-3- карбоксамид	ЖХМС (способ 1): R_t 2,34 мин, m/z - (ЭС+) = 417 [M+H] +	Время реакции: 2 часа

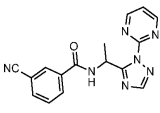
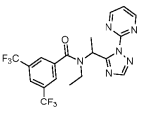
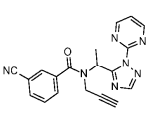
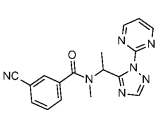
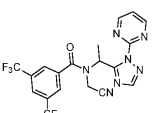
10		3-Хлор- <i>N</i> -(циклопропилметил)- <i>N</i> -[1-[2-(2-пиридил)-1,2,4-триазол-3-ил]этил]-5-(трифторметокси) бензамид	ЖХМС (способ 1): R_t 2,75 мин, m/z (ЭС+) = 466 [M+H] +	Время реакции: 2 часа $T = 50\text{ }^{\circ}\text{C}$
11		<i>N</i> -(2-Фторэтил)- <i>N</i> -[1-[2-(2-пиридил)-1,2,4-триазол-3-ил]этил]-3,5-бис(трифторметил) бензамид	ЖХМС (способ 1): R_t 2,63 мин, m/z (ЭС+) = 476 [M+H] +	-
12		<i>N</i> -[1-[2-(2-пиридил)-1,2,4-триазол-3-ил]этил]-3,5-бис(трифторметил)- <i>N</i> -(3,3,3-трифторпропил) бензамид	ЖХМС (способ 1): R_t 2,77 мин, m/z (ЭС+) = 526 [M+H] +	-
13		<i>N</i> -(Оксетан-3-илметил)- <i>N</i> -[1-[2-(2-пиридил)-1,2,4-триазол-3-ил]этил]-3,5-бис(трифторметил) бензамид	ЖХМС (способ 1): R_t 2,51 мин, m/z (ЭС+) = 500 [M+H] +	-
14		<i>N</i> -(Цианометил)- <i>N</i> -[1-[2-(2-пиридил)-1,2,4-триазол-3-ил]этил]-3,5-бис(трифторметил) бензамид	ЖХМС (способ 1): R_t 2,58 мин, m/z (ЭС+) = 469 [M+H] +	-

15		<i>N</i> -пропил-2-ининил- <i>N</i> -[1-[2-(2-пиридил)-1,2,4-триазол-3-ил] этил] -3,5-бис(трифторметил) бензамид	ЖХМС (способ 1): R_t 2,60 мин, m/z (ЭС+) = 468 [M+H] +	Время реакции: 48 ч
16		<i>N</i> -[(2,2-Дифторциклопропил)метил]- <i>N</i> -[1-[2-(2-пиридил)-1,2,4-триазол-3-ил]этил]-3,5-бис(трифторметил) бензамид	ЖХМС (способ 1): R_t 2,72 мин, m/z - (ЭС+) = 520 [M+H] +	-
17		<i>N</i> -[(2,2-Дихлорциклопропил)метил]- <i>N</i> -[1-[2-(2-пиридил)-1,2,4-триазол-3-ил]этил]-3,5-бис(трифторметил) бензамид	ЖХМС (способ 1): R_t 2,83 мин, m/z - (ЭС+) = 552 [M+H] +	-
18		3-Хлор- <i>N</i> -проп-2-ининил- <i>N</i> -[1-[2-(2-пиридил)-1,2,4-триазол-3-ил]этил]-5-(трифторметокси) бензамид	ЖХМС (способ 1): R_t 2,60 мин, m/z (ЭС+) = 450 [M+H] +	$T = 80\text{ }^{\circ}\text{C}$
19		<i>N</i> -(2-фторэтил)- <i>N</i> -[1-(2-пиримидин-2-ил-1,2,4-триазол-3-ил)этил]-3,5-бис(трифторметил) бензамид	ЖХМС (способ 2): R_t 1,51 мин, m/z (ЭС+) = 477 [M+H] +	Тройное количество карбоновой кислоты и ТЗР®

20		<i>N</i> -[1-(2-пиримидин-2-ил-1,2,4-триазол-3-ил)этил]-3,5-бис(трифторметил)- <i>N</i> -(3,3,3-трифторпропил)бензамид	ЖХМС (способ 2): R_t 1,73 мин, m/z (ЭС+) = 527 [M+H] ⁺	Время реакции: 1 час
21		<i>N</i> -(3-фторпропил)- <i>N</i> -[1-(2-пиримидин-2-ил-1,2,4-триазол-3-ил)этил]-3,5-бис(трифторметил)бензамид	ЖХМС (способ 2): R_t 1,55 мин, m/z (ЭС+) = 491 [M+H] ⁺	Время реакции: 1 ч. 45 мин.
22		3-Хлор- <i>N</i> -(2-фторэтил)- <i>N</i> -[1-(2-пиримидин-2-ил-1,2,4-триазол-3-ил)этил]-5-(трифторметокси)бензамид	ЖХМС (способ 2): R_t 1,50 мин, m/z (ЭС+) = 459 [M+H] ⁺	Время реакции: 1 час
23		3-Хлор- <i>N</i> -(2-фторэтил)- <i>N</i> -[1-(2-пиримидин-2-ил-1,2,4-триазол-3-ил)этил]-5-(трифторметил)бензамид	ЖХМС (способ 4): R_t 1,30 мин, m/z (ЭС+) = 443 [M+H] ⁺	Двойное количество карбоновой кислоты и ТЗР®
24		3-Хлор- <i>N</i> -(3-фторпропил)- <i>N</i> -[1-(2-пиримидин-2-ил-1,2,4-триазол-3-ил)этил]-5-(трифторметил)бензамид	ЖХМС (способ 5): R_t 2,41 мин, m/z (ЭС+) = 457 [M+H] ⁺	-

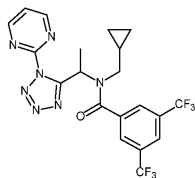
25		3-Хлор- <i>N</i> -(3-фторпропил)- <i>N</i> -[1-(2-пиримидин-2-ил-1,2,4-триазол-3-ил)этил]-5-(трифторметокси) бензамид	ЖХМС (способ 5): R_t 2,46 мин, m/z - (ЭС+) = 473 [M+H] +	-
26		3-Хлор- <i>N</i> -[1-(2-пиримидин-2-ил-1,2,4-триазол-3-ил)этил]-5-(трифторметил)- <i>N</i> -(3,3,3-трифторпропил) бензамид	ЖХМС (способ 5): R_t 2,63 мин, m/z - (ЭС+) = 493 [M+H] +	Время реакции: 3 ч
27		3-Хлор- <i>N</i> -[1-(2-пиримидин-2-ил-1,2,4-триазол-3-ил)этил]-5-(трифторметокси)- <i>N</i> -(3,3,3-трифторпропил) бензамид	ЖХМС (способ 5): R_t 2,68 мин, m/z - (ЭС+) = 509 [M+H] +	Время реакции: 3 ч
28		<i>N</i> -(циклопропилметил)- <i>N</i> -[1-(2-пиримидин-2-ил-1,2,4-триазол-3-ил)этил]-5-(трифторметил) пиридин-3-карбоксамид	ЖХМС (способ 4): R_t 0,74 мин, m/z - (ЭС+) = 418 [M+H] +	-
29		<i>N</i> -[1-(2-пиримидин-2-ил-1,2,4-триазол-3-ил)этил]-5-(трифторметил)- <i>N</i> -(3,3,3-трифторпропил) пиридин-3- карбоксамид	ЖХМС (способ 5): R_t 2,28 мин, m/z - (ЭС+) = 460 [M+H] +	Время реакции: 3 часа

30		<i>N</i> -(2-фторэтил)- <i>N</i> -[1-(2-пиримидин-2-ил-1,2,4-триазол-3-ил)этил]-5-(трифторметил) пиридин-3-карбоксамид	ЖХМС (способ 3): R_t 2,24 мин, m/z - (ЭС+) = 410 [M+H] +	-
31		<i>N</i> -(3-фторпропил)- <i>N</i> -[1-(2-пиримидин-2-ил-1,2,4-триазол-3-ил)этил]-5-(трифторметил) пиридин-3-карбоксамид	ЖХМС (способ 3): R_t 2,28 мин, m/z - (ЭС+) = 424 [M+H] +	Время реакции: 1 час
32		<i>N</i> -пропил-2-инил- <i>N</i> -[1-(2-пиримидин-2-ил-1,2,4-триазол-3-ил)этил]-5-(трифторметил) пиридин-3-карбоксамид	ЖХМС (способ 4): R_t 0,67 мин, m/z - (ЭС+) = 402 [M+H] +	Время реакции: 2 часа; Нет работы
50		3-Циано- <i>N</i> -(циклопропилметил)- <i>N</i> -[1-(2-пиримидин-2-ил-1,2,4-триазол-3-ил)этил]-5-(трифторметил) бензамид	ЖХМС (способ 4): R_t 1,47 мин, m/z - (ЭС+) = 442 [M+H] +	Время реакции: 1,5 часа; Нет работы
51		<i>N</i> -(циклопропилметил)- <i>N</i> -[1-(2-пиримидин-2-ил-1,2,4-триазол-3-ил)этил]-2,6-бис(трифторметил) пиридин-4-карбоксамид	ЖХМС (способ 4): R_t 1,72 мин, m/z - (ЭС+) = 486 [M+H] +	-

52		3-циано- <i>N</i> -[1-(2-пиридин-2-ил-1,2,4-триазол-3-ил)этил] бензамид	ЖХМС (способ 5): Rt 1,29 мин, m/z - (ЭС+) = 320 [M+H] +	
53		<i>N</i> -Этил- <i>N</i> -[1-(2-пиридин-2-ил-1,2,4-триазол-3-ил)этил]-3,5-бис(трифторметил) бензамид	ЖХМС (способ 4): Rt 1,63 мин, m/z (ЭС+) = 459 [M+H] +	Двойное количество ТЗР®
54		3-Циано- <i>N</i> -проп-2-инил- <i>N</i> -[1-(2-пиридин-2-ил-1,2,4-триазол-3-ил)этил] бензамид	ЖХМС (способ 4): Rt 0,54 мин, m/z (ЭС+) = 358 [M+H] +	Время реакции: 1 час; Нет работы
55		3-циано- <i>N</i> -метил- <i>N</i> -[1-(2-пиридин-2-ил-1,2,4-триазол-3-ил)этил] бензамид	ЖХМС (способ 4): Rt 0,48 мин, m/z (ЭС+) = 334 [M+H] +	Время реакции: 2,5 часа
56		<i>N</i> -(Цианометил)- <i>N</i> -[1-(2-пиридин-2-ил-1,2,4-триазол-3-ил)этил]-3,5-бис(трифторметил) бензамид	ЖХМС (способ 4): Rt 1,60 мин, m/z - (ЭС+) = 470 [M+H] +	

57		3-Циано- <i>N</i> -[1-(2-пиридин-2-ил-1,2,4-триазол-3-ил)этил]-5-(трифторметил) бензамид	ЖХМС (способ 4): Rt 1,06 мин, m/z (ЭС+) = 388 [M+H] +	Время реакции: 3 часа
58		3-Циано- <i>N</i> -проп-2-инил- <i>N</i> -[1-(2-пиридин-2-ил-1,2,4-триазол-3-ил)этил]-5-(трифторметил) бензамид	ЖХМС (способ 4): Rt 1,24 мин, m/z (ЭС+) = 426 [M+H] +	Время реакции: 1,5 часа; Нет работы
59		3-циано- <i>N</i> -этил- <i>N</i> -[1-(2-пиридин-2-ил-1,2,4-триазол-3-ил)этил]-5-(трифторметил) бензамид	ЖХМС (способ 4): Rt 1,24 мин, m/z (ЭС+) = 416 [M+H] +	Время реакции: 3 часа
60		3-циано- <i>N</i> -мети- <i>N</i> -[1-(2-пиридин-2-ил-1,2,4-триазол-3-ил)этил]-5-(трифторметил) бензамид	ЖХМС (способ 4): Rt 1,04 мин, m/z (ЭС+) = 402 [M+H] +	Время реакции: 3 часа

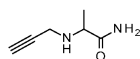
Пример 33



N-(Циклопропилметил)-*N*-[1-(1-пиридин-2-илтетразол-5-ил)этил]-3,5-бис-(трифторметил)бензамид.

Добавляли 3,5-бис-(трифторметил)бензойную кислоту (43 мг) и ТЗР® (≥50 мас.% в EtOAc, 130 мкл) к раствору *N*-(циклопропилметил)-1-(1-пиридин-2-илтетразол-5-ил)этанамин (30 мг) и ДИПЭА (73 мкл) в EtOAc (1,5 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2,5 ч. Разделяли между водой и EtOAc, слои разделяли и последовательно промывали органическую фазу водой, NaHCO₃ (вод. насыщ.) и NH₄Cl (вод. насыщ.). Сушили органическую фазу над MgSO₄, фильтровали, упаривали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью хроматографии с получением *N*-(циклопропилметил)-*N*-[1-(1-пиридин-2-илтетразол-5-ил)этил]-3,5-бис-(трифторметил)бензамид (32 мг, 54%). ЖХМС (способ 2): R_t 1,76 мин, m/z (ЭС+)=486 [M+H]⁺.

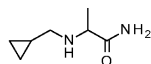
Синтез 26



2-(Проп-2-иниламин)пропанамид.

Добавляли K₂CO₃ (55 г) и пропаргиламин (17 мл) в 2-бромпропанамид (20,2 г) в ацетонитриле (320 мл) и перемешивали при 80°C в течение 3,5 ч и при комнатной температуре в течение ночи. Упаривали при пониженном давлении, остаток разделяли между водой и EtOAc, отделяли слои и дважды экстрагировали водную фазу EtOAc. Сушили объединенные органические экстракты над MgSO₄, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением 2-(проп-2-иниламино)пропанамид (15,7 г, 93%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 1,36 (3H, д, J=7,0 Гц), 1,58 (1H, уш.с), 2,23 (1H, т, J=2,4 Гц), 3,34 (1H, дд, J=17,1, 2,4 Гц), 3,41 (1H, кв, J=7,0 Гц), 3,49 (1H, дд, J=17,1, 2,5 Гц), 5,39 (1H, уш.с), 6,93 (1H, уш.с).

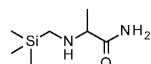
Синтез 27



2-(Циклопропилметиламино)пропанамид.

К раствору 2-бромпропанамид (490 мг) в ацетонитриле (8 мл) добавляли K_2CO_3 (1,45 г) и циклопропилметанамин (560 мкл) и перемешивали при 80°C в течение 1 ч. Затем охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через Celite® и промывали ацетонитрилом. Разделяли остаток между водой и EtOAc, разделяли слои и дважды экстрагировали водную фазу EtOAc. Объединенные органические экстракты сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-(циклопропилметиламино)пропанамид (351 мг, 77%). 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. $\leq 0,06-0,23$ (2H, м), 0,44-0,58 (2H, м), 0,83-1,02 (1H, м), 1,36 (3H, д, $J=6,9$ Гц), 1,73 (1H, уш.с), 2,42 (1H, дд, $J=12,4, 6,9$ Гц), 2,55 (1H, дд, $J=12,1, 6,6$ Гц), 3,24 (1H, д, $J=6,9$ Гц), 5,39 (1H, уш.с), 7,18 (1H, уш.с).

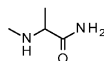
Синтез 28



2-(Триметилсилилметиламино)пропанамид.

К раствору 2-бромпропанамид (456 мг) в ацетонитриле (5 мл) добавляли K_2CO_3 (628 мг) и (аминометил)триметилсилан (341 мг) и перемешивали при 80°C в течение 1 ч. Затем охлаждали до комнатной температуры, фильтровали, промывали ацетонитрилом и сушили полученное твердое вещество при пониженном давлении с получением 2-(триметилсилилметиламино)пропанамид (512 мг, 98%). 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 0,05 (9H, с), 1,31 (3H, д, $J=6,9$ Гц), 3,09 (1H, кв, $J=6,9$ Гц), 5,63 (1H, уш.с), 7,04 (1H, уш.с).

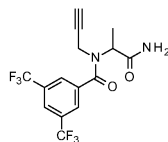
Синтез 29



2-(Метиламино)пропанамид.

К раствору 2-бромпропанамид (1,53 г) в ацетонитриле (30 мл) добавляли K_2CO_3 (4,15 г) и метиламин (2 М в ТГФ, 10 мл) и перемешивали при 80°C в течение ночи. Затем охлаждали до комнатной температуры, промывали MeOH и сушили полученное твердое вещество при пониженном давлении с получением 2-(метиламино)пропанамид (792 мг, 77%). 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ м.д. 1,08 (3H, д, $J=6,9$ Гц), 1,83 (1H, уш.с) 2,18 (3H, с) 2,77 - 2,90 (1H, м) 6,92 (1H, уш.с). 7,23 (1H, уш.с).

Синтез 30



N-(2-Амино-1-метил-2-оксоэтил)-N-проп-2-инил-3,5-бис-(трифторметил)бензамид.

К раствору 2-(проп-2-иниламино)пропанамид (24,0 г) и 3,5-бис-(трифторметил)бензойной кислоты (58,9 г) в EtOAc (528 мл) добавляли ДИПЭА (73,7 г). Охлаждали до 0°C и добавляли ТЗР® (≥ 50 мас.% в EtOAc, 170 мл). Нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Смесь разделяли между водой и EtOAc, отделяли слои, промывали органическую фазу $NaHCO_3$ (водный насыщенный раствор) и NaOH (вод. 1M). Сушили органическую фазу над Na_2SO_4 , фильтровали, концентрировали при пониженном давлении и очищали остаток с помощью растирания с пентаном с получением N-(2-амино-1-метил-2-оксоэтил)-N-проп-2-инил-3,5-бис-(трифторметил)бензамида (50 г, 72%). ЖХМС (способ 7): R_t 2,17 мин, m/z (ЭС+)=367 $[M+H]^+$.

Соединения синтезов 31-40, приведенные в табл. 3, могут быть получены в основном так, как было описано в синтезе 30.

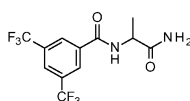
Таблица 3

Синтез	Структура	Соединение	Аналитические данные	Примечания
31		N-(2-амино-1-метил-2-оксоэтил)-3-хлор-N-проп-2-инил-5-(трифторметокси)бензамид	ЖХМС: (способ 2) R_t 1,41 мин, m/z (ЭС-) 347 $[M-H]^-$	Время реакции: 1 ч 45 мин; очистка с помощью хроматографии

32		<i>N</i> -(2-Амино-1-метил-2-оксоэтил)-3-циано- <i>N</i> -(циклопропилметил) бензамид	ЖХМС: (способ 3) R_t 2,07 мин, m/z (ЭС+) 272 [M+H] ⁺	Время реакции: 4 часа; очистка с помощью хроматографи и
33		<i>N</i> -(2-Амино-1-метил-2-оксоэтил)-3-хлор- <i>N</i> -(циклопропилметил)-5-(трифторметил)бензамид	ЖХМС: (способ 2) R_t 1,46 мин, m/z (ЭС+) 349 [M+H] ⁺	Время реакции: 30 мин; очистка с помощью хроматографи и
34		<i>N</i> -(2-амино-1-метил-2-оксоэтил)-3-хлор- <i>N</i> -проп-2-инил-5-(трифторметил)бензамид	ЖХМС: (способ 4) R_t 1,33 мин, m/z (ЭС-) 331 [M- H] ⁻	-
35		<i>N</i> -(2-амино-1-метил-2-оксоэтил)-3-хлор- <i>N</i> -(циклопропилметил)-5-(трифторметокси)бензамид	ЖХМС: (способ 2) R_t 1,51 мин, m/z (ЭС-) 363 [M- H] ⁻	Время реакции: 1 ч 45 мин; очистка с помощью хроматографи и
36		<i>N</i> -[(1 <i>S</i>)-2-амино-1-метил-2-оксоэтил]- <i>N</i> -проп-2-инил-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид	ЖХМС: (способ 4) R_t 0,54 мин, m/z (ЭС+) 300 [M+H] ⁺	Очистка с помощью хроматографи и
37		<i>N</i> -[(1 <i>S</i>)-2-амино-1-метил-2-оксоэтил]- <i>N</i> -(циклопропилметил)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид	ЖХМС: (способ 4) R_t 0,64 мин, m/z (ЭС+) 316 [M+H] ⁺	Очистка с помощью хроматографи и

38		<i>N</i> -(2-Амино-1-метил-2-оксоэтил)-3-бром- <i>N</i> -(циклопропилметил)-5-(трифторметил)бензамид	-	ЖХМС: (способ 4) R_t 1,55 мин, m/z (ЭС-) 391 [M-H] ⁻	Время реакции: 3 дня; отсутствие выделения с помощью вод.; очистка с помощью хроматографии
39		<i>N</i> -(2-амино-1-метил-2-оксоэтил)- <i>N</i> -метил-3,5-бис(трифторметил) бензамид		ЖХМС: (способ 4) R_t 1,27 мин, m/z (ЭС-) 341 [M-H] ⁻	Время реакции: в течении ночи; двойное количество ТЗР®, очистка с помощью хроматографии
40		<i>N</i> -(2-Амино-1-метил-2-оксоэтил)-3,5-бис(трифторметил)- <i>N</i> -(триметилсилилметил)бензамид		ЖХМС: (способ 4) R_t 1,97 мин, m/z (ЭС-) 413 [M-H] ⁻	Время реакции: в течении ночи; очистка с помощью хроматографии

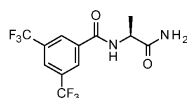
Синтез 41



N-(2-Амино-1-метил-2-оксоэтил)-3,5-бис(трифторметил)бензамид.

К раствору 2-аминопропанамида (661 мг) и 3,5-бис-(трифторметил)бензойной кислоты (387 мг) в ДМФ (7 мл) добавляли ДИПЭА (587 мг). Добавляли ТЗР® (≥50 мас.% в EtOAc, 1,79 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Концентрировали при пониженном давлении, разделяли между водой и EtOAc, отделяли слои, промывали органическую фазу NaHCO₃ (водный насыщенный раствор) и NaCl (водный насыщенный раствор). Сушили органическую фазу над Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении с получением *N*-(2-амино-1-метил-2-оксоэтил)-3,5-бис(трифторметил)бензамида (387 мг, 79%). ЖХМС (способ 4): R_t 1,27 мин, m/z (ЭС-) = 327 [M-H]⁻.

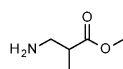
Синтез 42



N[(1S)-2-Амино-1-метил-2-оксоэтил]-3,5-бис(трифторметил)бензамид.

К раствору L-аланиламида (263 мг) и 3,5-бис-(трифторметил)бензойной кислоты (250 мг) в ДМФА (4 мл) добавляли ДИПЭА (0,5 мл). Добавляли ТЗР® (≥50 мас.% в EtOAc, 1,0 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Концентрировали при пониженном давлении, разделяли между водой и EtOAc, отделяли слои, промывали органическую фазу NaHCO₃ (водный насыщенный раствор) и NaCl (водный насыщенный раствор). Сушили органическую фазу над MgSO₄, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении с получением *N*[(1S)-2-амино-1-метил-2-оксоэтил]-3,5-бис(трифторметил)бензамида (299 мг, 94%). ЖХМС (способ 4): R_t 1,26 мин, m/z (ЭС+) = 329 [M+H]⁺.

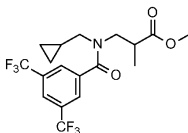
Синтез 43



Метил 3-амино-2-метилпропаноат.

К раствору 3-амино-2-метилпропановой кислоты (87% чистоты, 1,15 г) в MeOH (10 мл) добавляли тионилхлорид (1,41 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Выпаривали растворитель, получая метил 3-амино-2-метилпропаноат (1,13 г, 100%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 1,35 (3H, д, J=7,3 Гц), 2,95-3,36 (3H, м), 3,80 (3H, с), 8,46 (2H, уш.с).

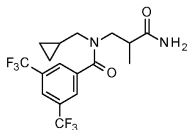
Синтез 44



Метил 3-[[3,5-бис-(трифторметил)бензоил](циклопропилметил)амино]-2-метилпропаноат.

К смеси циклопропанкарбоксальдегида (867 мкл) и Na_2SO_4 (13,8 г) в AcOH (10 мл) добавляли метил 3-амино-2-метилпропионовую кислоты (1,13 г) и перемешивают при комнатной температуре в течение 20 мин добавляли $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (6,16 г) и перемешивают в течение 4 ч. Разделяли между NaHCO_3 (водный насыщенный раствор) и EtOAc , довели pH водной фазы до > 10 с помощью NaOH (водн. 2 М), отделяют слои, промывали органическую фазу NaCl (водный насыщенный раствор), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением метил 3-(циклопропилметиламино)-2-метилпропаноата. Растворяли остаток и 3,5-бис-(трифторметил)бензойную кислоту (3,73 г) в EtOAc (30 мл), добавляли ТЗР® (≥ 50 мас.% в EtOAc , 11,7 мл) и ДИПЭА (7,56 мл) и перемешивали при 90°C в течение 3 ч. Разделяли слои между NaHCO_3 (водный насыщенный раствор) и EtOAc , отделяли слои и трижды экстрагировать водную фазу EtOAc . Высушивали объединенные органические экстракты над Na_2SO_4 , фильтровали, концентрировали при пониженном давлении и очищали остаток с помощью хроматографии с получением метил 3-[[3,5-бис-(трифторметил)бензоил](циклопропилметил)амино]-2-метилпропаноата (100 мг, 2%). ЖХМС (способ 1): R_t 2,75 мин, m/z (ЭС^+)=412 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

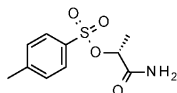
Синтез 45



N-(3-Амино-2-метил-3-оксопропил)-N-(циклопропилметил)-3,5-бис-(трифторметил)бензамид.

К раствору метилового эфира 3-[[3,5-бис-(трифторметил)бензоил](циклопропилметил)амино]-2-метилпропионата (100 мг) в MeOH (2,3 мл) при 0°C добавляли Mg_3N_2 (123 мг) и перемешивали в герметично закрываемой пробирке в течение 1 ч. Нагревали до 80°C и перемешивали в течение 4 дней. Смесь разделяли между водой и CHCl_3 , отделяли слои, промывали органическую фазу HCl (вод. 2 М), трижды экстрагировали водную фазу CHCl_3 , сушили объединенные органические экстракты над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением N-(3-амино-2-метил-3-оксопропил)-N-(циклопропилметил)-3,5-бис-(трифторметил)бензамид (55 мг, 57%). ЖХМС (способ 1): R_t 2,42 мин, m/z (ЭС^+)=397 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

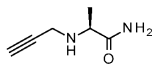
Синтез 46



[(1R)-2-Амино-1-метил-2-оксоэтил]-4-метилбензолсульфонат.

К (R)-(+)-лактамиду (48,1 г) в CH_2Cl_2 (1,3 л) при 0°C добавляли п-толуолсульфонилхлорид (154 г) и ДИПЭА (113 мл), нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 дней. Концентрировали при пониженном давлении, разделяли между NaHCO_3 (водный насыщенный раствор) и EtOAc , отделяли слои, сушили органическую фазу над MgSO_4 , фильтровали, концентрировали при пониженном давлении и растворяли остаток в CH_2Cl_2 . Добавляли пентан, фильтровали осадок и снова разделяли между NaHCO_3 (водный насыщенный раствор) и EtOAc , отделяли слои, сушили органическую фазу над MgSO_4 , фильтровали, концентрировали при пониженном давлении с получением [(1R)-2-амино-1-метил-2-оксоэтил]-4-метилбензолсульфоната (69,7 г, 48%). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ м.д. 1,31 (3H, д, $J=6,9$ Гц), 2,43 (3H, с), 4,70 (1H, кв., $J=6,9$ Гц), 7,29 (1H, уш.с), 7,43-7,54 (2H, м), 7,80-7,85 (2H, м).

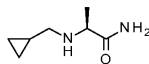
Синтез 47



(2S)-2-(Проп-2-иниламино)пропанамид.

Смешивали пропаргиламин (240 мкл), [(1R)-2-амино-1-метил-2-оксоэтил] 4-метилбензолсульфонат (493 мг) и K_2CO_3 (790 мг) в ацетонитриле (10 мл) и перемешивали при 30°C в течение 3 дней. Фильтровали через Celite® и промывали ацетонитрилом. Концентрировали при пониженном давлении и очищали остаток с помощью хроматографии с получением (2S)-2-(проп-2-иниламино)пропанамид (49 мг, 21%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,37 (3H, д, $J=7,3$ Гц), 1,75 (1H, уш.с), 2,24 (1H, т, $J=2,6$ Гц), 3,36 (1H, дд, $J=17,2, 2,6$ Гц), 3,42 (1H, кв, $J=6,9$ Гц), 3,49 (1H, дд, $J=17,2, 2,6$ Гц), 5,48 (1H, уш.с), 6,95 (1H, уш.с).

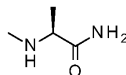
Синтез 48



(2S)-2-(Циклопропилметиламино)пропанамид.

Смешивали циклопропилметанамин (44 мл), [(1R)-2-амино-1-метил-2-оксоэтил]-4-метилбензолсульфонат (69,3 г) и K_2CO_3 (107 г) в ацетонитриле (700 мл) и перемешивали при 30°C в течение 6 ч. Затем охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через Celite® и промывали ацетонитрилом. Концентрировали фильтрат при пониженном давлении и очищали остаток с помощью хроматографии с получением (2S)-2-(циклопропилметиламино)пропанамида (29,7 г, 81%). 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. $\leq$ 0,09-0,18 (2H, м), 0,44-0,57 (2H, м), 0,87-0,98 (1H, м), 1,35 (3H, д, $J=6,9$ Гц), 1,60 (1H, уш.с), 2,40 (1H, дд, $J=12,1, 7,3$ Гц), 2,54 (1H, дд, $J=12,1, 6,6$ Гц), 3,21 (1H, кв, $J=6,9$ Гц), 5,31 (1H, уш.с), 7,14 (1H, уш.с).

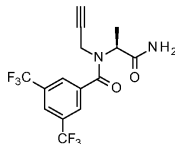
Синтез 49



(2S)-2-(Метиламино)пропанамид.

Смешивали метиламин (2 М и ТГФ, 1,0 мл), [(1R)-2-амино-1-метил-2-оксоэтил] 4-метилбензолсульфонат (243 мг) и K_2CO_3 (419 мг) в ацетонитриле (1 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 дней. Фильтровали через Celite® и промывали ацетонитрилом. Концентрировали фильтрат при пониженном давлении с получением (2S)-2-(метиламино)пропанамида (50 мас.% 46 мг, 22%). 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ м.д. 1,09 (3H, д, $J=6,94$ Гц), 1,84 (1H, уш.с), 2,19 (3H, с), 2,86 (1H, кв., $J=6,81$ Гц), 6,94 (1H, уш.с), 7,25 (1H, уш.с).

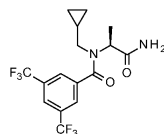
Синтез 50



N-[(1S)-2-Амино-1-метил-2-оксоэтил]-N-проп-2-инил-3,5-бис-(трифторметил)бензамид.

Добавляли ТЗР® (≥ 50 мас.% в EtOAc, 350 мкл) и 3,5-бис-(трифторметил)бензойную кислоту (120 мг) к раствору ДИПЭА (200 мкл) и (2S)-2-(проп-2-иниламино)пропанамида (49 мг) в EtOAc (1,0 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Разделяли слои между водой и EtOAc, разделяли слои, промывали органическую фазу водой, NH_4Cl (водный насыщенный раствор) и NaOH (вод. 1 М). Сушили органическую фазу над $MgSO_4$, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении и очищали остаток с помощью хроматографии с получением N-[(1S)-2-амино-1-метил-2-оксоэтил]-N-проп-2-инил-3,5-бис-(трифторметил)бензамид (58 мг, 38%). ЖХМС: (способ 4) R_t 1,48 мин, m/z (ЭС-) 365 $[M-H]^-$.

Синтез 51



N-[(1S)-2-Амино-1-метил-2-оксоэтил]-N-(циклопропилметил)-3,5-бис-(трифторметил)бензамид.

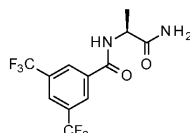
Добавляли ТЗР® (≥ 50 мас.% в EtOAc, 185 мл) и 3,5-бис-(трифторметил)бензойную кислоту (64,3 г) к раствору ДИПЭА (109 мл) и (2S)-2-(циклопропилметиламино)пропанамида (29,5 г) в EtOAc (590 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Разделяли слои между водой и EtOAc, разделяли слои, промывали органическую фазу водой, NH_4Cl (водный насыщенный раствор) и NaOH (вод. 1 М). Сушили органическую фазу над $MgSO_4$, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении и очищали остаток с помощью хроматографии с получением N-[(1S)-2-амино-1-метил-2-оксоэтил]-N-(циклопропилметил)-3,5-бис-(трифторметил)бензамид (49,1 мг, 62%). ЖХМС: (способ 4) R_t 1,61 мин, m/z (ЭС+) 383 $[M+H]^+$.

Соединение из синтеза 52, представленное в табл. 4, может быть получено по существу так, как описано в синтезе 51.

Таблица 4

Синтез	Структура	Соединение	Аналитические данные	Примечания
52		<i>N</i> -[(1 <i>S</i>)-2-Амино-1-метил-2-оксоэтил]- <i>N</i> -метил-3,5-бис(трифторметил)бензамид	ЖХМС: (способ 4) R_t 1,28 мин, m/z (ЭС-) 341 $[M-H]^-$	1 экв. карбоновой кислоты и 1,5 экв. ТЗР [®] ; очистка с помощью хроматографии

Синтез 53



N -[(1*S*)-2-Амино-1-метил-2-оксоэтил]-3,5-бис-(трифторметил)бензамид.

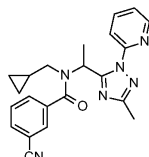
Добавляли 3,5-бис-(трифторметил)бензойную кислоту (900 мг) и ТЗР[®] (≥ 50 мас.% в EtOAc, 4,2 мл) к смеси L-аланинамида (1,25 г) и ДИПЭА (1,9 мл) в ДМФА (15 мл). Перемешивали в течение ночи. Смесь разделяли между водой и EtOAc, отделяли слои, промывали органическую фазу NaHCO_3 (водный насыщенный раствор) и NaCl (водный насыщенный раствор). Сушили органическую фазу над MgSO_4 , фильтровали, концентрировали при пониженном давлении с получением *N* -[(1*S*)-2-амино-1-метил-2-оксоэтил]-3,5-бис-(трифторметил)бензамида (1,05 г, 92%). ЖХМС: (способ 4) R_t 1,27 мин, m/z (ЭС+) 329 $[M+H]^+$.

Соединение из синтеза 54, представленное в табл. 5, может быть получено по существу так, как описано в синтезе 53.

Таблица 5

Синтез	Структура	Соединение	Аналитические данные	Примечания
54		<i>N</i> -[(1 <i>S</i>)-2-амино-1-метил-2-оксоэтил]-3-цианобензамид	ЖХМС: (способ 4) R_t 0,39 мин, m/z (ЭС+) 218 $[M+H]^+$	3 экв. L - аланинамида

Пример 34



3-Циано-*N*-(циклопропилметил)-*N* -[1-[5-метил-2-(2-пиридил)-1,2,4-триазол-3-ил]этил]бензамид.

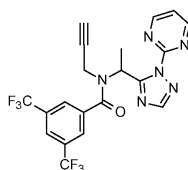
Добавляли *N,N*-диметилацетамид диметилацеталь (88 мкл) к раствору *N*-(2-амино-1-метил-2-оксоэтил)-3-циано-*N*-(циклопропилметил)бензамида (108 мг) в CH_2Cl_2 (3,0 мл) и перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 1 ч. Охлаждали до комнатной температуры, концентрировали при пониженном давлении, растворяли остаток в 1,4-диоксане/AcOH (1/1 мл), добавляли 2-гидразинопиридин (87 мг) и перемешивали при 90°C в течение 2 ч. Охлаждали до комнатной температуры, концентрировали при пониженном давлении, разделяли остаток между водой и EtOAc. Разделяли слои, промывали органическую фазу NaHCO_3 (водный насыщенный раствор). Экстрагировали объединенные водные фазы дважды EtOAc, промывали объединенные органические экстракты NaCl (водный насыщенный раствор), сушили над MgSO_4 , фильтровали, концентрировали при пониженном давлении и очищали остаток с помощью хроматографии с получением 3-циано-*N*-(циклопропилметил)-*N* -[1-[5-метил-2-(2-пиридил)-1,2,4-триазол-3-ил]этил]бензамида (104 мг, 68%). ЖХМС (способ 3): R_t 2,66 мин, m/z (ЭС+)=387 $[M+H]^+$.

Соединение примера 61, приведенное в табл. 6, может быть получено по существу так, как описано в примере 34.

Таблица 6

Пример	Структура	Соединение	Аналитические данные	Примечания
61		<i>N</i> -(Циклопропилметил)- <i>N</i> -[1-(5-метил-2-пиридин-2-ил-1,2,4-триазол-3-ил)этил]-3,5-бис(трифторметил)бензамид	ЖХМС: (способ 4) R_t 1,80 мин, m/z (ЭС+) 499 $[M+H]^+$	2-я стадия: время реакции: 16 ч; $T = 50^\circ C$

Пример 35



N-Пропил-2-инил-*N*-[1-(2-пиридин-2-ил-1,2,4-триазол-3-ил)этил]-3,5-бис-(трифторметил)бензамид.

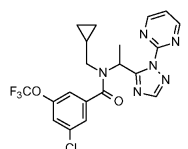
Добавляли *N,N*-диметиламид диметилацеталь (2,8 мл) к раствору *N*-(2-амино-1-метил-2-оксоэтил)-*N*-проп-2-инил-3,5-бис-(трифторметил)бензамида (5,00 г) в CH_2Cl_2 (70 мл) и перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 2 ч. Охлаждали до комнатной температуры, концентрировали при пониженном давлении, растворяли остаток в 1,4-диоксане/АсОН (80 мл/8 мл), добавляли 2-гидразинопиридин (2,48 г) и перемешивали при $50^\circ C$ в течение ночи. Охлаждали до комнатной температуры, концентрировали при пониженном давлении, разделяли остаток между $NaHCO_3$ (водный насыщенный раствор) и EtOAc. Разделяли слои, трижды экстрагировали водную фазу EtOAc, сушили объединенные органические экстракты над $MgSO_4$, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении и очищали остаток с помощью хроматографии с получением *N*-проп-2-инил-*N*-[1-(2-пиридин-2-ил-1,2,4-триазол-3-ил)этил]-3,5-бис-(трифторметил)бензамид (2,97 г, 46%). ЖХМС (способ 2): R_t 1,52 мин, m/z (ЭС+)=469 $[M+H]^+$. Хиральная ВЭЖХ: колонка Chiralpak AD-H (250 × 4,6 мм), гептан/изо-PrOH/диэтиламин 95:5:0,1, скорость потока 1 мл/мин, к.т., λ 240 нм, R_t 13,8 и 16,6 мин.

Соединение примера 36, представленное в табл. 7, может быть получено в основном так, как описано в примере 35.

Таблица 7

Пример	Структура	Соединение	Аналитические данные	Примечания
36		3-Хлор- <i>N</i> -проп-2-инил- <i>N</i> -[1-(2-пиридин-2-ил-1,2,4-триазол-3-ил)этил]-5-(трифторметокси)бензамид	ЖХМС: (способ 2) R_t 1,49 мин, m/z (ЭС+) 451 $[M+H]^+$	2-я стадия: время реакции: 1 ч; $T = 90^\circ C$

Пример 37



3-Хлор-*N*-(циклопропилметил)-*N*-[1-(2-пиридин-2-ил-1,2,4-триазол-3-ил)этил]-5-(трифторметокси)бензамид.

Добавляли *N,N*-диметиламид диметилацеталь (60 мкл) к раствору 3-хлор-*N*-(циклопропилметил)-5-(трифторметокси)бензамид (106 мг) в CH_2Cl_2 (5 мл) и перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 1 ч. Охлаждали до комнатной температуры, концентрировали при пониженном давлении, растворяли остаток в 1,4-диоксане/АсОН (1,5/1,5 мл), добавляли 2-гидразинопиридин (48 мг) и перемешивали при $90^\circ C$ в течение 1 ч. Охлаждали до комнатной температуры, упаривали при пониженном давлении, остаток разделяли между $NaHCO_3$ (водный раствор) и CH_2Cl_2 . Разделяли слои, трижды экстрагировали водную фазу CH_2Cl_2 , сушили объединенные органические экстракты над Na_2SO_4 , фильтровали, концентрировали при пониженном давлении и очищали оста-

ток с помощью хроматографии с получением 3-хлор-*N*-(циклопропилметил)-*N*-[1-(2-пиримидин-2-ил-1,2,4-триазол-3-ил)этил]-3,5-бис-(трифторметил)бензамид (101 г, 59%). ЖХМС (способ 2): R_t 1,64 мин, m/z (ЭС+)=467 [M+H]⁺.

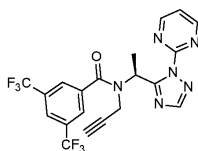
Соединения примеров 38-45 и 62-69, представленные в табл. 8, могут быть получены, по существу, как описано в примере 37.

Таблица 8

Пример	Структура	Соединение	Аналитические данные	Примечания
38		3-Циано- <i>N</i> -(циклопропилметил)- <i>N</i> -[1-(2-пиримидин-2-ил-1,2,4-триазол-3-ил)этил]бензамид	ЖХМС: (способ 2) R_t 1,11 мин, m/z (ЭС+) 374 [M+H] ⁺	Время реакции: ночь; $T = 80^\circ\text{C}$
39		<i>N</i> -(Циклопропилметил)- <i>N</i> -[1-[2-(5-метоксипиримидин-2-ил)-1,2,4-триазол-3-ил]этил]-3,5-бис(трифторметил)бензамид	ЖХМС: (способ 2) R_t 1,71 мин, m/z (ЭС+) 515 [M+H] ⁺	-
40		3-Хлор- <i>N</i> -(циклопропилметил)- <i>N</i> -[1-(2-пиримидин-2-ил-1,2,4-триазол-3-ил)этил]-5-(трифторметил)бензамид	ЖХМС: (способ 2) R_t 1,59 мин, m/z (ЭС+) 451 [M+H] ⁺	-
41		3-Хлор- <i>N</i> -проп-2-инил- <i>N</i> -[1-(2-пиримидин-2-ил-1,2,4-триазол-3-ил)этил]-5-(трифторметил)бензамид	ЖХМС: (способ 2) R_t 1,45 мин, m/z (ЭС+) 435 [M+H] ⁺	-
42		<i>N</i> -(Циклопропилметил)- <i>N</i> -[2-[2-(2-пиридил)-1,2,4-триазол-3-ил]пропил]-3,5-бис(трифторметил)бензамид	ЖХМС: (способ 1) R_t 2,72 мин, m/z (ЭС+) 498 [M+H] ⁺	Время реакции: ночь; $T = 80^\circ\text{C}$
43		<i>N</i> -Проп-2-инил- <i>N</i> -[(1 <i>S</i>)-1-(2-пиримидин-2-ил-1,2,4-триазол-3-ил)этил]-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид	ЖХМС: (способ 4) R_t 0,67 мин, m/z (ЭС+) 402 [M+H] ⁺	Время реакции: ночь
44		<i>N</i> -(Циклопропилметил)- <i>N</i> -[(1 <i>S</i>)-1-[2-(2-пиридил)-1,2,4-триазол-3-ил]этил]-3,5-бис(трифторметил)бензамид	ЖХМС: (способ 4) R_t 2,05 мин, m/z (ЭС+) 484 [M+H] ⁺	Время реакции: ночь
45		<i>N</i> -(Циклопропилметил)- <i>N</i> -[(1 <i>S</i>)-1-(2-пиримидин-2-ил-1,2,4-триазол-3-ил)этил]-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид	ЖХМС: (способ 4) R_t 0,93 мин, m/z (ЭС+) 418 [M+H] ⁺	Время реакции: ночь

62		3-Бром- <i>N</i> - (циклопропилметил)- <i>N</i> -[1-(2- пиримидин-2-ил-1,2,4- триазол-3-ил)этил]-5- (трифторметил)бензамид	ЖХМС: (способ 4) R_t 1,74 мин, m/z (ЭС+) 495 [M+H] ⁺	2-я стадия: T = 50 °C
63		<i>N</i> -[1-(2-Пиримидин-2-ил- 1,2,4-триазол-3-ил)этил]-3,5- бис(трифторметил)бензамид	ЖХМС: (способ 4) R_t 1,53 мин, m/z (ЭС+) 431 [M+H] ⁺	Время реакции 2-й стадии: ночь, T = 50 °C
64		<i>N</i> -(Циклопропилметил)- <i>N</i> - [(1 <i>S</i>)-1-[2-(5-фторпиримидин- 2-ил)-1,2,4-триазол-3- ил]этил]-3,5- бис(трифторметил)бензамид	ЖХМС: (способ 4) R_t 1,93 мин, m/z (ЭС+) 503 [M+H] ⁺	Время реакции 2-й стадии: ночь, T = 50 °C
65		<i>N</i> -Метил- <i>N</i> -[1-(2-пиримидин- 2-ил-1,2,4-триазол-3-ил)этил]- 3,5- бис(трифторметил)бензамид	ЖХМС: (способ 4) R_t 1,49 мин, m/z (ЭС+) 445 [M+H] ⁺	Время реакции 2-й стадии: ночь, T = 50 °C
66		<i>N</i> -[(1 <i>S</i>)-1-(2-Пиримидин-2-ил- 1,2,4-триазол-3-ил)этил]-3,5- бис (трифторметил)бензамид	ЖХМС: (способ 4) R_t 1,53 мин, m/z (ЭС+) 431 [M+H] ⁺	Время реакции 2-й стадии: ночь, T = 50 °C
67		<i>N</i> -[1-(2-Пиримидин-2-ил- 1,2,4-триазол-3-ил)этил]-3,5- бис (трифторметил)- <i>N</i> - (триметилсилилметил)бензам ид	ЖХМС: (способ 4) R_t 2,19 мин, m/z (ЭС+) 517 [M+H] ⁺	Время реакции 2-й стадии: ночь, T = 50 °C
68		3-Циано- <i>N</i> -[(1 <i>S</i>)-1-[2-(5- фторпиримидин-2-ил)-1,2,4- триазол-3-ил]этил]бензамид	ЖХМС: (способ 4) R_t 0,57 мин, m/z (ЭС+) 338 [M+H] ⁺	Время реакции 2-й стадии: ночь, T = 50 °C
69		<i>N</i> -[(1 <i>S</i>)-1-[2-(5- фторпиримидин-2-ил)-1,2,4- триазол-3-ил]этил]-3,5- бис(трифторметил)бензамид	ЖХМС: (способ 4) R_t 1,67 мин, m/z (ЭС+) 449 [M+H] ⁺	Время реакции 2-й стадии: ночь, T = 50 °C

Пример 46

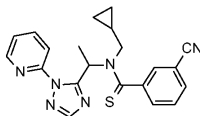


N-Проп-2-инил-*N*-[(1*S*)-1-(2-пиримидин-2-ил-1,2,4-триазол-3-ил)этил]-3,5-бис-(трифторметил)бензамид.

Добавляли *N,N*-диметиламид диметилацеталь (32 мкл) к раствору *N*-[(1*S*)-2-амино-1-метил-2-оксоэтил]-*N*-проп-2-инил-3,5-бис-(трифторметил)бензамид (58 мг) в CH_2Cl_2 (0,7 мл) и перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 1 ч. Охлаждали до комнатной температуры, концентрировали при пониженном давлении, растворяли остаток в 1,4-диоксане/АсОН (0,7/0,7 мл), добавляли 2-гидразинопиримидин (23 мг) и перемешивали при 50°C в течение ночи. Охлаждали до комнатной температуры, концентрировали при пониженном давлении, разделяли остаток между NaHCO_3 (водный насыщенный раствор) и EtOAc. Разделяли слои, сушили органическую фазу над MgSO_4 , фильтровали, концентрировали при пониженном давлении и очищали остаток с помощью хроматографии с получением *N*-проп-2-инил-*N*-[(1*S*)-1-(2-пиримидин-2-ил-1,2,4-триазол-3-ил)этил]-3,5-бис-(трифторметил)бензамида (38 мг, 58%). ЖХМС: (способ 4) R_t 1,59 мин, m/z (ES) 469 [M+H]⁺. Хиральная ВЭЖХ: колонка Chiralpak

AD-H (250 × 4,6 мм), гептан/изо-PrOH/диэтиламин 95:5:0,1, скорость потока 1 мл/мин, к.т., λ 240 нм, R_t 14,1 мин, ee >99%.

Пример 47



3-Циано-N-(циклопропилметил)-N-[1-[2-(2-пиридил)-1,2,4-триазол-3-ил]этил]бензолкарботиоамид.

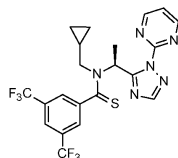
(i) 3-Циано-N-(циклопропилметил)-N-[1-[2-(2-пиридил)-1,2,4-триазол-3-ил]этил]бензамид.

Добавляли 3-цианобензойную кислоту (81 мг) к раствору N-(циклопропилметил)-1-[2-(2-пиридил)-1,2,4-триазол-3-ил]этанамина (60 мг) и ДИПЭА (287 мкл) в EtOAc (6 мл) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 10 мин. Добавляли ТЗР (≥50 мас.% в EtOAc, 534 мкл) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Разделяли смесь между водой и EtOAc, отделяли слои и последовательно промывали органическую фазу водой, NaHCO₃ (вод. насыщ.) и NH₄Cl (вод. насыщ.). Сушили над MgSO₄, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении и очищали остаток с помощью хроматографии с получением 3-циано-N-(циклопропилметил)-N-[1-[2-(2-пиридил)-1,2,4-триазол-3-ил]этил]бензамида (160 мг, 85%). ЖХМС (способ 1): R_t 2,32 мин, m/z (ЭС+)=373 [M+H]⁺.

(ii) 3-Циано-N-(циклопропилметил)-N-[1-[2-(2-пиридил)-1,2,4-триазол-3-ил]этил]бензолкарботиоамид.

Добавляли реагент Лавессона (191 мг) к раствору 3-циано-N-(циклопропилметил)-N-[1-[2-(2-пиридил)-1,2,4-триазол-3-ил]этил]бензамида (160 мг) в толуоле (10 мл) и перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение ночи. Охлаждали до комнатной температуры, концентрировали при пониженном давлении и очищали остаток с помощью хроматографии и растирания с пентаном с получением 3-циано-N-(циклопропилметил)-N-[1-[2-(2-пиридил)-1,2,4-триазол-3-ил]этил]бензолкарботиоамида (145 мг, 87%). ЖХМС (способ 1): R_t 2,58 мин, m/z (ЭС+)=389 [M+H]⁺.

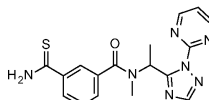
Пример 70



N-(Циклопропилметил)-N-[(1S)-1-(2-пиримидин-2-ил-1,2,4-триазол-3-ил)этил]-3,5-бис-(трифторметил)бензолкарботиоамид.

Добавляли реагент Лавессона (92 мг) к раствору N-(циклопропилметил)-N-[(1S)-1-(2-пиримидин-2-ил-1,2,4-триазол-3-ил)этил]-3,5-бис-(трифторметил)бензамида (100 мг) в толуоле (5 мл) и перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение ночи. Охлаждали до комнатной температуры, концентрировали при пониженном давлении и очищали остаток с помощью хроматографии и растирания с пентаном с получением N-(циклопропилметил)-N-[(1S)-1-(2-пиримидин-2-ил-1,2,4-триазол-3-ил)этил]-3,5-бис-(трифторметил)бензолкарботиоамида (61 мг, 59%). ЖХМС (способ 4): R_t 2,19 мин, m/z (ЭС+)=501 [M+H]⁺.

Пример 71

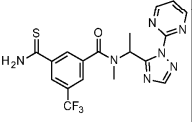


3-Карбамотиоил-N-метил-N-[1-(2-пиримидин-2-ил-1,2,4-триазол-3-ил)этил]бензамид.

Добавляли триэтиламин (0,1 мл) и сульфид аммония (вод. 40-48 мас.% 126 мг) к раствору 3-циано-N-метил-N-[1-(2-пиримидин-2-ил-1,2,4-триазол-3-ил)этил]бензамида (224 мг) в пиридине (2 мл) и перемешивали при 50°C в течение 1 ч. Охлаждали до комнатной температуры, разделяли смесь между водой и CH₂Cl₂, разделяли слои и сушили органическую фазу над MgSO₄, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении и очищали остаток с помощью хроматографии с получением 3-карбамотиоил-N-метил-N-[1-(2-пиримидин-2-ил-1,2,4-триазол-3-ил)этил]бензамида (62 мг, 24%). ЖХМС (способ 4): R_t 0,41 мин, m/z (ЭС+)=368 [M+H]⁺.

Соединение примера 72, представленное в табл. 9, может быть получено в основном так, как описано в примере 71.

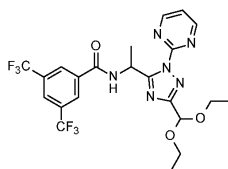
Таблица 9

Пример	Структура	Соединение	Аналитические данные	Примечания
72		3-Карбамотиоил- <i>N</i> -метил- <i>N</i> -[1-(2-пиримидин-2-ил-1,2,4-триазол-3-ил)этил]-5-(трифторметил)бензамид	ЖХМС: (способ 4) R_t 0,81 мин, m/z (ЭС+) 436 [M+H] ⁺	-

Синтез 55. 2-[[3,5-бис-(Трифторметил)бензоил]амино]пропановая кислота.

Добавляли DL-аланин (918 мг) к раствору NaOH (1,74 г) в воде (6,0 мл) и ацетонитриле (2,0 мл). Охлаждали смесь до 0°C, добавляли 3,5-бис-(трифторметил)бензоилхлорид (2,0 мл) и перемешивали при 0°C в течение 30 мин. Нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. Концентрировали при пониженном давлении, добавляли HCl (водн. 12 М, 1,0 мл) и фильтровали полученное твердое вещество. Высушивали твердое вещество в вакууме с получением 2-[[3,5-бис-(трифторметил)бензоил]амино]пропановой кислоты (3,00 г, 54%). ЖХМС (способ 4): R_t 1,52 мин, m/z (ЭС+)=330 [M+H]⁺.

Пример 73

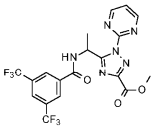


N-[1-[5-(Диэтоксиметил)-2-пиримидин-2-ил-1,2,4-триазол-3-ил]этил]-3,5-бис-(трифторметил)бензамид.

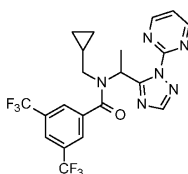
Добавляли N,N-диизопропиламин (3,84 мл) к смеси 2,2-диэтоксиацетамидин гидрохлорида (1,33 г), 2-[[3,5-бис-(трифторметил)бензоил]амино]пропановой кислоты (3,00 г) и HATU (3,05 г) в ДМФ (10 мл). Перемешивали при к.т. в течение 3 ч. Добавляли 2-гидразинопиримидин (1,20 г) с последующим добавлением AcOH (4,18 мл) и перемешивали при 80°C в течение 1 ч. Охлаждали до комнатной температуры и разбавляли EtOAc (50 мл). Промывали органическую фазу последовательно NaHCO₃ (водный насыщенный раствор) и водой. Сушили органическую фазу над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением N-[1-[5-(диэтоксиметил)-2-пиримидин-2-ил-1,2,4-триазол-3-ил]этил]-3,5-бис-(трифторметил)бензамида (900 мг, 23%). ЖХМС (способ 4): R_t 1,96 мин, m/z (ЭС-)=531 [M-H]⁻.

Соединение примера 74, представленное в табл. 10, может быть получено, по существу, как описано в примере 73.

Таблица 10

Пример	Структура	Соединение	Аналитические данные	Примечания
74		Метил 5-[1-[[3,5-бис(трифторметил)бензоил]амино]этил]-1-пиримидин-2-ил-1,2,4-триазол-3-карбоксилат	ЖХМС: (способ 4) R_t 1,80 мин, m/z (ЭС+) 499 [M+H] ⁺	

Пример 48



N-(Циклопропилметил)-N-[1-(2-пиримидин-2-ил-1,2,4-триазол-3-ил)этил]-3,5-бис-(трифторметил)бензамид

(i) 2-(Циклопропилметиламино)пропанамид.

К раствору 2-бромпропанамид (490 мг) в ацетонитриле (8 мл) добавляли K_2CO_3 (1,45 г) и циклопропилметанамин (560 мкл) и перемешивали при 80°C в течение 1 ч. Затем охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через Celite® и промывали ацетонитрилом. Разделяли остаток между водой и EtOAc, разделяли слои и дважды экстрагировали водную фазу EtOAc. Объединенные органические экстракты сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-(циклопропилметиламино)пропанамид (351 мг, 77%). 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. $\leq 0,06-0,23$ (2H, м), 0,44-0,58 (2H, м), 0,83-1,02 (1H, м), 1,36 (3H, д, $J=6,9$ Гц), 1,73 (1H, уш.с), 2,42 (1H, дд, $J=12,4, 6,9$ Гц), 2,55 (1H, дд, $J=12,1, 6,6$ Гц), 3,24 (1H, д, $J=6,9$ Гц), 5,39 (1H, уш.с), 7,18 (1H, уш.с).

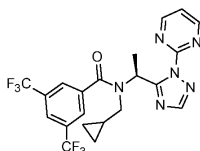
(ii) N-(2-Амино-1-метил-2-оксоэтил)-N-(циклопропилметил)-3,5-бис-(трифторметил)бензамид.

Добавляли ТЗР® (≥ 50 мас.% в EtOAc, 6,2 мл) и ДИПЭА (4 мл) к смеси 2-(циклопропилметиламино)пропанамид (990 мг) и 3,5-бис-(трифторметил)бензойной кислоты (2,02 г) в EtOAc (20 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Разделяли остаток между водой и EtOAc, разделяли слои, дважды экстрагировали водную фазу EtOAc. Промывали объединенные органические экстракты NaCl (водный насыщенный раствор), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали, концентрировали при пониженном давлении. Разделяли остаток между NaOH (вод. 1 М) и CH_2Cl_2 , разделяли слои, трижды экстрагировали водную фазу CH_2Cl_2 , сушили объединенные органические экстракты над Na_2SO_4 , фильтровали, концентрировали при пониженном давлении с получением N-(2-амино-1-метил-2-оксоэтил)-N-(циклопропилметил)-3,5-бис-(трифторметил)бензамида (2,37 г, 78%). ЖХМС: (способ 2) R_t 1,52 мин, m/z (ES-)=381 $[M-H]^-$.

(iii) N-(Циклопропилметил)-N-[1-(2-пиримидин-2-ил-1,2,4-триазол-3-ил)этил]-3,5-бис-(трифторметил)бензамид.

Добавляли N,N-диметиламид диметилацеталь (220 мкл) к раствору N-(2-амино-1-метил-2-оксоэтил)-N-(циклопропилметил)-3,5-бис-(трифторметил) бензамида (408 мг) в CH_2Cl_2 (5 мл) и перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 1,5 ч. Охлаждали до комнатной температуры, концентрировали при пониженном давлении, растворяли остаток в 1,4-диоксане/AcOH (6/0,6 мл), добавляли 2-гидразинопиримидин (183 мг) и перемешивали при 50°C в течение ночи. Охлаждали до комнатной температуры, концентрировали при пониженном давлении, разделяли остаток между $NaHCO_3$ (водный насыщенный раствор) и EtOAc. Разделяли слои, сушили органическую фазу над $MgSO_4$, концентрировали при пониженном давлении и очищали остаток с помощью хроматографии с получением N-(циклопропилметил)-N-[1-(2-пиримидин-2-ил-1,2,4-триазол-3-ил)этил]-3,5-бис-(трифторметил)бензамида (173 мг, 33%). ЖХМС (способ 5): R_t 2,16 мин, m/z (ЭС+)=485 $[M+H]^+$. Хиральная ВЭЖХ: колонка Chiralpak AD-H (250 $\times$ 4,6 мм), гептан/изо-PrOH/диэтиламин 95:5:0,1, скорость потока 1,3 мл/мин, $T=30^\circ C$, λ 240 нм, R_t 13,5 и 16,9 мин.

Пример 49



N-(Циклопропилметил)-N-[(1S)-1-(2-пиримидин-2-ил-1,2,4-триазол-3-ил)этил]-3,5-бис-(трифторметил)бензамид.

(i) [(1R)-2-Амино-1-метил-2-оксоэтил] 4-метилбензолсульфонат.

К раствору (R)-(+)-лактамида (48,1 г) в CH_2Cl_2 (1,3 л) при 0°C добавляли п-толуолсульфонилхлорид (154 г) и ДИПЭА (113 мл), нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 дней. Концентрировали при пониженном давлении, разделяли между $NaHCO_3$ (водный насыщенный раствор) и EtOAc, отделяли слои, сушили органическую фазу над $MgSO_4$, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении и растворяли остаток в CH_2Cl_2 . Добавляли пентан, фильтровали осадок и снова разделяли между $NaHCO_3$ (водный насыщенный раствор) и EtOAc, отделяли слои, сушили органическую фазу над $MgSO_4$, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении с получением [(1R)-2-амино-1-метил-2-оксоэтил]-4-метилбензолсульфоната (69,7 г, 48%). 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ м.д. 1,31 (3H, д, $J=6,9$ Гц), 2,43 (3H, с), 4,70 (1H, кв., $J=6,9$ Гц), 7,29 (1H, уш.с), 7,43-7,54 (2H, м), 7,80-7,85 (2H, м).

(ii) (2S)-2-(Циклопропилметиламино)пропанамид.

Смешивали циклопропилметанамин (44 мл), [(1R)-2-амино-1-метил-2-оксоэтил]-4-метилбензолсульфонат (69,3 г) и K_2CO_3 (107 г) в ацетонитриле (700 мл) и перемешивали при 30°C в течение 6 ч. Затем охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через Celite® и промывали ацетонитрилом. Концентрировали фильтрат при пониженном давлении и очищали остаток с помощью хроматографии с получением (2S)-2-(циклопропилметиламино)пропанамид (29,7 г, 81%). 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. $\leq 0,09-0,18$ (2H, м), 0,44-0,57 (2H, м), 0,87-0,98 (1H, м), 1,35 (3H, д, $J=6,9$ Гц), 1,60 (1H, уш.с), 2,40

(1H, дд, J=12,1, 7,3 Гц), 2,54 (1H, дд, J=12,1, 6,6 Гц), 3,21 (1H, кв, J=6,9 Гц), 5,31 (1H, уш.с), 7,14 (1H, уш.с).

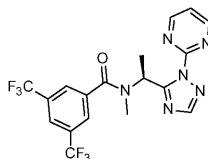
(iii) N-[(1S)-2-Амино-1-метил-2-оксоэтил]-N-(циклопропилметил)-3,5-бис-(трифторметил)бензамид.

Добавляли ТЗР® (≥50 мас.% в EtOAc, 185 мл) и 3,5-бис-(трифторметил)бензойную кислоту (64,3 г) к раствору ДИПЭА (109 мл) и (2S)-2-(циклопропилметиламино)пропанамида (29,5 г) в EtOAc (590 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Разделяли слои между водой и EtOAc, разделяли слои, промывали органическую фазу водой, NH₄Cl (водный насыщенный раствор) и NaOH (вод. 1 М). Сушили органическую фазу над MgSO₄, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении и очищали остаток с помощью осаждения из CH₂Cl₂ и пентана с получением N-[(1S)-2-амино-1-метил-2-оксоэтил]-N-(циклопропилметил)-3,5-бис-(трифторметил)бензамида (49,1 г, 62%). ЖХМС: (способ 4) R_t 1,61 мин, m/z (ЭС+)=383 [M+H]⁺.

(iv) N-(Циклопропилметил)-N-[(1S)-1-(2-пиримидин-2-ил-1,2,4-триазол-3-ил)этил]-3,5-бис-(трифторметил)бензамид.

Добавляли N,N-диметиламид диметилацеталь (25,5 мл) к раствору N-[(1S)-2-амино-1-метил-2-оксоэтил]-N-(циклопропилметил)-3,5-бис-(трифторметил)бензамида (48,7 г) в CH₂Cl₂ (490 мл) и перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 1 ч 15 мин. Охлаждали до комнатной температуры, концентрировали при пониженном давлении, растворяли остаток в 1,4-диоксане/AcOH (275/275 мл), добавляли 2-гидразинопиримидин (16,9 г) и перемешивали при 50°C в течение ночи. Охлаждали до комнатной температуры, концентрировали при пониженном давлении и разделяли остаток между водой и EtOAc. Фильтровали через Celite®, разделяли слои, промывали органическую фазу NaHCO₃ (водный насыщенный раствор), сушили органическую фазу над MgSO₄, концентрировали при пониженном давлении и очищали остаток с помощью хроматографии и осаждения из диэтилового эфира и петролейного эфира с получением N-(циклопропилметил)-N-[(1S)-1-(2-пиримидин-2-ил-1,2,4-триазол-3-ил)этил]-3,5-бис-(трифторметил)бензамида (29,7 г, 48%). ЖХМС: (способ 4) R_t 1,79 мин, m/z (ES)=485 [M+H]⁺. Хиральная ВЭЖХ: колонка Chiralpak AD-H (250 × 4,6 мм), гептан/изо-PrOH/диэтиламин 95:5:0,1, скорость потока 1,3 мл/мин, T=30°C, λ 240 нм, R_t 13,5 мин, R_t для R-энантиомера 16,9 мин) ee > 99%.

Пример 75



N-Метил-N-[(1S)-1-(2-пиримидин-2-ил-1,2,4-триазол-3-ил)этил]-3,5-бис-(трифторметил)бензамид.

(i) [(1R)-2-Амино-1-метил-2-оксоэтил]4-метилбензолсульфонат.

В раствор (R)-(+)-лактамида (891 мг) в CH₂Cl₂ (10 мл) добавляли п-толуолсульфонилхлорид (891 мг) и ДИПЭА (2,1 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 дней. Концентрировали при пониженном давлении, разделяли между NaHCO₃ (водный насыщенный раствор) и EtOAc, отделяли слои, сушили органическую фазу над MgSO₄, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью хроматографии с получением [(1R)-2-амино-1-метил-2-оксоэтил]-4-метилбензолсульфоната (1,32 г, 54%). ЖХМС: (способ 4) R_t 0,71 мин, m/z (ЭС+)=244 [M+H]⁺.

(ii) (2S)-2-(Метиламино)пропанамида.

Смешивали метанамин (2 М в ТГФ, 1 мл), [(1R)-2-амино-1-метил-2-оксоэтил] 4-метилбензолсульфонат (243 мг) и K₂CO₃ (419 мг) в ацетонитриле (1 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Фильтровали через Celite® и промывали ацетонитрилом. Концентрировали фильтрат при пониженном давлении с получением (2S)-2-(метиламино)пропанамида (50 мас.% 46 мг, 22%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO - d₆) δ м.д. 1,09 (3H, д, J=6,94 Гц), 1,84 (1H, уш.с), 2,19 (3H, с), 2,86 (1H, д, J=6,81 Гц), 6,94 (1H, уш.с), 7,25 (1H, уш.с).

(iii) N-[(1S)-2-Амино-1-метил-2-оксоэтил]-N-метил-3,5-бис-(трифторметил)бензамид.

Добавляли ТЗР® (≥50 мас.% в EtOAc, 320 мкл) и 3,5-бис-(трифторметил)бензойную кислоту (70 мг) к раствору ДИПЭА (140 мкл) и (2S)-2-(метиламино)пропанамида (50 мас.% 46 мг) в ДМФА (1,3 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Разделяли остаток между водой и EtOAc, разделяли слои, экстрагировали водную фазу EtOAc, промывали объединенные органические экстракты NaCl (водный насыщенный раствор). Сушили органическую фазу над MgSO₄, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении и очищали остаток с помощью хроматографии с получением N-[(1S)-2-амино-1-метил-2-оксоэтил]-N-метил-3,5-бис-(трифторметил)бензамида (90 мас.% чистоты, 82 мг, 80%). ЖХМС: (способ 4) R_t 1,28 мин, m/z (ES)=341 [M-H]⁻.

(iv) N-Метил-N-[(1S)-1-(2-пиримидин-2-ил-1,2,4-триазол-3-ил)этил]-3,5-бис-(трифторметил)бензамид.

Добавляли N,N-диметиламид диметилацеталь (38 мкл) к раствору N-[(1S)-2-амино-1-метил-2-оксоэтил]-N-(метил)-3,5-бис-(трифторметил)бензамида (90 мас.% чистоты, 72 мг) в CH₂Cl₂ (2 мл) и перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 1,5 ч. Охлаждали до комнатной температу-

ры, концентрировали при пониженном давлении, растворяли остаток в 1,4-диоксане/АсОН (0,5/0,5 мл), добавляли 2-гидразинопиридин (25 мг) и перемешивали при 50°C в течение ночи. Охлаждали до комнатной температуры, концентрировали при пониженном давлении и разделяли остаток между водой и ЕтОАс. Смесь фильтровали через слой Celite®, слои разделяли, промывали органическую фазу NaCl(насыщенный водный раствор), органическую фазу сушили над MgSO₄, концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью хроматографии, с получением N-метил-N-[(1S)-1-(2-пиридин-2-ил-1,2,4-триазол-3-ил)этил]-3,5-бис-(трифторметил)бензамид (41 мг, 49%). ЖХМС: (способ 4) R_t 1,50 мин, m/z (ЭС+)=445 [M+H]⁺. Хиральная ВЭЖХ: колонка Diacel Chiralpak IC-3 (150 × 4,6 мм), 0,1% ТФУ в H₂O/0,1% ТФУ в MeCN 48:52, скорость потока 0,3 мл/мин, T=25°C, λ 235 нм, R_t 16,4 мин (R_t для R- энантиомера 15,4 мин), ee 99,3%.

Аналитические способы.

Анализ образцов в каждом случае выполняли с использованием системы Waters Autopurification (HPLC/MS) или системы Agilent Autopurification (HPLC/MS) с колонкой с обратной фазой с использованием одного из способов, описанных ниже. Образцы характеризовали с помощью m/z и времени удержания или с помощью ЯМР-спектроскопии с использованием спектрометра Bruker Avance 400.

Способ 1.

Колонка: Xterra MS C18 5 мкм × 4,6 мм × 50 мм.

Элюент: вода (А) и ацетонитрил (В).

Скорость потока: 0,6 мл/мин.

Градиент.

Время [мин]	А [%]	В [%]
0	90	10
2,0	5	95
4,0	5	95

Способ 2.

Колонка: Xterra MS C18 5 мкм × 4,6 мм × 50 мм.

Элюент: 0,1% муравьиной кислоты в воде (А) и 0,1% муравьиной кислоты в ацетонитриле (В).

Скорость потока: 2 мл/мин.

Градиент.

Время [мин]	А [%]	В [%]
0	70	30
0,5	70	30
2,5	5	95
2,8	5	95
2,9	70	30
3,0	70	30

Способ 3.

Колонка: Bischoff SC-03-150 Daisogel SP-120-ODS-AP 5,0 мкм × 3,0 мм × 150 мм.

Элюент: 0,1% муравьиной кислоты в воде (А) и 0,1% муравьиной кислоты в ацетонитриле (В).

Скорость потока: 2 мл/мин.

Градиент.

Время [мин]	А [%]	В [%]
0	90	10
5,5	5	95
6,0	5	95
6,5	90	10
7,0	90	10

Способ 4.

Колонка: Xterra MS C18, 5 мкм × 4,6 мм × 50 мм.

Элюент: 0,1% муравьиной кислоты в воде (А) и 0,1% муравьиной кислоты в ацетонитриле (В).

Скорость потока: 2 мл/мин.

Градиент.

Время [мин]	A [%]	B [%]
0	65	35
0,5	65	35
2,5	5	95
2,8	5	98
2,9	65	35
3,0	65	35

Способ 5.

Колонка: XBridge C18 5 мкм × 2,1 мм × 50 мм.

Элюент: 0,1% муравьиной кислоты в воде (A) и 0,1% муравьиной кислоты в ацетонитриле (B).

Скорость потока: 0,6 мл/мин.

Градиент.

Время [мин]	A [%]	B [%]
0	90	10
0,3	90	10
3,3	5	95
4,0	5	95

Способ 6.

Колонка: XBridge C18 2,5 мкм × 2,1 мм × 50 мм.

Элюент: 0,5% аммиака в воде (A) и 0,5% аммиака в ацетонитриле (B).

Скорость потока: 0,6 мл/мин.

Градиент.

Время [мин]	A [%]	B [%]
0	90	10
0,3	90	10
3,3	5	95
4,0	5	95

Способ 7.

Колонка: VEN C18 1,7 мкм × 2,1 мм × 50 мм.

Элюент: 5 mM ацетата аммония+0,1% муравьиной кислоты в воде (A) и 0,1% муравьиной кислоты в ацетонитриле (B).

Скорость потока: 0,55 мл/мин.

Градиент.

Время [мин]	A [%]	B [%]
0	95	5
0,4	95	5
0,8	65	35
1,2	45	55
2,5	0	100
3,3	0	100
3,31	95	5
4,0	95	5

Способ 8.

Колонка: XBridge C18 3,5 мкм × 4,6 мм × 50 мм.

Элюент: 0,1% аммиака в воде (A) и 0,1% аммиака в ацетонитриле (B).

Скорость потока: 1,00 мл/мин.

Градиент.

Время [мин]	A [%]	B [%]
0,01	95	5
5,00	10	90
5,80	5	95
7,20	5	95
7,21	95	5
10,00	95	5

Все приведенные в качестве примера соединения примеров 1-49 имели одно из следующих свойств: эффективность более 80% (EC_{80}) при 32 м.д. в анализе в кошачьей блохе *in vitro* (анализ А); более 80% эффективности (EC_{80}) при 3,2 м.д. в анализе в *Lucilia cuprina in vitro* (анализ А) или более 80% эффективности (EC_{80}) при 10 м.д. в анализе клеща собаки *in vitro* (анализ А). Все приведенные в качестве примера соединения примеров 50-75 имели одно из следующих свойств: эффективность более 50% (EC_{50}) при 10 м.д. в анализе в кошачьей блохе *in vitro* (анализ В); эффективность более 50% (EC_{50}) при 10 м.д. в анализе в *Lucilia cuprina in vitro* (анализ В) или более 50% эффективности (EC_{50}) при 20 м.д. в анализе клеща собаки *in vitro* (анализ В).

Активность *in vitro* против *Ctenocephalides felis* (кошачья блоха) - анализ А.

Смешанная взрослая популяция блох помещается в подходящего формата 96-луночный планшет, позволяющий блохам получать доступ и кормится обработанной кровью через систему искусственного питания. Блохи питались обработанной кровью в течение 24 ч, после чего регистрировался эффект соединения. Инсектицидная активность определялась на основе количества мертвых блох, найденных в системе кормления. В этом анализе следующие примеры показали эффективность более чем 80% (EC_{80}) при 100 м.д.: 1-11, 13-22, 24-32 и 34-49. В этом анализе соединение примера 18 показало EC_{80} при 10 м.д.

Активность *in vitro* против *Ctenocephalides felis* (кошачья блоха) - анализ В.

Испытуемые соединения добавляют к органической бычьей крови, содержащейся в контейнере для искусственного питания. Соединения с известной инсектицидной активностью включены в качестве положительных контролей. Недавно появившиеся голодные взрослые блохи из лабораторной колонии всасывались в каждую виалу. Клетки, в которых проводили анализ, поддерживались с помощью аппарата искусственного питания, чтобы обеспечить поступление вещества. Оценивали % смертности блох в течение 48 ч после обработки. Блохи, демонстрирующие нормальное движение и/или прыгающую способность, считались жизнеспособными, а те, которые не показывали движения, считались мертвыми. В этом анализе следующие примеры показали эффективность более 50% (EC_{50}) при 10 м.д.: от 50 до 61, от 63 до 73 и 75. В этом анализе соединение примера 59 показало EC_{50} , равное 1,6 м.д.

Активность *in vitro* против *Lucilia Cuprina* - анализ А.

Свежеотложенные яйца *Lucilia Cuprina* использовали для посева в микропланшете подходящего формата, содержащего тестируемые вещества для оценки противопаразитарной активности. Каждое соединение тестировали путем серийного разведения, чтобы определить его минимальную дозу эффективности. Испытуемые соединения помещали в питательную среду на основе агар, что позволяло яйцам полностью развиться в личинки 3-го возраста. Инкубация длилась 4 дня при 28°C и относительной влажности 60%. Также регистрировали выведение яиц и последующее развитие личинок для определения возможной регулирующей рост активности. В этом анализе следующие примеры показали эффективность более 80% (EC_{80}) при 32 м.д.: от 1 до 4, от 6 до 33, от 35 до 46, 48 и 49. В анализе соединение примера 41 показало EC_{80} от 1 м.д.

Активность *in vitro* против *Lucilia Cuprina* - анализ В.

Соединение, приготовленное как раствор в бычьей сыворотке, распределяется для анализа. В каждую виалу добавляли зубной ватный валик, для поглощения раствора соединения. Личинки *L. cuprina* добавляли в каждую виалу для обработки. Вials закрывали и выдерживали в течение 24 ч в камере с программированными условиями окружающей среды при соответствующих температурах, влажности и светлых/темных циклах. Оценки проводили только через 24 ч, потому что мертвые личинки через 24 ч могут быть съедены оставшимися живыми личинками. Вials проверяли на процент погибших личинок. В этом анализе следующие примеры показали эффективность более 50% (EC_{50}) при 10 м.д.: 50, 51, 53, от 56 до 70, 72 и 75. В этом анализе соединение примера 59 показало EC_{50} , составляющее 0,77 м.д.

Активность *in vitro* против *Rhipicephalus sanguineus* (собачий клещ) - анализ А.

Контактный анализ проводили с помощью микропланшета с предварительным покрытием с серийным разбавлением соединения, позволяющим оценивать противопаразитарную активность путем контакта с клещами. Затем в каждую лунку планшета распределяли смешанную популяцию взрослого клеща и инкубировали при 28°C и относительной влажности 80% в течение 7 дней, в течение которых наблюдали за влиянием тестируемого соединения. Акарицидная активность подтверждалась, если и когда взрослые клещи были мертвы. В этом анализе следующие примеры показали эффективность более 80%

(EC₈₀) при 100 м.д.: от 1 до 4, 6, 9, 15, 19, 20, 24, 26-32, от 34 до 43 и от 47 до 49. В этом анализе соединение примера 41 показало EC₈₀ 32 м.д.

Активность *in vitro* против *Rhipicephalus sanguineus* (собачий клещ) - анализ В.

Раствор испытуемых соединений использовали для покрытия внутренней стенки стеклянных виал, содержащих фильтровальную бумагу на дне каждого из них. Вторая фильтровальная бумага также покрыта раствором и помещена в колпачок виалы. Виалам и колпачкам давали высохнуть в течение ночи. Каждая обработанная виала была заражена клещами. Контакт клещей с остаточным количеством индустрировалась путем выдержки виал в контролируемой среде и оценки проводили при 48 ч после нанесения, и сравнивали полученные результаты между необработанными и обработанными стеклянными виалами. В этом анализе следующие примеры показали эффективность более 50% (EC₅₀) при 20 м.д.: 50, 54, 55, 58 до 63, 65, от 67 до 70 и от 73 до 75. В этом анализе соединение примера 59 показало EC₅₀ 14 м.д.

Активность *in vitro* против наполненных кровью самок *Rhipicephalus microphus* (клещ крупного рогатого скота).

Контактный анализ проводят с помощью предварительно покрытых 6-луночных микропланшетов с серийным разведением соединения, которое должно быть оценено на противопаразитарную активность. 10 наполненных кровью самок клещей устойчивых к органофосфату Ultimo распределяют в каждую лунку в трех повторах. Затем планшеты инкубируют при 28°C и относительной влажности 80%. Оценку проводили через 28 дней на основании уровня смертности, яйцекладки и вылупившихся личинок. Показание активности тестируемых соединений показано числом самок, которые

быстро погибли перед откладыванием яиц,
выжили в течение некоторого времени, без откладывания яиц,
отложили яйца, в которых не образовались эмбрионы,
отложили яйца, в которых образовались эмбрионы, из которых не вылупились личинки, и
отложили яйца, в которых образовались эмбрионы, из которых личинки обычно
вылуплялись в течение от 26 до 27 дней.

В этом анализе следующие примеры показали эффективность более 80% (EC₈₀) при 200 м.д.: от 1 до 4, от 6 до 12, от 14 до 25, от 35 до 41, от 44 до 46 и 48.

Активность *in vivo* против нимф *Rhipicephalus sanguineus* на монгольских песчанках (*Meriones unguiculatus*) (применение распыления спрея).

В день 0 песчанок обрабатывали испытуемым соединением в заданной дозе путем нанесения. В день +1 (+2) животных заражали нимфами *R. sanguineus*. Клещи оставались на животных до полного насыщения. Через семь дней после заражения собирали и подсчитывали полностью насыщенных нимф. Их выдерживают до линьки, чтобы также оценить регулирующую рост активность тестируемого соединения. Эффективность при убийстве (и регуляция роста) выражались в виде количества клещей (и количества личинок прошедших линьку) по сравнению с группой, получавшей плацебо, с использованием формулы Abbott.

$$\text{Исправлено}\% = 100 \times \left(1 - \frac{n \text{ в } T \text{ после обработки}}{n \text{ в } CO \text{ после обработки}} \right)$$

где n=количество живых клещей, T=обработанная группа, CO=контрольная группа/плацебо.

В этом анализе следующие примеры показали эффективность более 90% (EC₉₀) при 32 мг/кг: 1, 8-12, 14, 16, 18-20, 23, 26, 28, 29, 31, 35, 37, 39-41, 44, 45, 48 и 49.

Активность *in vivo* против клещей *Rhipicephalus sanguineus* (клещей собак) на кроликах.

В день 0 кроликов обрабатывали испытуемым соединением в данной дозе только распылением на ушах. В день +1 животных заражали только на ушах взрослыми клещами *R. sanguineus* (соотношение полов 1:1). Оценка эффективности проводится через 24, 48 и через 72 ч после заражения путем подсчета количества мертвых и живых клещей, полученных от животных. Эффективность выражается посредством сравнения с группой, получавшей плацебо, с использованием формулы Abbott:

$$\text{Исправлено}\% = 100 \times \left(1 - \frac{n \text{ в } T \text{ после обработки}}{n \text{ в } CO \text{ после обработки}} \right)$$

где n=количество живых клещей, T=обработанная группа, CO=контрольная группа/плацебо.

В этом анализе следующие примеры показали эффективность более 90% (EC₉₀) при 60 мг/м²: 28, 32, 35, 40, 41 и 48.

Активность *in vivo* против вшей (*Polyplax serrata*) у мышей (местное нанесение).

Мыши, естественно зараженные *P. serrata*, обрабатывали составом испытуемого соединения в день 0 с помощью нанесения. В день +4 и +14 эффективность оценивали путем подсчета количества живых вшей под бинокулярным. Эффективность в двух временных точках выражается как сравнение чисел вшей, подсчитанных на одной и той же мыши перед обработкой, с использованием формулы Хендерсона и Тилтона, с учетом также количества вшей, обнаруженных у мышей, получавших пустую формулировку (группа плацебо):

$$\text{Исправлено \%} = 100 \times \left(1 - \frac{n \text{ в Со до обработки} \times n \text{ в Т после обработки}}{n \text{ в Со после обработки} \times n \text{ в Т до обработки}} \right)$$

где n=количество вшей, Т=обработанная группа, СО=контрольная группа/плацебо.

В этом анализе следующие примеры показали эффективность более 90% (ЕС₉₀) при 32 мг/кг: 1, 7, 10-12, 15-21, 24, 25, 27, 28, 30, 35-41, 48 и 49.

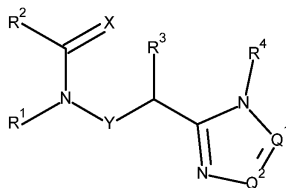
Активность соединений против экспериментального заражения клещами *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* на крупном рогатом скоте.

Исследования проводили для оценки лечебной и профилактической активности соединений против клеща *R. (B.) microplus*, при введении в виде нанесения экспериментально на зараженный крупный рогатый скот. Молодой взрослый крупный рогатый скот (примерно 80-250 кг, n=5 на группу) размещали индивидуально в крытых загонах, но подвергали воздействию внешних условий.

Во время 30-дневной фазы акклиматизации все животные заражались три раза в неделю в дорзальную область шеи приблизительно 5000 личинками *R. (B.) microplus* на заражение. В конце периода акклиматизации животных обрабатывали экспериментальной композицией, которую выливали на затылок каждого теленка (день 0). Для экспериментальной композиции соединение растворяли - в качестве примера - в бензиловом спирте, пропиленкарбонате и изопропанол. Дозу устанавливали для достижения точечной дозы ≤ 10 мг/кг веса тела. После обработки заражение животных личинками *R. (B.) microplus* продолжали на частоте два заражения в неделю до конца исследования. Начиная с 1-го дня после обработки, взрослые наполненные кровью самки клещей собирали ежедневно от каждого животного в соответствии с Holdsworth et al. (W.A.A.V.P. guidelines for evaluating the efficacy of acaricides against ticks (Ixodidae) on ruminants, Vet Parasitol., 136(1):29-43(2005)). Эта система позволяла оценить лечебную эффективность (начало эффективности), а также остаточную защиту. Заражение животных и ежедневный сбор клещей продолжался до 77-го дня исследования.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы



где X представляет собой O или S;

Q¹ и Q² независимо представляют собой CR⁵ или N при условии, что по меньшей мере один из Q¹ и Q² представляет собой N;

Y представляет собой прямую связь или CH₂;

R¹ представляет собой H; C₁-C₆-алкил, необязательно замещенный одним заместителем, выбранным из CN и -Si(CH₃)₃; C₁-C₆-галогеналкила; C₂-C₆-алкинила; C₃-C₄-циклоалкил-C₁-C₂-алкила, где C₃-C₄-циклоалкил необязательно замещен 1 или 2 атомами галогена; оксетан-3-ил-CH₂-; или бензил, необязательно замещенный галогеном;

R² представляет собой фенил или пиридин, где фенил или пиридин необязательно замещен одним-тремя заместителями, при условии, что заместитель (заместители) не находится на углероде, соседнем с углеродом, связанным с $\text{—}\overset{\text{O}}{\text{C}}\text{—}$ -группой, каждый из которых независимо выбран из C₁-C₃-алкила, C₁-C₃-галогеналкила, C₁-C₃-алкокси, C₁-C₃-галогеналкокси, галогена, CN, CONH₂ и C(S)NH₂;

R³ представляет собой C₁-C₃-алкил или C₁-C₃-галогеналкил;

R⁴ представляет собой пиридин или пиримидин, где пиридин или пиримидин необязательно замещен одним заместителем, выбранным из C₁-C₃-алкокси или галогена;

R⁵ представляет собой H, C₁-C₃-алкил, C₁-C₃-галогеналкил, C₁-C₃-алкоксиC(O)- или (C₁-C₃-алкокси)₂CH-;

или его соль.

2. Соединение или соль по п.1, отличающееся тем, что Y представляет собой прямую связь.

3. Соединение или соль по пп.1, 2, отличающееся тем, что X представляет собой O.

4. Соединение или соль по любому из пп.1-3, отличающееся тем, что R³ представляет собой метил.

5. Соединение или соль по любому из пп.1-4, отличающееся тем, что Q¹ представляет собой N, Q² представляет собой CR⁵ и R⁵ представляет собой H, метил или (CH₃CH₂O)₂CH-.

6. Соединение или соль по любому из пп.1-5, отличающееся тем, что R⁴ представляет собой 2-пиридин или 2-пиримидин, необязательно замещенный C₁-C₃-алкокси.

7. Соединение или соль по п.6, отличающееся тем, что R⁴ представляет собой 2-пиримидин.

8. Соединение или соль по любому из пп.1-7, отличающееся тем, что R¹ представляет собой циклопропил-CH₂-, n-пропил, CH₃C≡C-CH₂-, CF₃CH₂CH₂-, FCH₂CH₂-, FCH₂CH₂CH₂-, 2,2-дифторциклопропил-

CH_2 -, 2,2-дихлорциклопропил- CH_2 -, H , CH_3 , $(\text{CH}_3)_3\text{SiH}_2$ -, CH_3CH_2 - или CNCH_2 -.

9. Соединение или соль по п.8, отличающееся тем, что R^1 представляет собой циклопропил- CH_2 -, $\text{CH}\equiv\text{C}-\text{CH}_2$ -, H или CH_3 .

10. Соединение или соль по любому из пп.1-9, отличающееся тем, что R^2 представляет собой 3,5-бис-(трифторметил)фенил, 3,5-дихлорфенил, 3-трифторметоксифенил, 3-хлор-5-трифторметилфенил, 3-цианофенил, 3-хлор-5-трифторметоксифенил или 5-трифторметилпиридин-3-ил, 3-бром-5-трифторметилфенил, 3-циано-5-трифторметилфенил или 2,6-бис-(трифторметил)пиридин-4-ил.

11. Соединение или соль по п.10, отличающееся тем, что R^2 представляет собой 3,5-бис-(трифторметил)фенил.

12. Соединение или соль по п.1, которое представляет собой N-(циклопропилметил)-N-[(1S)-1-(2-пиримидин-2-ил-1,2,4-триазол-3-ил)этил]-3,5-бис-(трифторметил)бензамид, N-проп-2-инил-N-[(1S)-1-(2-пиримидин-2-ил-1,2,4-триазол-3-ил)этил]-3,5-бис-(трифторметил)бензамид или N-метил-N-[(1S)-1-(2-пиримидин-2-ил-1,2,4-триазол-3-ил)этил]-3,5-бис-(трифторметил)бензамид.

13. Композиция для контроля над эктопаразитами, содержащая соединение или соль по любому из пп.1-12 и по меньшей мере один приемлемый носитель.

14. Применение соединения или соли по любому из пп.1-12 для контроля над эктопаразитами на теле животного.

15. Способ контроля над эктопаразитами на теле нуждающегося в этом животного, включающий введение эффективного количества соединения или соли по любому из пп.1-12.

