

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202090448 (13) A1

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2020.05.21(22) Дата подачи заявки  
2018.08.02(51) Int. Cl. A61K 31/5395 (2006.01)  
C07D 413/10 (2006.01)  
C07D 417/10 (2006.01)  
C07D 491/107 (2006.01)  
C07D 273/04 (2006.01)  
A61P 35/00 (2006.01)

## (54) ДИГИДРООКСАДИАЗИНОНЫ

(31) 62/541,627

(32) 2017.08.04

(33) US

(86) PCT/EP2018/071039

(87) WO 2019/025562 2019.02.07

(71) Заявитель:

БАЙЕР АКЦИЕНГЕЗЕЛЬШАФТ;  
БАЙЕР ФАРМА  
АКЦИЕНГЕЗЕЛЬШАФТ (DE); ЗЕ  
БРОУД ИНСТИТЮТ, ИНК.; ДАНА-  
ФАРБЕР КЭНСЕ ИНСТИТЮТ,  
ИНК. (US)

(72) Изобретатель:

Эллерманн Мануэль, Градль  
Штефан Николаус, Копитц Шарлотте  
Кристине, Ланге Мартин, Терстеген  
Адриан, Линау Филип, Хегеле-  
Хартунг Криста, Зюльце Детлеф  
(DE), Льюис Тимоти А., Гройлих  
Хайди, Ву Сяюнь, Мейерсон Мэттью,  
Бёрджин Алекс (US)

(74) Представитель:

Квашнин В.П. (RU)

(57) Настоящее изобретение обеспечивает дигидрооксидиазиноновые соединения общей формулы (I)



(I),

в которой R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> и R<sup>4</sup> имеют значения, определенные в описании изобретения, способы получения указанных соединений, промежуточные соединения, применяемые для получения указанных соединений, фармацевтические композиции и комбинации, содержащие указанные соединения, и применение указанных соединений для получения фармацевтической композиции для лечения или профилактики заболеваний, в частности гиперпролиферативных заболеваний, в качестве единственного средства или в комбинации с другими активными ингредиентами.

A1

202090448

202090448

A1

## ДИГИДРООКСАДИАЗИНОНЫ

### Описание

Настоящее изобретение обеспечивает дигидрооксадиазиноновые соединения общей формулы (I), как описано и определено в настоящей заявке, способы получения указанных соединений, фармацевтические композиции и применение указанных соединений для лечения и профилактики заболеваний, в частности гиперпролиферативных заболеваний.

### Уровень техники

Более 550 000 человек в Соединенных Штатах и более 8 миллионов человек во всем мире каждый год умирают от рака. Было показано, что новые средства, включая малые молекулы, молекулы, которые влияют на тканеспецифические условия роста, и иммуномодулирующие средства, принесли пользу группе пациентов, у которых рак имеет уникальные геномные мутации или другие характеристики. К сожалению, многие больные раком все еще остаются без эффективных терапевтических средств.

Одним из подходов к выявлению новых противораковых средств является фенотипический скрининг для обнаружения новых малых молекул, демонстрирующих сильную селективность между линиями раковых клеток, с последующей прогностической хемогеомикой для выявления клеточных особенностей, связанных с ответом на лекарственное средство. В 1990-х годах Вайнштейн и его коллеги продемонстрировали, что цитотоксический профиль соединения можно использовать для идентификации клеточных характеристик, таких как профили экспрессии генов и число копий ДНК, которые коррелируют с чувствительностью к лекарственным средствам. Способность идентифицировать особенности линий раковых клеток, которые опосредуют их реакцию на малые

молекулы, в последние годы сильно возросла благодаря автоматизированному высокопроизводительному тестированию на химическую чувствительность больших панелей клеточных линий в сочетании с комплексной геномной и фенотипической характеристикой клеточных линий. Фенотипические наблюдения чувствительности малых молекул могут быть связаны с моделями экспрессии или соматическими изменениями, как в случае чувствительного к трастузумабу HER2-положительного рака молочной железы или чувствительного к эрлотинибу рака легкого с мутацией EGFR.

Фенотипический скрининг выявил, что некоторые из известных в литературе соединений являются ингибиторами PDE3, которые могут быть использованы для лечения некоторых видов рака. Совместная экспрессия полинуклеотидов или полипептидов PDE3A и/или PDE3B и Schlafen 12 (SLFN12) обычно требуется для чувствительности клеток. Обнаружено, что ингибиторы PDE3A/B, которые вызывают чувствительность к лекарственному средству, стабилизируют образование комплекса между PDE3A или PDE3B и SLFN12. Ингибиторы PDE3A/B, которые не вызывают чувствительность клеток, обычно не стабилизируют PDE3A- или PDE3B-SLFN12 комплекс.

Несколько ингибиторов PDE-3, такие как милринон, цилостазол и левосимендан, были одобрены для клинического лечения сердечно-сосудистых заболеваний или тромбоцитемии (анагрелид), но не для индикации рака. В последнем обзоре ингибиторов PDE (*Nature Reviews Drug Discovery* 13, 290–314 (2014)) едва упоминается рак. Из WO 2014/164704, WO2017/027854 и WO2017/134231 известны некоторые ингибиторы PDE3.

В частности, нежелательные эффекты ингибиторов PDE-3, связанные с действием на сердце (Movsesian & Kukreja, SH Francis et al. (Eds.), *Phosphodiesterases as Dargets, Handbook of Experimental Pharmacology* 204, 2011; p 237ff) могут ограничивать их терапевтическое применение, когда средства, ингибирующие PDE3, используются на краткосрочной и/или долгосрочной основе, например, у больных раком, и необходимо подходящее терапевтическое окно.

Известны некоторые дигидрооксидиазиноны, однако, в уровне техники не описаны дигидрооксидиазиновые соединения общей формулы (I) согласно настоящему изобретению, как описано и определено в настоящем документе.

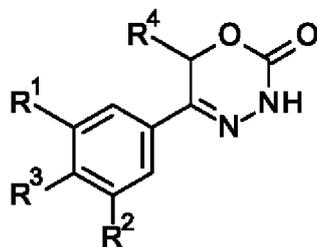
### **Сущность изобретения**

Авторами настоящего изобретения обнаружено, и это составляет, по меньшей мере частично, первую основу настоящего изобретения, что соединения по настоящему изобретению обладают удивительными и преимущественными свойствами.

В частности, неожиданно было обнаружено, что соединения согласно настоящему изобретению ингибируют пролиферацию опухолевых клеток со значениями  $IC_{50}$  <100 нМ, например, в клетках HeLa. Кроме того, соединения требуют более высоких концентраций для ингибирования PDE3A и/или PDE3B, где значения  $IC_{50}$  для ферментативного ингибирования PDE3A и/или PDE3B могут быть > в 2,5 раза выше, чем значения  $IC_{50}$  для пролиферации опухолевых клеток. Не желая ограничиваться какой-либо теорией, это различие в ингибирующих свойствах может быть связано с индукцией комплекса PDE3A-SLFN12 и/или улучшенными фармакокинетическими параметрами *in vitro* или *in vivo* и/или улучшенными физико-химическими свойствами и/или улучшенными фармакологическими свойствами безопасности. Благодаря этим предпочтительным свойствам соединения, описанные в настоящем документе, могут поэтому использоваться для лечения или профилактики гиперпролиферативных заболеваний, таких как раковые заболевания.

Настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (I), которые модулируют образование PDE3A- и/или PDE3B-SLFN12 комплекса, способы их получения, фармацевтическую композицию и ее применение и способы лечения или профилактики заболеваний, в частности гиперпролиферативных заболеваний, более конкретно раковых заболеваний. Эти и другие признаки настоящего изобретения изложены в настоящем документе.

В соответствии с первым объектом настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (I):



формула (I)

где

R<sup>1</sup> выбран из атома водорода, атома галогена, цианогруппы, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильной группы, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-галоалкильной группы, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-галоалкоксигруппы;

R<sup>2</sup> выбран из атома водорода и атома галогена;

R<sup>3</sup> выбран из,

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкильной группы которая необязательно замещена одним или двумя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из гидроксигруппы, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкоксигруппы и 3-7-ми членной гетероциклоалкильной группы,

C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенильной группы, которая необязательно замещена C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкоксигруппой,

C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub>-циклоалкильной группы, которая необязательно замещена гидроксигруппой,

C<sub>5</sub>-C<sub>9</sub>-циклоалкенильной группы, которая необязательно замещена гидроксигруппой?

3-9-ти членной гетероциклоалкильной группы, содержащей один, два или три гетероатома, которые независимо выбраны из  $-\text{O}-$ ,  $-\text{S}-$ ,  $-\text{S}(\text{O})-$ ,  $\text{S}(\text{O})_2$ , и  $-\text{NR}^9$ ,

и указанная гетероциклоалкильная группа необязательно дополнительно содержит мостиковую группу, выбранную из  $-\text{O}-$ ,  $-\text{NR}^9$ ,  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{O}-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{O}-$ ,  $-\text{NR}^9-\text{CH}_2-$ , и  $-\text{CH}_2-\text{NR}^9$ ;

и указанная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена одним, двумя или тремя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из

атома галогена;

оксо ( $=\text{O}$ ) группы;

цианогруппы;

гидроксигруппы;

$\text{C}_1$ - $\text{C}_3$ -алкильной группы, которая необязательно дополнительно замещена гидроксигруппой;

$\text{C}_1$ - $\text{C}_3$ -галоалкильной группы;

$\text{C}_1$ - $\text{C}_3$ -алкоксигруппы;

$\text{C}_1$ - $\text{C}_3$ -галоалкоксигруппы;

$\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$  группы, и

$\text{NR}^5\text{R}^6$  группы,

5-9-ти членной гетероциклоалкильной группы, которая является частично ненасыщенной и необязательно замещенной одним, двумя или тремя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из оксо группы ( $=O$ ),  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группы,  $-C(O)R^5R^6$  группы и атома галогена,

арильной группы, которая необязательно замещена одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из атома галогена, гидроксигруппы, цианогруппы,  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группы,  $C_1$ - $C_3$ -галоалкильной группы,  $C_1$ - $C_3$ -алкоксигруппой,  $C_1$ - $C_3$ -галоалкоксигруппы, и  $NR^5R^6$  группы,

моно- или бициклической гетероарильной группы, которая необязательно замещена одним, двумя или тремя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из атома галогена,  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группы, цианогруппы,  $C_1$ - $C_3$ -галоалкильной группы,  $C_1$ - $C_3$ -алкоксигруппы, гидроксигруппы, и  $NR^5R^6$  группы, при условии, что указанная моноциклическая гетероарильная группа не представляет собой пиридин-4-ильную группу;

и  $NR^7R^8$  группы;

$R^4$  выбран из атома водорода и  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группы;

$R^5 / R^6$  независимо выбран из атома водорода,  $C_1$ - $C_6$ -алкильной группы,  $-C_1$ - $C_5$ -алкилен- $O$ - $C_1$ - $C_5$ -алкильной группы,  $-C_1$ - $C_5$ -алкилен- $S$ - $C_1$ - $C_5$ -алкильной группы,  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкильной группы и  $C_3$ - $C_5$ -гетероциклоалкильной группы;

$R^7 / R^8$  независимо выбраны из

атома водорода, при условии, что  $R^7 = R^8 =$  водород исключено,

$C_1$ - $C_6$ -алкильной группы,

которая необязательно замещена одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, и указанный заместитель независимо выбран из

атома галогена, цианогруппы, гидроксигруппы,  $C(O)NR^5R^6$  группы,  $NR^5R^6$  группы,

$C_1$ - $C_3$ -алкоксигруппы,

$C_3$ - $C_7$ -циклоалкильной группы, которая необязательно замещена одним или двумя заместителями, и указанные заместители независимо выбраны из  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группы, оксо ( $=O$ ) группы, гидроксигруппы и  $C_1$ - $C_3$ -гидроксиалкильной группы;

3-7-ми членной гетероциклоалкильной группы, которая сама по себе необязательно замещена  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группой или оксо ( $=O$ ) группой,

гетероарильной группы, которая сама по себе необязательно замещена  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группой;

- $C_1$ - $C_5$ -алкилен- $O$ - $C_1$ - $C_5$ -алкильной группы,

- $C_1$ - $C_5$ -алкилен- $S$ - $C_1$ - $C_5$ -алкильной группы,

- $C_1$ - $C_5$ -алкилен- $NR^5$ - $C_1$ - $C_5$ -алкильной группы,

$C_3$ - $C_6$ -циклоалкильной группы, которая необязательно замещена гидроксигруппой, и

3-6-ти членной гетероциклоалкильной группы, которая необязательно замещена одним или двумя заместителями, причем указанный заместитель независимо выбран из  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группы и гидроксигруппы,

R<sup>9</sup> представляет собой атом водорода или C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильную группу или связь;

или их стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь.

Соединения подходят для лечения пациента, страдающего от рака, который чувствителен к лечению модулятором фосфодиэстеразы 3A/B (PDE3A/B), посредством обнаружения совместной экспрессии мРНК, полинуклеотидов или полипептидов PDE3A и/или PDE3B и Schlafen 12 (SLFN12) и/или SLFN12L и/или отсутствия снижения экспрессии мРНК, полинуклеотидов или полипептидов CREB3L1, в раковых клетках, полученных у таких пациентов.

### **Определения**

Если иного не указано, все технические и научные термины, используемые в настоящей заявке, имеют значение, обычно понимаемое специалистом в области техники, к которой относится настоящее изобретение. Следующие ссылки предоставляют специалисту в данной области техники общее определение многих терминов, используемых в настоящем изобретении: Singleton et al., Dictionary of Microbiology and Molecular Biology (2nd ed. 1994); The Cambridge Dictionary of Science and Technology (Walker ed., 1988); The Glossary of Genetics, 5th Ed., R. Rieger et al. (eds.), Springer Verlag (1991); and Hale & Marham, The Harper Collins Dictionary of Biology (1991). Как используется здесь, следующие термины имеют значения, приписываемые им ниже, если не указано иное.

Представленные структуры включают все возможные вращения вокруг связей.

Термин «замещенный» означает, что один или более атомов водорода при обозначенном атоме или группе замещены заместителем, выбранным из указанной группы, при условии, что нормальная валентность обозначенного атома в существующих условиях не будет превышена. Допускаются комбинации заместителей и/или переменных.

Термин «необязательно замещенный» означает, что количество заместителей может быть равным или отличным от нуля. Если не указано иное, возможно, что необязательно замещенные группы замещены таким большим количеством необязательных заместителей, которые могут быть присоединены путем замещения атома водорода атомом, не являющимся водородом, при любой доступном атоме углерода или атоме азота. Как правило, число необязательных заместителей, если они присутствуют, может быть 1, 2, 3, в частности 1 или 2.

Как применено в описании настоящего изобретения, термин «один или более», например, в определении заместителей соединений общей формулы (I) согласно настоящему изобретению, означает «1, 2, 3, 4 или 5, особенно 1, 2, 3 или 4, более конкретно 1, 2 или 3, еще более конкретно 1 или 2 ».

Как применяется в описании настоящего изобретения, оксо-заместитель представляет собой атом кислорода, который связан с атомом углерода или атомом серы через двойную связь.

Термин «заместитель в кольце» означает заместитель, присоединенный к ароматическому или неароматическому кольцу, который замещает доступный атом атома в кольце.

Если сложный заместитель состоит из более чем одной части, например, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил)-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил)-, дефис в начале или в конце такого сложного заместителя указывает точку присоединения указанного сложного заместителя к остальной части молекулы. Если сложный заместитель замещен, указанный заместитель может быть связан с любым подходящим атомом углерода сложного заместителя.

Если кольцо, содержащее атомы углерода и необязательно один или более гетероатомов, таких как атом азота, атом кислорода или атом серы, например, замещено заместителем, возможно, указанный заместитель может быть связан в

любом подходящем положении указанного кольца, с подходящим атомом углерода и/или подходящим гетероатомом.

Термин «содержащий» при использовании в описании настоящего изобретения включает «состоящий из».

Если в описании настоящего изобретения любой признак сопровождается «как указано в описании настоящего изобретения», это означает, что он может упоминаться в любом месте в описании настоящего изобретения.

Термины, упомянутые в описании настоящего изобретения, имеют следующие значения:

Термин “атом галогена” означает атом фтора, хлора, брома или иода, в частности атом фтора, хлора или брома.

Термин “C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила” означает линейную или разветвленную, насыщенную, одновалентную углеводородную группу, имеющую 1, 2, 3, 4, 5 или 6 атомов углерода, *например*, метильную, этильную, пропильную, изопропильную, бутильную, *втор*-бутильную, изобутильную, *трет*-бутильную, пентильную, изопентильную, 2-метилбутильную, 1-метилбутильную, 1-этилпропильную, 1,2-диметилпропильную, неопентильную, 1,1-диметилпропильную, гексильную, 1-метилпентильную, 2-метилпентильную, 3-метилпентильную, 4-метилпентильную, 1-этилбутильную, 2-этилбутильную, 1,1-диметилбутильную, 2,2-диметилбутильную, 3,3-диметилбутильную, 2,3-диметилбутильную, 1,2-диметилбутильную или 1,3-диметилбутильную группу, или их изомер. В частности, указанная группа имеет 1, 2, 3 или 4 атома углерода (“C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил”), *например*, метильная, этильная, пропильная, изопропильная, бутильная, *втор*-бутильная, изобутильная или *трет*-бутильная группа, более конкретно 1, 2 или 3

атома углерода (“C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкил”), *например*, метильная, этильная, *n*-пропильная или изопропильная группа.

Термин “алкилен” происходит от термина “алкил”, представляя собой бивалентную составляющую, названную, посредством добавления “ен” к термину “алкил”, *например*, “метил” становится “метиленом”, означая “-CH<sub>2</sub>-“ составляющую, посредством чего открытые связи разветвленных компонентов расположены на соответствующих концах самой длинной цепи.

Термин “C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галоалкил” означает линейную или разветвленную, насыщенную, моновалентную углеводородную группу, в которой термин “C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил” имеет значение, как определено выше, и в которой один или более атомов водорода замещены, независимо или различно, атомом галогена. В частности, указанный атом галогена представляет собой атом фтора. Указанная C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галоалкильная группа представляет собой, *например*, фторметил, дифторметил, трифторметил, 2-фторэтил, 2,2-дифторэтил, 2,2,2-трифторэтил, пентафторэтил, 3,3,3-трифторпропил или 1,3-дифторпропан-2-ил, более конкретно трифторметил или трифторметил.

Термин “C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси” означает линейную или разветвленную, насыщенную, моновалентную группу формулы (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил)-O-, в которой термин “C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил” имеет значение, как определено выше, *например*, метокси, этокси, *n*-пропокси, изопропокси, *n*-бутокси, втор-бутокси, изобутокси, *трет*-бутокси, пентилокси, изопентилокси или *n*-гексилокси группу, или ее изомер.

Термин “C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галоалкокси” означает линейную или разветвленную, насыщенную, моновалентную C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкоксигруппу, как определено выше, в

которой один или более атомов водорода замещены, независимо или различно, атомом галогена. В частности, указанный атом галогена представляет собой атом фтора. Указанная C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галоалкоксигруппа представляет собой, например, фторметокси, дифторметокси, трифторметокси, 2,2,2-трифторэтокси или пентафторэтокси.

Термин “C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенил” означает линейную или разветвленную, моновалентную углеводородную группу, которая содержит одну или две двойные связи, и которая имеет 2, 3, 4, 5 или 6 атома углерода, в частности 2 или 4 атома углерода (“C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-алкенил”), понятно, что в случае, в котором указанная алкенильная группа содержит более одной двойной связи, тогда возможно, что каждая двойная связь отделена одна от другой или конъюгирована друг с другом. Указанная алкенильная группа представляет собой, например, этинильную (или “винильную”), проп-2-ен-1-ильную (или “аллильную”), проп-1-ен-1-ильную, бут-3-енильную, бут-2-енильную, бут-1-енильную, пент-4-енильную, пент-3-енильную, пент-2-енильную, пент-1-енильную, гекс-5-енильную, гекс-4-енильную, гекс-3-енильную, гекс-2-енильную, гекс-1-енильную, проп-1-ен-2-ильную (или “изопрпенильную”), 2-метилпроп-2-енильную, 1-метилпроп-2-енильную, 2-метилпроп-1-енильную, 1-метилпроп-1-енильную, 3-метилбут-3-енильную, 2-метилбут-3-енильную, 1-метилбут-3-енильную, 3-метилбут-2-енильную, 2-метилбут-2-енильную, 1-метилбут-2-енильную, 3-метилбут-1-енильную, 2-метилбут-1-енильную, 1-метилбут-1-енильную, 1,1-диметилпроп-2-енильную, 1-этилпроп-1-енильную, 1-пропилвинильную, 1-изопропилвинильную, 4-метилпент-4-енильную, 3-метилпент-4-енильную, 2-метилпент-4-енильную, 1-метилпент-4-енильную, 4-метилпент-3-енильную,

3-метилпент-3-енильную, 2-метилпент-3-енильную, 1-метилпент-3-енильную,  
 4-метилпент-2-енильную, 3-метилпент-2-енильную, 2-метилпент-2-енильную,  
 1-метилпент-2-енильную, 4-метилпент-1-енильную, 3-метилпент-1-енильную,  
 2-метилпент-1-енильную, 1-метилпент-1-енильную, 3-этилбут-3-енильную,  
 2-этилбут-3-енильную, 1-этилбут-3-енильную, 3-этилбут-2-енильную, 2-этилбут-  
 2-енильную, 1-этилбут-2-енильную, 3-этилбут-1-енильную, 2-этилбут-  
 1-енильную, 1-этилбут-1-енильную, 2-пропилпроп-2-енильную,  
 1-пропилпроп-2-енильную, 2-изопропилпроп-2-енильную,  
 1-изопропилпроп-2-енильную, 2-пропилпроп-1-енильную,  
 1-пропилпроп-1-енильную, 2-изопропилпроп-1-енильную,  
 1-изопропилпроп-1-енильную, 3,3-диметилпроп-1-енильную,  
 1-(1,1-диметилэтил)этильную, бута-1,3-диенильную, пента-1,4-диенильную или  
 гекса-1,5-диенильную группу. В частности, указанная группа представляет собой  
 винильную или аллильную, пропенильную-, изопрпенильную-, бутенильную-,  
 или изобутенильную группу.

Термин “С<sub>2</sub>-С<sub>6</sub>-алкинил” означает линейную или разветвленную, моновалентную  
 углеводородную группу, которая содержит одну тройную связь, и которая  
 содержит 2, 3, 4, 5 или 6 атома углерода, в частности 2 или 3 атома углерода  
 (“С<sub>2</sub>-С<sub>3</sub>-алкинил”). Указанная С<sub>2</sub>-С<sub>6</sub>-алкинильная группа представляет собой,  
 например, этильную, проп-1-инильную, проп-2-инильную (или  
 “пропаргильную”), бут-1-инильную, бут-2-инильную, бут-3-инильную, пент-  
 1-инильную, пент-2-инильную, пент-3-инильную, пент-4-инильную,  
 гекс-1-инильную, гекс-2-инильную, гекс-3-инильную, гекс-4-инильную,

гекс-5-инильную, 1-метилпроп-2-инильную, 2-метилбут-3-инильную, 1-метилбут-3-инильную, 1-метилбут-2-инильную, 3-метилбут-1-инильную, 1-этилпроп-2-инильную, 3-метилпент-4-инильную, 2-метилпент-4-инильную, 1-метилпент-4-инильную, 2-метилпент-3-инильную, 1-метилпент-3-инильную, 4-метилпент-2-инильную, 1-метилпент-2-инильную, 4-метилпент-1-инильную, 3-метилпент-1-инильную, 2-этилбут-3-инильную, 1-этилбут-3-инильную, 1-этилбут-2-инильную, 1-пропилпроп-2-инильную, 1-изопропилпроп-2-инильную, 2,2-диметилбут-3-инильную, 1,1-диметилбут-3-инильную, 1,1-диметилбут-2-инильную или 3,3-диметилбут-1-инильную группу. В частности, указанная алкинильная группа представляет собой этинил, проп-1-инил или проп-2-инил.

Термин “C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub>-циклоалкил” означает насыщенное, моновалентное, моно- или бициклическое углеводородное кольцо, которое содержит 3, 4, 5, 6, 7 или 8 атома углерода. Указанная C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-циклоалкильная группа представляет собой, например, моноциклическое углеводородное кольцо, *например*, циклопропильную, циклобутильную, циклопентильную, циклогексильную, циклогептильную или циклооктильную группу, оно также включает сопряженные-, мостиковые- и спиро-циклоалкильные кольцевые системы, как *например*, бициклическое углеводородное кольцо, *например*, бицикло[4.2.0]октильные, бицикло[2.2.1]гептильные или октагидропенталенильные, а также спироциклоалкильные системы, как определено ниже.

Термин "спироциклоалкил" означает насыщенную, моновалентную бициклическую углеводородную группу, в которой два кольца делят один общий кольцевой атом углерода, и где указанная бициклическая углеводородная группа содержит 5, 6, 7, 8 или 9 атомов углерода, причем возможно указанная спироциклоалкильная группа присоединена к остатку молекулы через любой один из атомов углерода, за исключением спиро атома углерода. Указанная

спироциклоалкильная группа представляет собой, например, спиро[2.2]пентил, спиро[2.3]гексил, спиро[2.4]гептил, спиро[2.5]октил, спиро[2.6]нонил, спиро[3.3]гептил, спиро[3.4]октил, спиро[3.5]нонил, спиро[3.6]децил, спиро[4.4]нонил, спиро[4.5]децил, спиро[4.6]ундецил или спиро[5.5]ундецил.

Термин “С<sub>5</sub>-С<sub>6</sub>-циклоалкенил” означает полученную циклопентенильную группу, циклогексенильную группу, циклопентадиенильную группу, циклогексадиенильную группу.

Термин “С<sub>4</sub>-С<sub>9</sub>-циклоалкенил” означает моновалентное, моно- или бициклическое углеводородное кольцо, которое содержит 4, 5, 6, 7, 8 или 9 атомов углерода и одну двойную связь. В частности, указанное кольцо содержит 4, 5 или 6 атомов углерода (“С<sub>4</sub>-С<sub>6</sub>-циклоалкенил”). Указанная С<sub>4</sub>-С<sub>8</sub>-циклоалкенильная группа представляет собой, например, моноциклическое углеводородное кольцо, *например*, циклобутенильную, циклопентенильную, циклогексенильную, циклогептенильную или циклооктенильную группу, или мостиковую кольцевую систему, а также бициклическое углеводородное кольцо, *например*, бицикло[2.2.1]гепт2-енил или бицикло[2.2.2]окт2-енил, бицикло[3.1.0]гекс-2-енил.

Термины «3-9-ти членный гетероциклоалкил» и «3-6-ти членный гетероциклоалкил» означают насыщенный гетероцикл с 3, 4, 5, 6, 7, 8 или 9 кольцевыми атомами в общем, соответственно 3, 4, 5 или 6 кольцевыми атомами в общем, который содержит один или два одинаковых или различных гетероатома в кольце, выбранных из ряда N, O и S, причем указанные гетероциклоалкильные группы присоединены к остальной части молекулы через любой из атомов углерода или гетероатомов. Он также включает бициклические кольцевые системы, которые являются либо конденсированными, либо мостиковыми, либо спиросистемами, как определено ниже. Он также включает соединения формулы (I), имеющие потенциально группу NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, где N-атом принадлежит кольцу, которое образовано соединением R<sup>7</sup> и R<sup>8</sup>, образующими неароматическое кольцо,

включая N-атом, с которым они связаны. Термин «гетероциклоалкан», как используется в настоящем документе, относится к соединению, состоящему из гетероциклоалкильной группы, как определено в настоящем документе, и атома водорода, с которым указанная гетероциклоалкильная группа связана ее одной валентностью.

Указанная гетероциклоалкильная группа, без ограничения, может представлять собой 3- или 4-ти членное кольцо, такое как азациклопропил, оксациклопропил, азетидинил, оксетанил или тиетанил, например; или 5-ти членное кольцо, такое как тетрагидрофуранил, 1,3-диоксоланил, тиоланил, пирролидинил, имидазолидинил, пиразолидинил, 1,1-диоксидотиоланил, 1,2-оксазолидинил, 1,3-оксазолидинил или 1,3-тиазолидинил, например; или 6-ти членное кольцо, такое как тетрагидропиранил, тетрагидротиопиранил, пиперидинил, морфолинил, дитианил, тиоморфолинил, пиперазинил, 1,3-диоксанил, 1,4-диоксанил или 1,2-оксазинанил, или сопряженную систему, такую как азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил, например.

В частности, «4-6-ти членный гетероциклоалкил» означает 4-6-ти членный гетероциклоалкил, как определено выше, содержащий один кольцевой атом азота или атом кислорода или атом серы, и если он содержит атом азота, он может дополнительно содержать еще один кольцевой гетероатом из ряда: N, O, S. Более конкретно, «5- или 6-ти членный гетероциклоалкил» означает моноциклический, насыщенный гетероцикл с 5 или 6 кольцевыми атомами в общей сложности, содержащий один атом азота в кольце и, необязательно, еще один гетероатом в кольце из ряда: N, O. Указанная гетероциклоалкильная группа присоединяется к остальной части молекулы через любой атом углерода или, где это применимо, через любой атом азота. Они оба могут включать бициклические кольцевые системы, как указано выше.

Термин «частично ненасыщенный 3-9-ти членной гетероциклоалкил» означает моноциклический ненасыщенный неароматический гетероцикл с 5, 6, 7, 8 или 9

кольцевыми атомами, который содержит одну или две двойные связи и один или два одинаковых или разных кольцевых гетероатома из ряда: N, O, S; возможно, что указанные частично ненасыщенные гетероциклоалкильные группы присоединяются к остальной части молекулы через любой атом из атомов углерода или, если он присутствует, атом азота. Термин «частично ненасыщенный гетероциклоалкан», как применяется в настоящем документе, относится к соединению, состоящему из частично ненасыщенной гетероциклоалкильной группы, как определено в настоящем документе, и атома водорода, с которым указанная частично ненасыщенная гетероциклоалкильная группа связана ее одной валентностью.

Указанная частично ненасыщенная гетероциклоалкильная группа представляет собой, например, 4*H*-пиранил, 2*H*-пиранил, 3,6-дигидро-2*H*-пиран-4-ил, 5,6-дигидро-2*H*-пиран-3-ил, тетрагидропиридинил, *например*, 1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил, дигидропиридинил, *например*, 1,6-дигидропиридинил, 6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил, 2,5-дигидро-1*H*-пирролил, [1,3]диоксолил, 4*H*-[1,3,4]тиадиазинил, 2,5-дигидрофуранил, 2,3-дигидрофуранил, 2,5-дигидротиофенил, 2,3-дигидротиофенил, 4,5-дигидрооксазолил или 4*H*-[1,4]тиазинил.

Термин «сопряженный гетероциклоалкил» означает бициклический насыщенный гетероцикл с 6, 7, 8 или 9 кольцевыми атомами в общем или соответственно 5, 6 или 7 кольцевыми атомами в общем, в котором два кольца делят два соседних кольцевых атома, где «конденсированный гетероциклоалкил» содержит один или два одинаковых или разных кольцевых гетероатома из ряда: N, O, S; указанная конденсированная гетероциклоалкильная группа может быть присоединена к остальной части молекулы через любой из атома углерода или, если он присутствует, атом азота.

Указанная конденсированная гетероциклоалкильная группа представляет собой, например, 3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил, 3-азабицикло[3.2.0]гептан-3-ил,

азабицикло[3.3.0]октил, азабицикло[4.3.0]нонил, диазабицикло[4.3.0]нонил, оксазабицикло[4.3.0]нонил или тиазабицикло[4.3.0]нонил.

Термин «мостиковый гетероциклоалкил» означает бициклический насыщенный гетероцикл с 7, 8 или 9 кольцевыми атомами в общем или соответственно 7 кольцевыми атомами в общем, в котором два кольца делят два общих кольцевых атома, которые не являются соседними, где «мостиковый гетероциклоалкил» содержит один или два одинаковых или разных гетероатома в кольце из ряда: N, O, S; указанная мостиковая гетероциклоалкильная группа может быть присоединена к остальной части молекулы через любой из атомов углерода или, если присутствует, атом азота. Указанная мостиковая гетероциклоалкильная группа представляет собой, например, азабицикло[2.2.1]гептил, оксазабицикло[2.2.1]гептил, тиазабицикло[2.2.1]гептил, диазабицикло[2.2.1]гептил, азабицикло[2.2.2]октил, диазабицикло[2.2.2]октил, оксазабицикло[2.2.2]октил, тиазабицикло[2.2.2]октил, азабицикло[3.2.1]октил, диазабицикло[3.2.1]октил, оксазабицикло[3.2.1]октил, тиазабицикло[3.2.1]октил, азабицикло[3.3.1]нонил, диазабицикло[3.3.1]нонил, оксазабицикло[3.3.1]нонил, тиазабицикло[3.3.1]нонил, азабицикло[4.2.1]нонил, диазабицикло[4.2.1]нонил, оксазабицикло[4.2.1]нонил, тиазабицикло[4.2.1]нонил.

Термин «гетероспироциклоалкил» означает бициклический насыщенный гетероцикл с 6, 7, 8 или 9 кольцевыми атомами в общем, в котором два кольца делят один общий кольцевой атом углерода, причем «гетероспироциклоалкил» содержит один или два идентичных или разных кольцевых гетероатома из ряда: N, O, S; указанная гетероспироциклоалкильная группа может быть присоединена к остальной части молекулы через любой атом углерода, кроме спироатома углерода или, если присутствует, атом азота. Указанная гетероспироциклоалкильная группа представляет собой, например, азаспиро[2.3]гексил, азаспиро[3.3]гептил, оксазаспиро[3.3]гептил, тиазаспиро[3.3]гептил, 2-лямбда<sup>6</sup>-тиа-6-азаспиро[3.3]гептан-2,2-дион, оксаспиро[3.3]гептил, оксаспиро[5.3]нонил, оксазаспиро[4.3]октил, диазаспиро[3.3]гептил, тиазаспиро[3.3]гептил, тиазаспиро[4.3]октил, или один из других гомологических остовов, как например спиро[3.4]-, спиро[4.4]-,

спиро[2.4]-, спиро[2.5]-, спиро[2.6]-, спиро[3.5]-, спиро[3.6]-, спиро[4.5]- и спиро[4.6]-.

Термин «арил» относится к моноциклической, бициклической (2 сопряженных кольца), трициклической (3 сопряженных кольца) или пироциклической (два или более сопряженных кольца) углеводородной кольцевой системе, имеющей от 6 до 20 (*например*, от 6 до 10 кольцевых атома углерода). Неограничивающие примеры арильных групп включают фенил или нафтил (*например*, 1-нафтил, 2-нафтил, и т.д.).

Термин «гетероарил» означает одновалентное, моноциклическое или бициклическое ароматическое кольцо, имеющее 5, 6, 8, 9 или 10 кольцевых атомов («5-10-ти членная гетероарильная» группа), в частности 5, 6, 9 или 10 кольцевых атомов, которое содержит по меньшей мере один кольцевой гетероатом и, необязательно, один, два или три дополнительных кольцевых гетероатома из ряда: N, O и/или S, и которое связано через кольцевой атом углерода или гетероатом с остальной частью молекулы. Термин «гетероарен», используемый в настоящем документе, относится к соединению, состоящему из гетероарильной группы, как определено в настоящем документе, и атома водорода, с которым указанная гетероарильная группа связана ее одной валентностью.

Указанной гетероарильной группой может быть 5-ти членная гетероарильная группа, такая как, например, тиенил, фуранил, пирролил, оксазолил, тиазолил, имидазолил, пиразолил, изоксазолил, изотиазол, оксадиазолил, триазолил, тиadiaзолил или тетразолил; или 6-ти членная гетероарильная группа, такая как, например, пиридинил, пиридазинил, пиримидинил, пиразинил или триазинил; или трициклическая гетероарильная группа, такая как, например, карбазолил, акридинил или феназинил; или 9-ти членная гетероарильная группа, такая как, например, бензофуранил, бензотиенил, бензоксазолил, бензизоксазолил, бензимидазолил, бензотиазолил, бензотриазолил, индазолил, индолил, изоиндолил, индолизинил или пуринил; или 10-ти членная гетероарильная

группа, такая как, например, хинолинил, хиназолинил, изохинолинил, циннолинил, фталазинил, хиноксалинил или птеридинил.

В общем случае и, если не указано иное, гетероарильные или гетероариленовые группы включают все их возможные изомерные формы, например: таутомеры и позиционные изомеры относительно точки соединения с остальной частью молекулы. Таким образом, для некоторых иллюстративных неограничивающих примеров термин пиридинил включает пиридин-2-ил, пиридин-3-ил и пиридин-4-ил; или термин тиенил включает тиен-2-ил и тиен-3-ил.

В частности гетероарильная группа представляет собой 2Н-пиррол-1-ильную группу, 1Н-пирразол-4-ильную группу, 1Н-пирразол-5-ильную группу, которая необязательно замещена одной или двумя метильными группами, 1,2-тиазол-4-ильную группу, 1,3-тиазол-5-ильную группу, пиридин-3-ильную, пиридин-4-ильную и пиридин-5-ильную группу, причем каждая группа необязательно замещена одним или двумя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из атома галогена, метильной группы, трифторметильной группы, метоксигруппы и NH<sub>2</sub> группы, 1Н-индол-6-ильной группы, 1Н-индазол-6-ильной группы, и 1Н-бензимидазол-6-ильной группы, причем каждая группа необязательно замещена одним или двумя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из атома галогена, метильной группы, трифторметильной группы, метоксигруппы и NH<sub>2</sub> группы.

В частности, гетероарильная группа представляет собой:

2Н-пиррол-1-ильную группу, которая необязательно замещена одним или двумя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из атома водорода, цианогруппы и метильной группы,

1Н-пирразол-4-ильную группу, которая необязательно замещена одной или двумя метильными группами,

1H-пирразол-5-ильную группу, которая необязательно замещена одной или двумя метильными группами,

1,2-тиазол-4-ильную группу, которая необязательно замещена одной или двумя метильными группами,

1,3-тиазол-5-ильную группу, которая необязательно замещена одной или двумя метильными группами,

пиридин-3-ильную и пиридин-5-ильную группу, причем каждая группа необязательно замещена одним или двумя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из атома галогена, метильной группы, трифторметильной группы, метоксигруппы и NH<sub>2</sub> группы,

1H-индол-6-ильную группу, 1H-индазол-6-ильную группу, и 1H-бензимидазол-6-ильную группу.

Более конкретно гетероарильная группа представляет собой пиридинильную группу, которая необязательно замещена аминогруппой, или пиразолильную группу, которая необязательно замещена дифторметильной группой или трифторметильной группы.

Даже более конкретно гетероарильная группа представляет собой

4-пиридинильную группу, которая замещена аминогруппой, или

1H-пиразол-4-ильную или 1H-пиразол-1-ильную группу, которая необязательно замещена дифторметильной группой или трифторметильной группой.

Термин “C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>”, как применяется в настоящем тексте, *например*, в контексте определения “C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил”, “C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галоалкил”, “C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси” или

“C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галоалкокси” означает алкильную группу, имеющую конечное число атомов углерода от 1 до 6, *т.е.* 1, 2, 3, 4, 5 или 6 атома углерода.

Кроме того, как применяется в настоящем документе, термин “C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>”, как применяется в настоящем тексте, *например*, в контексте определения “C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-циклоалкил”, означает циклоалкильную группу, имеющую конечное число атомов углерода от 3 до 8, *т.е.* 3, 4, 5, 6, 7 или 8 атома углерода.

Когда указан диапазон значений, указанный диапазон обеспечивает каждое значение и поддиапазон в указанном диапазоне.

Например:

"C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" охватывает C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>, C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>, C<sub>4</sub>-C<sub>5</sub>, и C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>;

"C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>" охватывает C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>, C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>, C<sub>4</sub>-C<sub>5</sub>, и C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>;

"C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>" охватывает C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>, C<sub>7</sub>, C<sub>8</sub>, C<sub>9</sub>, C<sub>10</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>, C<sub>4</sub>-C<sub>10</sub>, C<sub>4</sub>-C<sub>9</sub>, C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>, C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>, C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>, C<sub>4</sub>-C<sub>5</sub>, C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>, C<sub>5</sub>-C<sub>9</sub>, C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>, C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>, C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, C<sub>6</sub>-C<sub>9</sub>, C<sub>6</sub>-C<sub>8</sub>, C<sub>6</sub>-C<sub>7</sub>, C<sub>7</sub>-C<sub>10</sub>, C<sub>7</sub>-C<sub>9</sub>, C<sub>7</sub>-C<sub>8</sub>, C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub>, C<sub>8</sub>-C<sub>9</sub> и C<sub>9</sub>-C<sub>10</sub>;

"C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>" охватывает C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>, C<sub>7</sub>, C<sub>8</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>, C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>, C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>, C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>, C<sub>4</sub>-C<sub>5</sub>, C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>, C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>, C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>, C<sub>6</sub>-C<sub>8</sub>, C<sub>6</sub>-C<sub>7</sub> и C<sub>7</sub>-C<sub>8</sub>;

"C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>" охватывает C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>, C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>, C<sub>4</sub>-C<sub>5</sub>, и C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>;

"C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>" охватывает C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>, C<sub>7</sub>, C<sub>8</sub>, C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>, C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>, C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>, C<sub>4</sub>-C<sub>5</sub>, C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>, C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>, C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>, C<sub>6</sub>-C<sub>8</sub>, C<sub>6</sub>-C<sub>7</sub> и C<sub>7</sub>-C<sub>8</sub>;

"C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>" охватывает C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>, C<sub>7</sub>, C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>, C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>, C<sub>4</sub>-C<sub>5</sub>, C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>, C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub> и C<sub>6</sub>-C<sub>7</sub>;

"C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>" охватывает C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>, C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>, C<sub>4</sub>-C<sub>5</sub> и C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>;

"C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>" охватывает C<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>, C<sub>7</sub>, C<sub>8</sub>, C<sub>9</sub>, C<sub>10</sub>, C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>, C<sub>5</sub>-C<sub>9</sub>, C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>, C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>, C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, C<sub>6</sub>-C<sub>9</sub>, C<sub>6</sub>-C<sub>8</sub>, C<sub>6</sub>-C<sub>7</sub>, C<sub>7</sub>-C<sub>10</sub>, C<sub>7</sub>-C<sub>9</sub>, C<sub>7</sub>-C<sub>8</sub>, C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub>, C<sub>8</sub>-C<sub>9</sub> и C<sub>9</sub>-C<sub>10</sub>;

"C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>" охватывает C<sub>6</sub>, C<sub>7</sub>, C<sub>8</sub>, C<sub>9</sub>, C<sub>10</sub>, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, C<sub>6</sub>-C<sub>9</sub>, C<sub>6</sub>-C<sub>8</sub>, C<sub>6</sub>-C<sub>7</sub>, C<sub>7</sub>-C<sub>10</sub>, C<sub>7</sub>-C<sub>9</sub>, C<sub>7</sub>-C<sub>8</sub>, C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub>, C<sub>8</sub>-C<sub>9</sub> и C<sub>9</sub>-C<sub>10</sub>.

Если иное специально не указано или не очевидно из контекста, как применяется в настоящем документе, термин «около» понимается как находящийся в диапазоне нормальных допусков в данной области техники, например, в пределах 2 стандартных отклонений от среднего значения. «Около» можно понимать, как в пределах 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0,5%, 0,1%, 0,05% или 0,01% от заявленного значения. Если иное не ясно из контекста, все приведенные здесь числовые значения модифицированы термином «около».

Под термином «средство» подразумевается любое низкомолекулярное химическое соединение, антители, молекула нуклеиновой кислоты или полипептид или их фрагменты.

Под термином «облегчать» подразумевается уменьшение, подавление, ослабление, снижение, прекращение или стабилизация развития или прогрессирования заболевания.

Под термином «аналог» подразумевается молекула, которая не является идентичной, но имеет аналогичные функциональные или структурные признаки. Например, аналог полипептида сохраняет биологическую активность соответствующего встречающегося в природе полипептида, в то же время имея определенные биохимические модификации, которые усиливают функцию аналога по сравнению с встречающимся в природе полипептидом. Такие биохимические модификации могут увеличивать протеазную устойчивость

аналога, проницаемость мембраны аналога или период полураспада аналога без изменения, например, связывания лиганда. Аналог может включать неприродную аминокислоту.

В настоящем раскрытии термин «содержит», «содержащий», «включающий» и «имеющий» и тому подобное может иметь значение, приписанное согласно патентному праву США, и может означать «включает», «включающий» и тому подобное; «по существу состоящий из» или «по существу состоит из» подобным образом иметь значение, приписанное согласно патентному праву США, и этот термин является открытым и допускает присутствие большего, чем то, что указано, при условии, что основные или новые характеристики того, что указано не изменяется при наличии более того, что указано, но исключает варианты осуществления предшествующего уровня техники.

Термин «обнаружение» относится к идентификации наличия, отсутствия или количества того, что подлежит обнаружению. В конкретных вариантах осуществления аналит представляет собой полипептид PDE3A или SLFN12.

Под термином «заболевание» подразумевается любое состояние или заболевание, которое нарушает или вмешивается в нормальную функцию клетки, ткани или органа. Примеры заболеваний включают гиперпролиферативное нарушение, типы рака, такие как, например, аденокарцинома, рак молочной железы, рак шейки матки, рак печени, рак легкого и меланома.

Под «эффективным количеством» подразумевается количество соединения, описанного в настоящем документе, необходимое для ослабления симптомов заболевания по сравнению с пациентом, который не подвергался лечению. Эффективное количество активного соединения (соединений), используемого (используемых) при осуществлении на практике настоящего изобретения для терапевтического лечения заболевания, варьируется в зависимости от способа введения, возраста, массы тела и общего состояния здоровья субъекта. В конечном итоге лечащий врач или ветеринар определит количество подходящего препарата и режим дозирования. Такое количество называется «эффективным»

количеством. В других вариантах осуществления модулятор PDE3A представляет собой соединение формулы (I).

Как применяется в настоящем документе, термин «уходящая группа» означает атом или группу атомов, которые в химической реакции замещаются как стабильные частицы, уносящие с собой связывающие электроны. В частности, такая уходящая группа выбрана из группы, включающей: галогенид, в частности фторид, хлорид, бромид или йодид, (метилсульфонил)окси, [(трифторметил)сульфонил)окси, [(нонафторбутил)сульфонил)окси, (фенилсульфонил)окси, [(4-метилфенил)сульфонил)окси, [(4-бромфенил)сульфонил)окси, [(4-нитрофенил)сульфонил)окси, [(2-нитрофенил)сульфонил)окси, [(4-изопропилфенил)сульфонил)окси, [(2,4,6-триизопропилфенил)сульфонил)окси, [(2,4,6-триметилфенил)сульфонил)окси, [(4-*трет*-бутилфенил)сульфонил)окси и [(4-метоксифенил)сульфонил)окси.

Под «модулятором» подразумевается любое средство, которое связывается с полипептидом и изменяет биологическую функцию или активность полипептида. Модулятор включает, без ограничения, средства, которые уменьшают или устраняют биологическую функцию или активность полипептида (например, «ингибитор»). Например, модулятор может ингибировать каталитическую активность полипептида. Модулятор включает, без ограничения, средства, которые увеличивают или уменьшают связывание полипептида с другим средством. Например, модулятор может способствовать связыванию полипептида с другим полипептидом.

Если иное специально не указано или не очевидно из контекста, как применяется в настоящем документе, термин «или» понимается как включительный. Если иное специально не указано или не очевидно из контекста, форма единственного числа,

как применяется в настоящем документе, понимается как включающая единственное или множественное число.

Если в описании настоящего изобретения используется множественная форма слова соединения, соли, полиморфы, гидраты, сольваты и тому подобное, это означает также одно соединение, соль, полиморф, изомер, гидрат, сольват или тому подобное.

Под «стабильным соединением» или «стабильной структурой» подразумевается соединение, которое является достаточно устойчивым для того, чтобы выдержать выделение с полезной степенью чистоты из реакционной смеси и превращение в эффективное терапевтическое средство.

Термин «пролекарства» или «пролекарство» обозначает соединения, которые сами по себе могут быть биологически активными или неактивными, но превращаются (например, метаболически или гидролитически) в соединения согласно настоящему изобретению в течение времени их пребывания в организме. Производные соединения б и его солей, которые превращаются в соединение б или его соли в биологической системе (биопрécurсоры или пролекарства), охватываются настоящим изобретением. Указанная биологическая система может представлять собой, например, организм млекопитающего, в частности человека. Биопрécurсор, например, превращается в соединение формулы (I) или его соль путем метаболических процессов.

Термин “фармацевтически приемлемая соль(и)” соединений формулы (I) включают производные фармацевтически приемлемых неорганических и органических кислот и оснований. Например, см S. M. Berge, *et al.* “Pharmaceutical Salts,” J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19.

Как применяется в настоящем документе, термин «фармацевтически приемлемая соль» относится к соли, образованной добавлением фармацевтически приемлемой кислоты или основания к соединению, раскрытому в настоящем документе.

Как применяется в настоящем документе, фраза «фармацевтически приемлемое» относится к веществу, которое является приемлемым для использования в фармацевтических целях с токсикологической точки зрения и не оказывает неблагоприятного взаимодействия с активным ингредиентом.

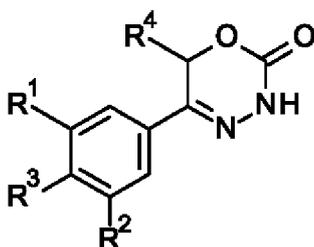
Если специально не указано или не очевидно из контекста, как применяется в настоящем документе, если указан диапазон, всегда подразумевается включение верхнего и нижнего предела. Представленные в настоящем документе диапазоны понимаются предназначенными для всех значений в диапазоне. Например, считается, что диапазон от 1 до 50 включает любое число, комбинацию чисел или поддиапазон из группы, состоящей из 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49 или 50.

Под «контролем» подразумевается стандартное или контрольное условие.

Указание перечня химических групп в любом определении переменной в настоящем документе включает определения этой переменной как любой отдельной группы или комбинации перечисленных групп. Указание варианта осуществления для переменной или объекта в настоящем документе включает этот вариант осуществления в качестве любого отдельного варианта осуществления или в комбинации с любыми другими вариантами осуществления или их частями.

### Подробное описание

В качестве первого объекта настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (I)



## Формула (I)

в которой

$R^1$  выбран из атома водорода, атома галогена, цианогруппы,  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группы,  $C_1$ - $C_3$ -галоалкильной группы,  $C_1$ - $C_3$ -галоалкоксигруппы;

$R^2$  выбран из атома водорода и атома галогена;

$R^3$  выбран из,

$C_1$ - $C_6$ -алкильной группы, которая необязательно замещена одним или двумя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из гидроксигруппы,  $C_1$ - $C_4$ -алкоксигруппы и 3-7-ми членной гетероциклоалкильной группы,

$C_2$ - $C_6$ -алкенильной группы, которая необязательно замещена  $C_1$ - $C_4$ -алкоксигруппой,

$C_3$ - $C_9$ -циклоалкильной группы, которая необязательно замещена гидроксигруппой,

$C_5$ - $C_9$ -циклоалкенильной группы, которая необязательно замещена гидроксигруппой

3-9-ти членной гетероциклоалкильной группы, содержащей один, два или три гетероатома, которые независимо выбраны из  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-S(O)-$ ,  $S(O)_2$ , и  $-NR^9-$ ,

и указанная гетероциклоалкильная группа необязательно дополнительно содержит мостиковую группу, выбранную из  $-O-$ ,  $-NR^9-$ ,  $-CH_2-$ ,  $-CH_2-CH_2-$ ,  $-O-CH_2-$ ,  $-CH_2-O-$ ,  $-NR^9-CH_2-$ , и  $-CH_2-NR^9-$ ;

и указанная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена одним, двумя или тремя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из

атома галогена;

оксо (=O) группы;

цианогруппы;

гидроксигруппы;

C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильной группы, которая необязательно дополнительно замещена гидроксигруппой;

C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-галоалкильной группы;

C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкоксигруппы;

C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-галоалкоксигруппы;

C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> группы и

NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> группы,

5-9-ти членной гетероциклоалкильной группы, которая является частично ненасыщенной и необязательно замещенной одним, двумя или тремя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из оксо группы (=O), C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильной группы, -C(O)R<sup>5</sup>R<sup>6</sup> группы и атома галогена,

арильной группы, которая необязательно замещена одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из атома

галогена, гидроксигруппы, цианогруппы, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильной группы, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-галоалкильной группы, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкоксигруппы, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-галоалкоксигруппы, и NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> группы,

моно- или бициклической гетероарильной группы, которая обязательно замещена одним, двумя или тремя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из атома галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильной группы, цианогруппы, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-галоалкильной группы, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкоксигруппы, гидроксигруппы и NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> группы, при условии, что указанная моноциклическая гетероарильная группа не представляет собой пиридин-4-ильную группу;

и NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> группы;

R<sup>4</sup> выбран из атома водорода и C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильной группы;

R<sup>5</sup> /R<sup>6</sup> независимо выбран из атома водорода, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкильной группы, -C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-алкилен-O-C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-алкильной группы, -C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-алкилен-S-C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-алкильной группы, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкильной группы, и C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>-гетероциклоалкильной группы;

R<sup>7</sup> /R<sup>8</sup> независимо выбраны из

атома водорода, при условии, что R<sup>7</sup> = R<sup>8</sup> = водород исключено,

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкильной группы,

которая обязательно замещена одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, и указанный заместитель независимо выбран из

атома галогена, цианогруппы, гидроксигруппы, C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> группы, NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> группы,

C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкоксигруппы,

$C_3$ - $C_7$ -циклоалкильной группы, которая необязательно замещена одним или двумя заместителями, и указанные заместители независимо выбраны из  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группы, оксо (=O) группы, гидроксигруппы и  $C_1$ - $C_3$ -гидроксиалкильной группы;

3-7-ми членной гетероциклоалкильной группы, которая сама по себе необязательно замещена  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группой или оксо (=O) группой,

гетероарильной группы, которая сама по себе необязательно замещена  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группой;

- $C_1$ - $C_5$ -алкилен-О- $C_1$ - $C_5$ -алкильной группы,

- $C_1$ - $C_5$ -алкилен-S- $C_1$ - $C_5$ -алкильной группы,

- $C_1$ - $C_5$ -алкилен-NR<sup>5</sup>- $C_1$ - $C_5$ -алкильной группы,

$C_3$ - $C_6$ -циклоалкильной группы, которая необязательно замещена гидроксигруппой, и

3-6-ти членной гетероциклоалкильной группы, которая необязательно замещена одним или двумя заместителями, причем указанный заместитель независимо выбран из  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группы и гидроксигруппы,

R<sup>9</sup> представляет собой атом водорода или  $C_1$ - $C_3$ -алкильную группу или связь;

или их стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь.

Далее изобретение основано, по меньшей мере частично, на открытии того факта, что соединения формулы (I) являются модуляторами PDE3A- или PDE3B-SLFN12 комплекса.

Соответственно, в дополнительном варианте осуществления настоящее изобретение дополнительно обеспечивает способы выбора субъекта, страдающего от рака, который отвечает на модулятор PDE3A- или PDE3B-SLFN12 комплекса, особенно соединение формулы (I), где способ выбора включает обнаружение совместной экспрессии полипептидов или полинуклеотидов PDE3A и/или PDE3B и Schlafen 12 (SLFN12) в раковой клетке, полученной у таких субъектов.

Согласно дополнительному варианту осуществления настоящее изобретение обеспечивает способы определения того, что экспрессия полинуклеотида или полипептида CREB3L1 или SLFN12 снижена или не обнаруживается в раковой клетке, которая приобрела устойчивость к модулятору PDE3A- и/или PDE3B-SLFN12 комплекса, с предотвращением неэффективного лечения соединением формулы (I).

Соответственно настоящее изобретение обеспечивает способы, включающие стадии

- идентификации субъектов со злокачественным новообразованием, которые могут отвечать на лечение модулятором PDE3A- и / или PDE3B-SLF12 комплекса, особенно лечение соединением формулы (I), на основе уровня экспрессии PDE3A и/или PDE3B и SLFN12 в биологическом образце субъекта, содержащего раковые клетки
- введения эффективного количества соединения формулы (I).

В конкретных вариантах осуществления настоящее изобретение обеспечивает способы, включающие стадии

- идентификации субъектов, которые имеют злокачественное новообразование, которая резистентна к лечению модулятором PDE3A- и/или PDE3B-SLF12 комплекса, особенно лечению соединением формулы (I), на основе потери или уменьшения уровня экспрессии PDE3A и/или PDE3B и SLFN12 относительно контроля, и

- последующего исключения их из предусмотренного курса лечения соединением формулы (I).

### **Формы и соли соединений**

Соединения формулы (I) могут существовать в свободной форме, *например*, в виде свободного основания или в виде свободной кислоты, или в виде цвиттериона, или могут существовать в форме соли. Указанной солью может быть любая соль, либо органическая, либо неорганическая аддитивная соль, в частности любая фармацевтически приемлемая органическая или неорганическая аддитивная соль, которая стандартным образом применяется в фармацевтике, или которая применяется, например, для выделения или очистки соединений согласно настоящему изобретению.

Например, соль может быть образована между анионом и положительно заряженным заместителем (например, амино) в соединении, описанном в настоящем документе. Подходящие анионы включают хлорид, бромид, йодид, сульфат, нитрат, фосфат, цитрат, метансульфонат, трифторацетат и ацетат. Подобным образом, соль может также образовываться между катионом и отрицательно заряженным заместителем (например, карбоксилатом) в соединении, описанном в настоящем документе. Подходящие катионы включают ион натрия, ион калия, ион магния, ион кальция и катион аммония, такой как ион тетраметиламмония. Примеры пролекарств включают C<sub>1-6</sub> алкиловые сложные эфиры групп карбоновой кислоты, которые при введении субъекту способны давать активные соединения.

Подходящая фармацевтически приемлемая соль соединений согласно настоящему изобретению может представлять собой, например, соль кислотного добавления соединения согласно настоящему изобретению, несущего атом азота в цепи или в кольце, например, которое является достаточно основным, как например соль кислотного добавления с неорганической кислотой или “минеральной кислотой”, такой как соляная, бромистоводородная, иодистоводородная, серная, сульфаминовая, бисерная, фосфорная или азотная кислота, например, или с

органической кислотой, такой как муравьиная, уксусная, ацетоуксусная, пировиноградная, трифторуксусная, пропионовая, масляная, гексановая, гептановая, ундекановая, лауриновая, бензойная, салициловая, 2- (4-гидроксibenзоил)-бензойная, камфорная, коричная, циклопентанпропионовая, диглюконовая, 3-гидрокси-2-нафтойная, никотиновая, памовая, пектиновая, 3-фенапропионовая, пивалиновая, 2-гидроксиэтансульфоновая, итаконовая, трифторметансульфоновая, додецилсульфоновая, этансульфоновая, бензолсульфоновая, пара-толуолсульфоновая, метансульфоновая, 2-нафталинсульфоновая, нафталиндисульфоновая, камфорсульфоновая, лимонная, винная, стеариновая, молочная, щавелевая, малоновая, янтарная, яблочная, адипиновая, альгиновая, малеиновая, фумаровая, D-глюконовая, миндальная, аскорбиновая, глюкогептановая, глицерофосфорная, аспарагиновая, сульфосалициловая или тиоциановая кислота, например.

Дополнительные примеры подходящих солей кислот включают ацетат, адипинат, альгинат, аспартат, бензоат, бензолсульфонат, бисульфат, бутират, цитрат, камфорат, камфорсульфонат, диглюконат, додецилсульфат, этансульфонат, формиат, фумарат, глюкогептаноат, глюколат, гемисульфат, гептаноат, гексаноат, гидрохлорид, гидробромид, гидроиодид, 2-гидроксиэтансульфонат, лактат, малеат, малонат, метансульфонат, 2-нафталинсульфонат, никотинат, нитрат, пальмоат, пектинат, персульфт, 3-фенилпропионат, фосфат, пикрат, пивалат, пропионат, салицилат, сукцинат, сульфат, тартрат, тиоцианат, тозилат и ундеканоат. Другие кислоты, такие как щавелевая кислота, хотя сами по себе не являются фармацевтически приемлемыми, могут быть использованы при получении солей, полезных в качестве промежуточных соединений при получении соединений по настоящему изобретению и их фармацевтически приемлемых кислотно-аддитивных солей.

Кроме того, другой подходящей фармацевтически приемлемой солью соединения согласно настоящему изобретению, которое является достаточно кислотным, является соль щелочного металла, например соль натрия или калия, соль щелочноземельного металла, например кальция, магния или стронция, или соль алюминия или цинка, или аммониевая соль, производная от аммиака или от

органического первичного, вторичного или третичного амина, имеющего от 1 до 20 атома углерода, как например этиламин, диэтиламин, триэтиламин, этилдиизопропиламин, моноэтаноламин, диэтаноламин, триэтаноламин, дициклогексиламин, диметиламиноэтанол, диэтиламиноэтанол, трис(гидроксиметил)аминометан, прокаин, дибензиламин, *N*-метилморфолин, аргинин, лизин, 1,2-этилендиамин, *N*-метилпиперидин, *N*-метил-глюкамин, *N,N*-диметил-глюкамин, *N*-этил-глюкамин, 1,6-гександиамин, глюкозамин, саркозин, сериол, 2-амино-1,3-пропандиол, 3-амино-1,2-пропандиол, 4-амино-1,2,3-бутантриол, или соль с четвертичным ионом аммония, имеющую от 1 до 20 атомов углерода, как например тетраметиламмоний, тетраэтиламмоний, тетра(*n*-пропил)аммоний, тетра(*n*-бутил)аммоний, *N*-бензил-*N,N,N*-триметиламмоний, холин или бензалконий.

Согласно некоторым вариантам осуществления соли, полученные из подходящих оснований, включают соли щелочных металлов (например, натрия), щелочноземельных металлов (например, магния), аммония и  $N-(\text{алкил})_4^+$  соли. Настоящее изобретение также предусматривает кватернизацию любых основных азотсодержащих групп соединений, раскрытых в настоящем документе. Вода или растворимые в масле или диспергируемые продукты могут быть получены путем такой кватернизацией. Солевые формы соединений любой из приведенных в настоящем документе формул могут быть солями аминокислоты и карбоксильных групп (например, соли L-аргинина, -лизина, -гистидина).

Перечень подходящих солей обнаруживается в Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418; Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2 (1977); и "Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use A Handbook; Wermuth, C. G. and Stahl, P. H. (eds.) Verlag Helvetica Chimica Acta, Zurich, 2002 [ISBN 3-906390-26-8], каждый из которых включен в настоящий документ в полном объеме посредством ссылки.

Специалистам в данной области техники также понятно, что кислотные аддитивные соли заявленных соединений могут быть получены реакцией соединений с подходящей неорганической или органической кислотой с

помощью любого из ряда известных способов. Альтернативно, соли щелочных и щелочноземельных металлов кислотных соединений согласно настоящему изобретению получают путем взаимодействия соединений согласно настоящему изобретению с соответствующим основанием с помощью множества известных способов.

Настоящее изобретение включает все возможные соли соединений согласно настоящему изобретению в виде отдельных солей, или в виде любой смеси указанных солей, в любом соотношении.

Нейтральные формы соединений могут быть регенерированы путем контакта соли с основанием или кислотой и выделения исходного соединения обычным способом. Исходная форма соединения отличается от различных солевых форм определенными физическими свойствами, такими как растворимость в полярных растворителях, но в остальном соли эквивалентны исходной форме соединения для целей настоящего изобретения.

В описании настоящего изобретения, в частности в Экспериментальной части, для синтеза промежуточных соединений и примеров согласно настоящему изобретению, когда соединение упоминается в форме соли с соответствующим основанием или кислотой, точный стехиометрический состав указанной солевой формы, в виде, полученным посредством соответствующего способа получения и/или очистки, в большинстве случаев неизвестен.

Если не указано иное, суффиксы в химических названиях или структурных формулах, относящихся к солям, такие как «гидрохлорид», «трифторацетат», «натриевая соль» или « $x$  HCl», « $x$  CF<sub>3</sub>COOH», « $x$  Na<sup>+</sup>», например, означают форму соли, где стехиометрия формы соли не уточняется.

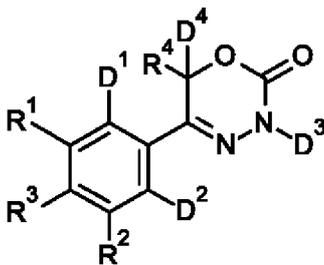
Это относится аналогичным образом к случаям, когда промежуточные соединения или примерные соединения или их соли были получены посредством описанных способов получения и/или очистки, в виде сольватов, таких как гидраты, с (если определено) неизвестным стехиометрическим составом.

В дополнение к солевым формам настоящее изобретение обеспечивает соединения, которые находятся в форме пролекарства. Пролекарствами соединений, описанных в настоящем документе, являются те соединения, которые подвергаются химическим изменениям при физиологических условиях с получением соединений согласно настоящему изобретению. Кроме того, пролекарства могут быть превращены в соединения согласно настоящему изобретению химическими или биохимическими способами в условиях *ex vivo*. Например, пролекарства могут медленно превращаться в соединения согласно настоящему изобретению при помещении их в чрескожный пластырь с подходящим ферментом или химическим реагентом. Пролекарства часто полезны, потому что в некоторых ситуациях их легче вводить, чем исходное лекарственное средство. Они могут, например, быть более биодоступными при пероральном введении, чем исходное лекарственное средство. Пролекарство может также иметь улучшенную растворимость в фармакологических композициях по сравнению с исходным лекарственным средством. В данной области известно большое количество производных пролекарств, таких как те, которые основаны на гидролитическом расщеплении или окислительной активации пролекарства. Примером, без ограничения, пролекарства может быть соединение согласно настоящему изобретению, которое вводится в виде сложного эфира («пролекарство»), но затем метаболически гидролизуеться до карбоновой кислоты, активного вещества. Дополнительные примеры включают пептидильные производные соединения согласно настоящему изобретению.

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

Настоящее изобретение также включает различные гидратные и сольватные формы соединений.

Соединения согласно настоящему изобретению могут также содержать не существующие в природе доли атомных изотопов при одном или более атомах, составляющих такие соединения. Например, соединения могут быть радиоактивно мечены радиоактивными изотопами, такими как, например, тритий ( $^3\text{H}$ ), йода-125 ( $^{125}\text{I}$ ) или углерода-14 ( $^{14}\text{C}$ ). Предполагается, что все изотопные варианты соединений согласно настоящему изобретению, независимо от того, радиоактивны они или нет, включены в объем настоящего изобретения. В частности, дейтерий-содержащие соединения формулы (I).



Формула (Ia)

Формула (Ia) показывает положения D<sup>1</sup>, D<sup>2</sup>, D<sup>3</sup> и D<sup>4</sup>, в которых любой из атомов водорода может быть заменен атомом дейтерия. Кроме того, в остатках R<sup>1</sup>-R<sup>4</sup>, если эти остатки содержат связь гетероатом-Н или углерод-Н, доступную для химической реакции, такой обмен может быть возможен. Атомы водорода могут быть заменены атомами дейтерия с использованием способов, известных специалистам в данной области техники, с получением связи гетероатом-D или углерод-D. Любой из R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, или R<sup>4</sup> сам по себе может быть дейтерием вместо водорода.

Таким образом, одним аспектом изобретения являются те соединения, в которых независимо любой из R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, или R<sup>4</sup> представляет собой дейтерий и/или любой из атомов водорода, как показано в формуле (I), заменен атомом дейтерия, и/или

любой из  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , или  $R^4$  несет атом дейтерия в химически доступном положении или любую комбинацию положений, дейтерированных одновременно.

Термин “изотопный вариант” соединения или реагента определяется как соединение, проявляющее не существующую в природе долю одного или более изотопов, которые составляют такое соединение. Термин “изотопный вариант соединения общей формулы (I)” определяется как соединение общей формулы (I), проявляющее не существующую в природе долю одного или более изотопов, которые составляют такое соединение. Выражение “не существующая в природе доля” означает долю такого изотопа, которая выше, чем его содержание в природе. Содержания в природе изотопов, применяемые в этом контексте, описаны в “Isotopic Compositions of the Elements 1997”, Pure Appl. Chem., 70(1), 217-235, 1998. Примеры таких изотопов включают стабильные и радиоактивные изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, серы, фтора, хлора, брома и иода, как например  $^2\text{H}$  (дейтерий),  $^3\text{H}$  (тритий),  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{33}\text{P}$ ,  $^{33}\text{S}$ ,  $^{34}\text{S}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{36}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{36}\text{Cl}$ ,  $^{82}\text{Br}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{124}\text{I}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{129}\text{I}$  и  $^{131}\text{I}$ , соответственно.

В отношении лечения и/или профилактики нарушений, указанных в настоящей заявке, изотопный вариант (варианты) соединений общей формулы (I) предпочтительно содержат дейтерий (“дейтерий-содержащие соединения общей формулы (I)”). Изотопные варианты соединений общей формулы (I), в которых один или более радиоактивных изотопов, таких как  $^3\text{H}$  или  $^{14}\text{C}$ , включены, полезны, например, при исследованиях распределения лекарственного средства и/или субстрата в тканях. Эти изотопы, в частности, предпочтительны из-за легкости их включения и обнаружения. Позитронно-активные изотопы, такие как  $^{18}\text{F}$  или  $^{11}\text{C}$ , могут быть включены в соединение общей формулы (I). Эти изотопные варианты соединения общей формулы (I) полезны для применений *in vivo* визуализации. Дейтерий-содержащие и  $^{13}\text{C}$ -содержащие соединения общей формулы (I) могут применяться в анализах масс-спектрометрии в контексте преclinical или клинических исследований.

Изотопные варианты соединений общей формулы (I) обычно могут быть получены способами, известными специалисту в данной области, такими как

описанные в схемах и/или примерах в описании настоящего изобретения, путем замещения реагента на изотопный вариант указанного реагента, предпочтительно на дейтерий-содержащий реагент. В зависимости от желаемых сайтов дейтерирования, в некоторых случаях дейтерий из D<sub>2</sub>O может быть включен либо непосредственно в соединения, либо в реагенты, которые полезны для синтеза таких соединений. Дейтерий в виде газа также является полезным реагентом для включения дейтерия в молекулы. Каталитическое дейтерирование олефиновых связей и ацетильных связей представляет собой быстрый путь для включения дейтерия. Катализаторы на основе металлов (то есть Pd, Pt, и Rh) в присутствии дейтерия в виде газа могут быть использованы для непосредственного обмена дейтерия на водород в функциональных группах, содержащих углеводороды. Различные дейтерированные реагенты и синтетические строительные блоки коммерчески доступны от таких компаний, таких как, например, C/D/N Isotopes, Quebec, Canada; Cambridge Isotope Laboratories Inc., Andover, MA, USA; и CombiPhos Catalysts, Inc., Princeton, NJ, USA.

Термин “дейтерий-содержащее соединение общей формулы (I)” определяется как соединение общей формулы (I), в которых один или более атомов водорода замещены одним или более атомами дейтерия, и в которых содержание дейтерия в таком дейтерированном положении соединения общей формулы (I) выше, чем содержание дейтерия в природе, которое составляет около 0.015%. В частности, в дейтерий-содержащем соединении общей формулы (I) содержание дейтерия в каждом дейтерированном положении соединения общей формулы (I) составляет более 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70% или 80%, предпочтительно более 90%, 95%, 96% или 97%, даже более предпочтительно более 98% или 99% в указанном положении (положениях). Понятно, что содержание дейтерия в каждом дейтерированном положении не зависит от содержания дейтерия в другом дейтерированном положении (положениях).

Селективное включение одного или более атомов дейтерия в соединение общей формулы (I) может изменять физико-химические свойства (такие как, например, кислотность [C. L. Perrin, et al., J. Am. Chem. Soc., 2007, 129, 4490], основность [C. L. Perrin et al., J. Am. Chem. Soc., 2005, 127, 9641], липофильность [B. Testa et al.,

Int. J. Pharm., 1984, 19(3), 271]) и/или метаболический профиль молекулы и может приводить к изменениям соотношения родоначального соединения и метаболитов или количеств образованных метаболитов. Такие изменения могут приводить к определенным терапевтическим преимуществам и, следовательно, могут быть предпочтительны в некоторых применениях. Уменьшенные скорости метаболизма и выключение метаболизма, при которых соотношение метаболитов изменяется, описаны (A. E. Mutlib et al., *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 2000, 169, 102). Эти изменения при воздействии родоначального лекарственного средства и метаболитов могут иметь важные последствия в отношении фармакодинамики, переносимости и эффективности дейтерий-содержащего соединения общей формулы (I). В некоторых случаях замещение на дейтерий уменьшает или исключает образование нежелательного или токсичного метаболита и усиливает образование желаемого метаболита (например, Nevirapine: A. M. Sharma et al., *Chem. Res. Toxicol.*, 2013, 26, 410; Efavirenz: A. E. Mutlib et al., *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 2000, 169, 102). В других случаях основной эффект дейтерирования состоит в уменьшении скорости системного клиренса. В результате биологический период полувыведения соединения увеличивается. Потенциальные клинические преимущества будут включать способность поддерживать подобное системное воздействие с уменьшенными пиковыми уровнями и повышенными остаточными уровнями. Это может привести к снижению побочных эффектов и повышению эффективности, в зависимости от конкретного фармакокинетического/фармакодинамического взаимоотношения конкретного соединения. ML-337 (C. J. Wenthur et al., *J. Med. Chem.*, 2013, 56, 5208) и Odanacatib (K. Kassahun et al., WO2012/112363) являются примерами этого эффекта дейтерия. Сообщалось также о других случаях, при которых сниженные скорости метаболизма приводят к увеличению воздействия лекарственного средства без изменения скорости системного клиренса (например, Rofecoxib: F. Schneider et al., *Arzneim. Forsch. / Drug. Res.*, 2006, 56, 295; Telaprevir: F. Maltais et al., *J. Med. Chem.*, 2009, 52, 7993). Дейтерированные лекарственные средства, демонстрирующие этот эффект, могут иметь уменьшенные требования дозировки (например, меньшее количество доз или более низкая доза для достижения желаемого эффекта) и/или могут приводить к снижению метаболических нагрузок.

Соединение общей формулы (I) может иметь множество потенциальных сайтов воздействия на метаболизм. Для оптимизации вышеописанных эффектов по физико-химическим свойствам и метаболический профиль могут быть выбраны дейтерий-содержащие соединения общей формулы (I), имеющие определенную модель одного или более дейтерий-водородного обмена (обменов). В частности, атом(ы) дейтерия дейтерий-содержащего соединения (соединений) общей формулы (I) присоединяется/присоединяются к атому углерода и/или располагается/располагаются в тех положениях соединения общей формулы (I), которое являются сайтами воздействия.

В некоторых аспектах соединения формулы (I) могут быть изомерами. «Изомеры» представляют собой различные соединения, которые имеют одинаковую молекулярную формулу. «Стереоизомеры» представляют собой изомеры, которые отличаются только тем, как атомы расположены в пространстве. Как применяется в данном документе, термин «изомер» включает в себя любые геометрические изомеры и стереоизомеры. Например, «изомеры» включают в себя геометрические цис- и транс-изомеры с двойной связью, также называемые E- и Z-изомерами; R- и S-энантиомеры; диастереомеры, (d) -изомеры и (l) -изомеры, их рацемическая смесь; и их другие смеси, попадающие в объем данного изобретения

Символ ---- обозначает связь, которая может быть простой или двойной, как описано в настоящем документе. В настоящем документе обеспечены различные геометрические изомеры и их смеси, возникающие в результате расположения заместителей вокруг углерод-углеродной двойной связи или расположения заместителей вокруг карбоциклического кольца. Заместители вокруг углерод-углеродной двойной связи обозначены как находящиеся в конфигурации "Z" или "E", где термины "Z" и "E" используются в соответствии со стандартами ИЮПАК. Если не указано иное, структуры, показывающие двойные связи, охватывают как "E", так и "Z" изомеры.

Заместители вокруг углерод-углеродной двойной связи, альтернативно, могут упоминаться как «цис» или «транс», где «цис» представляет заместители на одной

и той же стороне двойной связи, а «транс» представляет заместители на противоположных сторонах двойной связи. Расположение заместителей вокруг карбоциклического кольца также может быть обозначено как «цис» или «транс». Термин «цис» представляет заместители на одной и той же стороне плоскости кольца, а термин «транс» представляет заместители на противоположных сторонах плоскости кольца. Смеси соединений, в которых заместители расположены как на одной, так и на противоположных сторонах плоскости кольца, обозначены как «цис / транс».

Соединения согласно настоящему изобретению необязательно содержат один или более асимметричных центров, в зависимости от расположения и природы различных желаемых заместителей. Возможно, что в конфигурации присутствует один или более асимметричных атома углерода (R) или (S), что может привести к рацемическим смесям в случае одного асимметричного центра, и диастереомерным смесям в случае множества асимметричных центров. Термин "(±)" используется для обозначения рацемической смеси, когда является подходящим. В некоторых случаях возможно, что асимметрия также присутствует из-за ограниченного вращения вокруг данной связи, например, центральной связи, примыкающей к двум замещенным ароматическим кольцам указанных соединений. Когда соединение представляет собой энантиомер, стереохимия каждого хирального углерода может быть указана как либо (R), либо (S). Выделенные соединения, абсолютная конфигурация которых неизвестна, могут быть обозначены (+) или (-) в зависимости от направления (право- или левовращающего), в котором они вращают плоскополяризованный свет при длине волны натриевой D-линии. Некоторые из описанных здесь соединений содержат один или несколько асимметричных центров и, таким образом, могут давать энантиомеры, диастереомеры и другие стереоизомерные формы, которые можно определить в терминах абсолютной стереохимии при каждом асимметричном атоме как (R)- или (S)-. Предполагается, что химические соединения согласно настоящему изобретению, фармацевтические композиции и способы включают все такие возможные изомеры, включая рацемические смеси, оптически по существу чистые формы и смеси промежуточных соединений.

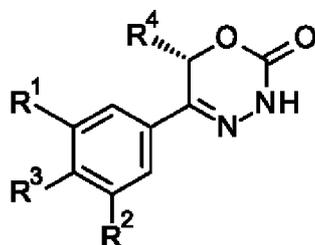
Предпочтительными соединениями являются соединения, которые обеспечивают более желательную биологическую активность. Отделенные, чистые или частично очищенные изомеры и стереоизомеры, или рацемические или диастереомерные смеси соединений согласно настоящему изобретению также включены в объем настоящего изобретения. Очистка и разделение таких материалов могут быть выполнены стандартными методами, известными в данной области техники, включая хиральную высокоэффективную жидкостную хроматографию (ВЭЖХ), образование и кристаллизацию хиральных солей, или полученных посредством ассиметричных синтезов.

Оптические изомеры могут быть получены путем разделения рацемических смесей в соответствии с обычными способами, например, путем образования диастереоизомерных солей с использованием оптически активной кислоты или основания или образования ковалентных диастереомеров. Примерами подходящих кислот являются винная, диацетилвинная, дитолуоилвинная и камфоросульфоновая кислота. Смеси диастереоизомеров могут быть разделены на их отдельные диастереомеры на основе их физических и/или химических различий с помощью способов, известных в данной области, например, путем хроматографии или фракционной кристаллизации. Оптически активные основания или кислоты затем высвобождаются из отделенных диастереомерных солей. Различные способы разделения оптических изомеров включают применение хиральной хроматографии (*например*, ВЭЖХ колонки с применением хиральной фазы), с или без обычной дериватизации, необязательно выбранной для максимизации разделения энантиомеров. Стабильные ВЭЖХ колонки с применением хиральной фазы являются коммерчески доступными, такие как произведенные компанией Daicel, *например*, Chiracel OD и Chiracel OJ, *например*, среди многих других, которые все доступны для выбора рутинным путем. Ферментативные разделения, с или без дериватизации, также применяются. Оптически активные соединения согласно настоящему изобретению могут подобным образом быть получены посредством хиральных синтезов, применяя оптически активные исходные вещества.

Чтобы различать различные типы изомеров друг от друга, делается ссылка на Правила IUPAC часть E (Pure Appl Chem 45, 11-30, 1976).

Настоящее изобретение включает все возможные стереоизомеры соединений согласно настоящему изобретению, в виде отдельных стереоизомеров, или в виде любой смеси указанных стереоизомеров, например, (R) - или (S) - изомеров в любом соотношении. Предпочтительным является стереоизомер, который показывает желаемый эффект. Для соединений формулы (I), где R<sup>4</sup> = метил, обнаружено, что соединения, имеющие указанную метильную группу в S-конфигурации, действительно имеют значительно лучший фармакологический эффект.

Таким образом, в качестве одного аспекта настоящего изобретения для конфигурации алкильной группы в R<sup>4</sup> изобретение предпочтительно включает те соединения, в которых R<sup>4</sup> = C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкил, более конкретно R<sup>4</sup> = метил с S-конфигурацией, как указано в формуле (Ia)

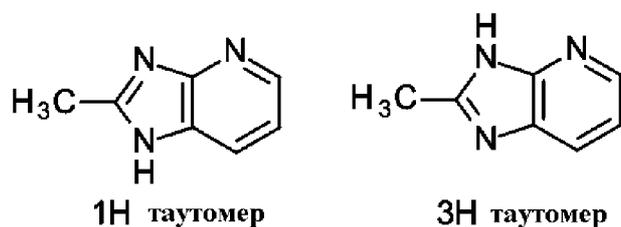


Формула (Ia)

Выделение одного стереоизомера, например, одного энантиомера или одного диастереомера, соединения согласно настоящему изобретению достигается любым подходящим способом уровня техники, таким как хроматография, особенно хиральная хроматография, например.

Кроме того, соединения согласно настоящему изобретению могут существовать в виде таутомеров. Например, любое соединение согласно настоящему изобретению, которое содержит имидазопиридиновый фрагмент в качестве

гетероарильной группы, например, может существовать в виде 1Н-таутомера или 3Н-таутомера или даже смеси в любом количестве двух таутомеров, а именно:



Настоящее изобретение включает все возможные таутомеры соединений согласно настоящему изобретению в виде отдельных таутомеров или в виде любой смеси указанных таутомеров в любом соотношении.

Кроме того, соединения согласно настоящему изобретению могут потенциально существовать в виде N-оксидов, которые определены тем, что по меньшей мере один азот соединений согласно настоящему изобретению окислен. Настоящее изобретение включает все такие химически возможные N-оксиды.

Кроме того, настоящее изобретение включает все возможные кристаллические формы или полиморфы соединений согласно настоящему изобретению либо в виде одного полиморфа, либо в виде смеси более чем одного полиморфа в любом соотношении.

Кроме того, настоящее изобретение также включает пролекарства соединений согласно настоящему изобретению. Термин «пролекарства» в настоящем документе обозначает соединения, которые сами могут быть биологически активными или неактивными, но превращаются (например, метаболически или гидролитически) в соединения согласно настоящему изобретению в течение времени их пребывания в организме.

Таким образом, настоящее изобретение включает пролекарства соединений формулы (I).

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение включает стереоизомеры, таутомы, N-оксиды, гидраты, сольваты или соли или их смеси соединений формулы (I).

В другом варианте осуществления настоящее изобретение включает стереоизомеры, таутомы, гидраты, сольваты или соли или их смесь соединений формулы (I).

В другом варианте осуществления настоящее изобретение включает стереоизомеры, таутомы, сольваты или соли или их смесь соединений формулы (I).

В еще одном другом варианте осуществления настоящее изобретение включает стереоизомеры, таутомеры, сольваты или соли или их смесь соединений формулы (I).

В еще одном другом варианте осуществления настоящее изобретение включает стереоизомеры, таутомеры или соли или их смесь соединений формулы (I).

### **Другие аспекты и варианты осуществления**

Согласно варианту выполнения первого объекта настоящего изобретения, настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (I):

где

$R^1$  выбран из атома водорода, атома галогена, цианогруппы,  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группы,  $C_1$ - $C_3$ -галоалкильной группы, и  $C_1$ - $C_3$ -галоалкоксигруппы;

$R^2$  выбран из атома водорода и атома галогена;

$R^3$  выбран из,

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкильной группы, которая необязательно замещена заместителем, который выбран из гидроксигруппы, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкоксигруппы и 3-7-ми членной гетероциклоалкильной группы,

C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенильной группы, которая необязательно замещена C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкоксигруппой,

C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-циклоалкильной группы, которая необязательно замещена гидроксигруппой,

C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>-циклоалкенильной группы, которая необязательно замещена гидроксигруппой

3-7-ми членной-гетероциклоалкильной группы, содержащей один или два гетероатома, которые независимо выбраны из -O-, S(O)<sub>2</sub>, и -NR<sup>9</sup>-,

и указанная гетероциклоалкильная группа независимо замещена одним или двумя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из

атома галогена;

цианогруппы;

гидроксигруппы;

C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильной группы, которая необязательно дополнительно замещена гидроксигруппой;

C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкоксигруппы;

C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> группы и

$\text{NR}^5\text{R}^6$  группы;

5-7-ми членной гетероциклоалкильной группы, содержащей гетероатом, который выбран из  $-\text{O}-$ ,  $-\text{S}-$  и  $-\text{NR}^9-$ , которая является частично ненасыщенной и необязательно замещенной заместителем, который выбран из  $\text{C}_1$ - $\text{C}_3$ -алкильной группы,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5\text{R}^6$  группы и атома галогена,

арильной группы, которая необязательно замещена одним, двумя или тремя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из атома галогена, гидроксигруппы, цианогруппы,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_3$ -алкильной группы,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_3$ -галоалкильной группы,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_3$ -алкоксигруппы и  $\text{NR}^5\text{R}^6$  группы,

моно- или бициклической гетероарильной группы, которая необязательно замещена заместителем, который выбран из атома галогена,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_3$ -алкильной группы, цианогруппы,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_3$ -галоалкильной группы,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_3$ -алкоксигруппы и  $\text{NR}^5\text{R}^6$  группы, при условии, что указанная моноциклическая гетероарильная группа не представляет собой пиридин-4-ильную группу;

и  $\text{NR}^7\text{R}^8$  группы;

$\text{R}^4$  выбран из атома водорода и  $\text{C}_1$ - $\text{C}_3$ -алкильной группы;

$\text{R}^5/\text{R}^6$  независимо выбран из атома водорода и  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -алкильной группы;

$\text{R}^7/\text{R}^8$  независимо выбраны из

атома водорода, при условии, что  $\text{R}^7 = \text{R}^8 = \text{водород}$  исключено,

$\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -алкильной группы, которая необязательно замещена одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, и указанный заместитель независимо выбран из

атома галогена, цианогруппы, гидроксигруппы,  $C(O)NR^5R^6$  группы,  $NR^5R^6$  группы,

$C_1$ - $C_3$ -алкоксигруппы,

$C_3$ - $C_7$ -циклоалкильной группы, которая необязательно дополнительно замещена одним или двумя заместителями, и указанные заместители независимо выбраны из  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группы, оксо ( $=O$ ) группы, гидроксигруппы и  $C_1$ - $C_3$ -гидроксиалкильной группы;

3-7-ми членной гетероциклоалкильной группы, содержащей один, два или три гетероатома, которые независимо выбраны из  $-O-$  и  $-NR^9-$ , которая необязательно дополнительно замещена  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группой,

гетероарильной группы, которая необязательно дополнительно замещена  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группой,

$C_3$ - $C_7$ -циклоалкильной группы, которая необязательно замещена гидроксигруппой или  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группой, и

3-6-ти членной гетероциклоалкильной группы, которая необязательно замещена одним или двумя заместителями, причем указанный заместитель независимо выбран из  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группы и гидроксигруппы,

$R^9$  представляет собой атом водорода или  $C_1$ - $C_3$ -алкильную группу или связь;

или их стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь.

Согласно варианту выполнения первого объекта настоящего изобретения, настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (I):

где

$R^1$  выбран из атома водорода, атома галогена,  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группы,  $C_1$ - $C_3$ -галоалкильной группы, и  $C_1$ - $C_3$ -галоалкоксигруппы;

$R^2$  выбран из атома водорода и атома галогена;

$R^3$  выбран из,

$C_1$ - $C_6$ -алкильной группы, которая необязательно замещена заместителем, который выбран из гидроксигруппы,  $C_1$ - $C_4$ -алкоксигруппы и 3-7-ми членной гетероциклоалкильной группы,

$C_2$ - $C_6$ -алкенильной группы, которая необязательно замещена  $C_1$ - $C_4$ -алкоксигруппой,

$C_3$ - $C_7$ -циклоалкильной группы, которая необязательно замещена гидроксигруппой,

$C_5$ - $C_7$ -циклоалкенильной группы,

3-7-ми членной гетероциклоалкильной группы, содержащей один или два гетероатома, которые независимо выбраны из  $-O-$  и  $-NR^9-$ ,

и указанная гетероциклоалкильная группа независимо замещена одним или двумя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из

атома галогена;

цианогруппы;

гидроксигруппы;

$C_1$ - $C_3$ -алкильной группы, которая необязательно дополнительно замещена гидроксигруппой;

$C_1$ - $C_3$ -алкоксигруппы; и

$C(O)NR^5R^6$  группы

5-7-ми членной гетероциклоалкильной группы, содержащей гетероатом, который выбран из  $-O-$  и  $-NR^9-$ , которая является частично ненасыщенной и необязательно замещенной заместителем, который выбран из  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группы и атома галогена,

арильной группы, которая необязательно замещена одним, двумя или тремя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из атома галогена, гидроксигруппы, цианогруппы,  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группы,  $C_1$ - $C_3$ -галоалкильной группы, и  $NR^5R^6$  группы,

моно- или бициклической гетероарильной группы, которая необязательно замещена заместителем, который выбран из атома галогена,  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группы,  $C_1$ - $C_3$ -галоалкильной группы,  $C_1$ - $C_3$ -алкоксигруппы и  $NR^5R^6$  группы;

и  $NR^7R^8$  группы, при условии, что указанная моноциклическая гетероарильная группа не представляет собой пиридин-4-ильную группу;

$R^4$  выбран из атома водорода и  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группы;

$R^5$  /  $R^6$  независимо выбран из атома водорода и  $C_1$ - $C_6$ -алкильной группы;

$R^7$  /  $R^8$  независимо выбраны из

атома водорода, при условии, что  $R^7 = R^8 =$  водород исключено,

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкильной группы, которая необязательно замещена одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, и указанный заместитель независимо выбран из

атома галогена, цианогруппы, гидроксигруппы, NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> группы,

C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкоксигруппой,

C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-циклоалкильной группы, которая необязательно дополнительно замещена одним или двумя заместителями, и указанные заместители независимо выбраны из C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильной группы, оксо (=O) группы, гидроксигруппы и C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-гидроксиалкильной группы;

3-7-ми членной гетероциклоалкильной группы, содержащей один, два или три гетероатома, которые независимо выбраны из -O- и -NR<sup>9</sup>-, которая необязательно дополнительно замещена C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильной группой,

гетероарильной группы, которая необязательно дополнительно замещена C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильной группой,

C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-циклоалкильной группы, которая необязательно замещена гидроксигруппой или C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильной группой, и

3-6-ти членной гетероциклоалкильной группы, которая необязательно замещена одним или двумя заместителями, причем указанный заместитель независимо выбран из C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильной группы и

гидроксигруппы,

R<sup>9</sup> представляет собой атом водорода или C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильную группу или связь;

или их стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь.

Согласно варианту выполнения первого объекта настоящего изобретения, настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (I):

где

$R^1$  выбран из атома водорода, атома галогена,  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группы,  $C_1$ - $C_3$ -галоалкильной группы,  $C_1$ - $C_3$ -галоалкоксигруппы;

$R^2$  выбран из атома водорода и атома галогена;

$R^3$  выбран из,

$C_1$ - $C_6$ -алкильной группы, которая необязательно замещена заместителем, который выбран из гидроксигруппы,  $C_1$ - $C_4$ -алкоксигруппы и 3-7-ми членной гетероциклоалкильной группы,

$C_2$ - $C_6$ -алкенильной группы, которая необязательно замещена  $C_1$ - $C_4$ -алкоксигруппой,

$C_4$ - $C_6$ -циклоалкильной группы, которая необязательно замещена гидроксигруппой,

$C_5$ - $C_7$ -циклоалкенильной группы,

3-6-ти членной гетероциклоалкильной группы, содержащей один или два гетероатома, которые независимо выбраны из  $-O-$  и  $-NR^9-$ ,

и указанная гетероциклоалкильная группа независимо замещена одним или двумя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из

атома галогена;

цианогруппы;

гидроксигруппы

$C_1$ - $C_3$ -алкильной группы, которая необязательно дополнительно замещена гидроксигруппой;

5-6-ти членной гетероциклоалкильной группы, содержащей гетероатом, который выбран из -O- и -NR<sup>9</sup>-, которая является частично ненасыщенной и необязательно замещенной заместителем, который выбран из  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группы и атома галогена,

арильной группы, которая необязательно замещена одним или двумя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из атома галогена, гидроксигруппы, цианогруппы,  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группы,  $C_1$ - $C_3$ -галоалкильной группы, и NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> группы,

моно- или бициклической гетероарильной группы, которая необязательно замещена заместителем, который выбран из атома галогена,  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группы,  $C_1$ - $C_3$ -галоалкильной группы,  $C_1$ - $C_3$ -алкоксигруппы и NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> группы;

и NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> группы, при условии, что указанная моноциклическая гетероарильная группа не представляет собой пиридин-4-ильную группу;

R<sup>4</sup> выбран из атома водорода и  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группы;

R<sup>5</sup> /R<sup>6</sup> независимо выбран из атома водорода и  $C_1$ - $C_6$ -алкильной группы;

R<sup>7</sup> /R<sup>8</sup> независимо выбраны из

атома водорода, при условии, что R<sup>7</sup> = R<sup>8</sup> = водород исключено,

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкильной группы, которая необязательно замещена одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, и указанный заместитель независимо выбран из

атома галогена, гидроксигруппы,

C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкоксигруппы,

C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкильной группы, которая необязательно дополнительно замещена одним или двумя заместителями, и указанные заместители независимо выбраны из C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильной группы и C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-гидроксиалкильной группы;

4-6-ти членной гетероциклоалкильной группы, содержащей один, два или три гетероатома, которые независимо выбраны из -O- и -NR<sup>9</sup>-, которая необязательно дополнительно замещена C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильной группой,

гетероарильной группы, которая необязательно дополнительно замещена C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильной группой;

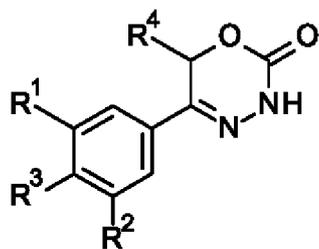
C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкильной группы, которая необязательно замещена гидроксигруппой или C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильной группой,

3-6-ти членной гетероциклоалкильной группы, которая необязательно замещена одним или двумя заместителями, причем указанный заместитель независимо выбран из C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильной группы и гидроксигруппы, и

R<sup>9</sup> представляет собой атом водорода или C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильную группу или связь;

или их стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь.

Согласно варианту выполнения первого объекта настоящего изобретения, настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (I):



Формула (I)

где

R<sup>1</sup> выбран из атома водорода, атома галогена, цианогруппы, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильной группы, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-галоалкильной группы, и C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-галоалкоксигруппы;

R<sup>2</sup> выбран из атома водорода и атома галогена,

R<sup>3</sup> выбран из атома галогена,

C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенильной группы,

C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкильной группы

C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкенильной группы,

C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-гетероциклоалкильной группы, которая необязательно замещена одним, двумя или тремя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из атома галогена и C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильной группы, гидроксигруппы, NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> группы, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-галоалкильной группы и C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-галоалкоксигруппы,

C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>-гетероциклоалкильной группы, которая является частично ненасыщенной и необязательно замещенной одним, двумя или тремя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из оксо группы (=O), C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильной группы и атома галогена,

арильной группы, которая необязательно замещена одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из атома галогена, гидроксигруппы, цианогруппы, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильной группы, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-галоалкильной группы, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкоксигруппы, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-галоалкоксигруппы, и NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> группы,

моно- или бициклической гетероарильной группы, которая необязательно замещена одним, двумя или тремя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из атома галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильной группы, цианогруппы, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-галоалкильной группы, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкоксигруппы, гидроксигруппы и NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> группы;

и NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> группы,

R<sup>4</sup> выбран из атома водорода и C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильной группы,

R<sup>5</sup> /R<sup>6</sup> независимо выбран из атома водорода, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкильной группы, -C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-алкилен-O-C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-алкильной группы, -C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-алкилен-S-C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-алкильной группы, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкильной группы, и C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>-гетероциклоалкильной группы,

R<sup>7</sup> /R<sup>8</sup> независимо выбран из атома водорода, и C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкильной группы, -C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-алкилен-O-C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-алкильной группы, -C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-алкилен-S-C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-алкильной группы, -C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-алкилен-NR<sup>5</sup>-C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-алкильной группы, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкильной группы, C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>-гетероциклоалкильной группы,

или R<sup>7</sup> и R<sup>8</sup> вместе образуют 3-, 4-, 5-, 6- или 7-ми членное кольцо, необязательно содержащее один или два дополнительных гетероатома, выбранных из группы, состоящей из -O-, -S- и -NR<sup>9</sup>-,

и которое необязательно замещено один, два или три раза заместителем, выбранным из атома галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильной группы, гидроксигруппы, цианогруппы, оксо группы (=O), и NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> группы,

и если  $R^7$  и  $R^8$  вместе образуют 5-, 6- или 7-ми членное кольцо, указанное кольцо может необязательно содержать мостиковую группу, выбранную из  $-O-$ ,  $-NR^9-$ ,  $-CH_2-$ ,  $-CH_2-CH_2-$ ,  $-O-CH_2-$ ,  $-NR^9-CH_2-$ ;

$R^9$  представляет собой атом водорода или  $C_1$ - $C_3$ -алкильную группу,

или их стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь.

Согласно варианту выполнения первого объекта настоящего изобретения, настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (I):

где

$R^1$  выбран из атома водорода, атома галогена,  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группы,  $C_1$ - $C_3$ -галоалкильной группы,  $C_1$ - $C_3$ -галоалкоксигруппы;

$R^2$  выбран из атома водорода и атома галогена,

$R^3$  выбран из атома галогена,

$C_2$ - $C_4$ -алкенильной группы,

$C_5$ - $C_6$ -циклоалкенильной группы,

$C_3$ - $C_6$ -гетероциклоалкильной группы, которая необязательно замещена одним или двумя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из атома галогена и  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группы;

$C_5$ - $C_6$ -гетероциклоалкильной группы, которая является частично ненасыщенной и необязательно замещенной одним или двумя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из оксо группы ( $=O$ ),  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группы и атома галогена;

арильной группы, которая необязательно замещена одним, двумя или тремя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из атома галогена, гидроксигруппы, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильной группы, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-галоалкильной группы, и NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> группы;

моно- или бициклической гетероарильной группы, которая необязательно замещена одним, двумя или тремя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из атома галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильной группы, цианогруппы, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-галоалкильной группы, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкоксигруппы и NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> группы;

и NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> группы;

R<sup>4</sup> выбран из атома водорода и C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильной группы;

R<sup>5</sup> /R<sup>6</sup> независимо выбран из атома водорода, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкильной группы, -C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкилен-O-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильной группы, -C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкилен-S-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильной группы, и C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>-гетероциклоалкильной группы,

R<sup>7</sup> /R<sup>8</sup> независимо выбран из атома водорода, и C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкильной группы, -C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкилен-O-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильной группы, -C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкилен-S-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильной группы, -C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкилен-NR<sup>5</sup>-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильной группы, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкильной группы, C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>-гетероциклоалкильной группы, или R<sup>7</sup> и R<sup>8</sup> вместе образуют 3-, 4-, 5-, 6- или 7-ми членное кольцо, необязательно содержащее один или два дополнительных гетероатома, выбранных из группы, состоящей из -O-, -S- и -NR<sup>9</sup>-,

и которое необязательно замещено один, два или три раза заместителем, выбранным из атома галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильной группы, гидроксигруппы, цианогруппы, оксо группы (=O), и NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> группы,

R<sup>9</sup> представляет собой атом водорода или C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильную группу,

или их стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь.

В соответствии с вторым вариантом осуществления первого объекта настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (I):

где

$R^1$  выбран из атома галогена,  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группы и  $C_1$ - $C_3$ -галоалкильной группы;

$R^2$  выбран из атома водорода и атома галогена,

$R^3$  выбран из атома галогена,

$C_2$ - $C_4$ -алкенильной группы,

$C_5$ - $C_6$ -циклоалкиленильной группы,

$C_3$ - $C_6$ -гетероциклоалкильной группы, которая необязательно замещена одним или двумя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из атома галогена и  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группы;

$C_5$ - $C_6$ -гетероциклоалкильной группы, которая является частично ненасыщенной и необязательно замещенной оксо группой (=O);

фенильной группы, которая необязательно замещена одним, двумя или тремя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из атома галогена, гидроксигруппы,  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группы,  $C_1$ - $C_3$ -галоалкильной группы, и  $NR^5R^6$  группы;

моно- или бициклической гетероарильной группы, которая необязательно замещена одним, двумя или тремя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из атома галогена,  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группы, цианогруппы,  $C_1$ - $C_3$ -галоалкильной группы,  $C_1$ - $C_3$ -алкоксигруппы и  $NR^5R^6$  группы;

и  $\text{NR}^7\text{R}^8$  группы;

$\text{R}^4$  выбран из атома водорода и метильной группы;

$\text{R}^5/\text{R}^6$  независимо выбран из атома водорода и  $\text{C}_1\text{-C}_3$ -алкильной группы; и

$\text{R}^7/\text{R}^8$  независимо выбран из атома водорода,  $\text{C}_3\text{-C}_5$ -циклоалкильной группы и  $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкильной группы;

или  $\text{R}^7$  и  $\text{R}^8$  вместе образуют 4-, 5- или 6-ти членное кольцо, необязательно содержащее один дополнительный атом кислорода,

и которое необязательно замещено один или два раза заместителем, выбранным из атома галогена и  $\text{C}_1\text{-C}_3$ -алкильной группы;

или их стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь.

В соответствии с третьим вариантом осуществления первого объекта настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (I):

где

$\text{R}^1$  выбран из  $\text{CF}_3$ ,  $-\text{CH}_3$ ,  $-\text{OCF}_3$  и атома фтора,

$\text{R}^2$  выбран из атома водорода

$\text{R}^3$  выбран из атома галогена,

$\text{C}_2\text{-C}_4$ -алкенильной группы,

$\text{C}_5\text{-C}_6$ -циклоалкильной группы,

$C_3$ - $C_6$ -гетероциклоалкильной группы, которая необязательно замещена одним или двумя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из атома галогена и  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группы;

$C_5$ - $C_6$ -гетероциклоалкильной группы, которая является частично ненасыщенной и необязательно замещенной оксо группой ( $=O$ );

фенильной группы, которая необязательно замещена одним, двумя или тремя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из атома галогена, гидроксигруппы,  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группы,  $C_1$ - $C_3$ -галоалкильной группы, и  $NR^5R^6$  группы;

моно- или бициклической гетероарильной группы, которая необязательно замещена одним, двумя или тремя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из атома галогена,  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группы, цианогруппы,  $C_1$ - $C_3$ -галоалкильной группы,  $C_1$ - $C_3$ -алкоксигруппы и  $NR^5R^6$  группы;

и  $NR^7R^8$  группы;

$R^4$  выбран из атома водорода и  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группы;

$R^5 / R^6$  независимо выбран из атома водорода и  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группы; и

$R^7 / R^8$  независимо выбран из атома водорода и  $C_1$ - $C_6$ -алкильной группы;

или  $R^7$  и  $R^8$  вместе образуют 4-, 5- или 6-ти членное кольцо, необязательно содержащее один дополнительный атом кислорода,

и которое необязательно замещено один или два раза заместителем, выбранным из атома галогена и  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группы;

или их стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь.

В соответствии с четвертым вариантом осуществления первого объекта настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (I):

где

$R^1$  выбран из  $CF_3$ ,  $-CH_3$ ,  $-OCF_3$  и атома фтора,

$R^2$  выбран из атома водорода

$R^3$  выбран из

атома галогена,

проп-1-ен-1-ильной группы, которая необязательно замещена метильной группой,

пиперидин-1-ильной группы, которая необязательно замещена одним или двумя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из атома фтора и метильной группы

морфолин-4-ильной группы, которая необязательно замещена одной или двумя метильными группами,

пирролидин-1-ильной группы, которая необязательно замещена одним или двумя атомами галогена,

1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ильной группы, которая необязательно замещена метильной группой,

азитидин-1-ильной группы,

3,6-дигидро-1Н-пиран-4-ильной группы,

6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ильной группы, которая необязательно замещена одним или двумя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из атома водорода и метильной группы,

циклопент-1ен-1-ильной группы,

фенильной группы, которая необязательно замещена одним, двумя или тремя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из атома галогена, гидроксигруппы, метильной группы, этильной группы,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{CF}_2\text{H}$  группы, метоксигруппы,  $\text{CF}_3\text{O}$  группы,  $\text{NH}_2$  группы и  $\text{NHCH}_3$  группы,

2Н-пиррол-1-ильной группы, которая необязательно замещена одним или двумя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из атома водорода, цианогруппы и метильной группы,

1Н-пирразол-4-ильной группы, которая необязательно замещена одним или двумя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из метильной группы, этильной группы или  $\text{CF}_3$  группы,

1Н-пирразол-5-ильной группы, которая необязательно замещена метильной группой,

1,2-оксазол-4-ила, который необязательно замещен одной или двумя метильными группами,

1,2-тиазол-4-ильной группы, которая необязательно замещена метильной группой,

1,3-тиазол-5-ильной группы, которая необязательно замещена метильной группой,

пиридин-3-ильной, пиридин-4-ильной и пиридин-5-ильной группы, причем каждая группа необязательно замещена одним или двумя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из атома галогена, метильной группы,  $\text{CF}_3$  группы, метоксигруппы и  $\text{NH}_2$  группы,

пиримидин-5-ильной группы, которая необязательно замещена метильной группой,

1Н-индол-6-ильной группы,

1Н-индазол-6-ильной группы, которая необязательно замещена метильной группой,

1Н-бензимидазол-6-ильной группы, которая необязательно замещена метильной группой,

$\text{NH}(\text{C}_2\text{H}_5)$  группы,  $\text{NH}(\text{C}_3\text{H}_7)$  группы,  $\text{NH}(\text{C}_4\text{H}_9)$  группы,  $\text{NCH}_3(\text{C}_4\text{H}_9)$  группы,  $\text{NH}(\text{C}_5\text{H}_{11})$  группы,  $\text{NH}(\text{циклопентил})$  группы,  $\text{NCH}_3(\text{циклопентил})$  группы;

$\text{R}^4$  выбран из атома водорода и  $\text{C}_1$ - $\text{C}_3$ -алкильной группы;

или их стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь.

В соответствии с другим вариантом осуществления первого объекта настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (I):

где

$\text{R}^1$  выбран из атома водорода, атома галогена,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_3$ -алкильной группы, и  $\text{C}_1$ - $\text{C}_3$ -галоалкильной группы;

$\text{R}^2$  выбран из атома водорода и атома галогена;

$R^3$  выбран из,

$C_1$ - $C_6$ -алкильной группы, которая необязательно замещена одним или двумя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из гидроксигруппы,  $C_1$ - $C_4$ -алкоксигруппы и 3-7-ми членной гетероциклоалкильной группы,

$C_2$ - $C_6$ -алкенильной группы, которая необязательно замещена  $C_1$ - $C_3$ -алкоксигруппой,

$C_3$ - $C_7$ -циклоалкильной группы, которая необязательно замещена гидроксигруппой,

$C_5$ - $C_6$ -циклоалкенильной группы, которая необязательно замещена гидроксигруппой

3-6-ти членной гетероциклоалкильной группы, содержащей один, два или три гетероатома, которые независимо выбраны из  $-O-$  и  $-NR^9-$ ,

и указанная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена одним, двумя или тремя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из

атома галогена;

оксо ( $=O$ ) группы;

цианогруппы;

гидроксигруппы;

$C_1$ - $C_3$ -алкильной группы, которая необязательно замещена гидроксигруппой;

5-7-ми членной гетероциклоалкильной группы, которая является частично ненасыщенной и необязательно замещенной одним или двумя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильной группы и атома галогена,

арильной группы, которая необязательно замещена одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из атома галогена, гидроксигруппы, цианогруппы, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильной группы, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-галоалкильной группы, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкоксигруппы, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-галоалкоксигруппы, и NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> группы,

моно- или бициклической гетероарильной группы, которая необязательно замещена одним или двумя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из атома галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильной группы, цианогруппы, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-галоалкильной группы, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкоксигруппы, гидроксигруппы и NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> группы, при условии, что указанная моноциклическая гетероарильная группа не представляет собой пиридин-4-ильную группу;

и NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> группы;

R<sup>4</sup> выбран из атома водорода и C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильной группы;

R<sup>5</sup> /R<sup>6</sup> независимо выбран из атома водорода и C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкильной группы;

R<sup>7</sup> /R<sup>8</sup> независимо выбраны из

атома водорода, при условии, что R<sup>7</sup> = R<sup>8</sup> = водород исключено,

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкильной группы,

которая необязательно замещена одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, и указанный заместитель независимо выбран из

атома галогена, цианогруппы и гидроксигруппы,

C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкоксигруппы,

C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-циклоалкильной группы, которая необязательно замещена одним или двумя заместителями, и указанные заместители независимо выбраны из C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильной группы, гидроксигруппы и C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-гидроксиалкильной группы;

3-7-ми членной гетероциклоалкильной группы, которая сама по себе необязательно замещена C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильной группой,

гетероарильной группы, которая необязательно дополнительно замещена C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильной группой;

C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкильной группы, которая необязательно замещена гидроксигруппой, и

3-6-ти членной гетероциклоалкильной группы, которая необязательно замещена одним или двумя заместителями, причем указанный заместитель независимо выбран из C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильной группы и гидроксигруппы,

R<sup>9</sup> представляет собой атом водорода или C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильную группу или связь;

или их стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь.

В соответствии с другим вариантом осуществления первого объекта настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (I):

где

R<sup>1</sup> выбран из атома водорода, атома галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильной группы, и C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-галоалкильной группы;

$R^2$  выбран из атома водорода и атома галогена;

$R^3$  выбран из,

3-6-ти членной гетероциклоалкильной группы, содержащей один или два гетероатома, которые независимо выбраны из  $-O-$ , и  $-NR^9-$ ,

и указанная гетероциклоалкильная группа независимо замещена одним или двумя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из

атома галогена;

гидроксигруппы

$C_1$ - $C_3$ -алкильной группы, которая необязательно дополнительно замещена гидроксигруппой;

арильной группы, которая необязательно замещена одним или двумя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из атома галогена, гидроксигруппы и  $C_1$ - $C_3$ -галоалкильной группы,

моно- или бициклической гетероарильной группы, которая необязательно замещена заместителем, который выбран из атома галогена,  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группы,  $C_1$ - $C_3$ -галоалкильной группы и  $NR^5R^6$  группы, при условии, что указанная моноциклическая гетероарильная группа не представляет собой пиридин-4-ильную группу;

и  $NR^7R^8$  группы;

$R^4$  выбран из атома водорода и  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группы;

$R^5$  /  $R^6$  независимо выбран из атома водорода и  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группы;

$R^7 / R^8$  независимо выбраны из

атома водорода, при условии, что  $R^7 = R^8 =$  водород исключено,

$C_1$ - $C_6$ -алкильной группы, которая необязательно замещена одним или двумя, тремя или четырьмя заместителями, и указанный заместитель независимо выбран из

атома галогена, гидроксигруппы,

$C_1$ - $C_3$ -алкоксигруппы,

$C_3$ - $C_5$ -циклоалкильной группы, которая необязательно дополнительно замещена одним или двумя заместителями, и указанные заместители независимо выбраны из  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группы и  $C_1$ - $C_3$ -гидроксиалкильной группы;

5-6-ти членной гетероциклоалкильной группы, содержащей один или два гетероатома, которые независимо выбраны из -O- и -NR<sup>9</sup>-, которая необязательно дополнительно замещена  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группой,

гетероарильной группы, которая необязательно дополнительно замещена  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группой;

$C_3$ - $C_6$ -циклоалкильной группы, которая необязательно замещена гидроксигруппой или  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группой,

4-5-ти членной гетероциклоалкильной группы, которая необязательно замещена одним или двумя заместителями, причем указанный заместитель независимо выбран из  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группы и гидроксигруппы, и

$R^9$  представляет собой атом водорода или  $C_1$ - $C_3$ -алкильную группу или связь;

или их стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь.

В соответствии с еще одним другим вариантом осуществления первого объекта настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (I):

$R^1$  выбран из  $CF_3$  и атома фтора;

$R^2$  представляет собой атом водорода;

$R^3$  выбран из

арильной группы, которая необязательно замещена заместителем, который выбран из атома галогена и  $C_1$ - $C_3$ -галоалкильной группы,

моноциклической гетероарильной группы, замещенной заместителем, который выбран из  $C_1$ - $C_3$ -галоалкильной группы и  $NR^5R^6$  группы;

и  $NR^7R^8$  группы;

$R^4$  выбран из атома водорода и метильной группы;

$R^5/R^6$  представляет собой атом водорода или метильную группу;

$R^7/R^8$  независимо выбраны из

атома водорода, при условии, что  $R^7 = R^8 =$  водород исключено,

$C_1$ - $C_3$ -алкильной группы, которая необязательно замещена одним, двумя или четырьмя заместителями, и указанный заместитель независимо выбран из

атома галогена, гидроксигруппы и метоксигруппы,

или их стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь.

В соответствии с другим вариантом осуществления первого объекта настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (I):

где

$R^1$  выбран из атома водорода, атома фтора, цианогруппы, метильной группы,  $OCF_3$  группы,  $CNF_2$  группы и  $CF_3$  группы,

$R^2$  выбран из атома водорода или атома фтора;

$R^3$  выбран из

$C_1$ - $C_6$ -алкильной группы, которая необязательно замещена заместителем, причем указанный заместитель выбран из 2-гидрокси группы, метоксигруппы и морфолиногруппы;

$C_2$ - $C_6$ -алкенильной группы, которая необязательно замещена метоксигруппой;

циклогексильной группы, которая необязательно замещена гидроксигруппой;

$C_5$ - $C_7$ -циклоалкенильной группы;

3-6-ти членной гетероциклоалкильной группы, которая необязательно замещена одним или двумя заместителями, причем указанные заместители независимо выбраны из атома фтора,  $-C(O)NH_2$  группы, гидроксигруппы, метильной группы, этильной группы, гидроксиметильной группы, цианогруппы, и амино группы;

частично ненасыщенной 5-6-ти членной гетероциклоалкильной группы, которая необязательно замещена метильной группой;

фенильной группы, которая необязательно замещена одним, двумя или тремя заместителями, причем указанные заместители независимо выбраны из метильной группы, этильной группы, атома фтора, атома хлора, амино группы, гидроксигруппы, метоксигруппы, цианогруппы, дифторметильной группы, трифторметильной группы и метиламино группы;

5-ти членной гетероарильной группы, которая необязательно замещена одним или двумя заместителями, причем указанные заместители независимо выбраны из метильной группы, этильной группы, трифторметильной группы, дифторметильной группы, и цианогруппы,

6-ти членной гетероарильной группы, которая необязательно замещена одним или двумя заместителями, причем указанные заместители независимо выбраны из метильной группы, атома фтора, атома хлора, трифторметильной группы, амино группы и метоксигруппы,

бициклической гетероарильной группы, которая необязательно замещена метильной группой;

$NR^7R^8$  группы,

где  $R^7R^8$  независимо выбраны из атома водорода,

$C_1$ - $C_6$  алкильной группы, которая необязательно замещена одним или двумя заместителями, причем указанные заместители независимо выбраны из амино группы, метоксигруппы, этокси группы, цианогруппы, гидроксигруппы, трифторметильной группы, циклопропильной группы, 2,2-диметилциклопропильной группы, 1-гидроксициклобутильной группы, 3-гидроксициклобутильной группы, метилоксетанильной группы, оксоланильной группы, оксанильной группы, метилоксанильной группы, тетрагидрофуранильной группы, оксопирролидинильной группы, оксопиперидинильной группы, метил-1H-имидазолильной группы, 1H-пиразолильной группы, 1H-имидазолильной группы, 1-метил-1H-пиразолильной

группы, пиазинильной группы, пиридинильной группы, пиримидинильной группы,

C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>-циклоалкильной группы, которая необязательно замещена гидроксигруппой, 4-6-ти членной гетероциклоалкильной группой, которая необязательно замещена метильной группой,

R<sup>4</sup> представляет собой атом водорода или метильную группу,

или их стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь.

В соответствии с другим вариантом осуществления первого объекта настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (I):

где

R<sup>1</sup> выбран из атома водорода, атома фтора, цианогруппы, CH<sub>3</sub> группы, OCF<sub>3</sub> группы, CHF<sub>2</sub> группы и CF<sub>3</sub> группы,

R<sup>2</sup> выбран из атома водорода (много примеров) или атома фтора;

R<sup>3</sup> выбран из

метильной группы, пропан-2-ильной группы, 2-метилпропильной группы, 2-гидроксипропан-2-ильной группы, 3,3-диметилбутильной группы, 3-метоксипропильной группы,

-CH<sub>2</sub>-(морфолин-4-ил) группы,

проп-1-ен-2-ильной группы, 2-метилпроп-1-ен-1-ильной группы, 3,3-диметилбут-1-ен-1-ильной группы, 3-метоксипроп-1-ен-1-ильной группы,

4-гидроксициклогексильной группы,

циклопент-1-ен-1-ильной группы, циклогекс-1-ен-1-ильной группы,  
бицикло[2.2.1]гепт-2-ен-2-ильной группы

оксан-3-ильной группы, 3,3-дифторазетидин-1-ильной группы, зетидин-3-карбоксамид, 2-гидроксиазетидин-1-ильной группы, 3-гидрокси-3-метилазетидин-1-ильной группы, 2-(гидроксиметил)азетидин-1-ильной группы, 3-циано-3-метилазетидин-1-ильной группы, 2,4-диметилазетидин-1-ильной группы, -2лямбда<sup>6</sup>-тиа-6-азаспиро[3.3]гептан-2,2-дионовой группы, 3-гидроксипирролидин-1-ильной группы, 3,3-дифторпирролидин-1-ильной группы, 3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ильной группы, 1-амино-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ильной группы, 4-фторпиперидин-1-ильной группы, 4,4-фторпиперидин-1-ильной группы, 4-циано-пиперидин-1-ильной группы, 4-фтор-4-метилпиперидин-1-ильной группы, 4-этил-4-гидроксипиперидин-1-ильной группы, 4-гидроксипиперидин-1-ильной группы, 3-гидроксипиперидин-1-ильной группы, 3-аминокарбонилпиперидин-1-ильной группы, морфолин-4-ильной группы, 2-метилморфолин-4-ильной группы, 2,6-диметилморфолин-4-ильной группы, 4-метилпиперазин-1-ильной группы,

2,5-дигидрофуран-3-ильной группы, 5,6-дигидро-2Н-пиран-3-ильной группы, 3,6-дигидро-2Н-пиран-4-ильной группы, 1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ильной группы, 1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ильной группы, 6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ильной группы,

фенильной группы, 2-метилфенильной группы, 2-этилфенильной группы, 2-фторфенильной группы, 2-аминофенильной группы, 2-гидроксифенильной группы, 2-метоксифенильной группы, 2,4-диметилфенильной группы, 2-фтор-4-метилфенильной группы, 2-фтор-4-аминофенильной группы, 4-циано-2-метилфенильной группы, 2-хлор-4-фторфенильной группы, 2,3-дифторфенильной группы, 2-фтор-3-аминофенильной группы, 2,5-дифторфенильной группы, 2,6-дифторфенильной группы, 4-фтор-6-метилфенильной группы, (2-дифторметил)фенильной группы, 2-цианофенильной группы, 2,4-

дифторфенильной группы, 3-метилфенильной группы, 3-аминофенильной группы, 3-фторфенильной группы, 3-гидроксифенильной группы, 3,4-дифторфенильной группы, 3-амино-4-метилфенильной группы, 3-амино-4-хлорфенильной группы, 3-амино-4-фторфенильной группы, 3-фтор-4-метилфенильной группы, 4-амино-3-фторфенильной группы, 4-фтор-3-метилфенильной группы, 4-фтор-3-гидроксифенильной группы, 3-гидрокси-4-метилфенильной группы, 4-метилфенильной группы, 4-фторфенильной группы, 4-хлорфенильной группы, 4-(дифторметил)фенильной группы, 4-(трифторметил)фенильной группы, 4-цианофенильной группы, 4-аминофенильной группы, 4-(метиламино)фенильной группы, 4-гидроксифенильной группы, 4-метоксифенильной группы, 3,5-дифторфенильной группы, 2,4,5-трифторфенильной группы, 2,3,4-трифторфенильной группы, 3,4,5-трифторфенильной группы, 3-амино-4,6-дифторфенильной группы,

1Н-пиразол-4-ильной группы, 1-метил-1Н-пиразол-4-ильной группы, 1-этил-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ильной группы, 1Н-пиразол-4-ильной группы, 1-(пропан-2-ил)-1Н-пиразол-4-ильной группы, 1-(дифторметил)-1Н-пиразол-4-ильной группы, 1-метил-1Н-пиразол-5-ильной группы, 3-метил-1Н-пиразол-4-ильной группы, 1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ильной группы, 3,5-диметил-1Н-пиразол-4-ильной группы, 1-метил-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-ильной группы, 3-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-ильной группы, 1-метил-5-циано-1Н-пиррол-2-ильной группы, 1-этил-1Н-имидазол-4-ильной группы, 4-(трифторметил)-1Н-имидазол-1-ильной группы, 3,5-диметил-1,2-оксазол-4-ильной группы, 1,2-тиазол-4-ильной группы, 2-метил-1,3-тиазол-5-ильной группы, 5-(трифторметил)тиофен-2-ильной группы, 5-циано-4-метил-тиофен-2-ильной группы, 5-(трифторметил)тиофен-3-ильной группы,

пиридин-2-ильной группы, 5-метил-пиридин-2-ильной группы, 5-хлор-пиридин-2-ильной группы, 5-фтор-пиридин-2-ильной группы, пиридин-3-ильной группы, 4-метилпиридин-3-ильной группы, 2-метилпиридин-3-ильной группы, 6-фторпиридин-3-ильной группы, 6-метилпиридин-3-ильной группы, 6-(трифторметил)пиридин-3-ильной группы, 6-аминопиридин-3-ильной группы, 6-метоксипиридин-3-ильной группы, 5-фтор-6-метилпиридин-3-ильной группы, 2-

метокси-6-метилпиридин-3-ильной группы, пиридин-4-ильной группы, 2-метилпиридин-4-ильной группы, 2-метоксипиридин-4-ильной группы, 2-аминопиридин-4-ильной группы, 3-метилпиридин-4-ильной группы, пиримидин-5-ильной группы, 2-метилпиримидин-5-ильной группы,

1-бензотиофен-2-ильной группы, имидазо[1,2-а]пиридин-6-ильной группы, 1-метил-1Н-бензимидазол-6-ильной группы, 1-метил-1Н-индазол-6-ильной группы, 1Н-индазол-6-ильной группы, 1Н-индол-6-ильной группы, 1Н-индол-5-ильной группы,

метиламино группы, этиламино группы, (пропан-2-ил)амино группы, пропиламино группы, бутиламино группы, трет-бутиламино группы, пентиламино группы, этил(метил)амино группы, (бутил)метиламино группы, аминокарбонилметильной группы, (2-аминоэтил)амино группы, (2-метилпропил)амино группы, (3-метилбутил)амино группы, (2-метоксиэтил)амино группы, (2-этоксиэтил)амино группы, (3-метоксипропил)амино группы, (3-цианопропил)амино группы, (2-гидроксипропил)амино группы, (2-гидрокси-2-метилпропил)амино группы, (2-метоксипропил)амино группы, (2-этоксипропил)амино группы, (3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)амино группы, (2-метокси-2-метилпропил)амино группы, (2-метоксибутил)амино группы, (3-гидроксибутил)амино группы, (1-гидроксибутан-2-ил)амино группы, (4-гидроксибутан-2-ил)амино группы, (1-гидроксипентан-2-ил)амино группы, (3-гидрокси-3-метилбутил)амино группы, (2-гидрокси-3-метоксипропил)амино группы, (циклопропилметил)амино группы, (1-циклопропилэтил)амино группы, ((1-Гидроксициклобутил)метил)амино группы, (1-гидрокси-4-метилпентан-2-ил)амино группы, (1,3-дигидроксибутан-2-ил)амино группы, (2,2-диметилциклопропил)метил]амино группы, (дициклопропилметил)амино группы, (3-гидроксициклобутил)амино группы, [1-(гидроксиметил)циклобутил]метильной группы, циклопентиламино группы, (2-гидроксициклопентил)амино группы, (циклопентил)(метил)амино группы, (4-гидроксициклогексил)амино группы, бицикло[2.2.1]гептан-2-ил]амино группы, [(3-метилоксетан-3-ил)метил]амино группы, (оксетан-3-ил)амино группы, (оксолан-3-ил)метил)амино группы, (тетрагидрофуран-2-илметил)амино группы, (оксан-4-ил)амино группы, ((оксан-4-

ил)метил)амино группы, ((4-метилоксан-4-ил)метил)амино группы, (3-метилоксетан-3-ил)метил]амино группы, [(5-оксопирролидин-2-ил)метил]амино группы, [(6-оксопиперидин-3-ил)метил]амино группы, [(1-метил-1Н-имидазол-2-ил)метил]амино группы, [2-(1Н-пиразол-1-ил)этил]амино группы, [2-(1Н-имидазол-5-ил)этил]амино группы, (3-(1Н-имидазол-1-ил)пропил)амино группы, [(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)метил]амино группы, [(1Н-пиразол-3-ил)метил]аминогруппы, [(1-метил-1Н-пиразол-3-ил)метил]амино группы, [(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)метил]амино группы, [(пиразин-2-ил)метил]аминогруппы, [(пиридин-3-ил)метил]амино группы, [(пиримидин-5-ил)метил]амино группы, [(пиримидин-2-ил)метил]амино группы,

$R^4$  представляет собой атом водорода или метильную группу,

или их стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь.

В соответствии с другим вариантом осуществления первого объекта настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (I):

где

$R^1$  выбран из  $CF_3$ , и атома фтора,

$R^2$  выбран из атома водорода

$R^3$  выбран из

атома галогена,

проп-1-ен-1-ильной группы, которая необязательно замещена метильной группой,

пиперидин-1-ильной группы, которая необязательно замещена одним или двумя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из атома фтора и метильной группы,

морфолин-4-ильной группы, которая необязательно замещена одной или двумя метильными группами,

пирролидин-1-ильной группы, которая необязательно замещена одним или двумя атомами галогена,

1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ильной группы, которая необязательно замещена метильной группой,

азитидин-1-ильной группы,

3,6-дигидро-1Н-пиран-4-ильной группы,

6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ильной группы, которая необязательно замещена одним или двумя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из атома водорода и метильной группы,

циклопент-1ен-1-ильной группы,

фенильной группы, которая необязательно замещена одним, двумя или тремя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из атома галогена, гидроксигруппы, метильной группы, этильной группы,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{CF}_2\text{H}$  группы, метоксигруппы,  $\text{CF}_3\text{O}$  группы,  $\text{NH}_2$  группы и  $\text{NHCH}_3$  группы,

2Н-пиррол-1-ильной группы, которая необязательно замещена одним или двумя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из атома водорода, цианогруппы и метильной группы,

1H-пирразол-4-ильной группы, которая необязательно замещена одним или двумя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из метильной группы, этильной группы или CF<sub>3</sub> группы,

1H-пирразол-5-ильной группы, которая необязательно замещена метильной группой,

1,2-оксазол-4-ила, который необязательно замещен одной или двумя метильными группами,

1,2-тиазол-4-ильной группы, которая необязательно замещена метильной группой,

1,3-тиазол-5-ильной группы, которая необязательно замещена метильной группой,

пиридин-3-ильной, пиридин-4-ильной и пиридин 5-ильной группы, причем каждая группа необязательно замещена одним или двумя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из атома галогена, метильной группы, CF<sub>3</sub> группы, метоксигруппы и NH<sub>2</sub> группы,

пиримидин-5-ильной группы, которая необязательно замещена метильной группой,

1H-индол-6-ильной группы,

1H-индазол-6-ильной группы, которая необязательно замещена метильной группой,

1H-бензимидазол-6-ильной группы, которая необязательно замещена метильной группой,

NH(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>) группы, NH(C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>) группы, NH(C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>) группы, NCH<sub>3</sub>(C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>) группы, NH(C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>) группы, NH(циклопентил) группы, NCH<sub>3</sub>(циклопентил) группы;

R<sup>4</sup> выбран из атома водорода и метильной группы;

или их стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь.

В соответствии с другим вариантом осуществления первого объекта настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (I):

где соединение выбрано из группы

5-[4-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-3-фторфенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-[4-хлор-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-[4'-фтор-2-(трифторметил)бифенил-4-ил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-[3-фтор-4-(морфолин-4-ил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-[3-фтор-4-(4-фтор-4-метилпиперидин-1-ил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-[3-фтор-4-(4-фторпиперидин-1-ил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-(4'-фтор-2-метилбифенил-4-ил)-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-(3',4'-дифтор-2-метилбифенил-4-ил)-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-(4'-фтор-2,2'-диметилбифенил-4-ил)-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-[4-(3,6-дигидро-2Н-пиран-4-ил)-3-метилфенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-[3-метил-4-(1Н-пиразол-4-ил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-[3-метил-4-(6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-[3-метил-4-(пиридин-3-ил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-[3-метил-4-(пиримидин-5-ил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-(3'-фтор-2-метилбифенил-4-ил)-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

(rac)-6-метил-5-(3,4,5-трифторфенил)-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

(rac)-5-[3,5-дифтор-4-(морфолин-4-ил)фенил]-6-метил-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

(rac)-5-{3,5-дифтор-4-[(2S)-2-метилморфолин-4-ил]фенил}-6-метил-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

(rac)-5-(4-бромфенил)-6-метил-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

(rac)-6-метил-5-[4-(морфолин-4-ил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-[3,5-дифтор-4-(морфолин-4-ил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

2-(морфолин-4-ил)-5-(2-оксо-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-5-ил)бензонитрила,

3-хлор-2-(морфолин-4-ил)-5-(2-оксо-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-5-ил)бензонитрила,

5-{4-[2,6-диметилморфолин-4-ил]-3-фторфенил}-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

(6S)-5-(3-фтор-4-морфолинофенил)-6-метил-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

(6S)-5-(3,5-дифтор-4-морфолинофенил)-6-метил-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-[4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-3-фторфенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-(2-метилбифенил-4-ил)-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-[3-метил-4-(2-метилпиримидин-5-ил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он,

5-[3-метил-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-(2,4'-дифторбифенил-4-ил)-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-[4'-хлор-2-(трифторметил)бифенил-4-ил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-[4-(6-метилпиридин-3-ил)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-[4-(пиридин-3-ил)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-[4'-амино-2-(трифторметил)бифенил-4-ил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-[3'-гидрокси-4'-метил-2-(трифторметил)бифенил-4-ил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-{3-(трифторметил)-4-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]фенил}-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-[4'-фтор-3'-гидрокси-2-(трифторметил)бифенил-4-ил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-[5'-амино-2',4'-дифтор-2-(трифторметил)бифенил-4-ил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-[4'-амино-3'-фтор-2-(трифторметил)бифенил-4-ил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-[4-(6-аминопиридин-3-ил)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-[3'-амино-4'-хлор-2-(трифторметил)бифенил-4-ил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-[3'-амино-4'-метил-2-(трифторметил)бифенил-4-ил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-[3'-амино-2'-фтор-2-(трифторметил)бифенил-4-ил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-[4'-амино-2'-фтор-2-(трифторметил)бифенил-4-ил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-[4-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-[4-(3-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-[4-(1Н-индазол-6-ил)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-[4-(5-фтор-6-метилпиридин-3-ил)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-[4-(1,2-тиазол-4-ил)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

1-метил-5-[4-(2-оксо-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-5-ил)-2-(трифторметил)фенил]-1Н-пиррол-2-карбонитрила,

5-[2,4'-бис(трифторметил)бифенил-4-ил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-[4-(1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-[4-(2-метокси-6-метилпиридин-3-ил)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-[4-(2-метил-1,3-тиазол-5-ил)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-[4'-(метиламино)-2-(трифторметил)бифенил-4-ил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-[3'-амино-4'-фтор-2-(трифторметил)бифенил-4-ил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-[3',4',5'-трифтор-2-(трифторметил)бифенил-4-ил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-[2',5'-дифтор-2-(трифторметил)бифенил-4-ил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-[3'-амино-4'-фтор-2-(трифторметокси)бифенил-4-ил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-[3',4'-дифтор-2-(трифторметил)бифенил-4-ил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-[4-(1Н-индол-6-ил)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-[4-(2-метилпроп-1-ен-1-ил)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-[2',3'-дифтор-2-(трифторметил)бифенил-4-ил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-[4-(морфолин-4-ил)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-[4-(бутиламино)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-[4-(этиламино)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-[4-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3-(трифторметокси)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-[4-(пропиламино)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-[4-(6-метилпиридин-3-ил)-3-(трифторметокси)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-[4'-хлор-2-(трифторметокси)бифенил-4-ил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-[4-(азетидин-1-ил)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-[4-(1-метил-1Н-бензимидазол-6-ил)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-[4-(пентиламино)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-[4-(1-метил-1Н-индазол-6-ил)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-[4'-фтор-2-(трифторметокси)бифенил-4-ил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-[3-фтор-4-(6-фторпиридин-3-ил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-[3-фтор-4-(3-метилпиридин-4-ил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-[3-фтор-4-(2-метилпиридин-4-ил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-(4'-амино-2-фторбифенил-4-ил)-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-(2-фтор-2'-метилбифенил-4-ил)-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-(2'-хлор-2,4'-дифторбифенил-4-ил)-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-[4-(циклопент-1-ен-1-ил)-3-фторфенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-(2'-этил-2-фторбифенил-4-ил)-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-[3-фтор-4-(6-метоксипиридин-3-ил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-(2,4'-дифтор-3'-метилбифенил-4-ил)-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-(2-фтор-3'-метилбифенил-4-ил)-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-(2-фтор-4'-метилбифенил-4-ил)-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-(2-фторбифенил-4-ил)-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-[4-(2-аминопиридин-4-ил)-3-фторфенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-(3'-амино-2-фторбифенил-4-ил)-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-[4'-(дифторметил)-2-фторбифенил-4-ил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-[3-фтор-4-(пиридин-4-ил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-[3-фтор-4-(2-метилпиримидин-5-ил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-[3-фтор-4-(2-метоксипиридин-4-ил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-[3-фтор-4-(2-метилпиридин-3-ил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-[3-фтор-4-(6-метилпиридин-3-ил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он,

5-(2,2',4',5'-тетрафторбифенил-4-ил)-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-(2,2',3',4'-тетрафторбифенил-4-ил)-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-(2,2',5'-трифторбифенил-4-ил)-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

2'-фтор-4'-(2-оксо-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-5-ил)бифенил-4-карбонитрила,

5-(2'-амино-2-фторбифенил-4-ил)-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-(3'-амино-2-фтор-4'-метилбифенил-4-ил)-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-(2-фтор-3'-гидроксибифенил-4-ил)-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-(2-фтор-4'-гидроксибифенил-4-ил)-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-(2-фтор-2'-гидроксибифенил-4-ил)-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-(2,3',4'-трифторбифенил-4-ил)-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-[3-фтор-4-(пиридин-3-ил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-(2,2',3'-трифторбифенил-4-ил)-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-(2,3',5'-трифторбифенил-4-ил)-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-(2,2',4'-трифторбифенил-4-ил)-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-(2-фтор-2',4'-диметилбифенил-4-ил)-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-(2,3'-дифтор-4'-метилбифенил-4-ил)-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-(2,2'-дифторбифенил-4-ил)-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-(2,2',6'-трифторбифенил-4-ил)-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-(2-фтор-2'-метоксибифенил-4-ил)-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-(2,3'-дифторбифенил-4-ил)-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-[3-фтор-4-(4-метилпиридин-3-ил)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-она,

(rac)-5-(3-Фтор-4-морфолинофенил)-6-метил-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-она,

(6S)-6-метил-5-[4-(морфолин-4-ил)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-она,

(6S)-5-(-[(3-хлор-4--(морфолин-4-ил)-5-(трифторметил)фенил)-])6-метил-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-она,

(6S)-5-(-[(4-хлор-3-(трифторметил)фенил)-])6-метил-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-она,

(6S)-5-(-[(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)-])6-метил-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-[4-хлор-3-(трифторметокси)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-(4-хлор-3-метилфенил)-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-она,

(rac)-6-метил-5-(4-морфолино-3-(трифторметил)фенил)-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-{4-[1-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-4-ил]-3-(трифторметил)фенил}-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-[4-(3,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-[4-(3,5-диметил-1,2-оксазол-4-ил)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-{3-(трифторметил)-4-[3-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-ил]фенил}-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-[4-(1-этил-1Н-пиразол-4-ил)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-{4-[циклопентил(метил)амино]-3-(трифторметил)фенил}-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-[4-(1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-{4-[бутил(метил)амино]-3-(трифторметил)фенил}-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

(6S)-5-[4'-фтор-2-(трифторметил)бифенил-4-ил]-6-метил-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-[4-(циклопентиламино)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-[4-(циклопентиламино)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она и

5-[3'-фтор-2-(трифторметил)бифенил-4-ил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

или их стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь.

В соответствии с другим вариантом осуществления первого объекта настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (I):

где соединение выбрано из группы

5-[4-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-3-фторфенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-[4-хлор-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-[4'-фтор-2-(трифторметил)бифенил-4-ил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-[3-фтор-4-(морфолин-4-ил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-[3-фтор-4-(4-фтор-4-метилпиперидин-1-ил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-[3-фтор-4-(4-фторпиперидин-1-ил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-(4'-фтор-2-метилбифенил-4-ил)-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-(3',4'-дифтор-2-метилбифенил-4-ил)-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-(4'-фтор-2,2'-диметилбифенил-4-ил)-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-[4-(3,6-дигидро-2Н-пиран-4-ил)-3-метилфенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-[3-метил-4-(1Н-пиразол-4-ил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-[3-метил-4-(6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-[3-метил-4-(пиридин-3-ил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-[3-метил-4-(пиримидин-5-ил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-(3'-фтор-2-метилбифенил-4-ил)-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

(рас)-6-метил-5-(3,4,5-трифторфенил)-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

(рас)-5-[3,5-дифтор-4-(морфолин-4-ил)фенил]-6-метил-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

(рас)-5-{3,5-дифтор-4-[(2S)-2-метилморфолин-4-ил]фенил}-6-метил-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

(рас)-6-метил-5-[4-(морфолин-4-ил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-[3,5-дифтор-4-(морфолин-4-ил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

2-(морфолин-4-ил)-5-(2-оксо-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-5-ил)бензонитрила,

3-хлор-2-(морфолин-4-ил)-5-(2-оксо-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-5-ил)бензонитрила,

5-{4-[2,6-диметилморфолин-4-ил]-3-фторфенил}-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

(6S)-5-(3-фтор-4-морфолинофенил)-6-метил-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-она,

(6S)-5-(3,5-дифтор-4-морфолинофенил)-6-метил-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-[4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-3-фторфенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-(2-метилбифенил-4-ил)-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-[3-метил-4-(2-метилпиримидин-5-ил)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-[3-метил-4-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-(2,4'-дифторбифенил-4-ил)-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-[4'-хлор-2-(трифторметил)бифенил-4-ил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-[4-(6-метилпиридин-3-ил)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-[4-(пиридин-3-ил)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-[4'-амино-2-(трифторметил)бифенил-4-ил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-[3'-гидрокси-4'-метил-2-(трифторметил)бифенил-4-ил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-{3-(трифторметил)-4-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]фенил}-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-[4'-фтор-3'-гидрокси-2-(трифторметил)бифенил-4-ил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-[5'-амино-2',4'-дифтор-2-(трифторметил)бифенил-4-ил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-[4'-амино-3'-фтор-2-(трифторметил)бифенил-4-ил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-[4-(6-аминопиридин-3-ил)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-[3'-амино-4'-хлор-2-(трифторметил)бифенил-4-ил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-[3'-амино-4'-метил-2-(трифторметил)бифенил-4-ил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-[3'-амино-2'-фтор-2-(трифторметил)бифенил-4-ил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-[4'-амино-2'-фтор-2-(трифторметил)бифенил-4-ил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-[4-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-[4-(3-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-[4-(1Н-индазол-6-ил)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-[4-(5-фтор-6-метилпиридин-3-ил)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-[4-(1,2-тиазол-4-ил)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

1-метил-5-[4-(2-оксо-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-5-ил)-2-(трифторметил)фенил]-1Н-пиррол-2-карбонитрила,

5-[2,4'-бис(трифторметил)бифенил-4-ил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-[4-(1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-[4-(2-метокси-6-метилпиридин-3-ил)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-[4-(2-метил-1,3-тиазол-5-ил)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-[4'-(метиламино)-2-(трифторметил)бифенил-4-ил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-[3'-амино-4'-фтор-2-(трифторметил)бифенил-4-ил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

- 5-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-она,
- 5-[3',4',5'-трифтор-2-(трифторметил)бифенил-4-ил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-она,
- 5-[2',5'-дифтор-2-(трифторметил)бифенил-4-ил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-она,
- 5-[3'-амино-4'-фтор-2-(трифторметокси)бифенил-4-ил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-она,
- 5-[3',4'-дифтор-2-(трифторметил)бифенил-4-ил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-она,
- 5-[4-(1H-индол-6-ил)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-она,
- 5-[4-(2-метилпроп-1-ен-1-ил)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-она,
- 5-[2',3'-дифтор-2-(трифторметил)бифенил-4-ил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-она,
- 5-[4-(морфолин-4-ил)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-она,
- 5-[4-(бутиламино)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-она,
- 5-[4-(этиламино)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-[4-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3-(трифторметокси)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-[4-(пропиламино)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-[4-(6-метилпиридин-3-ил)-3-(трифторметокси)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-[4'-хлор-2-(трифторметокси)бифенил-4-ил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-[4-(азетидин-1-ил)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-[4-(1-метил-1Н-бензимидазол-6-ил)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-[4-(пентиламино)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-[4-(1-метил-1Н-индазол-6-ил)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-[4'-фтор-2-(трифторметокси)бифенил-4-ил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-[3-фтор-4-(6-фторпиридин-3-ил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-[3-фтор-4-(3-метилпиридин-4-ил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-[3-фтор-4-(2-метилпиридин-4-ил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-(4'-амино-2-фторбифенил-4-ил)-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-(2-фтор-2'-метилбифенил-4-ил)-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-(2'-хлор-2,4'-дифторбифенил-4-ил)-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-[4-(циклопент-1-ен-1-ил)-3-фторфенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-(2'-этил-2-фторбифенил-4-ил)-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-[3-фтор-4-(6-метоксипиридин-3-ил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-(2,4'-дифтор-3'-метилбифенил-4-ил)-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-(2-фтор-3'-метилбифенил-4-ил)-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-(2-фтор-4'-метилбифенил-4-ил)-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-(2-фторбифенил-4-ил)-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-[4-(2-аминопиридин-4-ил)-3-фторфенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-(3'-амино-2-фторбифенил-4-ил)-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-[4'-(диформетил)-2-фторбифенил-4-ил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

- 5-[3-фтор-4-(пиридин-4-ил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,
- 5-[3-фтор-4-(2-метилпиримидин-5-ил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,
- 5-[3-фтор-4-(2-метоксипиридин-4-ил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,
- 5-[3-фтор-4-(2-метилпиридин-3-ил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,
- 5-[3-фтор-4-(6-метилпиридин-3-ил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,
- 5-(2,2',4',5'-тетрафторбифенил-4-ил)-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,
- 5-(2,2',3',4'-тетрафторбифенил-4-ил)-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,
- 5-(2,2',5'-трифторбифенил-4-ил)-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,
- 2'-фтор-4'-(2-оксо-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-5-ил)бифенил-4-карбонитрила,
- 5-(2'-амино-2-фторбифенил-4-ил)-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,
- 5-(3'-амино-2-фтор-4'-метилбифенил-4-ил)-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,
- 5-(2-фтор-3'-гидроксибифенил-4-ил)-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,
- 5-(2-фтор-4'-гидроксибифенил-4-ил)-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

- 5-(2-фтор-2'-гидроксибифенил-4-ил)-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,
- 5-(2,3',4'-трифторбифенил-4-ил)-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,
- 5-[3-фтор-4-(пиридин-3-ил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,
- 5-(2,2',3'-трифторбифенил-4-ил)-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,
- 5-(2,3',5'-трифторбифенил-4-ил)-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,
- 5-(2,2',4'-трифторбифенил-4-ил)-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он,
- 5-(2-фтор-2',4'-диметилбифенил-4-ил)-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,
- 5-(2,3'-дифтор-4'-метилбифенил-4-ил)-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,
- 5-(2,2'-дифторбифенил-4-ил)-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,
- 5-(2,2',6'-трифторбифенил-4-ил)-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,
- 5-(2-фтор-2'-метоксибифенил-4-ил)-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,
- 5-(2,3'-дифторбифенил-4-ил)-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,
- 5-[3-фтор-4-(4-метилпиридин-3-ил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,
- (rac)-5-(3-фтор-4-морфолинофенил)-6-метил-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

(6S)-6-метил-5-[4-(морфолин-4-ил)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

(6S)-5-(-[(3-хлор-4-(морфолин-4-ил)-5-(трифторметил)фенил)-])-6-метил-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

(6S)-5-(-[(4-хлор-3-(трифторметил)фенил)-])-6-метил-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

(6S)-5-(-[(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)-])-6-метил-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-[4-хлор-3-(трифторметокси)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-(4-хлор-3-метилфенил)-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

(rac)-6-метил-5-(4-морфолино-3-(трифторметил)фенил)-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-{4-[1-метил-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-ил]-3-(трифторметил)фенил}-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-[4-(3,5-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-[4-(3,5-диметил-1,2-оксазол-4-ил)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-{3-(трифторметил)-4-[3-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-ил]фенил}-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-[4-(1-этил-1H-пиразол-4-ил)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-{4-[циклопентил(метил)амино]-3-(трифторметил)фенил}-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-[4-(1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-{4-[бутил(метил)амино]-3-(трифторметил)фенил}-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-она,

(6S)-5-[4'-фтор-2-(трифторметил)бифенил-4-ил]-6-метил-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-[4-(циклопентиламино)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-[4-(циклопентиламино)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-она, и

5-[3'-фтор-2-(трифторметил)бифенил-4-ил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-она,

или их стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь.

В соответствии с другим вариантом осуществления первого объекта настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (I):

где соединение выбрано из группы

5-[4-метил-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-{4-[3-метоксипроп-1-ен-1-ил]-3-(трифторметил)фенил}-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

(гас)-5-[4'-гидрокси-2-(трифторметил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-ил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-[4-(5,6-дигидро-2Н-пиран-3-ил)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-[4-(имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-{4-[3,3-диметилбут-1-ен-1-ил]-3-(трифторметил)фенил}-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-{3-(трифторметил)-4-[5-(трифторметил)тиофен-3-ил]фенил}-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-{4-[1-(дифторметил)-1Н-пиразол-4-ил]-3-(трифторметил)фенил}-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-[4-(проп-1-ен-2-ил)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-[4-(1-бензотиофен-2-ил)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-

оксадиазин-2-она,

5-[4-(2,5-дигидрофуран-3-ил)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-[4-(циклопент-1-ен-1-ил)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-[4-(1-этил-1Н-имидазол-4-ил)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

3-метил-5-[4-(2-оксо-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-5-ил)-2-(трифторметил)фенил]тиофен-2-карбонитрила,

5-{4-[1-(пропан-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил]-3-(трифторметил)фенил}-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

(гас)-5-[4-(бицикло[2.2.1]гепт-2-ен-2-ил)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-[2'-фтор-2-(трифторметил)[1,1'-бифенил]-4-ил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-{3-(трифторметил)-4-[5-(трифторметил)тиофен-2-ил]фенил}-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-[4-(5-метилпиридин-2-ил)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-

оксадиазин-2-она,

5-[4-(5-фторпиридин-2-ил)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-[4-(5-хлорпиридин-2-ил)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-[4-(пиридин-2-ил)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-[2'-(дифторметил)-2-фтор[1,1'-бифенил]-4-ил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-(2,4'-дифтор-2'-метил[1,1'-бифенил]-4-ил)-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

2'-фтор-2-метил-4'-(2-оксо-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-5-ил)[1,1'-бифенил]-4-карбонитрил,

5-[4-(2-метилпроп-1-ен-1-ил)-3-(трифторметокси)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

(6S)-5-[4-(2-аминопиридин-4-ил)-3-(трифторметил)фенил]-6-метил-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

(6S)-6-метил-5-[4-(пиридин-4-ил)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-

оксадиазин-2-она,

(6S)-6-метил-5-[4-(6-метилпиридин-3-ил)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-она,

(6S)-5-[2'-фтор-4'-метил-2-(трифторметил)[1,1'-бифенил]-4-ил]-6-метил-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-она,

(6S)-6-метил-5-[2',4',5'-трифтор-2-(трифторметил)[1,1'-бифенил]-4-ил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-она,

(6S)-6-метил-5-[2',3',4'-трифтор-2-(трифторметил)[1,1'-бифенил]-4-ил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-она,

(6S)-5-[2',5'-дифтор-2-(трифторметил)[1,1'-бифенил]-4-ил]-6-метил-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-она,

4'-[(6S)-6-метил-2-оксо-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-5-ил]-2'-(трифторметил)[1,1'-бифенил]-2-карбонитрила,

(6S)-5-[4-(1H-индол-5-ил)-3-(трифторметил)фенил]-6-метил-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-она,

(6S)-5-[4'-гидрокси-2-(трифторметил)[1,1'-бифенил]-4-ил]-6-метил-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-она,

(6S)-5-[3'-гидрокси-2-(трифторметил)[1,1'-бифенил]-4-ил]-6-метил-3,6-дигидро-

2H-1,3,4-оксадиазин-2-она,

(6S)-5-[3'-амино-2-(трифторметил)[1,1'-бифенил]-4-ил]-6-метил-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-она,

(6S)-5-[2',4'-дифтор-2-(трифторметил)[1,1'-бифенил]-4-ил]-6-метил-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-она,

(6S)-5-[3'-фтор-4'-метил-2-(трифторметил)[1,1'-бифенил]-4-ил]-6-метил-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-она,

(6S)-5-[2'-фтор-2-(трифторметил)[1,1'-бифенил]-4-ил]-6-метил-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-она,

(6S)-5-[2'-метокси-2-(трифторметил)[1,1'-бифенил]-4-ил]-6-метил-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-она,

(6S)-5-[3'-фтор-2-(трифторметил)[1,1'-бифенил]-4-ил]-6-метил-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-она,

(6S)-6-метил-5-[4-(4-метилпиридин-3-ил)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-она,

(6S)-6-метил-5-[4-(3-метилпиридин-4-ил)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-она,

(6S)-6-метил-5-[4-(2-метилпиридин-4-ил)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-

2H-1,3,4-оксадиазин-2-она,

(6S)-5-[4-(1H-индол-6-ил)-3-(трифторметил)фенил]-6-метил-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-она,

(6S)-5-[2'-этил-2-(трифторметил)[1,1'-бифенил]-4-ил]-6-метил-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-она,

(6S)-5-[4-(6-метоксипиридин-3-ил)-3-(трифторметил)фенил]-6-метил-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-она,

(6S)-5-[4'-метокси-2-(трифторметил)[1,1'-бифенил]-4-ил]-6-метил-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-она,

(6S)-6-метил-5-[4'-метил-2-(трифторметил)[1,1'-бифенил]-4-ил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-она,

(6S)-5-{4-[1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил]-3-(трифторметил)-фенил}-6-метил-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-{4-[1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил]-3-(трифторметил)-фенил}-6-метил-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-[4'-фтор-2-(трифторметил)[1,1'-бифенил]-4-ил]-6-метил-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-{4-[1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил]-3-фтор-5-(трифторметил)фенил}-3,6-

дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-{3-(дифторметил)-4-[1-(дифторметил)-1Н-пиразол-4-ил]фенил}-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

(6S)-6-метил-5-{4-[(морфолин-4-ил)метил]-3-(трифторметил)фенил}-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-{4-[(морфолин-4-ил)метил]-3-(трифторметил)фенил}-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-[2-(дифторметил)-4'-фтор[1,1'-бифенил]-4-ил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-[4'-хлор-2-(дифторметил)[1,1'-бифенил]-4-ил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-[3-(дифторметил)-4-(6-метилпиридин-3-ил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-[4-(циклопент-1-ен-1-ил)-3-(дифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-[3-(дифторметил)-4-(1Н-пиразол-4-ил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-[4-(3-гидрокси-3-метилазетидин-1-ил)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-

2H-1,3,4-оксадиазин-2-она,

(rac)-5-[4-{[3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил]амино}-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-{4-[(оксан-4-ил)амино]-3-(трифторметил)фенил}-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-[4-{[(цис/транс)-3-гидроксициклобутил]амино}-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-{4-[(rac)-2,4-Диметилазетидин-1-ил]-3-(трифторметил)фенил}-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-{4-[(цис или транс)-2,4-Диметилазетидин-1-ил]-3-(трифторметил)фенил}-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-[4-{[3,3,3-трифтор-2(S)-гидроксипропил]амино}-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-{4-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]-3-(трифторметил)фенил}-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-[4-{[(транс)-4-гидроксициклогексил]амино}-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-{4-[(циклопропилметил)амино]-3-(трифторметил)фенил}-3,6-дигидро-2H-1,3,4-

оксадиазин-2-она,

5-[4-{{(3-метилоксетан-3-ил)метил}амино}-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

-{4-[(3-метоксипропил)амино]-3-(трифторметил)фенил}-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-[4-{{(гас)-оксолан-2-ил}метил}амино)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-[4-{{2(R)-2-гидроксипропил}амино}-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-[4-{{(3R)-3-гидроксибутил}амино}-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-[4-{{(2S)-2-гидроксипропил}амино}-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-[4-{{(1-гидроксициклобутил)метил}амино}-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-{{4-[(3-метилбутил)амино]-3-(трифторметил)фенил}-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-{{4-[(2-метилпропил)амино]-3-(трифторметил)фенил}-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-

оксадиазин-2-она,

5-{4-[(2-метоксиэтил)амино]-3-(трифторметил)фенил}-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-{4-[этил(метил)амино]-3-(трифторметил)фенил}-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-[4-(трет-бутиламино)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-[4-({[(2R)-оксолан-2-ил]метил}амино)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-[4-{{(пиразин-2-ил)метил}амино}-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-[4-(4-гидроксипиперидин-1-ил)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-[4-{{(2S)-1-гидроксибутан-2-ил}амино}-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-[4-(3-гидроксипиперидин-1-ил)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-она (рацемическая смесь),

(rac)-1-[4-(2-оксо-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-5-ил)-2-

(трифторметил)фенил]пиперидин-3-карбоксоамида,

5-{4-[(3-гидрокси-2,2-диметилпропил)амино]-3-(трифторметил)фенил}-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-[4-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-[4-{{(1R,2R,4R)-бицикло[2.2.1]гептан-2-ил}амино}-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-{4-[(3S)-3-гидроксипирролидин-1-ил]-3-(трифторметил)фенил}-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-она,

(rac)-5-{4-[(2-гидрокси-3-метоксипропил)амино]-3-(трифторметил)фенил}-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-[4-{{(1-метил-1H-пиразол-5-ил)метил}амино}-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-[4-{{(1H-пиразол-3-ил)метил}амино}-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-[4-{{2-(1H-пиразол-1-ил)этил}амино}-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-она,

1-[4-(2-оксо-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-5-ил)-2-

(трифторметил)фенил]пиперидин-4-карбонитрил,

(rac)-5-{4-[(1-циклопропилэтил)амино]-3-(трифторметил)фенил}-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

(rac)-5-{4-[(2-этоксипропил)амино]-3-(трифторметил)фенил}-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он

(rac)-5-{4-[(2-метоксипропил)амино]-3-(трифторметил)фенил}-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он

5-[4-(3-этоксизетидин-1-ил)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-[4-{[(пиримидин-2-ил)метил]амино}-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-[4-{[(оксолан-3-ил)метил]амино}-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он (рацемическая смесь),

5-[4-{[(2S)-4-гидроксибутан-2-ил]амино}-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

(rac)-5-[4-{[(6-оксопиперидин-3-ил)метил]амино}-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

(rac)-5-[4-{[(2,2-диметилциклопропил)метил]амино}-3-(трифторметил)фенил]-

3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-[4-({[1-(гидроксиметил)циклобутил]метил}амино)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-{4-[(2S)-2-(гидроксиметил)азетидин-1-ил]-3-(трифторметил)фенил}-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-она,

3-метил-1-[4-(2-оксо-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-5-ил)-2-(трифторметил)фенил]азетидин-3-карбонитрила,

5-[4-(3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-[4-(4-этил-4-гидроксипиперидин-1-ил)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-она,

4-[4-(2-оксо-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-5-ил)-2-(трифторметил)анилино]бутаннитрила,

6-[4-(2-оксо-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-5-ил)-2-(трифтор-метил)фенил]-2лямбда<sup>6</sup>-тия-6-азаспиро[3.3]гептан-2,2-диола,

N<sup>2</sup>-[4-(2-оксо-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-5-ил)-2-(трифторметил)фенил]глицинамида,

5-{4-[(3R)-3-гидроксипирролидин-1-ил]-3-(трифторметил)фенил}-3,6-дигидро-

2H-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-{4-[(2-метокси-2-метилпропил)амино]-3-(трифторметил)фенил}-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-[4-({[(2S)-оксолан-2-ил]метил}амино)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-{4-[(2-этоксиэтил)амино]-3-(трифторметил)фенил}-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-[4-{{(1S,2R)-2-гидроксициклопентил}амино}-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-{4-[(оксетан-3-ил)амино]-3-(трифторметил)фенил}-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-{3-(дифторметил)-4-[1-(пропан-2-ил)-1H-пиразол-4-ил]фенил}-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-[3-фтор-4-(морфолин-4-ил)-5-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-она,

(6S)-6-метил-5-{3-(трифторметил)-4-[3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]фенил}-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-она,

(6S)-6-метил-5-{3-(трифторметил)-4-[4-(трифторметил)-1H-имидазол-1-

ил]фенил}-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-[4-(3-метоксипропил)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-[4-(2-метилпропил)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-[4-(3,3-диметилбутил)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-[4-(пропан-2-ил)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

(гас)-5-{4-[оксан-3-ил]-3-(трифторметил)фенил}-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

(транс)-5-{4-[4-гидроксициклогексил]-3-(трифторметил)фенил}-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он (транс изомер),

(сис)-5-{4-[4-гидроксициклогексил]-3-(трифторметил)фенил}-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-{4-[(2-аминоэтил)амино]-3-(трифторметил)фенил}-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она— соль соляной кислоты,

5-{4-[1-амино-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил]-3-(трифторметил)-фенил}-3,6-

дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-она—соль соляной кислоты,

5-[4-(метиламино)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-она,

(6S)-6-метил-5-[4-(4-метилпиперазин-1-ил)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-[4-(2-гидроксипропан-2-ил)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-она,

(6S)-5-[4-(3,3-дифторазетидин-1-ил)-3-(трифторметил)фенил]-6-метил-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-она и

(6S)-5-[4-(3-гидрокси-3-метилазетидин-1-ил)-3-(трифторметил)-фенил]-6-метил-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-она

или их стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь.

В соответствии с другим вариантом осуществления первого объекта настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (I): где соединение выбрано из группы

5-[4-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-3-фторфенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-[4'-фтор-2-(трифторметил)бифенил-4-ил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-(4'-фтор-2-метилбифенил-4-ил)-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-(3',4'-дифтор-2-метилбифенил-4-ил)-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-[4'-хлор-2-(трифторметил)бифенил-4-ил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-[4-(1,2-тиазол-4-ил)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-она

5-[4-(2-метил-1,3-тиазол-5-ил)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-она

5-[4-(пропиламино)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-она

5-[4'-фтор-2-(трифторметокси)бифенил-4-ил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-она

(6S)-5-[4'-фтор-2-(трифторметил)бифенил-4-ил]-6-метил-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-[4-(циклопентиламино)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-она

5-{4-[1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил]-3-(трифторметил)фенил}-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-[4-(2,5-дигидрофуран-3-ил)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-она

5-[4-(5-хлорпиридин-2-ил)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-она

(6S)-5-[4-(2-аминопиридин-4-ил)-3-(трифторметил)фенил]-6-метил-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-она и

(6S)-5-{4-[1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил]-3-(трифторметил)-фенил}-6-метил-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-{4-[(морфолин-4-ил)метил]-3-(трифторметил)фенил}-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-она

(цис/транс)-5-[4-{[3-гидроксициклобутил]амино}-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-она

5-[4-{[3,3,3-трифтор-2(S)-гидроксипропил]амино}-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-{4-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]-3-(трифторметил)фенил}-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-{4-[(2-метоксиэтил)амино]-3-(трифторметил)фенил}-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-[4-{{(пиразин-2-ил)метил}амино}-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она

(6S)-6-метил-5-{3-(трифторметил)-4-[3-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил]фенил}-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-[4-(2-метилпропил)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она и

(6S)-5-[4-(3-гидрокси-3-метилазетидин-1-ил)-3-(трифторметил)фенил]-6-метил-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она

или их стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь.

В соответствии с другим вариантом осуществления первого объекта настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (I): где соединение выбрано из группы

5-[4-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-3-фторфенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она

5-(3',4'-дифтор-2-метилбифенил-4-ил)-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она

5-[4-(1,2-тиазол-4-ил)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она

5-[4-(2-метил-1,3-тиазол-5-ил)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она

5-[4-(пропиламино)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-она

5-[4'-фтор-2-(трифторметокси)бифенил-4-ил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-она

5-[4-(циклопентиламино)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-она

5-[4-(2,5-дигидрофуран-3-ил)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-она

5-[4-(5-хлорпиридин-2-ил)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-она

5-{4-[(морфолин-4-ил)метил]-3-(трифторметил)фенил}-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-она

(цис/транс)-5-[4-{[3-гидроксициклобутил]амино}-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-она

5-[4-{[(пирозин-2-ил)метил]амино}-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-она

5-[4-(2-метилпропил)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-она

(6S)-5-[4-(3-гидрокси-3-метилазетидин-1-ил)-3-(трифторметил)фенил]-6-метил-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-она

или их стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь.

В соответствии с другим вариантом осуществления первого объекта настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (I): где соединение выбрано из группы

5-[4'-фтор-2-(трифторметил)бифенил-4-ил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-(4'-фтор-2-метилбифенил-4-ил)-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-[4'-хлор-2-(трифторметил)бифенил-4-ил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-она,

(6S)-5-{4-[1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил]-3-(трифторметил)-фенил}-6-метил-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-[4-{[3,3,3-трифтор-2(S)-гидроксипропил]амино}-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-{4-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]-3-(трифторметил)фенил}-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-{4-[(2-метоксиэтил)амино]-3-(трифторметил)фенил}-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-она,

(6S)-5-[4'-фтор-2-(трифторметил)бифенил-4-ил]-6-метил-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-{4-[1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил]-3-(трифторметил)фенил}-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-она,

(6S)-5-[4-(2-аминопиридин-4-ил)-3-(трифторметил)фенил]-6-метил-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-она и

(6S)-6-метил-5-{3-(трифторметил)-4-[3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]фенил}-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-она,

или их стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь.

В соответствии с другим вариантом осуществления первого объекта настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (I): где соединение выбрано из группы

5-[4'-фтор-2-(трифторметил)бифенил-4-ил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-(4'-фтор-2-метилбифенил-4-ил)-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-[4'-хлор-2-(трифторметил)бифенил-4-ил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-она и

(6S)-5-[4'-фтор-2-(трифторметил)бифенил-4-ил]-6-метил-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-она,

или их стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь.

В соответствии с другим вариантом осуществления первого объекта настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (I): где соединение выбрано из группы

(6S)-5-{4-[1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил]-3-(трифторметил)-фенил}-6-метил-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-[4-{[3,3,3-трифтор-2(S)-гидроксипропил]амино}-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-{4-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]-3-(трифторметил)фенил}-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-{4-[(2-метоксиэтил)амино]-3-(трифторметил)фенил}-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-{4-[1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил]-3-(трифторметил)фенил}-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-она,

(6S)-5-[4-(2-аминопиридин-4-ил)-3-(трифторметил)фенил]-6-метил-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-она и

(6S)-6-метил-5-{3-(трифторметил)-4-[3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]фенил}-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-она,

или их стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь.

В соответствии с другим вариантом осуществления первого объекта настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (I):

где соединение выбрано из группы

5-[4'-фтор-2-(трифторметил)бифенил-4-ил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-(4'-фтор-2-метилбифенил-4-ил)-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-[4'-хлор-2-(трифторметил)бифенил-4-ил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

(6S)-5-{4-[1-(дифторметил)-1Н-пиразол-4-ил]-3-(трифторметил)-фенил}-6-метил-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-[4-{[3,3,3-трифтор-2(S)-гидроксипропил]амино}-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-{4-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]-3-(трифторметил)фенил}-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она и

5-{4-[(2-метоксиэтил)амино]-3-(трифторметил)фенил}-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она,

или их стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь.

В соответствии с другим вариантом осуществления первого объекта настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (I):

где соединение выбрано из группы

(6S)-5-[4'-фтор-2-(трифторметил)бифенил-4-ил]-6-метил-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-она,

5-{4-[1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил]-3-(трифторметил)фенил}-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-она,

(6S)-5-[4-(2-аминопиридин-4-ил)-3-(трифторметил)фенил]-6-метил-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-она и

(6S)-6-метил-5-{3-(трифторметил)-4-[3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]фенил}-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-она,

или их стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь.

В соответствии с другим вариантом осуществления первого объекта настоящего изобретение обеспечивает соединения формулы (I):

где соединение представляет собой

(6S)-5-[4'-фтор-2-(трифторметил)бифенил-4-ил]-6-метил-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он,

или его стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь.

В соответствии с другим вариантом осуществления первого объекта настоящего изобретение обеспечивает соединения формулы (I):

где соединение представляет собой

5-{4-[1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил]-3-(трифторметил)фенил}-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он,

или его стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь.

В соответствии с другим вариантом осуществления первого объекта настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (I):

где соединение представляет собой

(6S)-5-[4-(2-аминопиридин-4-ил)-3-(трифторметил)фенил]-6-метил-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он и

или его стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь.

В соответствии с другим вариантом осуществления первого объекта настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (I):

где соединение представляет собой

(6S)-6-метил-5-{3-(трифторметил)-4-[3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]фенил}-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он,

или его стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь.

В соответствии с другим вариантом осуществления первого объекта настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (I):

где соединение представляет собой

5-[4'-фтор-2-(трифторметил)бифенил-4-ил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он,

или его стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь.

В соответствии с другим вариантом осуществления первого объекта настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (I):

где соединение представляет собой

5-(4'-фтор-2-метилбифенил-4-ил)-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он,

или его стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь.

В соответствии с другим вариантом осуществления первого объекта настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (I):

где соединение представляет собой

5-[4'-хлор-2-(трифторметил)бифенил-4-ил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он,

или его стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь.

В соответствии с другим вариантом осуществления первого объекта настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (I):

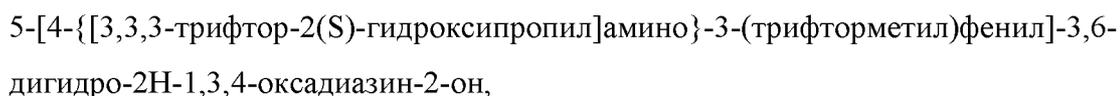
где соединение представляет собой

(6S)-5-{4-[1-(дифторметил)-1Н-пиразол-4-ил]-3-(трифторметил)-фенил}-6-метил-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он,

или его стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь.

В соответствии с другим вариантом осуществления первого объекта настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (I):

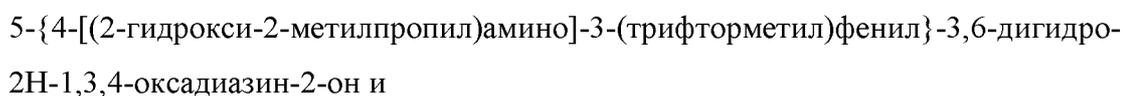
где соединение представляет собой



или его стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь.

В соответствии с другим вариантом осуществления первого объекта настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (I):

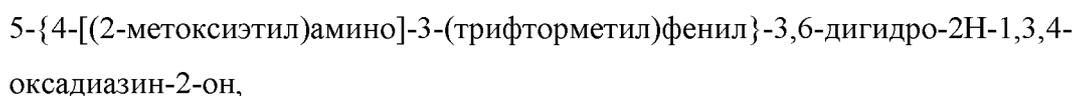
где соединение представляет собой



или его стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь.

В соответствии с другим вариантом осуществления первого объекта настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (I):

где соединение представляет собой



или его стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь.

В соответствии с другим вариантом осуществления первого объекта настоящее изобретение обеспечивает соединения, конкретные примеры которых представлены в экспериментальной части, или их стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь.

В соответствии с другим вариантом осуществления первого объекта настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (I):

где

$R^1$  выбран из атома водорода, атома галогена, цианогруппы,  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группы,  $C_1$ - $C_3$ -галоалкильной группы,  $C_1$ - $C_3$ -галоалкоксигруппы;

$R^2$  выбран из атома водорода и атома галогена;

$R^3$  выбран из,

$C_1$ - $C_6$ -алкильной группы которая необязательно замещена одним или двумя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из гидроксигруппы,  $C_1$ - $C_4$ -алкоксигруппы и 3-7-ми членной гетероциклоалкильной группы,

$C_2$ - $C_6$ -алкенильной группы, которая необязательно замещена  $C_1$ - $C_4$ -алкоксигруппой,

$C_3$ - $C_9$ -циклоалкильной группы, которая необязательно замещена гидроксигруппой,

$C_5$ - $C_9$ -циклоалкенильной группы, которая необязательно замещена гидроксигруппой

3-9-ти членной гетероциклоалкильной группы, содержащей один, два или три гетероатома, которые независимо выбраны из  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-S(O)-$ ,  $S(O)_2$ , и  $-NR^9-$ ,

и указанная гетероциклоалкильная группа необязательно дополнительно содержит мостиковую группу, выбранную из  $-O-$ ,  $-NR^9-$ ,  $-CH_2-$ ,  $-CH_2-CH_2-$ ,  $-O-CH_2-$ ,  $-CH_2-O-$ ,  $-NR^9-CH_2-$ , и  $-CH_2-NR^9-$ ;

и указанная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена одним, двумя или тремя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из

атома галогена;

оксо ( $=O$ ) группы;

цианогруппы;

гидроксигруппы;

$C_1-C_3$ -алкильной группы, которая необязательно замещена гидроксигруппой;

$C_1-C_3$ -галоалкильной группы;

$C_1-C_3$ -алкоксигруппы;

$C_1-C_3$ -галоалкоксигруппы;

$C(O)NR^5R^6$  группы и

$NR^5R^6$  группы

5-9-ти членной гетероциклоалкильной группы, которая является частично ненасыщенной и необязательно замещенной одним, двумя или тремя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из оксо группы ( $=O$ ),  $C_1-C_3$ -алкильной группы,  $-C(O)R^5R^6$  группы и атома галогена,

арильной группы, которая необязательно замещена одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из атома галогена, гидроксигруппы, цианогруппы, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильной группы, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-галоалкильной группы, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкоксигруппы, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-галоалкоксигруппы, и NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> группы,

моно- или бициклической гетероарильной группы, которая необязательно замещена одним, двумя или тремя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из атома галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильной группы, цианогруппы, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-галоалкильной группы, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкоксигруппы, гидроксигруппы и NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> группы, при условии, что указанная моноциклическая гетероарильная группа не представляет собой пиридин-4-ильную группу;

и NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> группы;

R<sup>4</sup> представляет собой атом водорода;

R<sup>5</sup> /R<sup>6</sup> независимо выбран из атома водорода, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкильной группы, -C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-алкилен-O-C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-алкильной группы, -C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-алкилен-S-C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-алкильной группы, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкильной группы, и C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>-гетероциклоалкильной группы;

R<sup>7</sup> /R<sup>8</sup> независимо выбраны из

атома водорода, при условии, что R<sup>7</sup> = R<sup>8</sup> = водород исключено,

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкильной группы,

которая необязательно замещена одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, и указанный заместитель независимо выбран из

атома галогена, цианогруппы, гидроксигруппы, C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> группы, NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> группы,

$C_1$ - $C_3$ -алкоксигруппы,

$C_3$ - $C_7$ -циклоалкильной группы, которая необязательно замещена одним или двумя заместителями, и указанные заместители независимо выбраны из  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группы, оксо (=O) группы, гидроксигруппы и  $C_1$ - $C_3$ -гидроксиалкильной группы;

3-7-ми членной гетероциклоалкильной группы, которая сама по себе необязательно замещена  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группой или оксо (=O) группой,

гетероарильной группы, которая сама по себе необязательно замещена  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группой;

- $C_1$ - $C_5$ -алкилен-О- $C_1$ - $C_5$ -алкильной группы,

- $C_1$ - $C_5$ -алкилен-S- $C_1$ - $C_5$ -алкильной группы,

- $C_1$ - $C_5$ -алкилен-NR<sup>5</sup>- $C_1$ - $C_5$ -алкильной группы,

$C_3$ - $C_6$ -циклоалкильной группы, которая необязательно замещена гидроксигруппой, и

3-6-ти членной гетероциклоалкильной группы, которая необязательно замещена одним или двумя заместителями, причем указанный заместитель независимо выбран из  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группы и гидроксигруппы,

R<sup>9</sup> представляет собой атом водорода или  $C_1$ - $C_3$ -алкильную группу или связь;

или их стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь.

В соответствии с другим вариантом осуществления первого объекта настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (I):

где

$R^1$  выбран из атома водорода, атома галогена, цианогруппы,  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группы,  $C_1$ - $C_3$ -галоалкильной группы, и  $C_1$ - $C_3$ -галоалкоксигруппы;

$R^2$  выбран из атома водорода и атома галогена,

$R^3$  выбран из атома галогена,

$C_2$ - $C_6$ -алкенильной группы,

$C_3$ - $C_6$ -циклоалкильной группы

$C_5$ - $C_6$ -циклоалкенильной группы,

$C_3$ - $C_7$ -гетероциклоалкильной группы, которая необязательно замещена одним, двумя или тремя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из атома галогена и  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группы, гидроксигруппы,  $NR^5R^6$  группы,  $C_1$ - $C_3$ -галоалкильной группы и  $C_1$ - $C_3$ -галоалкоксигруппы,

$C_5$ - $C_7$ -гетероциклоалкильной группы, которая является частично ненасыщенной и необязательно замещенной одним, двумя или тремя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из оксо группы ( $=O$ ),  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группы и атома галогена,

арильной группы, которая необязательно замещена одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из атома галогена, гидроксигруппы, цианогруппы,  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группы,  $C_1$ - $C_3$ -галоалкильной группы,  $C_1$ - $C_3$ -алкоксигруппы,  $C_1$ - $C_3$ -галоалкоксигруппы, и  $NR^5R^6$  группы.

моно- или бициклической гетероарильной группы, которая необязательно замещена одним, двумя или тремя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из атома галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильной группы, цианогруппы, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-галоалкильной группы, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкоксигруппы, гидроксигруппы и NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> группы, при условии, что указанная моноциклическая гетероарильная группа не представляет собой пиридин-4-ильную группу;

и NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> группы,

R<sup>4</sup> представляет собой атом водорода,

R<sup>5</sup> /R<sup>6</sup> независимо выбран из атома водорода, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкильной группы, -C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-алкилен-O-C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-алкильной группы, -C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-алкилен-S-C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-алкильной группы, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкильной группы, и C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>-гетероциклоалкильной группы,

R<sup>7</sup> /R<sup>8</sup> независимо выбран из атома водорода, и C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкильной группы, -C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-алкилен-O-C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-алкильной группы, -C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-алкилен-S-C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-алкильной группы, -C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-алкилен-NR<sup>5</sup>-C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-алкильной группы, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкильной группы, C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>-гетероциклоалкильной группы,

или R<sup>7</sup> и R<sup>8</sup> вместе образуют 3-, 4-, 5-, 6- или 7-ми членное кольцо, необязательно содержащее один или два дополнительных гетероатома, выбранных из группы, состоящей из -O-, -S- и -NR<sup>9</sup>-,

и которое необязательно замещено один, два или три раза заместителем, выбранным из атома галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильной группы, гидроксигруппы, цианогруппы, оксо группы (=O), и NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> группы,

и если R<sup>7</sup> и R<sup>8</sup> вместе образуют 5-, 6- или 7-ми членное кольцо, указанное кольцо может необязательно содержать мостиковую группу, выбранную из -O-, -NR<sup>9</sup>-, -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -O-CH<sub>2</sub>-, -NR<sup>9</sup>-CH<sub>2</sub>-;

$R^9$  представляет собой атом водорода или  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группы,

или их стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь.

В соответствии с другим вариантом осуществления первого объекта настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (I):

где

$R^1$  выбран из атома водорода, атома галогена, цианогруппы,  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группы,  $C_1$ - $C_3$ -галоалкильной группы,  $C_1$ - $C_3$ -галоалкоксигруппы;

$R^2$  выбран из атома водорода и атома галогена;

$R^3$  выбран из,

$C_1$ - $C_6$ -алкильной группы, которая необязательно замещена заместителем, который выбран из гидроксигруппы,  $C_1$ - $C_4$ -алкоксигруппы и 3-7-ми членной гетероциклоалкильной группы,

$C_2$ - $C_6$ -алкенильной группы, которая необязательно замещена  $C_1$ - $C_4$ -алкоксигруппой,

$C_3$ - $C_7$ -циклоалкильной группы, которая необязательно замещена гидроксигруппой,

$C_5$ - $C_7$ -циклоалкенильной группы, которая необязательно замещена гидроксигруппой

3-7-ми членной-гетероциклоалкильной группы, содержащей один или два гетероатома, которые независимо выбраны из  $-O-$ ,  $S(O)_2$ , и  $-NR^9-$ ,

и указанная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена одним или двумя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из

атома галогена;

цианогруппы;

гидроксигруппы;

C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильной группы, которая необязательно дополнительно замещена гидроксигруппой;

C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкоксигруппы;

C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> группы и

NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> группы;

5-7-ми членной гетероциклоалкильной группы, содержащей гетероатом, который выбран из -O-, -S- и -NR<sup>9</sup>-, которая является частично ненасыщенной и необязательно замещенной заместителем, который выбран из C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильной группы и атома галогена,

арильной группы, которая необязательно замещена одним, двумя или тремя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из атома галогена, гидроксигруппы, цианогруппы, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильной группы, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-галоалкильной группы, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкоксигруппы и NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> группы,

моно- или бициклической гетероарильной группы, которая необязательно замещена заместителем, который выбран из атома галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильной группы, цианогруппы, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-галоалкильной группы, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкоксигруппы и

$\text{NR}^5\text{R}^6$  группы, при условии, что указанная моноциклическая гетероарильная группа не представляет собой пиридин-4-ильную группу;

и  $\text{NR}^7\text{R}^8$  группы;

$\text{R}^4$  представляет собой атом водорода;

$\text{R}^5 / \text{R}^6$  независимо выбран из атома водорода и  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -алкильной группы;

$\text{R}^7 / \text{R}^8$  независимо выбраны из

атома водорода, при условии, что  $\text{R}^7 = \text{R}^8 = \text{водород}$  исключено,

$\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -алкильной группы, которая необязательно замещена одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, и указанный заместитель независимо выбран из

атома галогена, цианогруппы, гидроксигруппы,  $\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$  группы,  $\text{NR}^5\text{R}^6$  группы,

$\text{C}_1$ - $\text{C}_3$ -алкоксигруппы,

$\text{C}_3$ - $\text{C}_7$ -циклоалкильной группы, которая необязательно дополнительно замещена одним или двумя заместителями, и указанные заместители независимо выбраны из  $\text{C}_1$ - $\text{C}_3$ -алкильной группы, оксо ( $=\text{O}$ ) группы, гидроксигруппы и  $\text{C}_1$ - $\text{C}_3$ -гидроксиалкильной группы;

3-7-ми членной гетероциклоалкильной группы, содержащей один, два или три гетероатома, которые независимо выбраны из  $-\text{O}-$  и  $-\text{NR}^9-$ , которая необязательно дополнительно замещена  $\text{C}_1$ - $\text{C}_3$ -алкильной группой,

гетероарильной группы, которая необязательно дополнительно замещена  $\text{C}_1$ - $\text{C}_3$ -алкильной группой,

C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-циклоалкильной группы, которая необязательно замещена гидроксигруппой или C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильной группой,

3-6-ти членной гетероциклоалкильной группы, которая необязательно замещена одним или двумя заместителями, причем указанный заместитель независимо выбран из C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильной группы и гидроксигруппы,

R<sup>9</sup> представляет собой атом водорода или C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильную группу или связь;

или их стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь.

В соответствии с другим вариантом осуществления первого объекта настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (I):

где

R<sup>1</sup> выбран из атома водорода, атома галогена, цианогруппы, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильной группы, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-галоалкильной группы, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-галоалкоксигруппы;

R<sup>2</sup> выбран из атома водорода и атома галогена;

R<sup>3</sup> выбран из,

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкильной группы, которая необязательно замещена заместителем, который выбран из гидроксигруппы, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкоксигруппы и 3-7-ми членной гетероциклоалкильной группы,

C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенильной группы, которая необязательно замещена C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкоксигруппой,

C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-циклоалкильной группы, которая необязательно замещена гидроксигруппой,

C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>-циклоалкенильной группы, которая необязательно замещена гидроксигруппой,

3-7-ми членной-гетероциклоалкильной группы, содержащей один или два гетероатома, которые независимо выбраны из -O-, S(O)<sub>2</sub>, и -NR<sup>9</sup>-,

и указанная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена одним или двумя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из

атома галогена;

цианогруппы;

гидроксигруппы;

C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильной группы, которая необязательно дополнительно замещена гидроксигруппой;

C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкоксигруппы;

C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> группы и

NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> группы;

5-7-ми членной гетероциклоалкильной группы, содержащей гетероатом, который выбран из -O-, -S- и -NR<sup>9</sup>-, которая является частично ненасыщенной и необязательно замещенной заместителем, который выбран из C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильной группы и атома галогена,

арильной группы, которая необязательно замещена одним, двумя или тремя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из атома галогена,

гидроксигруппы, цианогруппы, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильной группы, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-галоалкильной группы, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкоксигруппы и NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> группы,

моно- или бициклической гетероарильной группы, которая обязательно замещена заместителем, который выбран из атома галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильной группы, цианогруппы, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-галоалкильной группы, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкоксигруппы и NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> группы, при условии, что указанная моноциклическая гетероарильная группа не представляет собой пиридин-4-ильную группу;

и NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> группы;

R<sup>4</sup> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильную группу;

R<sup>5</sup> /R<sup>6</sup> независимо выбран из атома водорода и C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкильной группы;

R<sup>7</sup> /R<sup>8</sup> независимо выбраны из

атома водорода, при условии, что R<sup>7</sup> = R<sup>8</sup> = водород исключено,

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкильной группы, которая обязательно замещена одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, и указанный заместитель независимо выбран из

атома галогена, цианогруппы, гидроксигруппы, C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> группы, NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> группы,

C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкоксигруппы,

C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-циклоалкильной группы, которая обязательно дополнительно замещена одним или двумя заместителями, и указанные заместители независимо выбраны из C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильной группы, оксо (=O) группы, гидроксигруппы и C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-гидроксиалкильной группы;

3-7-ми членной гетероциклоалкильной группы, содержащей один, два или три гетероатома, которые независимо выбраны из -O- и -NR<sup>9</sup>-, которая необязательно дополнительно замещена C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильной группой,

гетероарильной группы, которая необязательно дополнительно замещена C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильной группой,

C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-циклоалкильной группы, которая необязательно замещена гидроксигруппой или C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильной группой,

3-6-ти членной гетероциклоалкильной группы, которая необязательно замещена одним или двумя заместителями, причем указанный заместитель независимо выбран из C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильной группы и гидроксигруппы,

R<sup>9</sup> представляет собой атом водорода или C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильную группу или связь;

или их стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь.

В соответствии с другим вариантом осуществления первого объекта настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (I):

где

R<sup>1</sup> выбран из атома водорода, атома галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильной группы, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-галоалкильной группы, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-галоалкоксигруппы;

R<sup>2</sup> выбран из атома водорода, и атома галогена,

R<sup>3</sup> выбран из атома галогена

C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-алкенильной группы,

$C_5$ - $C_6$ -циклоалкенильной группы,

$C_3$ - $C_6$ -гетероциклоалкильной группы, которая необязательно замещена одним или двумя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из атома галогена и  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группы;

$C_5$ - $C_6$ -гетероциклоалкильной группы, которая является частично ненасыщенной и необязательно замещенной одним или двумя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из оксо группы (=O),  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группы и атома галогена;

арильной группы, которая необязательно замещена одним, двумя или тремя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из атома галогена, гидроксигруппы,  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группы,  $C_1$ - $C_3$ -галоалкильной группы, и  $NR^5R^6$  группы;

моно- или бициклической гетероарильной группы, которая необязательно замещена одним, двумя или тремя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из атома галогена,  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группы, цианогруппы,  $C_1$ - $C_3$ -галоалкильной группы,  $C_1$ - $C_3$ -алкоксигруппы и  $NR^5R^6$  группы, при условии, что указанная моноциклическая гетероарильная группа не представляет собой пиридин-4-ильную группу;

и  $NR^7R^8$  группы;

$R^4$  представляет собой атом водорода,

$R^5$  / $R^6$  независимо выбран из атома водорода,  $C_1$ - $C_6$ -алкильной группы,  $-C_1$ - $C_3$ -алкилен- $O$ - $C_1$ - $C_3$ -алкильной группы,  $-C_1$ - $C_3$ -алкилен- $S$ - $C_1$ - $C_3$ -алкильной группы, и  $C_3$ - $C_5$ -гетероциклоалкильной группы,

$R^7$  / $R^8$  независимо выбраны из

атома водорода, при условии, что  $R^7 = R^8 =$  водород исключено,

и  $C_1$ - $C_6$ -алкильной группы,  $-C_1$ - $C_3$ -алкилен- $O$ - $C_1$ - $C_3$ -алкильной группы,  $-C_1$ - $C_3$ -алкилен- $S$ - $C_1$ - $C_3$ -алкильной группы,  $-C_1$ - $C_3$ -алкилен- $NR^5$ - $C_1$ - $C_3$ -алкильной группы,  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкильной группы,  $C_3$ - $C_5$ -гетероциклоалкильной группы,

или  $R^7$  и  $R^8$  вместе образуют 3-, 4-, 5-, 6- или 7-ми членное кольцо, необязательно содержащее один или два дополнительных гетероатома, выбранных из группы, состоящей из  $-O$ -,  $-S$ - и  $NR^9$ -,

и которое необязательно замещено один, два или три раза заместителем, выбранным из атома галогена,  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группы, гидроксигруппы, цианогруппы, оксо группы ( $=O$ ), и  $NR^5R^6$  группы,

$R^9$  представляет собой атом водорода или  $C_1$ - $C_3$ -алкильную группу,

или их стереоизомер, таутомер,  $N$ -оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь.

В соответствии с еще одним другим вариантом осуществления первого объекта настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (I):

где

$R^1$  выбран из  $CF_3$ -,  $-CH_3$ -,  $-OCF_3$  и атома фтора,

$R^2$  выбран из атома водорода

$R^3$  выбран из атома галогена,

$C_2$ - $C_4$ -алкенильной группы,

$C_5$ - $C_6$ -циклоалкильной группы,

C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-гетероциклоалкильной группы, которая необязательно замещена одним или двумя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из атома галогена и C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильной группы;

C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>-гетероциклоалкильной группы, которая является частично ненасыщенной и необязательно замещенной оксо группой (=O);

фенильной группы, которая необязательно замещена одним, двумя или тремя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из атома галогена, гидроксигруппы, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильной группы, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-галоалкильной группы, и NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> группы;

моно- или бициклической гетероарильной группы, которая необязательно замещена одним, двумя или тремя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из атома галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильной группы, цианогруппы, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-галоалкильной группы, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкоксигруппы и NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> группы;

и NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> группы;

R<sup>4</sup> представляет собой атом водорода,

R<sup>5</sup> /R<sup>6</sup> независимо выбран из атома водорода и C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильной группы; и

R<sup>7</sup> /R<sup>8</sup> независимо выбран из атома водорода и C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкильной группы;

или R<sup>7</sup> и R<sup>8</sup> вместе образуют 4-, 5- или 6-ти членное кольцо, необязательно содержащее один дополнительный атом кислорода,

и которое необязательно замещено один или два раза заместителем, выбранным из атома галогена и C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильной группы;

или их стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь.

В соответствии с другим вариантом осуществления первого объекта настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (I):

где

$R^1$  выбран из  $CF_3$ ,  $-CH_3$ ,  $-OCF_3$  и атома фтора,

$R^2$  выбран из атома водорода

$R^3$  выбран из

атома галогена,

проп-1-ен-1-ильной группы, которая необязательно замещена метильной группой,

пиперидин-1-ильной группы, которая необязательно замещена одним или двумя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из атома фтора и метильной группы

морфолин-4-ильной группы, которая необязательно замещена одной или двумя метильными группами,

пирролидин-1-ильной группы, которая необязательно замещена одним или двумя атомами галогена,

1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ильной группы, которая необязательно замещена метильной группой,

азитидин-1-ильной группы,

3,6-дигидро-1Н-пиран-4-ильной группы,

6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ильной группы, которая необязательно замещена одним или двумя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из атома водорода и метильной группы,

циклопент-1ен-1-ильной группы,

фенильной группы, которая необязательно замещена одним, двумя или тремя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из атома галогена, гидроксигруппы, метильной группы, этильной группы,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{CF}_2\text{H}$  группы, метоксигруппы,  $\text{CF}_3\text{O}$  группы,  $\text{NH}_2$  группы и  $\text{NHCH}_3$  группы,

2Н-пиррол-1-ильной группы, которая необязательно замещена одним или двумя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из атома водорода, цианогруппы и метильной группы,

1Н-пирразол-4-ильной группы, которая необязательно замещена одним или двумя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из метильной группы, этильной группы или  $\text{CF}_3$  группы,

1Н-пирразол-5-ильной группы, которая необязательно замещена метильной группой,

1,2-оксазол-4-ила, который необязательно замещен одной или двумя метильными группами,

1,2-тиазол-4-ильной группы, которая необязательно замещена метильной группой,

1,3-тиазол-5-ильной группы, которая необязательно замещена метильной группой,

пиридин-3-ильной, пиридин-4-ильной и пиридин 5-ильной группы, причем каждая группа необязательно замещена одним или двумя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из атома галогена, метильной группы,  $\text{CF}_3$  группы, метоксигруппы и  $\text{NH}_2$  группы,

пиримидин-5-ильной группы, которая необязательно замещена метильной группой,

1Н-индол-6-ильной группы,

1Н-индазол-6-ильной группы, которая необязательно замещена метильной группой,

1Н-бензимидазол-6-ильной группы, которая необязательно замещена метильной группой,

$\text{NH}(\text{C}_2\text{H}_5)$  группы,  $\text{NH}(\text{C}_3\text{H}_7)$  группы,  $\text{NH}(\text{C}_4\text{H}_9)$  группы,  $\text{NCH}_3(\text{C}_4\text{H}_9)$  группы,  $\text{NH}(\text{C}_5\text{H}_{11})$  группы,  $\text{NH}(\text{циклопентил})$  группы,  $\text{NCH}_3(\text{циклопентил})$  группы;

$\text{R}^4$  представляет собой атом водорода,

или их стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь.

В соответствии с другим вариантом осуществления первого объекта настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (I):

где

$\text{R}^1$  выбран из  $\text{CF}_3$ ,  $-\text{CH}_3$ ,  $-\text{OCF}_3$  и атома фтора,

$\text{R}^2$  выбран из атома водорода

$R^3$  выбран из

проп-1-ен-1-ильной группы, которая необязательно замещена метильной группой,

пиперидин-1-ильной группы, которая необязательно замещена одним или двумя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из атома фтора и метильной группы

морфолин-4-ильной группы, которая необязательно замещена одной или двумя метильными группами,

пирролидин-1-ильной группы, которая необязательно замещена одним или двумя атомами галогена,

1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ильной группы, которая необязательно замещена метильной группой,

азитидин-1-ильной группы,

3,6-дигидро-1Н-пиран-4-ильной группы,

6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ильной группы, которая необязательно замещена одним или двумя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из атома водорода и метильной группы,

циклопент-1ен-1-ильной группы,

фенильной группы, которая необязательно замещена одним, двумя или тремя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из атома галогена, гидроксигруппы, метильной группы, этильной группы,  $CF_3$ ,  $CF_2H$  группы, метоксигруппы,  $CF_3O$  группы,  $NH_2$  группы и  $NHCH_3$  группы,

2Н-пиррол-1-ильной группы, которая необязательно замещена одним или двумя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из атома водорода, цианогруппы и метильной группы,

1Н-пирразол-4-ильной группы, которая необязательно замещена одним или двумя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из метильной группы, этильной группы или  $\text{CF}_3$  группы,

1Н-пирразол-5-ильной группы, которая необязательно замещена метильной группой,

1,2-оксазол-4-ил, который необязательно замещен одной или двумя метильными группами,

1,2-тиазол-4-ильной группы, которая необязательно замещена метильной группой,

1,3-тиазол-5-ильной группы, которая необязательно замещена метильной группой,

пиридин-3-ильной, пиридин-4-ильной и пиридин 5-ильной группы, причем каждая группа необязательно замещена одним или двумя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из атома галогена, метильной группы,  $\text{CF}_3$  группы, метоксигруппы и  $\text{NH}_2$  группы,

пиримидин-5-ильной группы, которая необязательно замещена метильной группой,

1Н-индол-6-ильной группы,

1Н-индазол-6-ильной группы, которая необязательно замещена метильной группой,

1Н-бензимидазол-6-ильной группы, которая необязательно замещена метильной группой,

NH(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>) группы, NH(C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>) группы, NH(C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>) группы, NCH<sub>3</sub>(C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>) группы, NH(C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>) группы, NH(циклопентил) группы, NCH<sub>3</sub>(циклопентил) группы;

R<sup>4</sup> представляет собой атом водорода,

или их стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь.

В соответствии с еще одним другим вариантом осуществления первого объекта настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (I):

где

R<sup>1</sup> выбран из атома водорода, атома галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильной группы, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-галоалкильной группы, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-галоалкоксигруппы;

R<sup>2</sup> выбран из атома водорода и атома галогена;

R<sup>3</sup> выбран из,

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкильной группы, которая необязательно замещена заместителем, который выбран из гидроксигруппы, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкоксигруппы и 3-7-ми членной гетероциклоалкильной группы,

C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенильной группы, которая необязательно замещена C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкоксигруппой,

C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-циклоалкильной группы, которая необязательно замещена гидроксигруппой,

C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>-циклоалкенильной группы,

3-7-ми членной гетероциклоалкильной группы, содержащей один или два гетероатома, которые независимо выбраны из -O-, и -NR<sup>9</sup>-,

и указанная гетероциклоалкильная группа независимо замещена одним или двумя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из

атома галогена;

цианогруппы;

гидроксигруппы;

C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильной группы, которая необязательно дополнительно замещена гидроксигруппой;

C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкоксигруппы; и

C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> группы,

5-7-ми членной гетероциклоалкильной группы, содержащей гетероатом, который выбран из -O-, и -NR<sup>9</sup>-, которая является частично ненасыщенной и необязательно замещенной заместителем, который выбран из C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильной группы и атома галогена,

арильной группы, которая необязательно замещена одним, двумя или тремя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из атома галогена, гидроксигруппы, цианогруппы, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильной группы, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-галоалкильной группы, и NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> группы,

моно- или бициклической гетероарильной группы, которая необязательно замещена заместителем, который выбран из атома галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильной группы, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-галоалкильной группы, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкоксигруппы и NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> группы, при условии, что указанная моноциклическая гетероарильная группа не представляет собой пиридин-4-ильную группу;

и NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> группы;

R<sup>4</sup> представляет собой атом водорода;

R<sup>5</sup> /R<sup>6</sup> независимо выбран из атома водорода и C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкильной группы;

R<sup>7</sup> /R<sup>8</sup> независимо выбраны из

атома водорода, при условии, что R<sup>7</sup> = R<sup>8</sup> = водород исключено,

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкильной группы, которая необязательно замещена одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, и указанный заместитель независимо выбран из

атома галогена, цианогруппы, гидроксигруппы, NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> группы,

C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкоксигруппы,

C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-циклоалкильной группы, которая необязательно дополнительно замещена одним или двумя заместителями, и указанные заместители независимо выбраны из C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильной группы, оксо (=O) группы, гидроксигруппы и C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-гидроксиалкильной группы;

3-7-ми членной гетероциклоалкильной группы, содержащей один, два или три гетероатома, которые независимо выбраны из -O- и -NR<sup>9</sup>-, которая необязательно дополнительно замещена C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильной группой,

гетероарильной группы, которая необязательно дополнительно замещена  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группой,

$C_3$ - $C_7$ -циклоалкильной группы, которая необязательно дополнительно замещена гидроксигруппой или  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группой, и

3-6-ти членной гетероциклоалкильной группы, которая необязательно замещена одним или двумя заместителями, причем указанный заместитель независимо выбран из  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группы и гидроксигруппы,

$R^9$  представляет собой атом водорода или  $C_1$ - $C_3$ -алкильную группу или связь;

или их стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь.

В соответствии с еще одним другим вариантом осуществления первого объекта настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (I):

где

$R^1$  выбран из атома водорода, атома галогена,  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группы,  $C_1$ - $C_3$ -галоалкильной группы,  $C_1$ - $C_3$ -галоалкоксигруппы;

$R^2$  выбран из атома водорода и атома галогена;

$R^3$  выбран из,

$C_1$ - $C_6$ -алкильной группы, которая необязательно замещена заместителем, который выбран из гидроксигруппы,  $C_1$ - $C_4$ -алкоксигруппы и 3-7-ми членной гетероциклоалкильной группы,

$C_2$ - $C_6$ -алкенильной группы, которая необязательно замещена  $C_1$ - $C_4$ -алкоксигруппой,

$C_3$ - $C_7$ -циклоалкильной группы, которая необязательно замещена гидроксигруппой,

$C_5$ - $C_7$ -циклоалкенильной группы,

3-7-ми членной гетероциклоалкильной группы, содержащей один или два гетероатома, которые независимо выбраны из  $-O-$ , и  $-NR^9-$ ,

и указанная гетероциклоалкильная группа независимо замещена одним или двумя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из

атома галогена;

цианогруппы;

гидроксигруппы;

$C_1$ - $C_3$ -алкильной группы, которая необязательно дополнительно замещена гидроксигруппой;

$C_1$ - $C_3$ -алкоксигруппы; и

$C(O)NR^5R^6$  группы,

5-7-ми членной гетероциклоалкильной группы, содержащей гетероатом, который выбран из  $-O-$ , и  $-NR^9-$ , которая является частично ненасыщенной и необязательно замещенной заместителем, который выбран из  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группы и атома галогена,

арильной группы, которая необязательно замещена одним, двумя или тремя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из атома галогена,

гидроксигруппы, цианогруппы, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильной группы, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-галоалкильной группы, и NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> группы,

моно- или бициклической гетероарильной группы, которая обязательно замещена заместителем, который выбран из атома галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильной группы, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-галоалкильной группы, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкоксигруппы и NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> группы, при условии, что указанная моноциклическая гетероарильная группа не представляет собой пиридин-4-ильную группу;

и NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> группы;

R<sup>4</sup> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильную группу;

R<sup>5</sup> /R<sup>6</sup> независимо выбран из атома водорода и C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкильной группы;

R<sup>7</sup> /R<sup>8</sup> независимо выбраны из

атома водорода, при условии, что R<sup>7</sup> = R<sup>8</sup> = водород исключено,

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкильной группы, которая обязательно замещена одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, и указанный заместитель независимо выбран из

атома галогена, цианогруппы, гидроксигруппы, NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> группы,

C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкоксигруппы,

C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-циклоалкильной группы, которая обязательно дополнительно замещена одним или двумя заместителями, и указанные заместители независимо выбраны из C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильной группы, оксо (=O) группы, гидроксигруппы и C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-гидроксиалкильной группы;

3-7-ми членной гетероциклоалкильной группы, содержащей один, два или три гетероатома, которые независимо выбраны из -O- и -NR<sup>9</sup>-, которая необязательно дополнительно замещена C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильной группой,

гетероарильной группы, которая необязательно дополнительно замещена C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильной группой,

C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-циклоалкильной группы, которая необязательно дополнительно замещена гидроксигруппой или C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильной группой, и

3-6-ти членной гетероциклоалкильной группы, которая необязательно замещена одним или двумя заместителями, причем указанный заместитель независимо выбран из C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильной группы и гидроксигруппы,

R<sup>9</sup> представляет собой атом водорода или C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильную группу или связь;

или их стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь.

В соответствии с другим вариантом осуществления первого объекта настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (I):

где

R<sup>1</sup> выбран из атома галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильной группы и C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-галоалкильной группы;

R<sup>2</sup> выбран из атома водорода и атома галогена,

R<sup>3</sup> выбран из атома галогена,

C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-алкенильной группы,

$C_5$ - $C_6$ -циклоалкиленильной группы,

$C_3$ - $C_6$ -гетероциклоалкильной группы, которая необязательно замещена одним или двумя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из атома галогена и  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группы;

$C_5$ - $C_6$ -гетероциклоалкильной группы, которая является частично ненасыщенной и необязательно замещенной оксо группой (=O);

фенильной группы, которая необязательно замещена одним, двумя или тремя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из атома галогена, гидроксигруппы,  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группы,  $C_1$ - $C_3$ -галоалкильной группы, и  $NR^5R^6$  группы;

моно- или бициклической гетероарильной группы, которая необязательно замещена одним, двумя или тремя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из атома галогена,  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группы, цианогруппы,  $C_1$ - $C_3$ -галоалкильной группы,  $C_1$ - $C_3$ -алкоксигруппы и  $NR^5R^6$  группы;

и  $NR^7R^8$  группы;

$R^4$  представляет собой атом водорода,

$R^5$  / $R^6$  независимо выбран из атома водорода и  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группы; и

$R^7$  / $R^8$  независимо выбран из атома водорода,  $C_3$ - $C_5$ -циклоалкильной группы, и  $C_1$ - $C_6$ -алкильной группы;

или  $R^7$  и  $R^8$  вместе образуют 4-, 5- или 6-ти членное кольцо, необязательно содержащее один дополнительный атом кислорода,

и которое необязательно замещено один или два раза заместителем, выбранным из атома галогена и  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группы;

или их стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь.

В соответствии с еще одним другим вариантом осуществления первого объекта настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (I):

где

$R^1$  выбран из атома водорода, атома галогена,  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группы,  $C_1$ - $C_3$ -галоалкильной группы,  $C_1$ - $C_3$ -галоалкоксигруппы;

$R^2$  выбран из атома водорода и атома галогена;

$R^3$  выбран из,

$C_1$ - $C_6$ -алкильной группы, которая необязательно замещена заместителем, который выбран из гидроксигруппы,  $C_1$ - $C_4$ -алкоксигруппы и 3-7-ми членной гетероциклоалкильной группы,

$C_2$ - $C_6$ -алкенильной группы, которая необязательно замещена  $C_1$ - $C_4$ -алкоксигруппой,

$C_4$ - $C_6$ -циклоалкильной группы, которая необязательно замещена гидроксигруппой,

$C_5$ - $C_7$ -циклоалкенильной группы,

3-6-ти членной гетероциклоалкильной группы, содержащей один или два гетероатома, которые независимо выбраны из  $-O-$ , и  $-NR^9-$ ,

и указанная гетероциклоалкильная группа независимо замещена одним или двумя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из

атома галогена;

цианогруппы;

гидроксигруппы

$C_1$ - $C_3$ -алкильной группы, которая необязательно дополнительно замещена гидроксигруппой;

5-6-ти членной гетероциклоалкильной группы, содержащей гетероатом, который выбран из -O- и -NR<sup>9</sup>-, которая является частично ненасыщенной и необязательно замещенной заместителем, который выбран из  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группы и атома галогена,

арильной группы, которая необязательно замещена одним или двумя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из атома галогена, гидроксигруппы, цианогруппы,  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группы,  $C_1$ - $C_3$ -галоалкильной группы, и NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> группы,

моно- или бициклической гетероарильной группы, которая необязательно замещена заместителем, который выбран из атома галогена,  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группы,  $C_1$ - $C_3$ -галоалкильной группы,  $C_1$ - $C_3$ -алкоксигруппы и NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> группы, при условии, что указанная моноциклическая гетероарильная группа не представляет собой пиридин-4-ильную группу;

и NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> группы;

R<sup>4</sup> представляет собой атом водорода;

$R^5 / R^6$  независимо выбран из атома водорода и  $C_1$ - $C_6$ -алкильной группы;

$R^7 / R^8$  независимо выбраны из

атома галогена, при условии, что  $R^7 = R^8 =$  водород исключено,

$C_1$ - $C_6$ -алкильной группы, которая обязательно замещена одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, и указанный заместитель независимо выбран из

атома галогена, гидроксигруппы,

$C_1$ - $C_3$ -алкоксигруппой,

$C_3$ - $C_6$ -циклоалкильной группы, которая обязательно дополнительно замещена одним или двумя заместителями, и указанные заместители независимо выбраны из  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группы и  $C_1$ - $C_3$ -гидроксиалкильной группы;

4-6-ти членной гетероциклоалкильной группы, содержащей один, два или три гетероатома, которые независимо выбраны из  $-O-$  и  $-NR^9-$ , которая обязательно дополнительно замещена  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группой,

гетероарильной группы, которая обязательно дополнительно замещена  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группой;

$C_3$ - $C_6$ -циклоалкильной группы, которая обязательно дополнительно замещена гидроксигруппой или  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группой,

3-6-ти членной гетероциклоалкильной группы, которая обязательно замещена одним или двумя заместителями, причем указанный заместитель независимо выбран из  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группы и гидроксигруппы, и

$R^9$  представляет собой атом водорода или  $C_1$ - $C_3$ -алкильную группу или связь;

или их стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь.

В соответствии с еще одним другим вариантом осуществления первого объекта настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (I):

где

$R^1$  выбран из атома водорода, атома галогена,  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группы,  $C_1$ - $C_3$ -галоалкильной группы,  $C_1$ - $C_3$ -галоалкоксигруппы;

$R^2$  выбран из атома водорода и атома галогена;

$R^3$  выбран из,

$C_1$ - $C_6$ -алкильной группы, которая необязательно замещена заместителем, который выбран из гидроксигруппы,  $C_1$ - $C_4$ -алкоксигруппы и 3-7-ми членной гетероциклоалкильной группы,

$C_2$ - $C_6$ -алкенильной группы, которая необязательно замещена  $C_1$ - $C_4$ -алкоксигруппой,

$C_4$ - $C_6$ -циклоалкильной группы, которая необязательно замещена гидроксигруппой,

$C_5$ - $C_7$ -циклоалкенильной группы,

3-6-ти членной гетероциклоалкильной группы, содержащей один или два гетероатома, которые независимо выбраны из  $-O-$ , и  $-NR^9-$ ,

и указанная гетероциклоалкильная группа независимо замещена одним или двумя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из

атома галогена;

цианогруппы;

гидроксигруппы

$C_1$ - $C_3$ -алкильной группы, которая необязательно дополнительно замещена гидроксигруппой;

5-6-ти членной гетероциклоалкильной группы, содержащей гетероатом, который выбран из -O- и -NR<sup>9</sup>-, которая является частично ненасыщенной и необязательно замещенной заместителем, который выбран из  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группы и атома галогена,

арильной группы, которая необязательно замещена одним или двумя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из атома галогена, гидроксигруппы, цианогруппы,  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группы,  $C_1$ - $C_3$ -галоалкильной группы, и NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> группы,

моно- или бициклической гетероарильной группы, которая необязательно замещена заместителем, который выбран из атома галогена,  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группы,  $C_1$ - $C_3$ -галоалкильной группы,  $C_1$ - $C_3$ -алкоксигруппы и NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> группы, при условии, что указанная моноциклическая гетероарильная группа не представляет собой пиридин-4-ильную группу;

и NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> группы;

R<sup>4</sup> представляет собой  $C_1$ - $C_3$ -алкильную группу;

$R^5 / R^6$  независимо выбран из атома водорода и  $C_1$ - $C_6$ -алкильной группы;

$R^7 / R^8$  независимо выбраны из

атома водорода, при условии, что  $R^7 = R^8 =$  водород исключено,

$C_1$ - $C_6$ -алкильной группы, которая необязательно замещена одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, и указанный заместитель независимо выбран из

атома галогена, гидроксигруппы,

$C_1$ - $C_3$ -алкоксигруппы,

$C_3$ - $C_6$ -циклоалкильной группы, которая необязательно дополнительно замещена одним или двумя заместителями, и указанные заместители независимо выбраны из  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группы и  $C_1$ - $C_3$ -гидроксиалкильной группы;

4-6-ти членной гетероциклоалкильной группы, содержащей один, два или три гетероатома, которые независимо выбраны из  $-O-$  и  $-NR^9-$ , которая необязательно дополнительно замещена  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группой,

гетероарильной группы, которая необязательно дополнительно замещена  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группой;

$C_3$ - $C_6$ -циклоалкильной группы, которая необязательно замещена гидроксигруппой или  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группой,

3-6-ти членной гетероциклоалкильной группы, которая необязательно замещена одним или двумя заместителями, причем указанный заместитель независимо выбран из  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группы и гидроксигруппы, и

$R^9$  представляет собой атом водорода или  $C_1$ - $C_3$ -алкильную группу или связь;

или их стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь.

В соответствии с еще одним другим вариантом осуществления первого объекта настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (I):

где

$R^1$  выбран из  $CF_3$ , и атома фтора,

$R^2$  выбран из атома водорода

$R^3$  выбран из

атома галогена,

проп-1-ен-1-ильной группы, которая необязательно замещена метильной группой,

пиперидин-1-ильной группы, которая необязательно замещена одним или двумя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из атома фтора и метильной группы

морфолин-4-ильной группы, которая необязательно замещена одной или двумя метильными группами,

пирролидин-1-ильной группы, которая необязательно замещена одним или двумя атомами галогена,

1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ильной группы, которая необязательно замещена метильной группой,

азитидин-1-ильной группы,

3,6-дигидро-1Н-пиран-4-ильной группы,

6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ильной группы, которая необязательно замещена одним или двумя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из атома водорода и метильной группы,

циклопент-1ен-1-ильной группы,

фенильной группы, которая необязательно замещена одним, двумя или тремя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из атома галогена, гидроксигруппы, метильной группы, этильной группы,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{CF}_2\text{H}$  группы, метоксигруппы,  $\text{CF}_3\text{O}$  группы,  $\text{NH}_2$  группы и  $\text{NHCH}_3$  группы,

2Н-пиррол-1-ильной группы, которая необязательно замещена одним или двумя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из атома водорода, цианогруппы и метильной группы,

1Н-пирразол-4-ильной группы, которая необязательно замещена одним или двумя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из метильной группы, этильной группы или  $\text{CF}_3$  группы,

1Н-пирразол-5-ильной группы, которая необязательно замещена метильной группой,

1,2-оксазол-4-ил, который необязательно замещен одной или двумя метильными группами,

1,2-тиазол-4-ильной группы, которая необязательно замещена метильной группой,

1,3-тиазол-5-ильной группы, которая необязательно замещена метильной группой,

пиридин-3-ильной, пиридин-4-ильной и пиридин 5-ильной группы, причем каждая группа необязательно замещена одним или двумя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из атома галогена, метильной группы,  $\text{CF}_3$  группы, метоксигруппы и  $\text{NH}_2$  группы,

пиримидин-5-ильной группы, которая необязательно замещена метильной группой,

1H-индол-6-ильной группы,

1H-индазол-6-ильной группы, которая необязательно замещена метильной группой,

1H-бензимидазол-6-ильной группы, которая необязательно замещена метильной группой,

$\text{NH}(\text{C}_2\text{H}_5)$  группы,  $\text{NH}(\text{C}_3\text{H}_7)$  группы,  $\text{NH}(\text{C}_4\text{H}_9)$  группы,  $\text{NCH}_3(\text{C}_4\text{H}_9)$  группы,  $\text{NH}(\text{C}_5\text{H}_{11})$  группы,  $\text{NH}(\text{циклопентил})$  группы,  $\text{NCH}_3(\text{циклопентил})$  группы;

$\text{R}^4$  представляет собой атом водорода,

или их стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь.

В соответствии с еще одним другим вариантом осуществления первого объекта настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (I):

где

$R^1$  выбран из атома водорода, атома галогена,  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группы, и  $C_1$ - $C_3$ -галоалкильной группы;

$R^2$  выбран из атома водорода и атома галогена;

$R^3$  выбран из,

$C_1$ - $C_6$ -алкильной группы, которая обязательно замещена одним или двумя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из гидроксигруппы,  $C_1$ - $C_4$ -алкоксигруппы и 3-7-ми членной гетероциклоалкильной группы,

$C_2$ - $C_6$ -алкенильной группы, которая обязательно замещена  $C_1$ - $C_3$ -алкоксигруппой,

$C_3$ - $C_7$ -циклоалкильной группы, которая обязательно замещена гидроксигруппой,

$C_5$ - $C_6$ -циклоалкенильной группы, которая обязательно замещена гидроксигруппой,

3-6-ти членной гетероциклоалкильной группы, содержащей один, два или три гетероатома, которые независимо выбраны из  $-O-$  и  $-NR^9-$ ,

и указанная гетероциклоалкильная группа обязательно замещена одним, двумя или тремя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из

атома галогена;

оксо ( $=O$ ) группы;

цианогруппы;

гидроксигруппы;

$C_1$ - $C_3$ -алкильной группы, которая необязательно замещена гидроксигруппой;

5-7-ми членной гетероциклоалкильной группы, которая является частично ненасыщенной и необязательно замещенной одним или двумя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группы и атома галогена,

арильной группы, которая необязательно замещена одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из атома галогена, гидроксигруппы, цианогруппы,  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группы,  $C_1$ - $C_3$ -галоалкильной группы,  $C_1$ - $C_3$ -алкоксигруппы,  $C_1$ - $C_3$ -галоалкоксигруппы, и  $NR^5R^6$  группы,

моно- или бициклической гетероарильной группы, которая необязательно замещена одним или двумя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из атома галогена,  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группы, цианогруппы,  $C_1$ - $C_3$ -галоалкильной группы,  $C_1$ - $C_3$ -алкоксигруппы, гидроксигруппы и  $NR^5R^6$  группы, при условии, что указанная моноциклическая гетероарильная группа не представляет собой пиридин-4-ильную группу;

и  $NR^7R^8$  группы;

$R^4$  представляет собой атом водорода;

$R^5/R^6$  независимо выбран из атома водорода и  $C_1$ - $C_6$ -алкильной группы;

$R^7/R^8$  независимо выбраны из

атома водорода, при условии, что  $R^7 = R^8 =$  водород исключено,

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкильной группы,

которая необязательно замещена одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, и указанный заместитель независимо выбран из

атома галогена, цианогруппы и гидроксигруппы,

C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкоксигруппы,

C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-циклоалкильной группы, которая необязательно замещена одним или двумя заместителями, и указанные заместители независимо выбраны из C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильной группы, гидроксигруппы и C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-гидроксиалкильной группы;

3-7-ми членной гетероциклоалкильной группы, которая сама по себе необязательно замещена C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильной группой,

гетероарильной группы, которая необязательно дополнительно замещена C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильной группой;

C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкильной группы, которая необязательно замещена гидроксигруппой, и

3-6-ти членной гетероциклоалкильной группы, которая необязательно замещена одним или двумя заместителями, причем указанный заместитель независимо выбран из C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильной группы и гидроксигруппы,

R<sup>9</sup> представляет собой атом водорода или C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильную группу или связь;

или их стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь.

В соответствии с еще одним другим вариантом осуществления первого объекта настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (I):

где

$R^1$  выбран из атома водорода, атома галогена,  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группы, и  $C_1$ - $C_3$ -галоалкильной группы;

$R^2$  выбран из атома водорода и атома галогена;

$R^3$  выбран из,

$C_1$ - $C_6$ -алкильной группы которая обязательно замещена одним или двумя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из гидроксигруппы,  $C_1$ - $C_4$ -алкоксигруппы и 3-7-ми членной гетероциклоалкильной группы,

$C_2$ - $C_6$ -алкенильной группы, которая обязательно замещена  $C_1$ - $C_3$ -алкоксигруппой,

$C_3$ - $C_7$ -циклоалкильной группы, которая обязательно замещена гидроксигруппой,

$C_5$ - $C_6$ -циклоалкенильной группы, которая обязательно замещена гидроксигруппой,

3-6-ти членной гетероциклоалкильной группы, содержащей один, два или три гетероатома, которые независимо выбраны из  $-O-$  и  $-NR^9-$ ,

и указанная гетероциклоалкильная группа обязательно замещена одним, двумя или тремя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из

атома галогена;

оксо ( $=O$ ) группы;

цианогруппы;

гидроксигруппы;

$C_1$ - $C_3$ -алкильной группы, которая необязательно замещена гидроксигруппой;

5-7-ми членной гетероциклоалкильной группы, которая является частично ненасыщенной и необязательно замещенной одним или двумя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группы и атома галогена,

арильной группы, которая необязательно замещена одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из атома галогена, гидроксигруппы, цианогруппы,  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группы,  $C_1$ - $C_3$ -галоалкильной группы,  $C_1$ - $C_3$ -алкоксигруппы,  $C_1$ - $C_3$ -галоалкоксигруппы, и  $NR^5R^6$  группы,

моно- или бициклической гетероарильной группы, которая необязательно замещена одним или двумя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из атома галогена,  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группы, цианогруппы,  $C_1$ - $C_3$ -галоалкильной группы,  $C_1$ - $C_3$ -алкоксигруппы, гидроксигруппы и  $NR^5R^6$  группы, при условии, что указанная моноциклическая гетероарильная группа не представляет собой пиридин-4-ильную группу;

и  $NR^7R^8$  группы;

$R^4$  представляет собой  $C_1$ - $C_3$ -алкильную группу;

$R^5/R^6$  независимо выбран из атома водорода и  $C_1$ - $C_6$ -алкильной группы;

$R^7/R^8$  независимо выбраны из

атома водорода, при условии, что  $R^7 = R^8 =$  водород исключено,

$C_1$ - $C_6$ -алкильной группы,

которая обязательно замещена одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, и указанный заместитель независимо выбран из

атома галогена, цианогруппы и гидроксигруппы,

$C_1$ - $C_3$ -алкоксигруппы,

$C_3$ - $C_7$ -циклоалкильной группы, которая обязательно замещена одним или двумя заместителями, и указанные заместители независимо выбраны из  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группы, гидроксигруппы и  $C_1$ - $C_3$ -гидроксиалкильной группы;

3-7-ми членной гетероциклоалкильной группы, которая сама по себе обязательно замещена  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группой,

гетероарильной группы, которая обязательно дополнительно замещена  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группой;

$C_3$ - $C_6$ -циклоалкильной группой, которая обязательно замещена гидроксигруппой, и

3-6-ти членной гетероциклоалкильной группы, которая обязательно замещена одним или двумя заместителями причем указанный заместитель независимо выбран из  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группы и гидроксигруппы,

$R^9$  представляет собой атом водорода или  $C_1$ - $C_3$ -алкильную группу или связь;

или их стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь.

В соответствии с еще одним другим вариантом осуществления первого объекта настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (I):

где

$R^1$  выбран из атома водорода, атома галогена,  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группы, и  $C_1$ - $C_3$ -галоалкильной группы;

$R^2$  выбран из атома водорода и атома галогена;

$R^3$  выбран из,

3-6-ти членной гетероциклоалкильной группы, содержащей один или два гетероатома, которые независимо выбраны из  $-O-$ , и  $-NR^9-$ ,

и указанная гетероциклоалкильная группа независимо замещена одним или двумя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из

атома галогена;

гидроксигруппы

$C_1$ - $C_3$ -алкильной группы, которая необязательно дополнительно замещена гидроксигруппой;

арильной группы, которая необязательно замещена одним или двумя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из атома галогена, гидроксигруппы и  $C_1$ - $C_3$ -галоалкильной группы,

моно- или бициклической гетероарильной группы, которая необязательно замещена заместителем, который выбран из атома галогена,  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группы,  $C_1$ - $C_3$ -галоалкильной группы и  $NR^5R^6$  группы, при условии, что

указанная моноциклическая гетероарильная группа не представляет собой пиридин-4-ильную группу;

и  $\text{NR}^7\text{R}^8$  группы;

$\text{R}^4$  представляет собой атом водорода;

$\text{R}^5/\text{R}^6$  независимо выбран из атома водорода и  $\text{C}_1\text{-C}_3$ -алкильной группы;

$\text{R}^7/\text{R}^8$  независимо выбраны из

атома водорода, при условии, что  $\text{R}^7 = \text{R}^8 = \text{водород}$  исключено,

$\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкильной группы, которая необязательно замещена одним или двумя, тремя или четырьмя заместителями, и указанный заместитель независимо выбран из

атома галогена, гидроксигруппы,

$\text{C}_1\text{-C}_3$ -алкоксигруппы,

$\text{C}_3\text{-C}_5$ -циклоалкильной группы, которая необязательно дополнительно замещена одним или двумя заместителями, и указанные заместители независимо выбраны из  $\text{C}_1\text{-C}_3$ -алкильной группы и  $\text{C}_1\text{-C}_3$ -гидроксиалкильной группы;

5-6-ти членной гетероциклоалкильной группы, содержащей один или два гетероатома, которые независимо выбраны из  $-\text{O}-$  и  $-\text{NR}^9-$ , которая необязательно дополнительно замещена  $\text{C}_1\text{-C}_3$ -алкильной группой,

гетероарильной группы, которая необязательно дополнительно замещена  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группой;

$C_3$ - $C_6$ -циклоалкильной группы, которая необязательно замещена гидроксигруппой или  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группой,

4-5-ти членной гетероциклоалкильной группы, которая необязательно замещена одним или двумя заместителями, причем указанный заместитель независимо выбран из  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группы и гидроксигруппы, и

$R^9$  представляет собой атом водорода или  $C_1$ - $C_3$ -алкильную группу или связь;

или их стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь.

В соответствии с еще одним другим вариантом осуществления первого объекта настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (I):

где

$R^1$  выбран из атома водорода, атома галогена,  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группы, и  $C_1$ - $C_3$ -галоалкильной группы;

$R^2$  выбран из атома водорода и атома галогена;

$R^3$  выбран из,

3-6-ти членной гетероциклоалкильной группы, содержащей один или два гетероатома, которые независимо выбраны из  $-O-$ , и  $-NR^9-$ ,

и указанная гетероциклоалкильная группа независимо замещена одним или двумя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из

атома галогена;

гидроксигруппы

$C_1$ - $C_3$ -алкильной группы, которая необязательно дополнительно замещена гидроксигруппой;

арильной группы, которая необязательно замещена одним или двумя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из атома галогена, гидроксигруппы и  $C_1$ - $C_3$ -галоалкильной группы,

моно- или бициклической гетероарильной группы, которая необязательно замещена заместителем, который выбран из атома галогена,  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группы,  $C_1$ - $C_3$ -галоалкильной группы и  $NR^5R^6$  группы, при условии, что указанная моноциклическая гетероарильная группа не представляет собой пиридин-4-ильную группу;

и  $NR^7R^8$  группы;

$R^4$  представляет собой  $C_1$ - $C_3$ -алкильную группу;

$R^5$  /  $R^6$  независимо выбран из атома водорода и  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группы;

$R^7$  /  $R^8$  независимо выбраны из

атома водорода, при условии, что  $R^7 = R^8 =$  водород исключено,

$C_1$ - $C_6$ -алкильной группы, которая необязательно замещена одним или двумя, тремя или четырьмя заместителями, и указанный заместитель независимо выбран из

атома галогена, гидроксигруппы,

C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкоксигруппы,

C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>-циклоалкильной группы, которая необязательно дополнительно замещена одним или двумя заместителями, и указанные заместители независимо выбраны из C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильной группы и C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-гидроксиалкильной группы;

5-6-ти членной гетероциклоалкильной группы, содержащей один или два гетероатома, которые независимо выбраны из -O- и -NR<sup>9</sup>-, которая необязательно дополнительно замещена C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильной группой,

гетероарильной группы, которая необязательно дополнительно замещена C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильной группой;

C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкильной группы, которая необязательно дополнительно замещена гидроксигруппой или C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильной группой,

4-5-ти членной гетероциклоалкильной группы, которая необязательно замещена одним или двумя заместителями, причем указанный заместитель независимо выбран из C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильной группы и гидроксигруппы, и

R<sup>9</sup> представляет собой атом водорода или C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильную группу или связь;

или их стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь.

В соответствии с еще одним другим вариантом осуществления первого объекта настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (I):

где

R<sup>1</sup> выбран из CF<sub>3</sub> и атома фтора;

$R^2$  представляет собой атом водорода;

$R^3$  выбран из

арильной группы, которая необязательно замещена заместителем, который выбран из атома галогена и  $C_1$ - $C_3$ -галоалкильной группы,

моноциклической гетероарильной группы, замещенной заместителем, который выбран из  $C_1$ - $C_3$ -галоалкильной группы и  $NR^5R^6$  группы;

и  $NR^7R^8$  группы;

$R^4$  представляет собой атом водорода;

$R^5/R^6$  представляет собой атом водорода или метильную группу;

$R^7/R^8$  независимо выбраны из

атома водорода, при условии, что  $R^7 = R^8 =$  водород исключено,

$C_1$ - $C_3$ -алкильной группы, которая необязательно замещена одним, двумя или четырьмя заместителями, и указанный заместитель независимо выбран из

атома галогена, гидроксигруппы и метоксигруппы,

или их стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь.

В соответствии с еще одним другим вариантом осуществления первого объекта настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (I):

где

$R^1$  выбран из  $CF_3$  и атома фтора;

$R^2$  представляет собой атом водорода;

$R^3$  выбран из

арильной группы, которая необязательно замещена заместителем, который выбран из атома галогена и  $C_1$ - $C_3$ -галоалкильной группы,

моноциклической гетероарильной группы, замещенной заместителем, который выбран из  $C_1$ - $C_3$ -галоалкильной группы и  $NR^5R^6$  группы;

и  $NR^7R^8$  группы;

$R^4$  представляет собой  $C_1$ - $C_3$ -алкильную группу;

$R^5 / R^6$  представляет собой атом водорода или метильную группу;

$R^7 / R^8$  независимо выбраны из

атома водорода, при условии, что  $R^7 = R^8 =$  водород исключено,

$C_1$ - $C_3$ -алкильной группы, которая необязательно замещена одним, двумя или четырьмя заместителями, и указанный заместитель независимо выбран из

атома галогена, гидроксигруппы и метоксигруппы,

или их стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь.

В соответствии с еще одним другим вариантом осуществления первого объекта настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (I):

где

$R^1$  выбран из  $CF_3$  и атома фтора;

$R^2$  представляет собой атом водорода;

$R^3$  выбран из

арильной группы, которая необязательно замещена заместителем, который выбран из атома галогена и  $C_1$ - $C_3$ -галоалкильной группы,

моноциклической гетероарильной группы, замещенной заместителем, который выбран из  $C_1$ - $C_3$ -галоалкильной группы и  $NR^5R^6$  группы;

и  $NR^7R^8$  группы;

$R^4$  представляет собой метильную группу;

$R^5/R^6$  представляет собой атом водорода или метильную группу;

$R^7/R^8$  независимо выбраны из

атома водорода, при условии, что  $R^7 = R^8 =$  водород исключено,

$C_1$ - $C_3$ -алкильной группы, которая необязательно замещена одним, двумя или четырьмя заместителями, и указанный заместитель независимо выбран из

атома галогена, гидроксигруппы и метоксигруппы,

или их стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь.

В соответствии с еще одним другим вариантом осуществления первого объекта настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (I):

где

$R^1$  выбран из  $CF_3$  и атома фтора;

$R^2$  представляет собой атом водорода;

$R^3$  выбран из

арильной группы, которая необязательно замещена заместителем, который выбран из атома галогена и  $C_1$ - $C_3$ -галоалкильной группы,

моноциклической гетероарильной группы, замещенной заместителем, который выбран из  $C_1$ - $C_3$ -галоалкильной группы и  $NR^5R^6$  группы;

и  $NR^7R^8$  группы;

$R^4$  представляет собой метильную группу, имеющую S-конфигурацию;

$R^5/R^6$  представляет собой атом водорода или метильную группу;

$R^7/R^8$  независимо выбраны из

атома водорода, при условии, что  $R^7 = R^8 =$  водород исключено,

$C_1$ - $C_3$ -алкильной группы, которая необязательно замещена одним, двумя или четырьмя заместителями, и указанный заместитель независимо выбран из

атома галогена, гидроксигруппы и метоксигруппы,

или их стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь.

В соответствии с еще одним другим вариантом осуществления первого объекта настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (I):

где

$R^1$  представляет собой  $CF_3$  группу, атом фтора,  $OCF_3$  группу или  $CH_3$  группу,

$R^2$  представляет собой атом водорода,

$R^3$  выбран из

$C_1$ - $C_4$ -алкильной группы,

фенильной группы, которая необязательно замещена одним или двумя заместителями, причем указанные заместители выбраны из атома галогена,

4-6-ти членной гетероциклоалкильной группы, которая необязательно замещена одним или двумя заместителями, причем указанные заместители выбраны из атома галогена, метильной группы или гидроксигруппы,

5-ти членной гетероциклоалкильной группы, которая является частично ненасыщенной,

гетероарильной группы, которая необязательно замещена  $C_1$ - $C_3$ -галоалкильной группой,  $NH_2$  группой, метильной группой, атомом хлора,  $C_1$ - $C_3$ -галоалкильной группой, и

$NR^7R^8$  группы,

$R^7/R^8$  независимо выбраны из

атома водорода, при условии, что  $R^7 = R^8 =$  водород исключено,

$C_4$ - $C_5$ -циклоалкильной группы или  $C_1$ - $C_4$ -алкильной группы

которая необязательно замещена один или два раза заместителями, и указанные заместители независимо выбраны из

атома галогена, гидроксильной группы, гетероциклоалкильной группы или гетероарильной группы, и

$R^4$  представляет собой атом водорода или метильную группу,

или их стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь.

В соответствии с еще одним другим вариантом осуществления первого объекта настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (I):

где

$R^1$  представляет собой  $CF_3$  группу, атом фтора,  $OCF_3$  группу или  $CH_3$  группу,

$R^2$  представляет собой атом водорода,

$R^3$  выбран из

$C_1$ - $C_4$ -алкильной группы,

фенильной группы, которая необязательно замещена одним или двумя заместителями, причем указанные заместители выбраны из атома фтора или атома хлора,

4-6-ти членной гетероциклоалкильной группы, которая необязательно замещена одним или двумя заместителями, причем указанные заместители выбраны из атома фтора, метильной группы или гидроксигруппы,

5-ти членной гетероциклоалкильной группы, которая является частично ненасыщенной,

гетероарильной группы, которая необязательно замещена  $\text{NH}_2$  группой, метильной группы, атома хлора, трифторметильной группы, и дифторметильной группы,

$\text{NR}^7\text{R}^8$  группы,

$\text{R}^7/\text{R}^8$  независимо выбраны из

атома водорода, при условии, что  $\text{R}^7 = \text{R}^8 = \text{водород}$  исключено,

$\text{C}_4\text{-C}_5$ -циклоалкильной группы или  $\text{C}_1\text{-C}_4$ -алкильной группы,

которая необязательно замещена один или два раза заместителями, и указанные заместители независимо выбраны из

атома фтора, гидроксигруппы, гетероциклоалкильной группы или гетероарильной группы и

$\text{R}^4$  представляет собой атом водорода или метильную группу,

или их стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь.

В соответствии с еще одним другим вариантом осуществления первого объекта настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (I):

где

$R^1$  представляет собой  $CF_3$  группу или  $CH_3$  группу,

$R^2$  представляет собой атом водорода,

$R^3$  выбран из фенильной группы, которая необязательно замещена атомом галогена, гетероарильной группы, которая необязательно замещена  $C_1$ - $C_3$ -галоалкильной группой, или  $NR^7R^8$  группы,

$R^7/R^8$  независимо выбраны из

атома водорода, при условии, что  $R^7 = R^8 =$  водород исключено,

или  $C_1$ - $C_4$ -алкильной группы,

которая необязательно замещена один или два раза заместителями, и указанные заместители независимо выбраны из

атома галогена, гидроксигруппы или  $C_1$ - $C_3$ -алкоксигруппы, и

$R^4$  представляет собой атом водорода или метильную группу,

или их стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь.

В соответствии с еще одним другим вариантом осуществления первого объекта настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (I):

где

$R^1$  представляет собой  $CF_3$  группу или  $CH_3$  группу,

$R^2$  представляет собой атом водорода,

$R^3$  выбран из фенильной группы, которая необязательно замещена атомом фтора или атомом хлора, пиридинильной группы или пиразолильной группы, которая необязательно замещена  $CHF_2$  группой или  $CF_3$  группой или  $NR^7R^8$  группой,

$R^7/R^8$  независимо выбраны из

атома водорода, при условии, что  $R^7 = R^8 =$  водород исключено,

или  $C_2$ - $C_4$ -алкильной группы,

которая необязательно замещена один или два раза заместителями, и указанные заместители независимо выбраны из

атома фтора, гидроксигруппы или метоксигруппы, и

$R^4$  представляет собой атом водорода или метильную группу,

или их стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь.

В соответствии с еще одним другим вариантом осуществления первого объекта настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (I):

где

$R^1$  представляет собой  $CF_3$  группу,

$R^2$  представляет собой атом водорода,

$R^3$  выбран из фенильной группы, которая необязательно замещена атомом галогена, или гетероарильной группы, которая необязательно замещена  $C_1$ - $C_3$ -галоалкильной группой, и

$R^4$  представляет собой атом водорода или метильную группу,

или их стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь.

В соответствии с еще одним другим вариантом осуществления первого объекта настоящего изобретение обеспечивает соединения формулы (I):

где

$R^1$  представляет собой  $CF_3$  группу,

$R^2$  представляет собой атом водорода,

$R^3$  выбран из фенильной группы, которая необязательно замещена атомом галогена или гетероарильной группы, которая необязательно замещена  $CHF_2$  группой или  $CF_3$  группой, и

$R^4$  представляет собой атом водорода или метильную группу,

или их стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь.

В соответствии с еще одним другим вариантом осуществления первого объекта настоящего изобретение обеспечивает соединения формулы (I):

где

$R^1$  представляет собой  $CF_3$  группу,

$R^2$  представляет собой атом водорода,

$R^3$  выбран из фенильной группы, которая необязательно замещена атомом галогена или гетероарильной группой, которая необязательно замещена  $C_1$ - $C_3$ -галоалкильной группой, и

$R^4$  представляет собой атом водорода,

или их стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь.

В соответствии с еще одним другим вариантом осуществления первого объекта настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (I):

где

$R^1$  представляет собой  $CF_3$  группу,

$R^2$  представляет собой атом водорода,

$R^3$  выбран из фенильной группы, которая необязательно замещена атомом галогена, или гетероарильной группы, которая необязательно замещена  $C_1$ - $C_3$ -галоалкильной группой, и

$R^4$  представляет собой метильную группу

или их стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь.

В соответствии с еще одним другим вариантом осуществления первого объекта настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (I):

где

$R^1$  представляет собой  $CF_3$  группу,

$R^2$  представляет собой атом водорода,

$R^3$  выбран из фенильной группы, которая необязательно замещена атомом галогена, или 5-ти членной гетероарильной группы, которая необязательно замещена  $C_1$ - $C_3$ -галоалкильной группой, и

$R^4$  представляет собой атом водорода или метильную группу,

или их стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь.

В соответствии с еще одним другим вариантом осуществления первого объекта настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (I):

где

$R^1$  представляет собой  $CF_3$  группу,

$R^2$  представляет собой атом водорода,

$R^3$  выбран из фенильной группы, которая необязательно замещена атомом галогена, или 6-ти членной гетероарильной группы, которая необязательно замещена  $C_1$ - $C_3$ -галоалкильной группой, и

$R^4$  представляет собой атом водорода или метильную группу,

или их стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь.

В соответствии с еще одним другим вариантом осуществления первого объекта настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (I):

где

$R^1$  представляет собой  $CF_3$  группу,

$R^2$  представляет собой атом водорода,

$R^3$  выбран из

фенильной группы, которая замещена атомом фтора или атомом хлора,

пиразолильной группы, которая замещена  $CHF_2$  группой или  $CF_3$  группой, и

пиридиновой группы, которая замещена  $NH_2$  группой или  $NHCH_3$  группой.

$R^4$  представляет собой атом водорода или метильную группу,

или их стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь.

В соответствии с еще одним другим вариантом осуществления первого объекта настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (I):

где

$R^1$  представляет собой  $CF_3$  группу,

$R^2$  представляет собой атом водорода,

$R^3$  выбран из

фенильной группы, которая замещена атома фтора,

пирозолильной группы, которая замещена CHF<sub>2</sub> группой или CF<sub>3</sub> группой, и пиридиновой группы, которая замещена NH<sub>2</sub> группой или NHCH<sub>3</sub> группой.

R<sup>4</sup> представляет собой атом водорода или метильную группу,

или их стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь.

В соответствии с еще одним другим вариантом осуществления первого объекта настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (I):

где

R<sup>1</sup> представляет собой CF<sub>3</sub> группу,

R<sup>2</sup> представляет собой атом водорода,

R<sup>3</sup> выбран из

фенильной группы, которая замещена атомом фтора или атомом хлора,

пирозолильной группы, которая замещена CHF<sub>2</sub> группой или CF<sub>3</sub> группой, и

пиридиновую группу, которая замещена NH<sub>2</sub> группой или NHCH<sub>3</sub> группой.

R<sup>4</sup> представляет собой атом водорода,

или их стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь.

В соответствии с еще одним другим вариантом осуществления первого объекта настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (I):

где

$R^1$  представляет собой  $CF_3$  группу,

$R^2$  представляет собой атом водорода,

$R^3$  выбран из

фенильной группы, которая замещена атома фтора;

пиразолильной группы, которая замещена  $CHF_2$  группой или  $CF_3$  группой, и

пиридиновой группы, которая замещена  $NH_2$  группой или  $NHCH_3$  группой;

$R^4$  представляет собой атом водорода;

или их стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь.

В соответствии с еще одним другим вариантом осуществления первого объекта настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (I):

где

$R^1$  представляет собой  $CF_3$  группу,

$R^2$  представляет собой атом водорода,

$R^3$  выбран из

фенильной группы, которая замещена атомом фтора или атомом хлора,

пирозолильной группы, которая замещена  $\text{CHF}_2$  группой или  $\text{CF}_3$  группой, и пиридиновой группы, которая замещена  $\text{NH}_2$  группой или  $\text{NHCH}_3$  группой.

$\text{R}^4$  представляет собой метильную группу,

или их стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь.

В соответствии с еще одним другим вариантом осуществления первого объекта настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (I):

где

$\text{R}^1$  представляет собой  $\text{CF}_3$  группу,

$\text{R}^2$  представляет собой атом водорода,

$\text{R}^3$  выбран из

фенильной группы, которая замещена атома фтора,

пирозолильной группы, которая замещена  $\text{CHF}_2$  группой или  $\text{CF}_3$  группой, и

пиридиновой группы, которая замещена  $\text{NH}_2$  группой или  $\text{NHCH}_3$  группой.

$\text{R}^4$  представляет собой метильную группу,

или их стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь.

В соответствии с еще одним другим вариантом осуществления первого объекта настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (I):

где

$R^1$  представляет собой  $CF_3$  группу,

$R^2$  представляет собой атом водорода,

$R^3$  выбран из фенильной группы, которая замещена атома фтора, или 1Н-пиразол-4-ильной группы или 1Н-пиразол-1-ильной группы, которые замещены  $CHF_2$  группой или  $CF_3$  группой, и

$R^4$  представляет собой атом водорода или метильную группу,

или их стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь.

В соответствии с еще одним другим вариантом осуществления первого объекта настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (I):

где

$R^1$  представляет собой  $CF_3$  группу,

$R^2$  представляет собой атом водорода,

$R^3$  выбран из фенильной группы, которая замещена атома фтора, или 1Н-пиразол-4-ильной группы или 1Н-пиразол-1-ильной группы, которые замещены  $CHF_2$  группой или  $CF_3$  группой, и

$R^4$  представляет собой атом водорода,

или их стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь.

В соответствии с еще одним другим вариантом осуществления первого объекта настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (I):

где

$R^1$  представляет собой  $CF_3$  группу,

$R^2$  представляет собой атом водорода,

$R^3$  выбран из фенильной группы, которая замещена атома фтора, или 1H-пиразол-4-ильной группы или 1H-пиразол-1-ильной группы, которые замещены  $CHF_2$  группой или  $CF_3$  группой, и

$R^4$  представляет собой метильную группу,

или их стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь.

В соответствии с еще одним другим вариантом осуществления первого объекта настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (I):

где

$R^1$  представляет собой  $CF_3$  группу,

$R^2$  представляет собой атом водорода,

$R^3$  выбран из фенильной группы, которая замещена атома фтора, или 1H-пиразол-4-ильной группы, которая замещена  $CHF_2$  группой, или 1H-пиразол-1-ильной группы, которая замещена  $CF_3$  группой, и

$R^4$  представляет собой атом водорода или метильной группы

или их стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь.

В соответствии с еще одним другим вариантом осуществления первого объекта настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (I):

где

$R^1$  представляет собой  $CF_3$  группу,

$R^2$  представляет собой атом водорода,

$R^3$  выбран из фенильной группы, которая замещена атома фтора, или 1H-пиразол-4-ильной группы, которая замещена  $CHF_2$  группой, или 1H-пиразол-1-ильной группы, которая замещена  $CF_3$  группой, и

$R^4$  представляет собой атом водорода,

или их стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь.

В соответствии с еще одним другим вариантом осуществления первого объекта настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (I):

где

$R^1$  представляет собой  $CF_3$  группу,

$R^2$  представляет собой атом водорода,

$R^3$  выбран из фенильной группы, которая замещена атома фтора, или 1H-пиразол-4-ильной группы, которая замещена  $CHF_2$  группой, или 1H-пиразол-1-ильной группы, которая замещена  $CF_3$  группой, и

$R^4$  представляет собой метильную группу

или их стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь.

**Другие варианты осуществления настоящего изобретения:**

В другом варианте выполнения первого объекта настоящего изобретения или в любом варианте выполнения, происходящим из него, настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (I), выше, в которых:

$R^1$  представляет собой атом водорода, атома галогена, цианогруппу,  $C_1$ - $C_3$ -алкильную группу,  $C_1$ - $C_3$ -галоалкильную группу или  $C_1$ - $C_3$ -галоалкоксигруппу, и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, а также их смеси.

В другом варианте выполнения первого объекта настоящего изобретения или в любом варианте выполнения, происходящим из него, настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (I), выше, в которых:

$R^1$  представляет собой атом водорода, атома галогена,  $C_1$ - $C_3$ -алкильную группу,  $C_1$ - $C_3$ -галоалкильную группу или  $C_1$ - $C_3$ -галоалкоксигруппу, и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, а также их смеси.

В другом варианте выполнения первого объекта настоящего изобретения или в любом варианте выполнения, происходящим из него, настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (I), выше, в которых:

$R^1$  представляет собой атом водорода, атом фтора, метильную группу, трифторметильную группу или трифторметоксигруппу, и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, а также их смеси.

В другом варианте выполнения первого объекта настоящего изобретения или в любом варианте выполнения, происходящим из него, настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (I), выше, в которых:

$R^1$  представляет собой атом водорода, и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, а также их смеси.

В другом варианте выполнения первого объекта настоящего изобретения или в любом варианте выполнения, происходящим из него, настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (I), выше, в которых:

$R^1$  представляет собой атом галогена, и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, а также их смеси.

В другом варианте выполнения первого объекта настоящего изобретения или в любом варианте выполнения, происходящим из него, настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (I), выше, в которых:

$R^1$  представляет собой  $C_1$ - $C_3$ -галоалкильную группу, и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, а также их смеси.

В другом варианте выполнения первого объекта настоящего изобретения или в любом варианте выполнения, происходящим из него, настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (I), выше, в которых:

$R^1$  представляет собой  $CHF_2$  группу или  $CF_3$  группу, и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, а также их смеси.

В другом варианте выполнения первого объекта настоящего изобретения или в любом варианте выполнения, происходящим из него, настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (I), выше, в которых:

$R^1$  представляет собой атом фтора или трифторметильную группу, и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, а также их смеси.

В другом варианте выполнения первого объекта настоящего изобретения или в любом варианте выполнения, происходящим из него, настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (I), выше, в которых:

$R^1$  представляет собой атом фтора, и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, а также их смеси.

В другом варианте выполнения первого объекта настоящего изобретения или в любом варианте выполнения, происходящим из него, настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (I), выше, в которых:

$R^1$  представляет собой трифторметильную группу, и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, а также их смеси.

В других вариантах осуществления первого объекта или любого варианта осуществления, происходящего из него, если  $R^1$  и  $R^2$  каждый независимо представляет собой атом галогена (*например*, F и/или Cl), и  $R^4$  представляет собой метил, тогда  $R^3$  не представляет собой морфолинил.

В других вариантах осуществления первого объекта или любого варианта осуществления, происходящего из него, если  $R^1$  и  $R^2$  каждый независимо представляет собой атом галогена (*например*, F и/или Cl) или  $C_1$ - $C_3$ -галоалкильную группу, и  $R^4$  представляет собой метил, тогда  $R^3$  не представляет собой морфолинил.

В другом варианте выполнения первого объекта настоящего изобретения или в любом варианте выполнения, происходящим из него, настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (I), выше, в которых:

$R^2$  представляет собой атом водорода или атом галогена, и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, а также их смеси.

В другом варианте выполнения первого объекта настоящего изобретения или в любом варианте выполнения, происходящим из него, настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (I), выше, в которых:

$R^1$  представляет собой атом фтора или трифторметильную группу, и  $R^2$  представляет собой атом водорода или метильную группу, и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, а также их смеси.

В другом варианте выполнения первого объекта настоящего изобретения или в любом варианте выполнения, происходящим из него, настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (I), выше, в которых:

$R^1$  представляет собой трифторметильную группу, и  $R^2$  представляет собой атом водорода, и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, а также их смеси.

В другом варианте выполнения первого объекта настоящего изобретения или в любом варианте выполнения, происходящим из него, настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (I), выше, в которых:

$R^1$  представляет собой атом фтора, и  $R^2$  представляет собой атом водорода, и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, а также их смеси.

В другом варианте выполнения первого объекта настоящего изобретения или в любом варианте выполнения, происходящим из него, настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (I), выше, в которых:

$R^2$  представляет собой атом водорода, и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, а также их смеси.

В другом варианте выполнения первого объекта настоящего изобретения или в любом варианте выполнения, происходящим из него, настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (I), выше, в которых:

$R^3$  выбран из,

$C_1$ - $C_6$ -алкильной группы которая необязательно замещена одним или двумя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из гидроксигруппы,  $C_1$ - $C_4$ -алкоксигруппы и 3-7-ми членной гетероциклоалкильной группы,

$C_2$ - $C_6$ -алкенильной группы, которая необязательно замещена  $C_1$ - $C_4$ -алкоксигруппой,

$C_3$ - $C_9$ -циклоалкильной группы, которая необязательно замещена гидроксигруппой,

$C_5$ - $C_9$ -циклоалкенильной группы, которая необязательно замещена гидроксигруппой

3-9-ти членной гетероциклоалкильной группы, содержащей один, два или три гетероатома, которые независимо выбраны из  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-S(O)-$ ,  $S(O)_2$ , и  $-NR^9-$ ,

и указанная гетероциклоалкильная группа необязательно дополнительно содержит мостиковую группу, выбранную из  $-O-$ ,  $-NR^9-$ ,  $-CH_2-$ ,  $-CH_2-CH_2-$ ,  $-O-CH_2-$ ,  $-CH_2-O-$ ,  $-NR^9-CH_2-$ , и  $-CH_2-NR^9-$ ;

и указанная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена одним, двумя или тремя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из

атома галогена;

оксо (=O) группы;

цианогруппы;

гидроксигруппы;

C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильной группы, которая необязательно дополнительно замещена гидроксигруппой;

C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-галоалкильной группы;

C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкоксигруппы;

C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-галоалкоксигруппы;

C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> группы и

NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> группы

5-9-ти членной гетероциклоалкильной группы, которая является частично ненасыщенной и необязательно замещенной одним, двумя или тремя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из оксо группы (=O), C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильной группы, -C(O)R<sup>5</sup>R<sup>6</sup> группы и атома галогена,

арильной группы, которая необязательно замещена одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из атома галогена, гидроксигруппы, цианогруппы, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильной группы, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-галоалкильной группы, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкоксигруппы, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-галоалкоксигруппы, и NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> группы,

моно- или бициклической гетероарильной группы, которая необязательно замещена одним, двумя или тремя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из атома галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильной группы, цианогруппы, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-галоалкильной группы, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкоксигруппы, гидроксигруппы и NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> группы, при условии, что указанная моноциклическая гетероарильная группа не представляет собой пиридин-4-ильную группу; и

NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> группы; и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, а также их смеси.

В другом варианте выполнения первого объекта настоящего изобретения или в любом варианте выполнения, происходящим из него, настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (I), выше, в которых:

R<sup>3</sup> выбран из,

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкильной группы которая необязательно замещена одним или двумя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из гидроксигруппы, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкоксигруппы и 3-7-ми членной гетероциклоалкильной группы,

C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенильной группы, которая необязательно замещена C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкоксигруппой,

C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub>-циклоалкильной группы, которая необязательно замещена гидроксигруппой,

C<sub>5</sub>-C<sub>9</sub>-циклоалкенильной группы, которая необязательно замещена гидроксигруппой

3-9-ти членной гетероциклоалкильной группы, содержащей один, два или три гетероатома, которые независимо выбраны из -O-, -S-, -S(O)-, S(O)<sub>2</sub>, и -NR<sup>9</sup>-,

и указанная гетероциклоалкильная группа необязательно дополнительно содержит мостиковую группу, выбранную из  $-O-$ ,  $-NR^9-$ ,  $-CH_2-$ ,  $-CH_2-CH_2-$ ,  $-O-CH_2-$ ,  $-CH_2-O-$ ,  $-NR^9-CH_2-$ , и  $-CH_2-NR^9-$ ;

и указанная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена одним, двумя или тремя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из

атома галогена;

оксо ( $=O$ ) группы;

цианогруппы;

гидроксигруппы;

$C_1-C_3$ -алкильной группы, которая необязательно дополнительно замещена гидроксигруппой;

$C_1-C_3$ -галоалкильной группы;

$C_1-C_3$ -алкоксигруппы;

$C_1-C_3$ -галоалкоксигруппы;

$C(O)NR^5R^6$  группы и

$NR^5R^6$  группы

5-9-ти членной гетероциклоалкильной группы, которая является частично ненасыщенной и необязательно замещенной одним, двумя или тремя

заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из оксо группы ( $=O$ ),  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группы,  $-C(O)R^5R^6$  группы и атома галогена,

арильной группы, которая необязательно замещена одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из атома галогена, гидроксигруппы, цианогруппы,  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группы,  $C_1$ - $C_3$ -галоалкильной группы,  $C_1$ - $C_3$ -алкоксигруппы,  $C_1$ - $C_3$ -галоалкоксигруппы, и  $NR^5R^6$  группы,

моно- или бициклической гетероарильной группы, которая необязательно замещена одним, двумя или тремя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из атома галогена,  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группы, цианогруппы,  $C_1$ - $C_3$ -галоалкильной группы,  $C_1$ - $C_3$ -алкоксигруппы, гидроксигруппы и  $NR^5R^6$  группы, при условии, что указанная моноциклическая гетероарильная группа не представляет собой пиридиновую группу; и

$NR^7R^8$  группы; и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, а также их смеси.

В другом варианте выполнения первого объекта настоящего изобретения или в любом варианте выполнения, происходящим из него, настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (I), выше, в которых:

$R^3$  выбран из,

$C_1$ - $C_6$ -алкильной группы которая необязательно замещена одним или двумя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из гидроксигруппы,  $C_1$ - $C_4$ -алкоксигруппы и 3-7-ми членной гетероциклоалкильной группы,

$C_2$ - $C_6$ -алкенильной группы, которая необязательно замещена  $C_1$ - $C_4$ -алкоксигруппой,

C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub>-циклоалкильной группы, которая необязательно замещена гидроксигруппой,

C<sub>5</sub>-C<sub>9</sub>-циклоалкенильной группы, которая необязательно замещена гидроксигруппой

3-9-ти членной гетероциклоалкильной группы, содержащей один, два или три гетероатома, которые независимо выбраны из -O-, -S-, -S(O)-, S(O)<sub>2</sub>, и -NR<sup>9</sup>-,

и указанная гетероциклоалкильная группа необязательно дополнительно содержит мостиковую группу, выбранную из -O-, -NR<sup>9</sup>-, -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -O-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-O-, -NR<sup>9</sup>-CH<sub>2</sub>-, и -CH<sub>2</sub>-NR<sup>9</sup>-;

и указанная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена одним, двумя или тремя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из

атома галогена;

оксо (=O) группы;

цианогруппы;

гидроксигруппы;

C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильной группы, которая необязательно дополнительно замещена гидроксигруппой;

C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-галоалкильной группы;

C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкоксигруппы;

C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-галоалкоксигруппы;

$C(O)NR^5R^6$  группы, и

$NR^5R^6$  группы,

5-9-ти членной гетероциклоалкильной группы, которая является частично ненасыщенной и необязательно замещенной одним, двумя или тремя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из оксо группы ( $=O$ ),  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группы,  $-C(O)R^5R^6$  группы и атома галогена,

арильной группы, которая необязательно замещена одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из атома галогена, гидроксигруппы, цианогруппы,  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группы,  $C_1$ - $C_3$ -галоалкильной группы,  $C_1$ - $C_3$ -алкоксигруппы,  $C_1$ - $C_3$ -галоалкоксигруппы, и  $NR^5R^6$  группы,

моно- или бициклической гетероарильной группы, которая необязательно замещена одним, двумя или тремя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из атома галогена,  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группы, цианогруппы,  $C_1$ - $C_3$ -галоалкильной группы,  $C_1$ - $C_3$ -алкоксигруппы, гидроксигруппы и  $NR^5R^6$  группы, при условии, что указанная моноциклическая гетероарильная группа не представляет собой пиридин-2-ильную группу, пиридин-3-ильную группу и пиридин-4-ильную группу; и

$NR^7R^8$  группы; и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, а также их смеси.

В другом варианте выполнения первого объекта настоящего изобретения или в любом варианте выполнения, происходящим из него, настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (I), выше, в которых:

если любой  $R^3$  представляет собой гетероциклоалкильную составляющую, указанная составляющая необязательно замещена одним, двумя или тремя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из

атома фтора;

оксо ( $=O$ ) группы;

цианогруппы;

гидроксигруппы;

$C_1$ - $C_3$ -алкильной группы, которая необязательно дополнительно замещена гидроксигруппой;

$C_1$ - $C_3$ -галоалкильной группы;

$C_1$ - $C_3$ -алкоксигруппы;

$C_1$ - $C_3$ -галоалкоксигруппы;

$C(O)NR^5R^6$  группы, и

$NR^5R^6$  группы, и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, а также их смеси.

В другом варианте выполнения первого объекта настоящего изобретения или в любом варианте выполнения, происходящим из него, настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (I), выше, в которых:

если любой  $R^3$  представляет собой гетероциклоалкильную составляющую, указанная составляющая необязательно замещена одним или двумя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из

атома фтора;

цианогруппы;

гидроксигруппы;

$C_1$ - $C_3$ -алкильной группы, которая необязательно дополнительно замещена гидроксигруппой;

$C_1$ - $C_3$ -алкоксигруппы;

$C(O)NR^5R^6$  группы, и

$NR^5R^6$  группы;

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, а также их смеси.

В другом варианте выполнения первого объекта настоящего изобретения или в любом варианте выполнения, происходящим из него, настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (I), выше, в которых:

если любой  $R^3$  представляет собой гетероциклоалкильную составляющую, указанная составляющая необязательно замещена одним или двумя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из

атома фтора;

цианогруппы;

гидроксигруппы;

C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильной группы, которая необязательно дополнительно замещена гидроксигруппой;

C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкоксигруппы; и

C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> группы,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, а также их смеси.

В другом варианте выполнения первого объекта настоящего изобретения или в любом варианте выполнения, происходящим из него, настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (I), выше, в которых:

если любой R<sup>3</sup> представляет собой гетероциклоалкильную составляющую, указанная составляющая необязательно замещена одним или двумя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из

атома фтора;

цианогруппы;

гидроксигруппы

C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильной группы, которая необязательно дополнительно замещена гидроксигруппой;

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, а также их смеси.

В другом варианте выполнения первого объекта настоящего изобретения или в любом варианте выполнения, происходящим из него, настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (I), выше, в которых:

если любой  $R^3$  представляет собой гетероциклоалкильную составляющую, указанная составляющая необязательно замещена одним, двумя или тремя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из

атома фтора;

оксо (=O) группы;

цианогруппы;

гидроксигруппы;

$C_1$ - $C_3$ -алкильной группы, которая необязательно дополнительно замещена гидроксигруппой;

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, а также их смеси.

В другом варианте выполнения первого объекта настоящего изобретения или в любом варианте выполнения, происходящим из него, настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (I), выше, в которых:

если любой  $R^3$  представляет собой гетероциклоалкильную составляющую, указанная составляющая необязательно замещена одним или двумя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из

атома фтора;

гидроксигруппы

C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильной группы, которая необязательно дополнительно замещена гидроксигруппой;

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, а также их смеси.

В другом варианте выполнения первого объекта настоящего изобретения или в любом варианте выполнения, происходящим из него, настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (I), выше, в которых:

R<sup>3</sup> выбран из,

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкильной группы, которая необязательно замещена заместителем, который выбран из гидроксигруппы, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкоксигруппы и 3-7-ми членной гетероциклоалкильной группы,

C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенильной группы, которая необязательно замещена C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкоксигруппой,

C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-циклоалкильной группы, которая необязательно замещена гидроксигруппой,

C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>-циклоалкенильной группы, которая необязательно замещена гидроксигруппой

3-7-ми членной гетероциклоалкильной группы, содержащей один или два гетероатома, которые независимо выбраны из -O-, S(O)<sub>2</sub>, и -NR<sup>9</sup>-,

и указанная гетероциклоалкильная группа независимо замещена одним или двумя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из

атома галогена;

цианогруппы;

гидроксигруппы;

$C_1$ - $C_3$ -алкильной группы, которая необязательно дополнительно замещена гидроксигруппой;

$C_1$ - $C_3$ -алкоксигруппы;

$C(O)NR^5R^6$  группы, и

$NR^5R^6$  группы;

5-7-ми членной гетероциклоалкильной группы, содержащей гетероатом, который выбран из  $-O-$ ,  $-S-$  и  $-NR^9-$ , которая является частично ненасыщенной и необязательно замещенной заместителем, который выбран из  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группы,  $-C(O)R^5R^6$  группы и атома галогена,

арильной группы, которая необязательно замещена одним, двумя или тремя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из атома галогена, гидроксигруппы, цианогруппы,  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группы,  $C_1$ - $C_3$ -галоалкильной группы,  $C_1$ - $C_3$ -алкоксигруппы и  $NR^5R^6$  группы,

моно- или бициклической гетероарильной группы, которая необязательно замещена заместителем, который выбран из атома галогена,  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группы, цианогруппы,  $C_1$ - $C_3$ -галоалкильной группы,  $C_1$ - $C_3$ -алкоксигруппы и

$\text{NR}^5\text{R}^6$  группы, при условии, что указанная моноциклическая гетероарильная группа не представляет собой пиридин-4-ильную группу; и

$\text{NR}^7\text{R}^8$  группы; и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, а также их смеси.

В другом варианте выполнения первого объекта настоящего изобретения или в любом варианте выполнения, происходящим из него, настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (I), выше, в которых:

$\text{R}^3$  выбран из,

$\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -алкильной группы, которая необязательно замещена заместителем, который выбран из гидроксигруппы,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -алкоксигруппы и 3-7-ми членной гетероциклоалкильной группы,

$\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ -алкенильной группы, которая необязательно замещена  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -алкоксигруппой,

$\text{C}_3$ - $\text{C}_7$ -циклоалкильной группы, которая необязательно замещена гидроксигруппой,

$\text{C}_5$ - $\text{C}_7$ -циклоалкенильной группы,

3-7-ми членной гетероциклоалкильной группы, содержащей один или два гетероатома, которые независимо выбраны из  $-\text{O}-$ , и  $-\text{NR}^9-$ ,

и указанная гетероциклоалкильная группа независимо замещена одним или двумя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из

атома галогена;

цианогруппы;

гидроксигруппы;

C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильной группы, которая необязательно дополнительно замещена гидроксигруппой;

C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкоксигруппы; и

C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> группы

5-7-ми членной гетероциклоалкильной группы, содержащей гетероатом, который выбран из -O-, и -NR<sup>9</sup>-, которая является частично ненасыщенной и необязательно замещенной заместителем, который выбран из C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильной группы и атома галогена,

арильной группы, которая необязательно замещена одним, двумя или тремя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из атома галогена, гидроксигруппы, цианогруппы, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильной группы, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-галоалкильной группы, и NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> группы,

моно- или бициклической гетероарильной группы, которая необязательно замещена заместителем, который выбран из атома галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильной группы, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-галоалкильной группы, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкоксигруппы и NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> группы, при условии, что указанная моноциклическая гетероарильная группа не представляет собой пиридин-4-ильную группу; и

NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> группы; и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, а также их смеси.

В другом варианте выполнения первого объекта настоящего изобретения или в любом варианте выполнения, происходящим из него, настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (I), выше, в которых:

$R^3$  выбран из,

$C_1$ - $C_6$ -алкильной группы, которая необязательно замещена заместителем, который выбран из гидроксигруппы,  $C_1$ - $C_4$ -алкоксигруппы и 3-7-ми членной гетероциклоалкильной группы,

$C_2$ - $C_6$ -алкенильной группы, которая необязательно замещена  $C_1$ - $C_4$ -алкоксигруппой,

$C_3$ - $C_7$ -циклоалкильной группы, которая необязательно замещена гидроксигруппой,

$C_5$ - $C_7$ -циклоалкенильной группы,

3-7-ми членной гетероциклоалкильной группы, содержащей один или два гетероатома, которые независимо выбраны из  $-O-$ , и  $-NR^9-$ ,

и указанная гетероциклоалкильная группа независимо замещена одним или двумя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из

атома галогена;

цианогруппы;

гидроксигруппы;

$C_1$ - $C_3$ -алкильной группы, которая необязательно дополнительно замещена гидроксигруппой;

$C_1$ - $C_3$ -алкоксигруппы; и

$C(O)NR^5R^6$  группы,

5-7-ми членной гетероциклоалкильной группы, содержащей гетероатом, который выбран из  $-O-$ , и  $-NR^9-$ , которая является частично ненасыщенной и необязательно замещенной заместителем, который выбран из  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группы и атома галогена,

арильной группы, которая замещена одним, двумя или тремя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из атома галогена, гидроксигруппы, цианогруппы,  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группы,  $C_1$ - $C_3$ -галоалкильной группы, и  $NR^5R^6$  группы,

моно- или бициклической гетероарильной группы, которая необязательно замещена заместителем, который выбран из атома галогена,  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группы,  $C_1$ - $C_3$ -галоалкильной группы,  $C_1$ - $C_3$ -алкоксигруппы и  $NR^5R^6$  группы, при условии, что указанная моноциклическая гетероарильная группа не представляет собой пиридин-4-ильную группу; и

$NR^7R^8$  группы; и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, а также их смеси.

В другом варианте выполнения первого объекта настоящего изобретения или в любом варианте выполнения, происходящим из него, настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (I), выше, в которых:

$R^3$  выбран из,

3-6-ти членной гетероциклоалкильной группы, содержащей один или два гетероатома, которые независимо выбраны из  $-O-$ , и  $-NR^9-$ ,

и указанная гетероциклоалкильная группа независимо замещена одним или двумя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из

атома галогена;

цианогруппы;

гидроксигруппы

$C_1$ - $C_3$ -алкильной группы, которая необязательно дополнительно замещена гидроксигруппой;

5-6-ти членной гетероциклоалкильной группы, содержащей гетероатом, который выбран из -O- и -NR<sup>9</sup>-, которая является частично ненасыщенной и необязательно замещенной заместителем, который выбран из  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группы и атома галогена,

арильной группы, которая необязательно замещена одним или двумя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из атома галогена, гидроксигруппы, цианогруппы,  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группы,  $C_1$ - $C_3$ -галоалкильной группы, и NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> группы,

моно- или бициклической гетероарильной группы, которая необязательно замещена заместителем, который выбран из атома галогена,  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группы  $C_1$ - $C_3$ -галоалкильной группы,  $C_1$ - $C_3$ -алкоксигруппы и NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> группы, при условии, что указанная моноциклическая гетероарильная группа не представляет собой пиридин-4-ильную группу;

и NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> группы;

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, а также их смеси.

В другом варианте выполнения первого объекта настоящего изобретения или в любом варианте выполнения, происходящим из него, настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (I), выше, в которых:

$R^3$  выбран из,

3-6-ти членной гетероциклоалкильной группы, содержащей один или два гетероатома, которые независимо выбраны из  $-O-$ , и  $-NR^9-$ ,

и указанная гетероциклоалкильная группа независимо замещена одним или двумя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из

атома галогена;

цианогруппы;

гидроксигруппы

$C_1-C_3$ -алкильной группы, которая необязательно дополнительно замещена гидроксигруппой;

5-6-ти членной гетероциклоалкильной группы, содержащей гетероатом, который выбран из  $-O-$  и  $-NR^9-$ , которая является частично ненасыщенной и необязательно замещенной заместителем, который выбран из  $C_1-C_3$ -алкильной группы и атома галогена,

арильной группы, которая замещена одним или двумя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из атома галогена, гидроксигруппы, цианогруппы,  $C_1-C_3$ -алкильной группы,  $C_1-C_3$ -галоалкильной группы, и  $NR^5R^6$  группы,

моно- или бициклической гетероарильной группы, которая необязательно замещена заместителем, который выбран из атома галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильной группы, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-галоалкильной группы, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкоксигруппы и NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> группы, при условии, что указанная моноциклическая гетероарильная группа не представляет собой пиридин-4-ильную группу;

и NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> группы;

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, а также их смеси.

В другом варианте выполнения первого объекта настоящего изобретения или в любом варианте выполнения, происходящим из него, настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (I), выше, в которых:

R<sup>3</sup> выбран из,

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкильной группы которая необязательно замещена одним или двумя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из гидроксигруппы, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкоксигруппы и 3-7-ми членной гетероциклоалкильной группы,

C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенильной группы, которая необязательно замещена C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкоксигруппой,

C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-циклоалкильной группы, которая необязательно замещена гидроксигруппой,

C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкенильной группы, которая необязательно замещена гидроксигруппой,

3-6-ти членной гетероциклоалкильной группы, содержащей один, два или три гетероатома, которые независимо выбраны из -O- и -NR<sup>9</sup>-,

и указанная гетероциклоалкильная группа обязательно замещена одним, двумя или тремя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из

атома галогена;

оксо (=O) группы;

цианогруппы;

гидроксигруппы;

C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильной группы, которая обязательно дополнительно замещена гидроксигруппой;

5-7-ми членной гетероциклоалкильной группы, которая является частично ненасыщенной и обязательно замещенной одним или двумя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильной группы и атома галогена,

арильной группы, которая обязательно замещена одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из атома галогена, гидроксигруппы, цианогруппы, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильной группы, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-галоалкильной группы, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкоксигруппы, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-галоалкоксигруппы, и NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> группы,

моно- или бициклической гетероарильной группы, которая обязательно замещена одним или двумя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из атома галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильной группы, цианогруппы, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-галоалкильной группы, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкоксигруппы, гидроксигруппы и NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> группы, при условии, что указанная моноциклическая гетероарильная группа не представляет собой пиридин-4-ильную группу; и

$\text{NR}^7\text{R}^8$  группы;

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, а также их смеси.

В другом варианте выполнения первого объекта настоящего изобретения или в любом варианте выполнения, происходящим из него, настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (I), выше, в которых:

$\text{R}^3$  выбран из,

$\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -алкильной группы которая необязательно замещена одним или двумя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из гидроксигруппы,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -алкоксигруппы и 3-7-ми членной гетероциклоалкильной группы,

$\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ -алкенильной группы, которая необязательно замещена  $\text{C}_1$ - $\text{C}_3$ -алкоксигруппой,

$\text{C}_3$ - $\text{C}_7$ -циклоалкильной группы, которая необязательно замещена гидроксигруппой,

$\text{C}_5$ - $\text{C}_6$ -циклоалкенильной группы, которая необязательно замещена гидроксигруппой

3-6-ти членной гетероциклоалкильной группы, содержащей один, два или три гетероатома, которые независимо выбраны из  $-\text{O}-$  и  $-\text{NR}^9-$ ,

и указанная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена одним, двумя или тремя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из

атома галогена;

оксо (=O) группы;

цианогруппы;

гидроксигруппы;

C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильной группы, которая необязательно дополнительно замещена гидроксигруппой;

5-7-ми членной гетероциклоалкильной группы, которая является частично ненасыщенной и необязательно замещенной одним или двумя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильной группы и атома галогена,

арильной группы, которая необязательно замещена одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из атома галогена, гидроксигруппы, цианогруппы, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильной группы, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-галоалкильной группы, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкоксигруппы, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-галоалкоксигруппы, и NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> группы,

моно- или бициклической гетероарильной группы, которая необязательно замещена одним или двумя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из атома галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильной группы, цианогруппы, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-галоалкильной группы, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкоксигруппы, гидроксигруппы и NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> группы, при условии, что указанная моноциклическая гетероарильная группа не представляет собой пиридин-4-ильную группу; и

NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> группы;

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, а также их смеси.

В другом варианте выполнения первого объекта настоящего изобретения или в любом варианте выполнения, происходящим из него, настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (I), выше, в которых:

$R^3$  выбран из,

$C_1$ - $C_6$ -алкильной группы которая необязательно замещена одним или двумя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из гидроксигруппы,  $C_1$ - $C_4$ -алкоксигруппы и 3-7-ми членной гетероциклоалкильной группы,

$C_2$ - $C_6$ -алкенильной группы, которая необязательно замещена  $C_1$ - $C_3$ -алкоксигруппой,

$C_3$ - $C_7$ -циклоалкильной группы, которая необязательно замещена гидроксигруппой,

$C_5$ - $C_6$ -циклоалкенильной группы, которая необязательно замещена гидроксигруппой,

3-6-ти членной гетероциклоалкильной группы, содержащей один, два или три гетероатома, которые независимо выбраны из  $-O-$  и  $-NR^9-$ ,

и указанная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена одним, двумя или тремя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из

атома галогена;

оксо ( $=O$ ) группы;

цианогруппы;

гидроксигруппы;

$C_1$ - $C_3$ -алкильной группы, которая необязательно дополнительно замещена гидроксигруппой;

5-7-ми членной гетероциклоалкильной группы, которая является частично ненасыщенной и необязательно замещенной одним или двумя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группы и атома галогена,

арильной группы, которая необязательно замещена одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из атома галогена, гидроксигруппы, цианогруппы,  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группы,  $C_1$ - $C_3$ -галоалкильной группы,  $C_1$ - $C_3$ -алкоксигруппы,  $C_1$ - $C_3$ -галоалкоксигруппы, и  $NR^5R^6$  группы,

моно- или бициклической гетероарильной группы, которая необязательно замещена одним или двумя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из атома галогена,  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группы, цианогруппы,  $C_1$ - $C_3$ -галоалкильной группы,  $C_1$ - $C_3$ -алкоксигруппы, гидроксигруппы и  $NR^5R^6$  группы, при условии, что указанная моноциклическая гетероарильная группа не представляет собой пиридин-4-ильную группу; и

$NR^7R^8$  группы;

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, а также их смеси.

В другом варианте выполнения первого объекта настоящего изобретения или в любом варианте выполнения, происходящим из него, настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (I), выше, в которых:

$R^3$  выбран из,

3-6-ти членной гетероциклоалкильной группы, содержащей один или два гетероатома, которые независимо выбраны из  $-O-$ , и  $-NR^9-$ ,

и указанная гетероциклоалкильная группа независимо замещена одним или двумя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из

атома галогена;

гидроксигруппы

$C_1-C_3$ -алкильной группы, которая необязательно дополнительно замещена гидроксигруппой;

арильной группы, которая необязательно замещена одним или двумя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из атома галогена, гидроксигруппы и  $C_1-C_3$ -галоалкильной группы,

моно- или бициклической гетероарильной группы, которая необязательно замещена заместителем, который выбран из атома галогена,  $C_1-C_3$ -алкильной группы,  $C_1-C_3$ -галоалкильной группы и  $NR^5R^6$  группы, при условии, что указанная моноциклическая гетероарильная группа не представляет собой пиридин-4-ильную группу;

и  $NR^7R^8$  группы;

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, а также их смеси.

В другом варианте выполнения первого объекта настоящего изобретения или в любом варианте выполнения, происходящим из него, настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (I), выше, в которых:

$R^3$  выбран из,

3-6-ти членной гетероциклоалкильной группы, содержащей один или два гетероатома, которые независимо выбраны из  $-O-$ , и  $-NR^9-$ ,

и указанная гетероциклоалкильная группа независимо замещена одним или двумя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из

атома галогена;

гидроксигруппы

$C_1-C_3$ -алкильной группы, которая необязательно дополнительно замещена гидроксигруппой;

фенильной группы, которая необязательно замещена одним или двумя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из атома галогена, гидроксигруппы и  $C_1-C_3$ -галоалкильной группы,

моно- или бициклической гетероарильной группы, которая необязательно замещена заместителем, который выбран из атома галогена,  $C_1-C_3$ -алкильной группы,  $C_1-C_3$ -галоалкильной группы и  $NR^5R^6$  группы, при условии, что указанная моноциклическая гетероарильная группа не представляет собой пиридин-4-ильную группу;

и  $NR^7R^8$  группы;

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, а также их смеси.

В другом варианте выполнения первого объекта настоящего изобретения или в любом варианте выполнения, происходящим из него, настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (I), выше, в которых:

$R^3$  выбран из,

3-6-ти членной гетероциклоалкильной группы, содержащей один или два гетероатома, которые независимо выбраны из  $-O-$ , и  $-NR^9-$ ,

и указанная гетероциклоалкильная группа независимо замещена одним или двумя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из

атома галогена;

гидроксигруппы

$C_1-C_3$ -алкильной группы, которая необязательно дополнительно замещена гидроксигруппой;

фенильной группы, которая замещена одним или двумя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из атома галогена, гидроксигруппы и  $C_1-C_3$ -галоалкильной группы,

моно- или бициклической гетероарильной группы, которая необязательно замещена заместителем, который выбран из атома галогена,  $C_1-C_3$ -алкильной группы,  $C_1-C_3$ -галоалкильной группы и  $NR^5R^6$  группы, при условии, что указанная моноциклическая гетероарильная группа не представляет собой пиридин-4-ильную группу;

и  $NR^7R^8$  группы;

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, а также их смеси.

В другом варианте выполнения первого объекта настоящего изобретения или в любом варианте выполнения, происходящим из него, настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (I), выше, в которых:

$R^3$  выбран из

арильной группы, которая необязательно замещена заместителем, который выбран из атома галогена и  $C_1$ - $C_3$ -галоалкильной группы,

моноциклической гетероарильной группы, замещенной заместителем, который выбран из  $C_1$ - $C_3$ -галоалкильной группы и  $NR^5R^6$  группы;

и  $NR^7R^8$  группы;

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, а также их смеси.

В другом варианте выполнения первого объекта настоящего изобретения или в любом варианте выполнения, происходящим из него, настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (I), выше, в которых:

$R^3$  выбран из

фенильной группы, которая необязательно замещена заместителем, который выбран из атома галогена и  $C_1$ - $C_3$ -галоалкильной группы,

моноциклической гетероарильной группы, замещенной заместителем, который выбран из  $C_1$ - $C_3$ -галоалкильной группы и  $NR^5R^6$  группы;

и  $\text{NR}^7\text{R}^8$  группы;

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, а также их смеси.

В другом варианте выполнения первого объекта настоящего изобретения или в любом варианте выполнения, происходящим из него, настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (I), выше, в которых  $\text{R}^3$

$\text{R}^3$  выбран из

метильной группы, пропан-2-ильной группы, 2-метилпропильной группы, 2-гидроксипропан-2-ильной группы, 3,3-диметилбутильной группы, 3-метоксипропильной группы,

– $\text{CH}_2$ -(морфолин-4-ил) группы,

проп-1-ен-2-ильной группы, 2-метилпроп-1-ен-1-ильной группы, 3,3-диметилбут-1-ен-1-ильной группы, 3-метоксипроп-1-ен-1-ильной группы,

4-гидроксициклогексильной группы,

циклопент-1-ен-1-ильной группы, циклогекс-1-ен-1-ильной группы, бицикло[2.2.1]гепт-2-ен-2-ильной группы

оксан-3-ильной группы, 3,3-дифторазетидин-1-ильной группы, зетидин-3-карбоксамид, 2-гидроксиазетидин-1-ильной группы, 3-гидрокси-3-метилазетидин-1-ильной группы, 2-(гидроксиметил)азетидин-1-ильной группы, 3-циано-3-метилазетидин-1-ильной группы, 2,4-диметилазетидин-1-ильной группы, -2лямбда<sup>6</sup>-тиа-6-азаспиро[3.3]гептан-2,2-дионовой группы, 3-гидроксипирролидин-1-ильной группы, 3,3-дифторпирролидин-1-ильной группы, 3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ильной группы, 1-амино-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-

ильной группы, 4-фторпиперидин-1-ильной группы, 4,4-фторпиперидин-1-ильной группы, 4-циано-пиперидин-1-ильной группы, 4-фтор-4-метилпиперидин-1-ильной группы, 4-этил-4-гидроксипиперидин-1-ильной группы, 4-гидроксипиперидин-1-ильной группы, 3-гидроксипиперидин-1-ильной группы, 3-аминокарбонилпиперидин-1-ильной группы, морфолин-4-ильной группы, 2-метилморфолин-4-ильной группы, 2,6-диметилморфолин-4-ильной группы, 4-метилпиперазин-1-ильной группы,

2,5-дигидрофуран-3-ильной группы, 5,6-дигидро-2Н-пиран-3-ильной группы, 3,6-дигидро-2Н-пиран-4-ильной группы, 1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ильной группы, 1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ильной группы, 6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ильной группы,

фенильной группы, 2-метилфенильной группы, 2-этилфенильной группы, 2-фторфенильной группы, 2-аминофенильной группы, 2-гидроксифенильной группы, 2-метоксифенильной группы, 2,4-диметилфенильной группы, 2-фтор-4-метилфенильной группы, 2-фтор-4-аминофенильной группы, 4-циано-2-метилфенильной группы, 2-хлор-4-фторфенильной группы, 2,3-дифторфенильной группы, 2-фтор-3-аминофенильной группы, 2,5-дифторфенильной группы, 2,6-дифторфенильной группы, 4-фтор-6-метилфенильной группы, (2-дифторметил)фенильной группы, 2-цианофенильной группы, 2,4-дифторфенильной группы, 3-метилфенильной группы, 3-аминофенильной группы, 3-фторфенильной группы, 3-гидроксифенильной группы, 3,4-дифторфенильной группы, 3-амино-4-метилфенильной группы, 3-амино-4-хлорфенильной группы, 3-амино-4-фторфенильной группы, 3-фтор-4-метилфенильной группы, 4-амино-3-фторфенильной группы, 4-фтор-3-метилфенильной группы, 4-фтор-3-гидроксифенильной группы, 3-гидрокси-4-метилфенильной группы, 4-метилфенильной группы, 4-фторфенильной группы, 4-хлорфенильной группы, 4-(дифторметил)фенильной группы, 4-(трифторметил)фенильной группы, 4-цианофенильной группы, 4-аминофенильной группы, 4-(метиламино)фенильной группы, 4-гидроксифенильной группы, 4-метоксифенильной группы, 3,5-дифторфенильной

группы, 2,4,5-трифторфенильной группы, 2,3,4-трифторфенильной группы, 3,4,5-трифторфенильной группы, 3-амино-4,6-дифторфенильной группы,

1Н-пиразол-4-ильной группы, 1-метил-1Н-пиразол-4-ильной группы, 1-этил-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ильной группы, 1Н-пиразол-4-ильной группы, 1-(пропан-2-ил)-1Н-пиразол-4-ильной группы, 1-(дифторметил)-1Н-пиразол-4-ильной группы, 1-метил-1Н-пиразол-5-ильной группы, 3-метил-1Н-пиразол-4-ильной группы, 1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ильной группы, 3,5-диметил-1Н-пиразол-4-ильной группы, 1-метил-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-ильной группы, 3-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-ильной группы, 1-метил-5-циано-1Н-пиррол-2-ильной группы, 1-этил-1Н-имидазол-4-ильной группы, 4-(трифторметил)-1Н-имидазол-1-ильной группы, 3,5-диметил-1,2-оксазол-4-ильной группы, 1,2-тиазол-4-ильной группы, 2-метил-1,3-тиазол-5-ильной группы, 5-(трифторметил)тиофен-2-ильной группы, 5-циано-4-метил-тиофен-2-ильной группы, 5-(трифторметил)тиофен-3-ильной группы,

пиридин-2-ильной группы, 5-метил-пиридин-2-ильной группы, 5-хлор-пиридин-2-ильной группы, 5-фтор-пиридин-2-ильной группы, пиридин-3-ильной группы, 4-метилпиридин-3-ильной группы, 2-метилпиридин-3-ильной группы, 6-фторпиридин-3-ильной группы, 6-метилпиридин-3-ильной группы, 6-(трифторметил)пиридин-3-ильной группы, 6-аминопиридин-3-ильной группы, 6-метоксипиридин-3-ильной группы, 5-фтор-6-метилпиридин-3-ильной группы, 2-метокси-6-метилпиридин-3-ильной группы, пиридин-4-ильной группы, 2-метилпиридин-4-ильной группы, 2-метоксипиридин-4-ильной группы, 2-аминопиридин-4-ильной группы, 3-метилпиридин-4-ильной группы, пиримидин-5-ильной группы, 2-метилпиримидин-5-ильной группы,

1-бензотиофен-2-ильной группы, имидазо[1,2-а]пиридин-6-ильной группы, 1-метил-1Н-бензимидазол-6-ильной группы, 1-метил-1Н-индазол-6-ильной группы, 1Н-индазол-6-ильной группы, 1Н-индол-6-ильной группы, 1Н-индол-5-ильной группы,

метиламино группы, этиламино группы, (пропан-2-ил)амино группы, пропиламино группы, бутиламино группы, трет-бутиламино группы, пентиламино группы, этил(метил)амино группы, (бутил)метиламино группы, аминокарбонилметильной группы, (2-аминоэтил)амино группы, (2-метилпропил)амино группы, (3-метилбутил)амино группы, (2-метоксиэтил)амино группы, (2-этоксипропил)амино группы, (3-метоксипропил)амино группы, (3-цианопропил)амино группы, (2-гидроксипропил)амино группы, (2-гидрокси-2-метилпропил)амино группы, (2-метоксипропил)амино группы, (2-этоксипропил)амино группы, (3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)амино группы, (2-метокси-2-метилпропил)амино группы, (2-метоксибутил)амино группы, (3-гидроксибутил)амино группы, (1-гидроксибутан-2-ил)амино группы, (4-гидроксибутан-2-ил)амино группы, (1-гидроксипентан-2-ил)амино группы, (3-гидрокси-3-метилбутил)амино группы, (2-гидрокси-3-метоксипропил)амино группы, (циклопропилметил)амино группы, (1-циклопропилэтил)амино группы, ((1-Гидроксициклобутил)метил)амино группы, (1-гидрокси-4-метилпентан-2-ил)амино группы, (1,3-дигидроксибутан-2-ил)амино группы, (2,2-диметилциклопропил)метил]амино группы, (дициклопропилметил)амино группы, (3-гидроксициклобутил)амино группы, [1-(гидроксиметил)циклобутил]метильной группы, циклопентиламино группы, (2-гидроксициклопентил)амино группы, (циклопентил)(метил)амино группы, (4-гидроксициклогексил)амино группы, бицикло[2.2.1]гептан-2-ил]амино группы, [(3-метилоксетан-3-ил)метил]амино группы, (оксетан-3-ил)амино группы, (оксолан-3-ил)метил]амино группы, (тетрагидрофуран-2-илметил)амино группы, (оксан-4-ил)амино группы, ((оксан-4-ил)метил)амино группы, ((4-метилоксан-4-ил)метил)амино группы, (3-метилоксетан-3-ил)метил]амино группы, [(5-оксопирролидин-2-ил)метил]амино группы, [(6-оксопиперидин-3-ил)метил]амино группы, [(1-метил-1Н-имидазол-2-ил)метил]амино группы, [2-(1Н-пиразол-1-ил)этил]амино группы, [2-(1Н-имидазол-5-ил)этил]амино группы, (3-(1Н-имидазол-1-ил)пропил)амино группы, [(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)метил]амино группы, [(1Н-пиразол-3-ил)метил]амино группы, [(1-метил-1Н-пиразол-3-ил)метил]амино группы, [(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)метил]амино группы, [(пиразин-2-ил)метил]амино группы, [(пиридин-3-ил)метил]амино группы, [(пиримидин-5-ил)метил]амино группы, [(пиримидин-2-ил)метил]амино группы,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, а также их смеси.

В другом варианте выполнения первого объекта настоящего изобретения или в любом варианте выполнения, происходящим из него, настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (I), выше, в которых арильная группа  $R^3$  представляет собой фенильную группу, которая необязательно замещена одним или двумя атомами фтора, атомами хлора или трифторметильными группами, и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, а также их смеси.

В другом варианте выполнения первого объекта настоящего изобретения или в любом варианте выполнения, происходящим из него, настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (I), выше, в которых арильная группа  $R^3$  представляет собой фенильную группу, которая замещена атомом фтора, и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, а также их смеси.

В другом варианте выполнения первого объекта настоящего изобретения или в любом варианте выполнения, происходящим из него, настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (I), выше, в которых  $R^3$  представляет собой

фенильную группу, которая необязательно замещена одним, двумя или тремя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из атома галогена, гидроксигруппы, цианогруппы,  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группы,  $C_1$ - $C_3$ -галоалкильной группы,  $C_1$ - $C_3$ -алкоксигруппы и  $NR^5R^6$  группы;

моно- или бициклическую гетероарильную группу, которая необязательно замещена заместителем, который выбран из атома галогена,  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группы, цианогруппы,  $C_1$ - $C_3$ -галоалкильной группы,  $C_1$ - $C_3$ -алкоксигруппы и  $NR^5R^6$  группы, при условии, что указанная моноциклическая гетероарильная группа не представляет собой пиридин-4-ильную группу;

и  $\text{NR}^7\text{R}^8$  группы; и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, а также их смеси.

В другом варианте выполнения первого объекта настоящего изобретения или в любом варианте выполнения, происходящим из него, настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (I), выше, в которых  $\text{R}^3$  представляет собой

моноциклическую гетероарильную группу, которая необязательно замещена заместителем, который выбран из атома галогена,  $\text{C}_1\text{-C}_3$ -алкильной группы, цианогруппы,  $\text{C}_1\text{-C}_3$ -галоалкильной группы,  $\text{C}_1\text{-C}_3$ -алкоксигруппы и  $\text{NR}^5\text{R}^6$  группы;

или  $\text{NR}^7\text{R}^8$  группы; и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, а также их смеси.

В другом варианте выполнения первого объекта настоящего изобретения или в любом варианте выполнения, происходящим из него, настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (I), выше, в которых  $\text{R}^3$  представляет собой

моноциклическую гетероарильную группу, которая необязательно замещена заместителем, который выбран из атома галогена,  $\text{C}_1\text{-C}_3$ -алкильной группы,  $\text{C}_1\text{-C}_3$ -галоалкильной группы, и  $\text{NR}^5\text{R}^6$  группы;

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, а также их смеси.

В другом варианте выполнения первого объекта настоящего изобретения или в любом варианте выполнения, происходящим из него, настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (I), выше, в которых  $\text{R}^3$  представляет собой

замещенную гетероциклоалкильную группу, такую как 4,4-дифторпиперидин-1-ильная группа,

гетероциклоалкильную группу, которая является частично ненасыщенной, как например 2,5-дигидрофуран-3-ильная группа,

замещенную фенильную группу, такую как 4-фторфенильная группа, 3,4-дифторфенильная группа, 4-хлорфенильная группа,

замещенную гетероарильную группу, такую как 1,2-тиазол-4-ильная группа, 2-метил-1,3-тиазол-5-ильная группа, 1-(дифторметил)-1Н-пиразол-4-ильная группа, 3-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ильная группа, 5-хлорпиридин-2-ильная группа, 2-аминопиридин-4-ильная группа, (морфолин-4-ил)метильная группа, 2-гидрокси-2-метилпропильная группа, 2-метилпропильная группа, пиразин-2-ил)метильная группа, 3-гидрокси-3-метилазетидин-1-ильная группа,

и

$\text{NR}^7\text{R}^8$  группу, такую как 4-(пропиламино) группа, 4-(циклопентиламино) группа; [3-гидроксициклобутил]амино группа, [3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил]амино группа, 2-метоксиэтил)амино группа,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, а также их смеси.

В другом варианте выполнения первого объекта настоящего изобретения или в любом варианте выполнения, происходящим из него, настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (I), выше, в которых  $\text{R}^3$  представляет собой  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -алкильную группу, которая необязательно замещена одним или двумя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из гидроксигруппы,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -алкоксигруппы и 3-7-ми членной гетероциклоалкильной группы, и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, а также их смеси.

В другом варианте выполнения первого объекта настоящего изобретения или в любом варианте выполнения, происходящим из него, настоящее изобретение

обеспечивает соединения формулы (I), выше, в которых  $R^3$  представляет собой  $C_2$ - $C_6$ -алкенильную группу, которая необязательно замещена  $C_1$ - $C_4$ -алкоксигруппой, и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, а также их смеси.

В другом варианте выполнения первого объекта настоящего изобретения или в любом варианте выполнения, происходящим из него, настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (I), выше, в которых  $R^3$  представляет собой  $C_3$ - $C_9$ -циклоалкильную группу, которая необязательно замещена гидроксигруппой, и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, а также их смеси. В другом варианте выполнения первого объекта настоящего изобретения или в любом варианте выполнения, происходящим из него, настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (I), выше, в которых  $R^3$  представляет собой  $C_5$ - $C_9$ -циклоалкенильную группу,  $C5:150,201,C7:154$ (мостиковая), которая необязательно замещена гидроксигруппой, и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, а также их смеси. В другом варианте выполнения первого объекта настоящего изобретения или в любом варианте выполнения, происходящим из него, настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (I), выше, в которых  $R^3$  представляет собой 3-9-ти членную гетероциклоалкильную группу, содержащую один, два или три гетероатома, которые независимо выбраны из  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-S(O)-$ ,  $S(O)_2$ , и  $-NR^9-$

и указанная гетероциклоалкильная группа может необязательно дополнительно содержать мостиковую группу, выбранную из  $-O-$ ,  $-NR^9-$ ,  $-CH_2-$ ,  $-CH_2-CH_2-$ ,  $-O-CH_2-$ ,  $-CH_2-O-$ ,  $-NR^9-CH_2-$ , и  $-CH_2-NR^9-$ ;

и указанная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена одним, двумя или тремя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из

атома галогена;

оксо(=O) группы;

цианогруппы;

гидроксигруппы;

C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильной группы, которая необязательно замещена одним, двумя или тремя заместителями и, причем указанные заместители независимо выбраны из гидроксигруппы;

C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-галоалкильной группы;

C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкоксигруппы;

C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-галоалкоксигруппы;

C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-гидроксиалкоксигруппы;

C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> группы и NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> группы;

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, а также их смеси.

В другом варианте выполнения первого объекта настоящего изобретения или в любом варианте выполнения, происходящим из него, настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (I), выше, в которых R<sup>3</sup> представляет собой 5-9-ти членную гетероциклоалкильную группу, содержащую один, два или три гетероатома, которые независимо выбраны из -O-, -S- и -NR<sup>9</sup>, которая является частично ненасыщенной и необязательно замещенной одним, двумя или тремя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из оксо группы (=O), C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильной группы, и атома галогена, и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, а также их смеси. В другом варианте выполнения первого объекта настоящего изобретения или в любом варианте

выполнения, происходящим из него, настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (I), выше, в которых  $R^3$  представляет собой

арильную группу, которая необязательно замещена одним, тремя или четырьмя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из

атома галогена,

гидроксигруппы,

цианогруппы,

$C_1$ - $C_3$ -алкильной группы,

$C_1$ - $C_3$ -галоалкильной группы,

$C_1$ - $C_3$ -алкоксигруппы,

$C_1$ - $C_3$ -галоалкоксигруппы, и

$NR^5R^6$  группы,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, а также их смеси. В другом варианте выполнения первого объекта настоящего изобретения или в любом варианте выполнения, происходящим из него, настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (I), выше, в которых  $R^3$  представляет собой моно- или бициклическую гетероарильную группу, которая необязательно замещена одним, двумя или тремя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из

атома галогена,

C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильной группы,

цианогруппы,

C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-галоалкильной группы,

C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкоксигруппы,

гидроксигруппы, и

NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> группы;

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, а также их смеси.

В другом варианте выполнения первого объекта настоящего изобретения или в любом варианте выполнения, происходящим из него, настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (I), выше, в которых R<sup>3</sup> представляет собой 5-9-ти членную гетероциклоалкильную группу, содержащую один, два или три гетероатома, которые независимо выбраны из -O, -S- и -NR<sup>9</sup>, которая является частично ненасыщенной и необязательно замещенной одним, двумя или тремя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из оксо группы (=O), C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильной группы, и атома галогена, и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, а также их смеси. В другом варианте выполнения первого объекта настоящего изобретения или в любом варианте выполнения, происходящим из него, настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (I), выше, в которых R<sup>3</sup> представляет собой

арильную группу, которая необязательно замещена одним, тремя или четырьмя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из

атома галогена,

гидроксигруппы,

цианогруппы,

C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильной группы,

C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-галоалкильной группы,

C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкоксигруппы,

C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-галоалкоксигруппы и

NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> группы,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, а также их смеси. В другом варианте выполнения первого объекта настоящего изобретения или в любом варианте выполнения, происходящим из него, настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (I), выше, в которых R<sup>3</sup> представляет собой моно- или бициклическую гетероарильную группу, которая необязательно замещена одним, двумя или тремя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из

атома галогена,

C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильной группы,

цианогруппы,

C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-галоалкильной группы,

C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкоксигруппы,

гидроксигруппы, и

NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> группы;

где гетероциклоалкильная группа представляет собой 6-ти членное кольцо,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, а также их смеси.

В другом варианте выполнения первого объекта настоящего изобретения или в любом варианте выполнения, происходящим из него, настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (I), выше, в которых R<sup>3</sup> представляет собой 5-9-ти членную гетероциклоалкильную группу, содержащую один, два или три гетероатома, которые независимо выбраны из -O-, -S- и -NR<sup>9</sup>, которая является частично ненасыщенной и необязательно замещенной одним, двумя или тремя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из оксо группы (=O), C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильной группы и атома галогена, и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, а также их смеси. В другом варианте выполнения первого объекта настоящего изобретения или в любом варианте выполнения, происходящим из него, настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (I), выше, в которых R<sup>3</sup> представляет собой

арильную группу, которая необязательно замещена одним, тремя или четырьмя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из

атома галогена,

гидроксигруппы,

цианогруппы,

C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильной группы,

C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-галоалкильной группы,

C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкоксигруппы,

C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-галоалкоксигруппы, и

NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> группы,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, а также их смеси. В другом варианте выполнения первого объекта настоящего изобретения или в любом варианте выполнения, происходящим из него, настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (I), выше, в которых R<sup>3</sup> представляет собой моно- или бициклическую гетероарильную группу, которая необязательно замещена одним, двумя или тремя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из

атома галогена,

C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильной группы,

цианогруппы,

C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-галоалкильной группы,

C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкоксигруппы,

гидроксигруппы, и

NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> группы;

где гетероциклоалкильной группой является 5-ти членное кольцо,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, а также их смеси.

В другом варианте выполнения первого объекта настоящего изобретения или в любом варианте выполнения, происходящим из него, настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (I), выше, в которых  $R^3$  представляет собой  $NR^7R^8$  группу; и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, а также их смеси.

В другом варианте выполнения первого объекта настоящего изобретения или в любом варианте выполнения, происходящим из него, настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (I), выше, в которых  $R^3$  представляет собой  $NR^7R^8$  группу; и  $R^7/R^8$  независимо выбраны из

атома водорода, при условии, что  $R^7 = R^8 =$  водород исключено,

$C_1$ - $C_6$ -алкильной группы,

которая необязательно замещена одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, и указанный заместитель независимо выбран из

атома галогена, цианогруппы, гидроксигруппы,  $C(O)NR^5R^6$  группы,  $NR^5R^6$  группы,

$C_1$ - $C_3$ -алкоксигруппы,

$C_3$ - $C_7$ -циклоалкильной группы, которая необязательно замещена одним или двумя заместителями, и указанные заместители независимо выбраны из  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группы, оксо ( $=O$ ) группы, гидроксигруппы и  $C_1$ - $C_3$ -гидроксиалкильной группы;

3-7-ми членной гетероциклоалкильной группы, которая сама по себе необязательно замещена C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильной группой или оксо (=O) группой,

гетероарильной группы, которая сама по себе необязательно замещена C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильной группой;

-C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-алкилен-O-C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-алкильной группы,

-C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-алкилен-S-C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-алкильной группы,

-C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-алкилен-NR<sup>5</sup>-C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-алкильной группы,

C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкильной группы, которая необязательно замещена гидроксигруппой, и

3-6-ти членной гетероциклоалкильной группы, которая необязательно замещена одним или двумя заместителями, причем указанный заместитель независимо выбран из C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильной группы и гидроксигруппы,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, а также их смеси.

В другом варианте выполнения первого объекта настоящего изобретения или в любом варианте выполнения, происходящим из него, настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (I), выше, в которых R<sup>3</sup> представляет собой NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> группу; и

R<sup>7</sup>/R<sup>8</sup> независимо выбраны из

атома водорода, при условии, что R<sup>7</sup> = R<sup>8</sup> = водород исключено,

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкильной группы, которая необязательно замещена одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, и указанный заместитель независимо выбран из

атома галогена, цианогруппы, гидроксигруппы, C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> группы, NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> группы,

C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкоксигруппы,

C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-циклоалкильной группы, которая необязательно дополнительно замещена одним или двумя заместителями, и указанные заместители независимо выбраны из C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильной группы, оксо (=O) группы, гидроксигруппы и C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-гидроксиалкильной группы;

3-7-ми членной гетероциклоалкильной группы, содержащей один, два или три гетероатома, которые независимо выбраны из -O- и -NR<sup>9</sup>-, которая необязательно дополнительно замещена C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильной группой,

гетероарильной группы, которая необязательно дополнительно замещена C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильной группой,

C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-циклоалкильной группы, которая необязательно замещена гидроксигруппой или C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильной группой, и

3-6-ти членной гетероциклоалкильной группы, которая необязательно замещена одним или двумя заместителями, причем указанный заместитель независимо выбран из C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильной группы и гидроксигруппы,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, а также их смеси.

В другом варианте выполнения первого объекта настоящего изобретения или в любом варианте выполнения, происходящим из него, настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (I), выше, в которых:

$R^3$  представляет собой атом галогена,

$C_2$ - $C_6$ -алкенильную группу,

$C_3$ - $C_6$ -циклоалкильную группу,

$C_5$ - $C_6$ -циклоалкенильную группу,

$C_3$ - $C_7$ -гетероциклоалкильную группу, которая необязательно замещена одним, двумя или тремя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из атома галогена и  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группы, гидроксигруппы,  $NR^5R^6$  группы,  $C_1$ - $C_3$ -галоалкильной группы и  $C_1$ - $C_3$ -галоалкоксигруппы,

$C_5$ - $C_7$ -гетероциклоалкильную группу, которая является частично ненасыщенной и необязательно замещенной одним, двумя или тремя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из оксо группы ( $=O$ ),  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группы и атома галогена,

арильной группы, которая необязательно замещена одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из атома галогена, гидроксигруппы, цианогруппы,  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группы,  $C_1$ - $C_3$ -галоалкильной группы,  $C_1$ - $C_3$ -алкоксигруппы,  $C_1$ - $C_3$ -галоалкоксигруппы, и  $NR^5R^6$  группы,

моно- или бициклической гетероарильной группы, которая необязательно замещена одним, двумя или тремя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из атома галогена,  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группы, цианогруппы,  $C_1$ -

$C_3$ -галоалкильной группы,  $C_1$ - $C_3$ -алкоксигруппы, гидроксигруппы и  $NR^5R^6$  группы;

и  $NR^7R^8$  группы.

В другом варианте выполнения первого объекта настоящего изобретения или в любом варианте выполнения, происходящим из него, настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (I), выше, в которых:

$R^3$  представляет собой  $C_2$ - $C_6$ -алкенильную группу,

$C_3$ - $C_6$ -циклоалкильную группу,

$C_5$ - $C_6$ -циклоалкенильную группу,

$C_3$ - $C_7$ -гетероциклоалкильную группу, которая необязательно замещена одним, двумя или тремя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из атома галогена и  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группы, гидроксигруппы,  $NR^5R^6$  группы,  $C_1$ - $C_3$ -галоалкильной группы и  $C_1$ - $C_3$ -галоалкоксигруппы,

$C_5$ - $C_7$ -гетероциклоалкильную группу, которая является частично ненасыщенной и необязательно замещенной одним, двумя или тремя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из оксо группы ( $=O$ ),  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группы и атома галогена,

арильную группу, которая необязательно замещена одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из атома галогена, гидроксигруппы, цианогруппы,  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группы,  $C_1$ - $C_3$ -галоалкильной группы,  $C_1$ - $C_3$ -алкоксигруппы,  $C_1$ - $C_3$ -галоалкоксигруппы, и  $NR^5R^6$  группы,

моно- или бициклическую гетероарильную группу, которая необязательно замещена одним, двумя или тремя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из атома галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильной группы, цианогруппы, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-галоалкильной группы, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкоксигруппы, гидроксигруппы и NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> группы, при условии, что указанная моноциклическая гетероарильная группа не представляет собой пиридин-4-ильную группу;

и NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> группу.

В другом варианте выполнения первого объекта настоящего изобретения или в любом варианте выполнения, происходящим из него, настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (I), выше, в которых:

R<sup>3</sup> представляет собой атом галогена,

C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенильную группу,

C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкильную группу, которая необязательно является частично ненасыщенной,

C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-гетероциклоалкильную группу, которая необязательно замещена одним, двумя или тремя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из атома галогена и C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильной группы,

C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>-гетероциклоалкильную группу, которая является частично ненасыщенной и необязательно замещенной одним, двумя или тремя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из оксо группы (=O), C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильной группы и атома галогена,

арильную группу, которая необязательно замещена одним, двумя или тремя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из атома галогена,

гидроксигруппы, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильной группы, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-галоалкильной группы, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкоксигруппы, цианогруппы и NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> группы; и

моно- или бициклическую гетероарильную группу, которая необязательно замещена одним, двумя или тремя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из атома галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильной группы, цианогруппы, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-галоалкильной группы, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкоксигруппы и NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> группы;

или NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> группы,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, а также их смеси.

В другом варианте выполнения первого объекта настоящего изобретения или в любом варианте выполнения, происходящим из него, настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (I), выше, в которых:

R<sup>3</sup> представляет собой

C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенильную группу,

C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкильную группу, которая необязательно является частично ненасыщенной,

C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-гетероциклоалкильную группу, которая необязательно замещена одним, двумя или тремя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из атома галогена и C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильной группы,

C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>-гетероциклоалкильную группу, которая является частично ненасыщенной и необязательно замещенной одним, двумя или тремя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из оксо группы (=O), C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильной группы и атома галогена,

арильную группу, которая необязательно замещена одним, двумя или тремя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из атома галогена, гидроксигруппы, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильной группы, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-галоалкильной группы, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкоксигруппы, цианогруппы и NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> группы; и

моно- или бициклическую гетероарильную группу, которая необязательно замещена одним, двумя или тремя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из атома галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильной группы, цианогруппы, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-галоалкильной группы, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкоксигруппы и NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> группы, при условии, что указанная моноциклическая гетероарильная группа не представляет собой пиридин-4-ильную группу;

или NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> группу,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, а также их смеси.

В другом варианте выполнения первого объекта настоящего изобретения или в любом варианте выполнения, происходящим из него, настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (I), выше, в которых:

R<sup>3</sup> представляет собой атом галогена,

C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенильную группу,

C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкильную группу

C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкенильную группу,

C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-гетероциклоалкильную группу, которая необязательно замещена одним, двумя или тремя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из

атома галогена и C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильной группы, гидроксигруппы, NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> группы, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-галоалкильной группы и C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-галоалкоксигруппы,

C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>-гетероциклоалкильную группу, которая является частично ненасыщенной и необязательно замещенной одним, двумя или тремя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из оксо группы (=O), C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильной группы и атома галогена,

фенильную группу, которая необязательно замещена одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из атома галогена, гидроксигруппы, цианогруппы, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильной группы, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-галоалкильной группы, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкоксигруппы, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-галоалкоксигруппы, и NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> группы,

моно- или бициклическую гетероарильную группу, которая необязательно замещена одним, двумя или тремя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из атома галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильной группы, цианогруппы, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-галоалкильной группы, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкоксигруппы, гидроксигруппы и NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> группы;

и NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> группы,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, а также их смеси.

В другом варианте выполнения первого объекта настоящего изобретения или в любом варианте выполнения, происходящим из него, настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (I), выше, в которых:

R<sup>3</sup> представляет собой C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенильную группу,

C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкильную группу,

$C_5$ - $C_6$ -циклоалкильную группу,

$C_3$ - $C_7$ -гетероциклоалкильную группу, которая необязательно замещена одним, двумя или тремя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из атома галогена и  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группы, гидроксигруппы,  $NR^5R^6$  группы,  $C_1$ - $C_3$ -галоалкильной группы и  $C_1$ - $C_3$ -галоалкоксигруппы,

$C_3$ - $C_7$ -гетероциклоалкильную группу, которая является частично ненасыщенной и необязательно замещенной одним, двумя или тремя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из оксо группы ( $=O$ ),  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группы и атома галогена,

фенильную группу, которая необязательно замещена одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из атома галогена, гидроксигруппы, цианогруппы,  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группы,  $C_1$ - $C_3$ -галоалкильной группы,  $C_1$ - $C_3$ -алкоксигруппы,  $C_1$ - $C_3$ -галоалкоксигруппы, и  $NR^5R^6$  группы,

моно- или бициклическую гетероарильную группу, которая необязательно замещена одним, двумя или тремя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из атома галогена,  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группы, цианогруппы,  $C_1$ - $C_3$ -галоалкильной группы,  $C_1$ - $C_3$ -алкоксигруппы, гидроксигруппы и  $NR^5R^6$  группы, при условии, что указанная моноциклическая гетероарильная группа не представляет собой пиридин-4-ильную группу;

и  $NR^7R^8$  группу,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, а также их смеси.

В еще одном другом варианте выполнения первого объекта настоящего изобретения или в любом варианте выполнения, происходящим из него, настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (I), выше, в которых:

$R^3$  представляет собой атом галогена,

$C_2$ - $C_6$ -алкенильную группу,

$C_5$ - $C_6$ -циклоалкенильную группу,

$C_3$ - $C_6$ -гетероциклоалкильную группу, которая необязательно замещена одним, двумя или тремя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из атома галогена и  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группы,

$C_5$ - $C_6$ -гетероциклоалкильную группу, которая является частично ненасыщенной и необязательно замещенной одним, двумя или тремя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из оксо группы ( $=O$ ),  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группы и атома галогена,

фенильную группу, которая необязательно замещена одним, двумя или тремя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из атома галогена, гидроксигруппы,  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группы,  $C_1$ - $C_3$ -галоалкильной группы,  $C_1$ - $C_3$ -алкоксигруппы, цианогруппы и  $NR^5R^6$  группы; и

моно- или бициклическую гетероарильную группу, которая необязательно замещена одним, двумя или тремя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из атома галогена,  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группы, цианогруппы,  $C_1$ - $C_3$ -галоалкильной группы,  $C_1$ - $C_3$ -алкоксигруппы и  $NR^5R^6$  группы;

или  $NR^7R^8$  группу,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, а также их смеси.

В еще одном другом варианте выполнения первого объекта настоящего изобретения или в любом варианте выполнения, происходящим из него, настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (I), выше, в которых:

$R^3$  представляет собой  $C_2$ - $C_6$ -алкенильную группу,

$C_5$ - $C_6$ -циклоалкенильную группу,

$C_3$ - $C_6$ -гетероциклоалкильную группу, которая необязательно замещена одним, двумя или тремя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из атома галогена и  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группы,

$C_5$ - $C_6$ -гетероциклоалкильную группу, которая является частично ненасыщенной и необязательно замещенной одним, двумя или тремя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из оксо группы ( $=O$ ),  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группы и атома галогена,

фенильную группу, которая необязательно замещена одним, двумя или тремя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из атома галогена, гидроксигруппы,  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группы,  $C_1$ - $C_3$ -галоалкильной группы,  $C_1$ - $C_3$ -алкоксигруппы, цианогруппы и  $NR^5R^6$  группы; и

моно- или бициклическую гетероарильную группу, которая необязательно замещена одним, двумя или тремя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из атома галогена,  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группы, цианогруппы,  $C_1$ - $C_3$ -галоалкильной группы,  $C_1$ - $C_3$ -алкоксигруппы и  $NR^5R^6$  группы, при условии, что указанная моноциклическая гетероарильная группа не представляет собой пиридин-4-ильную группу;

или  $NR^7R^8$  группу,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, а также их смеси.

В еще одном другом варианте выполнения первого объекта настоящего изобретения или в любом варианте выполнения, происходящим из него, настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (I), выше, в которых:

$R^3$  представляет собой атом галогена,

$C_2$ - $C_6$ -алкенильную группу,

или  $NR^7R^8$  группу,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, а также их смеси.

В еще одном другом варианте выполнения первого объекта настоящего изобретения или в любом варианте выполнения, происходящим из него, настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (I), выше, в которых:

$R^3$  представляет собой  $C_2$ - $C_6$ -алкенильную группу,

или  $NR^7R^8$  группу,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, а также их смеси.

В еще одном другом варианте осуществления первого объекта настоящего изобретения обеспечивает соединения формулы (I), выше, в которых:

$R^3$  представляет собой  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкильную группу

C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкильную группу,

C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-гетероциклоалкильную группу, которая необязательно замещена одним, двумя или тремя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из атома галогена и C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильной группы, гидроксигруппы, NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> группы, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-галоалкильной группы и C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-галоалкоксигруппы,

C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-гетероциклоалкильную группу, которая является частично ненасыщенной и необязательно замещенной одним, двумя или тремя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из оксо группы (=O), C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильной группы и атома галогена,

фенильную группу, которая необязательно замещена одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из атома галогена, гидроксигруппы, цианогруппы, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильной группы, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-галоалкильной группы, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкоксигруппы, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-галоалкоксигруппы, и NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> группы,

моно- или бициклическую гетероарильную группу, которая необязательно замещена одним, двумя или тремя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из атома галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильной группы, метилцианогруппы, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-галоалкильной группы, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкоксигруппы, метокси, гидроксигруппы и NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> группы, при условии, что указанная моноциклическая гетероарильная группа не представляет собой пиридин-4-ильную группу;

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, а также их смеси.

В еще одном другом варианте осуществления первого объекта настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (I), выше, в которых:

R<sup>3</sup> представляет собой C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкильную группу,

C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкенильную группу, (циклопентенильную)

C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-гетероциклоалкильную группу, которая обязательно замещена одним, двумя или тремя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из атома галогена и C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильной группы,

C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>-гетероциклоалкильную группу, которая является частично ненасыщенной и обязательно замещенной одним, двумя или тремя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из оксо группы (=O), C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильной группы и атома галогена,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, а также их смеси.

В еще одном другом варианте выполнения первого объекта настоящего изобретения или в любом варианте выполнения, происходящим из него, настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (I), выше, в которых:

R<sup>3</sup> представляет собой

фенильную группу, которая обязательно замещена одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из атома галогена, гидроксигруппы, цианогруппы, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильной группы, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-галоалкильной группы, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкоксигруппы, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-галоалкоксигруппы, и NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> группы.

моно- или бициклическую гетероарильную группу, которая обязательно замещена одним, двумя или тремя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из атома галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильной группы, цианогруппы, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-галоалкильной группы, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкоксигруппы, гидроксигруппы и NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> группы, при условии, что указанная моноциклическая гетероарильная группа не представляет собой пиридин-4-ильную группу;

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, а также их смеси.

В еще одном другом варианте выполнения первого объекта настоящего изобретения или в любом варианте выполнения, происходящим из него, настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (I), выше, в которых:

$R^3$  представляет собой

фенильную группу, которая необязательно замещена атомом галогена,

моноциклическую гетероарильную группу, которая необязательно замещена одним, двумя или тремя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из атома галогена,  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группы, цианогруппы,  $C_1$ - $C_3$ -галоалкильной группы,  $C_1$ - $C_3$ -алкоксигруппы, гидроксигруппы, и

$NR^7R^8$  группу;

где

$R^7$ ,  $R^8$  независимо выбраны из атома водорода,  $C_2$ - $C_3$ -алкильной группы, которая необязательно замещена одним или двумя заместителями, независимо выбранными из гидроксигруппы, трифторметильной группы или метоксигруппы.

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, а также их смеси.

В еще одном другом варианте выполнения первого объекта настоящего изобретения или в любом варианте выполнения, происходящим из него, настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (I), выше, в которых:

$R^3$  представляет собой

фенильную группу, которая необязательно замещена атомом галогена,

моноциклическую гетероарильную группу, которая необязательно замещена одним, двумя или тремя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из атома галогена, амино группы и C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-галоалкильной группы, и

NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> группу;

где

R<sup>7</sup> представляет собой атом водорода, и R<sup>8</sup> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкильную группу, которая необязательно замещена одним или двумя заместителями, независимо выбранными из гидроксигруппы, трифторметильной группы или метоксигруппы.

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, а также их смеси.

В еще одном другом варианте выполнения первого объекта настоящего изобретения или в любом варианте выполнения, происходящим из него, настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (I), выше, в которых:

R<sup>3</sup> представляет собой

фенильную группу, которая необязательно замещена атомом галогена,

моноциклическую гетероарильную группу, которая необязательно замещена одним, двумя или тремя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из атома галогена, амино группы и C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-галоалкильной группы, и

NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> группу;

где

$R^7$  представляет собой атом водорода, и  $R^8$  представляет собой  $C_2$ - $C_3$ -алкильную группу, которая необязательно замещена одним или двумя заместителями, независимо выбранными из гидроксигруппы, трифторметильной группы или метоксигруппы.

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, а также их смеси.

В еще одном другом варианте выполнения первого объекта настоящего изобретения или в любом варианте выполнения, происходящим из него, настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (I), выше, в которых:

$R^3$  представляет собой

$NR^7R^8$  группу;

где

$R^7$  представляет собой атом водорода, и  $R^8$  представляет собой  $C_2$ - $C_3$ -алкильную группу, которая необязательно замещена одним или двумя заместителями, независимо выбранными из гидроксигруппы, трифторметильной группы или метоксигруппы.

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, а также их смеси.

В еще одном другом варианте выполнения первого объекта настоящего изобретения или в любом варианте выполнения, происходящим из него, настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (I), выше, в которых:

$R^3$  представляет собой

моноциклическую гетероарильную группу, которая необязательно замещена одним, двумя или тремя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из аминогруппы и  $C_1$ - $C_3$ -галоалкильной группы, и

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, а также их смеси.

В другом варианте выполнения первого объекта настоящего изобретения или в любом варианте выполнения, происходящим из него, настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (I), выше, в которых:

$R^3$  выбран из

арильной группы, которая необязательно замещена заместителем, который выбран из атома галогена и  $C_1$ - $C_3$ -галоалкильной группы,

моноциклической гетероарильной группы, замещенной заместителем, который выбран из  $C_1$ - $C_3$ -галоалкильной группы и  $NR^5R^6$  группы;

и  $NR^7R^8$  группы;

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, а также их смеси.

В другом варианте выполнения первого объекта настоящего изобретения или в любом варианте выполнения, происходящим из него, настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (I), выше, в которых:

$R^3$  выбран из

фенильной группы, которая необязательно замещена заместителем, который выбран из атома фтора или атома хлора и  $\text{CHF}_2$  группы и  $\text{CF}_3$  группы,

1Н-пиразол-4-ильной группы, 1Н-пиразол-1-ильной группы и пиридин-4-ильной группы, которые необязательно замещены заместителем, который выбран из  $\text{CHF}_2$  группы,  $\text{CF}_3$  группы и  $\text{NH}_2$  группы;

$-\text{NH}-(\text{CH}_2)$   $-\text{CH}(\text{OH})(\text{CH}_3)$  группы,  $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-\text{CH}_3$  группы,  $-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})\text{CF}_3$  группы;

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, а также их смеси.

В другом варианте выполнения первого объекта настоящего изобретения или в любом варианте выполнения, происходящим из него, настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (I), выше, в которых:

$\text{R}^3$  выбран из

фенильной группы, которая необязательно замещена заместителем, который выбран из атома фтора или атома хлора и  $\text{CF}_3$  группы,

1Н-пиразол-4-ильной группы, 1Н-пиразол-1-ильной группы и пиридин-4-ильной группы, которые необязательно замещены заместителем, который выбран из  $\text{CF}_3$  группы и  $\text{NH}_2$  группы;

$-\text{NH}-(\text{CH}_2)-\text{CH}(\text{OH})(\text{CH}_3)$  группы,  $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-\text{CH}_3$  группы,  $-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})\text{CF}_3$  группы;

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, а также их смеси.

В еще одном другом варианте выполнения первого объекта настоящего изобретения или в любом варианте выполнения, происходящим из него, настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (I), выше, в которых:

$R^4$  представляет собой атом водорода, и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, а также их смеси.

В еще одном другом варианте выполнения первого объекта настоящего изобретения или в любом варианте выполнения, происходящим из него, настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (I), выше, в которых:

$R^4$  представляет собой  $C_1$ - $C_3$ -алкильную группу, и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, а также их смеси.

В еще одном другом варианте выполнения первого объекта настоящего изобретения или в любом варианте выполнения, происходящим из него, настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (I), выше, в которых:

$R^4$  представляет собой метильную группу, и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, а также их смеси.

В другом варианте выполнения первого объекта настоящего изобретения или в любом варианте выполнения, происходящим из него, настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (I), выше, в которых:

$R^4$  представляет собой  $C_1$ - $C_3$ -алкильную группу, имеющую S конфигурацию, и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, а также их смеси.

В другом варианте выполнения первого объекта настоящего изобретения или в любом варианте выполнения, происходящим из него, настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (I), выше, в которых:

$R^4$  представляет собой метильную группу, имеющую S конфигурацию, и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, а также их смеси.

В другом варианте выполнения первого объекта настоящего изобретения или в любом варианте выполнения, происходящим из него, настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (I), выше, в которых:

$R^5 / R^6$  независимо выбран из атома водорода и  $C_1$ - $C_6$ -алкильной группы, и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, а также их смеси.

В другом варианте выполнения первого объекта настоящего изобретения или в любом варианте выполнения, происходящим из него, настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (I), выше, в которых:

$R^5 / R^6$  независимо выбраны из атома водорода и метильной группы, и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, а также их смеси.

В другом варианте выполнения первого объекта настоящего изобретения или в любом варианте выполнения, происходящим из него, настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (I), выше, в которых:

$R^5 / R^6$  представляют собой атом водорода, и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, а также их смеси.

В другом варианте выполнения первого объекта настоящего изобретения или в любом варианте выполнения, происходящим из него, настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (I), выше, в которых:

$R^7 / R^8$  независимо выбраны из

атома водорода, при условии, что  $R^7 = R^8 =$  водород исключено,

$C_1$ - $C_6$ -алкильной группы,

которая необязательно замещена одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, и указанный заместитель независимо выбран из

атома галогена, цианогруппы, гидроксигруппы,  $C(O)NR^5R^6$  группы,  $NR^5R^6$  группы,

$C_1$ - $C_3$ -алкоксигруппы,

$C_3$ - $C_7$ -циклоалкильной группы, которая необязательно замещена одним или двумя заместителями, и указанные заместители независимо выбраны из  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группы, оксо ( $=O$ ) группы, гидроксигруппы и  $C_1$ - $C_3$ -гидроксиалкильной группы;

3-7-ми членной гетероциклоалкильной группы, которая сама по себе необязательно замещена  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группой или оксо ( $=O$ ) группой,

гетероарильной группы, которая сама по себе необязательно замещена  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группой;

- $C_1$ - $C_5$ -алкилен- $O$ - $C_1$ - $C_5$ -алкильной группы,

- $C_1$ - $C_5$ -алкилен- $S$ - $C_1$ - $C_5$ -алкильной группы,

- $C_1$ - $C_5$ -алкилен- $NR^5$ - $C_1$ - $C_5$ -алкильной группы,

$C_3$ - $C_6$ -циклоалкильной группы, которая необязательно замещена гидроксигруппой, и

3-6-ти членной гетероциклоалкильной группы, которая необязательно замещена одним или двумя заместителями, причем указанный заместитель независимо выбран из C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильной группы и гидроксигруппы, и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, а также их смеси.

В другом варианте выполнения первого объекта настоящего изобретения или в любом варианте выполнения, происходящим из него, настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (I), выше, в которых:

R<sup>7</sup> представляет собой атом водорода, и R<sup>8</sup> выбран из,

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкильной группы,

которая необязательно замещена одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, и указанный заместитель независимо выбран из

атома галогена, цианогруппы, гидроксигруппы, C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> группы, NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> группы,

C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкоксигруппы,

C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-циклоалкильной группы, которая необязательно замещена одним или двумя заместителями, и указанные заместители независимо выбраны из C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильной группы, оксо (=O) группы, гидроксигруппы и C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-гидроксиалкильной группы;

3-7-ми членной гетероциклоалкильной группы, которая сама по себе необязательно замещена C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильной группой или оксо (=O) группой,

гетероарильной группы, которая сама по себе необязательно замещена C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильной группой;

-C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-алкилен-О-C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-алкильной группы,

-C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-алкилен-S-C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-алкильной группы,

-C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-алкилен-NR<sup>5</sup>-C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-алкильной группы,

C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкильной группы, которая необязательно замещена гидроксигруппой, и

3-6-ти членной гетероциклоалкильной группы, которая необязательно замещена одним или двумя заместителями, причем указанный заместитель независимо выбран из C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильной группы и гидроксигруппы, и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, а также их смеси.

В другом варианте выполнения первого объекта настоящего изобретения или в любом варианте выполнения, происходящим из него, настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (I), выше, в которых:

R<sup>7</sup>/R<sup>8</sup> независимо выбраны из

атома водорода, при условии, что R<sup>7</sup> = R<sup>8</sup> = водород исключено,

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкильной группы, которая необязательно замещена одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, и указанный заместитель независимо выбран из

атома галогена, цианогруппы, гидроксигруппы, C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> группы, NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> группы,

C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкоксигруппы,

C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-циклоалкильной группы, которая необязательно дополнительно замещена одним или двумя заместителями, и указанные заместители

независимо выбраны из  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группы, оксо ( $=O$ ) группы, гидроксигруппы и  $C_1$ - $C_3$ -гидроксиалкильной группы;

3-7-ми членной гетероциклоалкильной группы, содержащей один, два или три гетероатома, которые независимо выбраны из  $-O-$  и  $-NR^9-$ , которая необязательно дополнительно замещена  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группой,

гетероарильной группы, которая необязательно дополнительно замещена  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группой,

$C_3$ - $C_7$ -циклоалкильной группы, которая необязательно дополнительно замещена гидроксигруппой или  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группой, и

3-6-ти членной гетероциклоалкильной группы, которая необязательно замещена одним или двумя заместителями, причем указанный заместитель независимо выбран из  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группы и гидроксигруппы, и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, а также их смеси.

В другом варианте выполнения первого объекта настоящего изобретения или в любом варианте выполнения, происходящим из него, настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (I), выше, в которых:

$R^7$  представляет собой атом водорода, и  $R^8$  выбран из,

$C_1$ - $C_6$ -алкильной группы, которая необязательно замещена одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, и указанный заместитель независимо выбран из

атома галогена, цианогруппы, гидроксигруппы,  $C(O)NR^5R^6$  группы,  $NR^5R^6$  группы,

$C_1$ - $C_3$ -алкоксигруппы,

$C_3$ - $C_7$ -циклоалкильной группы, которая необязательно дополнительно замещена одним или двумя заместителями, и указанные заместители независимо выбраны из  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группы, оксо (=O) группы, гидроксигруппы и  $C_1$ - $C_3$ -гидроксиалкильной группы;

3-7-ми членной гетероциклоалкильной группы, содержащей один, два или три гетероатома, которые независимо выбраны из -O- и -NR<sup>9</sup>-, которая необязательно дополнительно замещена  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группой,

гетероарильной группы, которая необязательно дополнительно замещена  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группой,

$C_3$ - $C_7$ -циклоалкильной группы, которая необязательно дополнительно замещена гидроксигруппой или  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группой, и

3-6-ти членной гетероциклоалкильной группы, которая необязательно замещена одним или двумя заместителями, причем указанный заместитель независимо выбран из  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группы и гидроксигруппы, и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, а также их смеси.

В другом варианте выполнения первого объекта настоящего изобретения или в любом варианте выполнения, происходящим из него, настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (I), выше, в которых:

R<sup>7</sup>/R<sup>8</sup> независимо выбраны из

атома водорода, при условии, что R<sup>7</sup> = R<sup>8</sup> = водород исключено,

$C_1$ - $C_6$ -алкильной группы, которая необязательно замещена одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, и указанный заместитель независимо выбран из

атома галогена, цианогруппы, гидроксигруппы, NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> группы,

C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкоксигруппы,

C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-циклоалкильной группы, которая необязательно дополнительно замещена одним или двумя заместителями, и указанные заместители независимо выбраны из C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильной группы, оксо (=O) группы, гидроксигруппы и C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-гидроксиалкильной группы;

3-7-ми членной гетероциклоалкильной группы, содержащей один, два или три гетероатома, которые независимо выбраны из -O- и -NR<sup>9</sup>-, которая необязательно дополнительно замещена C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильной группой,

гетероарильной группы, которая необязательно дополнительно замещена C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильной группой,

C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-циклоалкильной группы, которая необязательно дополнительно замещена гидроксигруппой или C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильной группой, и

3-6-ти членной гетероциклоалкильной группы, которая необязательно замещена одним или двумя заместителями, причем указанный заместитель независимо выбран из C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильной группы и гидроксигруппы,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, а также их смеси.

В другом варианте выполнения первого объекта настоящего изобретения или в любом варианте выполнения, происходящим из него, настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (I), выше, в которых:

R<sup>7</sup> представляет собой атом водорода, и R<sup>8</sup> выбран из,

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкильной группы, которая необязательно замещена одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, и указанный заместитель независимо выбран из

атома галогена, цианогруппы, гидроксигруппы,  $\text{NR}^5\text{R}^6$  группы,

$\text{C}_1\text{-C}_3$ -алкоксигруппы,

$\text{C}_3\text{-C}_7$ -циклоалкильной группы, которая необязательно дополнительно замещена одним или двумя заместителями, и указанные заместители независимо выбраны из  $\text{C}_1\text{-C}_3$ -алкильной группы, оксо ( $=\text{O}$ ) группы, гидроксигруппы и  $\text{C}_1\text{-C}_3$ -гидроксиалкильной группы;

3-7-ми членной гетероциклоалкильной группы, содержащей один, два или три гетероатома, которые независимо выбраны из  $-\text{O}-$  и  $-\text{NR}^9-$ , которая необязательно дополнительно замещена  $\text{C}_1\text{-C}_3$ -алкильной группой,

гетероарильной группы, которая необязательно дополнительно замещена  $\text{C}_1\text{-C}_3$ -алкильной группой,

$\text{C}_3\text{-C}_7$ -циклоалкильной группы, которая необязательно дополнительно замещена гидроксигруппой или  $\text{C}_1\text{-C}_3$ -алкильной группой, и

3-6-ти членной гетероциклоалкильной группы, которая необязательно замещена одним или двумя заместителями, причем указанный заместитель независимо выбран из  $\text{C}_1\text{-C}_3$ -алкильной группы и гидроксигруппы,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, а также их смеси.

В другом варианте выполнения первого объекта настоящего изобретения или в любом варианте выполнения, происходящим из него, настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (I), выше, в которых:

$\text{R}^7/\text{R}^8$  независимо выбраны из

атома водорода, при условии, что  $R^7 = R^8 =$  водород исключено,

$C_1$ - $C_6$ -алкильной группы, которая необязательно замещена одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, и указанный заместитель независимо выбран из

атома галогена, гидроксигруппы,

$C_1$ - $C_3$ -алкоксигруппы,

$C_3$ - $C_6$ -циклоалкильной группы, которая необязательно дополнительно замещена одним или двумя заместителями, и указанные заместители независимо выбраны из  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группы и  $C_1$ - $C_3$ -гидроксиалкильной группы;

4-6-ти членной гетероциклоалкильной группы, содержащей один, два или три гетероатома, которые независимо выбраны из  $-O-$  и  $-NR^9-$ , которая необязательно дополнительно замещена  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группой,

гетероарильной группы, которая необязательно дополнительно замещена  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группой;

$C_3$ - $C_6$ -циклоалкильной группы, которая необязательно дополнительно замещена гидроксигруппой или  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группой,

3-6-ти членной гетероциклоалкильной группы, которая необязательно замещена одним или двумя заместителями, причем указанный заместитель независимо выбран из  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группы и гидроксигруппы, и

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, а также их смеси.

В другом варианте выполнения первого объекта настоящего изобретения или в любом варианте выполнения, происходящим из него, настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (I), выше, в которых:

$R^7/R^8$  независимо выбраны из

атома водорода, при условии, что  $R^7 = R^8 =$  водород исключено,

$C_1$ - $C_6$ -алкильной группы, которая необязательно замещена одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, и указанный заместитель независимо выбран из

атома галогена, гидроксигруппы,

$C_1$ - $C_3$ -алкоксигруппы,

$C_3$ - $C_6$ -циклоалкильной группы, которая необязательно дополнительно замещена одним или двумя заместителями, и указанные заместители независимо выбраны из  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группы и  $C_1$ - $C_3$ -гидроксиалкильной группы;

4-6-ти членной гетероциклоалкильной группы, содержащей один, два или три гетероатома, которые независимо выбраны из  $-O-$  и  $-NR^9-$ , которая необязательно дополнительно замещена  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группой,

гетероарильной группы, которая необязательно дополнительно замещена  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группой;

$C_3$ - $C_6$ -циклоалкильной группы, которая необязательно дополнительно замещена гидроксигруппой или  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группой

3-6-ти членной гетероциклоалкильной группы, которая необязательно замещена одним или двумя заместителями, причем указанный заместитель независимо выбран из C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильной группы и гидроксигруппы, и

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, а также их смеси.

В другом варианте выполнения первого объекта настоящего изобретения или в любом варианте выполнения, происходящим из него, настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (I), выше, в которых:

R<sup>7</sup> /R<sup>8</sup> независимо выбраны из

атома водорода, при условии, что R<sup>7</sup> = R<sup>8</sup> = водород исключено,

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкильной группы,

которая необязательно замещена одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, и указанный заместитель независимо выбран из

атома галогена, цианогруппы и гидроксигруппы,

C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкоксигруппы,

C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-циклоалкильной группы, которая необязательно замещена одним или двумя заместителями, и указанные заместители независимо выбраны из C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильной группы, гидроксигруппы и C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-гидроксиалкильной группы;

3-7-ми членной гетероциклоалкильной группы, которая сама по себе необязательно замещена C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильной группой,

гетероарильной группы, которая необязательно дополнительно замещена  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группой;

$C_3$ - $C_6$ -циклоалкильной группы, которая необязательно замещена гидроксигруппой, и

3-6-ти членной гетероциклоалкильной группы, которая необязательно замещена одним или двумя заместителями, причем указанный заместитель независимо выбран из  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группы и гидроксигруппы,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, а также их смеси.

В другом варианте выполнения первого объекта настоящего изобретения или в любом варианте выполнения, происходящим из него, настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (I), выше, в которых:

$R^7$  представляет собой атом водорода, и  $R^8$  выбран из,

$C_1$ - $C_6$ -алкильной группы,

которая необязательно замещена одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, и указанный заместитель независимо выбран из

атома галогена, цианогруппы и гидроксигруппы,

$C_1$ - $C_3$ -алкоксигруппой,

$C_3$ - $C_7$ -циклоалкильной группы, которая необязательно замещена одним или двумя заместителями, и указанные заместители независимо выбраны из  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группы, гидроксигруппы и  $C_1$ - $C_3$ -гидроксиалкильной группы;

3-7-ми членной гетероциклоалкильной группы, которая сама по себе необязательно замещена C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильной группой,

гетероарильной группы, которая необязательно дополнительно замещена C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильной группой;

C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкильной группы, которая необязательно замещена гидроксигруппой, и

3-6-ти членной гетероциклоалкильной группы, которая необязательно замещена одним или двумя заместителями, причем указанный заместитель независимо выбран из C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильной группы и гидроксигруппы,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, а также их смеси.

В другом варианте выполнения первого объекта настоящего изобретения или в любом варианте выполнения, происходящим из него, настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (I), выше, в которых:

R<sup>7</sup>/R<sup>8</sup> независимо выбраны из

атома водорода, при условии, что R<sup>7</sup> = R<sup>8</sup> = водород исключено,

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкильной группы, которая необязательно замещена одним или двумя, тремя или четырьмя заместителями, и указанный заместитель независимо выбран из

атома галогена, гидроксигруппы,

C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкоксигруппы,

C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>-циклоалкильной группы, которая необязательно дополнительно замещена одним или двумя заместителями, и указанные заместители независимо выбраны из C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильной группы и C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-гидроксиалкильной группы;

5-6-ти членной гетероциклоалкильной группы, содержащей один или два гетероатома, которые независимо выбраны из -O- и -NR<sup>9</sup>-, которая необязательно дополнительно замещена C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильной группой,

гетероарильной группы, которая необязательно дополнительно замещена C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильной группой;

C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкильной группы, которая необязательно дополнительно замещена гидроксигруппой или C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильной группой,

4-5-ти членной гетероциклоалкильной группы, которая необязательно замещена одним или двумя заместителями, причем указанный заместитель независимо выбран из C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильной группы и гидроксигруппы, и

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, а также их смеси.

В другом варианте выполнения первого объекта настоящего изобретения или в любом варианте выполнения, происходящим из него, настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (I), выше, в которых:

R<sup>7</sup> представляет собой атом водорода, и R<sup>8</sup> выбран из,

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкильной группы, которая необязательно замещена одним или двумя, тремя или четырьмя заместителями, и указанный заместитель независимо выбран из

атома галогена, гидроксигруппы,

C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкоксигруппы,

C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>-циклоалкильной группы, которая необязательно дополнительно замещена одним или двумя заместителями, и указанные заместители независимо выбраны из C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильной группы и C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-гидроксиалкильной группы;

5-6-ти членной гетероциклоалкильной группы, содержащей один или два гетероатома, которые независимо выбраны из -O- и -NR<sup>9</sup>-, которая необязательно дополнительно замещена C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильной группой,

гетероарильной группы, которая необязательно дополнительно замещена C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильной группой;

C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкильной группы, которая необязательно дополнительно замещена гидроксигруппой или C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильной группой,

4-5-ти членной гетероциклоалкильной группы, которая необязательно замещена одним или двумя заместителями, причем указанный заместитель независимо выбран из C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильной группы и гидроксигруппы, и

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, а также их смеси.

В другом варианте выполнения первого объекта настоящего изобретения или в любом варианте выполнения, происходящим из него, настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (I), выше, в которых:

R<sup>7</sup> /R<sup>8</sup> независимо выбраны из

атома водорода, при условии, что  $R^7 = R^8 =$  водород исключено,

$C_1$ - $C_3$ -алкильной группы, которая необязательно замещена одним, двумя или четырьмя заместителями, и указанный заместитель независимо выбран из атома галогена, гидроксигруппы и метоксигруппы,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, а также их смеси.

В другом варианте выполнения первого объекта настоящего изобретения или в любом варианте выполнения, происходящим из него, настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (I), выше, в которых:

$R^7$  представляет собой атом водорода, и  $R^8$  выбран из,

$C_1$ - $C_3$ -алкильной группы, которая необязательно замещена одним, двумя или четырьмя заместителями, и указанный заместитель независимо выбран из атома галогена, гидроксигруппы и метоксигруппы,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, а также их смеси.

В еще одном другом варианте выполнения первого объекта настоящего изобретения или в любом варианте выполнения, происходящим из него, настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (I), выше, в которых:

$R^7$  представляет собой атом водорода, и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, а также их смеси.

В другом варианте выполнения первого объекта настоящего изобретения или в любом варианте выполнения, происходящим из него, настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (I), выше, в которых:

$R^7/R^8$  независимо выбраны из

атома водорода, при условии, что  $R^7 = R^8 =$  водород исключено,

и  $C_1$ - $C_6$ -алкильной группы, и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, а также их смеси.

В другом варианте выполнения первого объекта настоящего изобретения или в любом варианте выполнения, происходящим из него, настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (I), выше, в которых:

$R^7/R^8$  независимо выбраны из

атома водорода, при условии, что  $R^7 = R^8 =$  водород исключено,

и  $C_1$ - $C_6$ -алкильной группы, которая необязательно замещена один или два раза заместителем, выбранным из гидроксигруппы, трифторметильной группы и метоксигруппы, и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, а также их смеси.

В другом варианте выполнения первого объекта настоящего изобретения или в любом варианте выполнения, происходящим из него, настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (I), выше, в которых:

$R^7/R^8$  независимо выбраны из

атома водорода, при условии, что  $R^7 = R^8 =$  водород исключено,

и  $C_1$ - $C_4$ -алкильной группы, которая необязательно замещена один или два раза заместителем, выбранным из гидроксигруппы и трифторметильной группы, и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, а также их смеси.

В другом варианте выполнения первого объекта настоящего изобретения или в любом варианте выполнения, происходящим из него, настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (I), выше, в которых: R<sup>9</sup> представляет собой связь, причем указанная связь представляет собой соединение от атома азота, с которым R<sup>9</sup> связан, с остальной частью молекулы.

Согласно другому объекту настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию, содержащую один или более фармацевтически приемлемых носителей или эксципиентов и соединение формулы (I) или его стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты, соли или их смеси.

Согласно еще одному другому объекту настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию, содержащую один или более фармацевтически приемлемых носителей или эксципиентов и соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль или пролекарство.

«Контроль» в контексте настоящего изобретения означает среднюю экспрессию в репрезентативной панели опухолевых клеток или линий опухолевых клеточных.

Согласно различным вариантам осуществления любого объекта, подробно изложенного в настоящем документе, рак отвечает на модулятор PDE3A- и/или PDE3B-SLFN12 комплекса.

Согласно различным вариантам осуществления, у субъекта был диагностирован рак, который отвечает на модулятор PDE3A- и/или PDE3B-SLFN12 комплекса.

Согласно различным вариантам осуществления любого объекта, подробно изложенного в настоящем документе, раком является рак головного мозга (особенно глиома, более конкретно глиобластома, астроцитомы), рак молочной железы (особенно дуктальная карцинома и аденокарцинома), рак шейки матки, AML (особенно эритролейкемия), рак легких (особенно аденокарцинома NSCLC и SCLC), рак кожи (особенно меланома), рак пищевода (особенно

плоскоклеточный рак), рак яичников (особенно тератокарцинома, аденокарцинома), рак поджелудочной железы и рак предстательной железы.

Согласно различным вариантам осуществления любого объекта, подробно изложенного в настоящем документе, раком является рак головного мозга, рак молочной железы, рак шейки матки, AML, рак легких, рак кожи, рак пищевода, рак яичников, рак поджелудочной железы и рак предстательной железы.

Согласно различным вариантам осуществления, раком является меланома, рак эндометрия, легких, гематопэтическая/лимфоидная саркома, рак яичников, рак шейки матки, саркома мягких тканей, лейомиосаркома, рак мочевого тракта, поджелудочной железы, щитовидной железы, почек, глиобластома или рак молочной железы.

Согласно различным вариантам осуществления, раком является рак кожи, особенно меланома, аденокарцинома легкого или рак шейки матки.

Согласно различным вариантам осуществления любого объекта, подробно изложенного в настоящем документе, модулятор PDE3A- и/или PDE3B-SLFN12 комплекса вводят перорально.

Согласно различным вариантам осуществления любого объекта, подробно изложенного в настоящем документе, модулятор PDE3A- и/или PDE3B-SLFN12 комплекса вводят посредством внутривенной инъекции.

Настоящее изобретение обеспечивает способы лечения субъекта от рака, идентифицированного как отвечающий на лечение модулятором PDE3A- и/или PDE3B-SLFN12 комплекса формулы (I), посредством обнаружения совместной экспрессии полинуклеотидов или полипептидов PDE3A и/или PDE3B и Schlafen 12 (SLFN12) и/или отсутствия снижения экспрессии полинуклеотидов или полипептидов CREB3L1 рака.

Композиции и изделия, определенные настоящим изобретением, были выделены или иным образом изготовлены в соответствии с примерами, приведенными ниже. Другие признаки и преимущества настоящего изобретения будут очевидны из подробного описания и из формулы изобретения.

Согласно конкретному другому варианту осуществления первого объекта настоящее изобретение обеспечивает комбинации двух или более вышеупомянутых вариантов осуществления под заголовком “другие варианты осуществления первого объекта настоящего изобретения”.

Настоящее изобретение обеспечивает любую подкомбинацию в любом варианте осуществления или аспекте настоящего изобретения соединений общей формулы (I), *выше*.

Настоящее изобретение обеспечивает любую подкомбинацию в любом варианте осуществления или аспекте настоящего изобретения промежуточных соединений общей формулы (I).

Настоящее изобретение обеспечивает соединения общей формулы (I), которые раскрыты в части Примеры в данном тексте, *ниже*.

## **Наборы**

Настоящее изобретение обеспечивает набор, содержащий соединение формулы (I) и/или средство для определения чувствительности или устойчивости субъекта к модулятору PDE3A- и/или PDE3B-SLFN12 комплекса, особенно к лечению соединениями формулы (I).

Настоящее изобретение также обеспечивает наборы, которые могут включать соединение формулы (I) в форме терапевтической композиции, содержащей эффективное количество указанного соединения, например, в стандартной лекарственной форме.

Согласно некоторым вариантам осуществления, набор содержит стерильный контейнер, который включает терапевтическую или диагностическую композицию; такими контейнерами могут быть коробки, ампулы, бутылки, флаконы, пробирки, пакеты, пауч упаковка, блистерные упаковки или другие подходящие формы контейнеров, известные в данной области техники. Такие контейнеры могут быть изготовлены из пластика, стекла, ламинированной бумаги, металлической фольги или других материалов, подходящих для хранения лекарственных средств.

Согласно одному варианту осуществления, при необходимости, набор дополнительно включает инструкции по дозированию PDE3A и/или PDE3B и SLFN12 и/или инструкции по введению модулятора PDE3A- и/или PDE3B-SLFN12 комплексу субъекту, страдающему от злокачественной опухоли, *например*, злокачественной опухоли, выбранной из отвечающих на лечение модулятором PDE3A- и/или PDE3B-SLFN12 комплекса.

Согласно конкретным вариантам осуществления, инструкции включают по меньшей мере одно из следующего: описание терапевтического средства; схема дозирования и введения для лечения или профилактики злокачественных образований или их симптомов; меры предосторожности; предупреждения; показания; противопоказания; информацию о дозировке; неблагоприятные реакции; фармакологию на животных; клинические исследования; и/или ссылки. Инструкции могут быть напечатаны непосредственно на контейнере (если имеется), или в виде этикетки, нанесенной на контейнер, или в виде отдельного листа, брошюры, карточки или папки, поставляемых в контейнере или вместе с ним.

При осуществлении на практике настоящего изобретения используются, если не указано иное, обычные методики молекулярной биологии (включая рекомбинантные методики), микробиологии, клеточной биологии, биохимии и иммунологии, которые находятся в компетенции специалиста в данной области техники. Такие методы полностью описаны в литературе, такой как, "Molecular Cloning: A Laboratory Manual", second edition (Sambrook, 1989); "Oligonucleotide

Synthesis” (Gait, 1984); “Animal Cell Culture” (Freshney, 1987); “Methods in Enzymology” “Handbook of Experimental Immunology” (Weir, 1996); “Gene Transfer Vectors for Mammalian Cells” (Miller and Calos, 1987); “Current Protocols in Molecular Biology” (Ausubel, 1987); “PCR: The Polymerase Chain Reaction”, (Mullis, 1994); “Current Protocols in Immunology” (Coligan, 1991). Эти методики применимы к получению полинуклеотидов и полипептидов согласно настоящему изобретению и, как таковые, могут учитываться при создании и применении настоящего изобретения. В частности, полезные методики для конкретных вариантов осуществления будут обсуждаться в следующих разделах.

Следующие примеры приведены для того, чтобы предоставить специалистам в данной области техники полное раскрытие и описание того, как создавать и использовать методы анализа, скрининга и лечения согласно настоящему изобретению, и не предназначены для ограничения объема настоящего изобретения.

### **Общий синтез соединений формулы (I)**

Соединения согласно настоящему изобретению общей формулы (I) может быть получено согласно схемам 1 - 9. Схемы и методики, описанные ниже, иллюстрируют пути синтеза соединений общей формулы (I) по изобретению и не предназначены для ограничения. Специалисту в данной области техники понятно, что порядок преобразований, показанный на схемах 1 - 9 может быть модифицирован различными способами. Следовательно, порядок преобразований, приведенный в качестве примера на этих схемах, не является ограничивающим. Кроме того, взаимопревращение любого из заместителей  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , или  $R^4$  может быть достигнуто до и/или после приведенных примеров преобразований. Эти модификации могут быть такими, как введение защитных групп, отщепление защитных групп, восстановление или окисление функциональных групп, галогенирование, металлирование, замещение или другие реакции, известные специалисту в данной области. Эти преобразования включают те, которые вводят функциональную группу, которая позволяет дальнейшее взаимопревращение заместителей. Соответствующие защитные группы и их

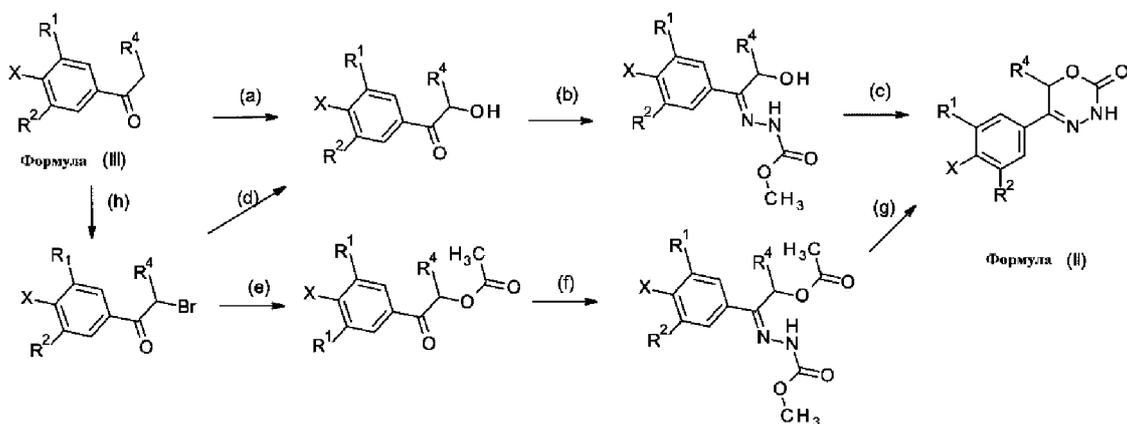
введение и отщепление хорошо известны специалисту в данной области (смотрите, например, T.W. Greene и P.G.M. Wuts в *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3<sup>rd</sup> edition, Wiley 1999). Конкретные примеры описаны в последующих абзацах.

Семь путей получения соединений общей формулы (I) описаны на схемах 1-9.

## Пути синтеза

**Путь 1: Синтез соединений формулы (I) посредством реакции, катализируемой переходным металлом, такой как реакция сочетания Сузуки, реакция сочетания Негиши, реакция сочетания Кумада, реакция сочетания Стилле, реакция сочетания Бухвальда-Хартвига, преимущественно реакция сочетания Сузуки, или посредством нуклеофильного ароматического замещения**

### Часть I: Синтез промежуточных соединений формулы (II)



## Схема 1

*Схема 1:* Путь получения промежуточных соединений формулы (II), в которой R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> и R<sup>4</sup> имеют значение как определено выше; значение X является таким как

определено в контексте схемы 2 и абзацах (i), (j), (k) для соединений формулы (II).

(a) Гидрокси(тозилокси)иод)бензол, DMSO, вода, комнатная температура, 18 ч; или иод, DMSO, 60 °С, 18ч. Для получения исходного вещества для стадий (a) и (h) см., *например*, Схему 3.

(b)  $\text{H}_2\text{NNHCOOCH}_3$ , HCl (aq), MeOH, комнатная температура, 5ч;

(c) карбонат цезия, ацетонитрил, 60 °С, 18ч или NaOEt/EtOH, 0 °С, 10 мин, или NaH, EtOH, 0 °С 10 мин;

(d) формиат натрия, гидрокарбонат натрия,  $\text{CH}_3\text{CN}$ , вода, 65°С, 24ч;

(e) ацетата калия, иодид калия, 18ч, комнатная температура;

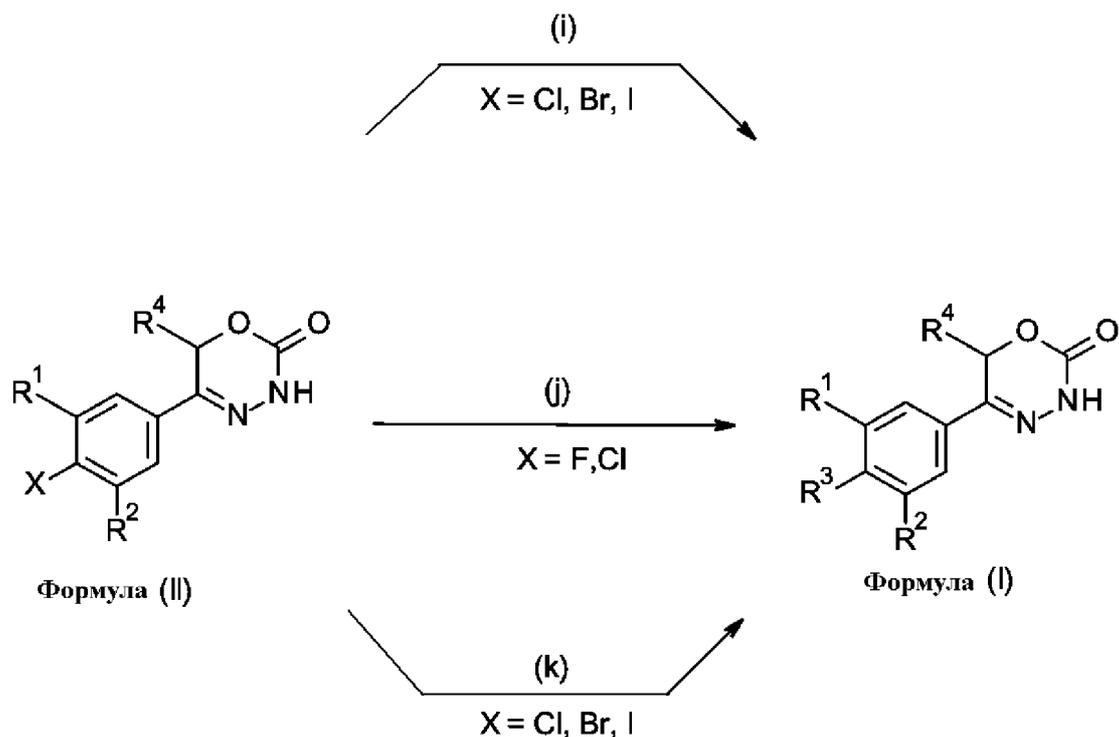
(f)  $\text{H}_2\text{NNHCOOCH}_3$ , HCl (вод), MeOH, комнатная температура, 5-18ч;

(g) карбонат цезия,  $\text{CH}_3\text{CN}$ , 60 °С, 18ч или NaOEt/EtOH, 0 °С 10 мин, или NaH, EtOH, 0 °С 10 мин;

(h) уксусная кислота, бром, бромистый водород, 18ч, комнатная температура; для получения исходного вещества для стадий (a) и (h) см., *например*, Схему 3.

Соединения формулы (II), содержащие хиральные центры, могут быть необязательно разделены способами, известными специалистам в данной области техники, такими как, *например*, хиральная хроматографии, с получением отдельных энантиомеров или диастереомеров.

Часть II: Превращение промежуточных соединений формулы (II) в соединения общей формулы (I):



(j), (k):  $R^3 = NR^7R^8$ , необязательно замещенный N-связанный гетероциклоалкил, частично ненасыщенный гетероциклоалкил или гетероарил

(i):  $R^3 =$  необязательно замещенный алкил, алкенил, циклоалкенил, гетероциклоалкил, частично ненасыщенный гетероциклоалкил, арил, гетероарил

## Схема 2

Схема 2: Путь получения соединений общей формулы (I) через формулу (II), в которой  $R^1$ ,  $R^2$  и  $R^4$  имеют значение как определено выше, где  $R^3$  в общей формуле (I) представляет собой необязательно замещенный алкил, алкенил, циклоалкенил, гетероциклоалкил, частично ненасыщенный гетероциклоалкил, арил или гетероарил, как определено более подробно ниже в абзаце (i); или  $R^3$  представляет собой  $NR^7R^8$ , или необязательно замещенный N-связанный гетероциклоалкил, частично ненасыщенный гетероциклоалкил или гетероарил, как определено более подробно ниже в абзаце (j) и (k), соответственно; и где термины “N-связанный гетероциклоалкил”, “N-связанный, частично ненасыщенный гетероциклоалкил” и “N-связанный гетероарил” относятся к 3-9-

ти членному гетероциклоалкилу, 3-9-ти членному частично ненасыщенному гетероциклоалкилу или гетероарильной группе, как определено для  $R^3$  выше, который связан с остальной частью молекулы через атом азота, который составляет кольцевой атом указанного гетероциклоалкила, частично ненасыщенного гетероциклоалкила или гетероарильной группы.

**(i) Путь 1 посредством реакции сочетания Сузуки с борорганическими соединениями**

Соединения общей формулы (I), где  $R^3$  представляет собой  $R^x$  как определено ниже для формул (IIIa), (IIIb), и (IIIc), могут быть получены посредством реакции промежуточных соединений (II), где

X представляет собой Cl, Br, I, (как отражено на схеме 2), или группу, выбранную из (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкилсульфонил)окси, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-фторалкилсульфонил)окси и (фенилсульфонил)окси, причем фенил, присутствующий в (фенилсульфонил)окси, необязательно замещен одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, нитро, циано, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкила и C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкокси;

$R^1$  или  $R^2$  имеют значение как определено выше, но отличное от Cl, Br, I, и

$R^4$  имеет значение, как определено выше,

с бороновыми кислотами  $R^x\text{B}(\text{OH})_2$  (формула (IIIa)), или сложными эфирами бороновых кислот  $R^x\text{B}(\text{OR}^y)_2$  (формула (IIIb)), или тетрафторборатными солями  $R^x\text{BF}_4$  (формула (IIIc)),

в присутствии

основания, такого как, например, карбонат цезия или ацетата калия,

палладиевого катализатора, такого как, *например*, дихлорбис(трифенилфосфин)палладий, тетракистрифенилфосфинпалладий(0), ацетат палладия (II)/трисциклогексилфосфин, трис(дибензилиденацетон)дипалладий, бис(дифенилфосфинферроценил)палладия(II) хлорид, 1,3-бис(2,6-диизопропилфенил)имидазол-2-илиден(1,4-нафтохинон)палладия димер, аллил(хлор)(1,3-димезитил-1,3-дигидро-2H-имидазол-2-илиден)палладий, ацетат палладия (II)/дициклогексил(2',4',6'-триизопропил-бифенил-2-ил)фосфин, [1,1-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия(II) хлорид монодихлорметан аддукт, [1,1'-Бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II), хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II), ацетата палладия (II), (2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II), или хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II), в качестве предпочтительного варианта осуществления хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II),

и необязательно дополнительного лиганда, такого как, *например*, 2-(дициклогексилфосфино)-2',4',6'-триизопропилбифенил,

в растворителе, таком как, *например*, диоксан, толуол или вода или их смесь, в атмосфере азота или атмосфера аргона, при 80 °С-120 °С, в течение 2ч-7д;

причем

R<sup>x</sup> представляет собой

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкильную группу, которая необязательно замещена одним или двумя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из гидроксигруппы, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкоксигруппы и 3-7-ми членной гетероциклоалкильной группы; предпочтительно метильную группу, которая необязательно замещена 3- 7-ми членной гетероциклоалкильной группой,

C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенильную группу, которая необязательно замещена C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкоксигруппой,

C<sub>5</sub>-C<sub>9</sub>-циклоалкенильную группу, которая необязательно замещена гидроксигруппой,

3-9-ти членную гетероциклоалкильную группу, содержащую один, два или три гетероатома, которые независимо выбраны из -O-, -S-, -S(O)-, S(O)<sub>2</sub>, и -NR<sup>9</sup>-,

и указанная гетероциклоалкильная группа необязательно дополнительно содержит мостиковую группу, выбранную из -O-, -NR<sup>9</sup>-, -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -O-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-O-, -NR<sup>9</sup>-CH<sub>2</sub>-, и -CH<sub>2</sub>-NR<sup>9</sup>-;

и указанная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена одним, двумя или тремя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из

атома галогена;

оксо (=O) группы;

цианогруппы;

гидроксигруппы;

C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильной группы, которая необязательно дополнительно замещена гидроксигруппой;

C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-галоалкильной группы;

C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкоксигруппы;

C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-галоалкоксигруппы;

$C(O)NR^5R^6$  группы и

$NR^5R^6$  группы,

5-9-ти членную гетероциклоалкильную группу, которая является частично ненасыщенной и необязательно замещенной одним, двумя или тремя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из оксо группы ( $=O$ ),  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группы,  $-C(O)R^5R^6$  группы и атома галогена,

арильную группу, которая необязательно замещена одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из атома галогена, гидроксигруппы, цианогруппы,  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группы,  $C_1$ - $C_3$ -галоалкильной группы,  $C_1$ - $C_3$ -алкоксигруппы,  $C_1$ - $C_3$ -галоалкоксигруппы, и  $NR^5R^6$  группы,

моно- или бициклическую гетероарильную группу, которая необязательно замещена одним, двумя или тремя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из атома галогена,  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группы, цианогруппы,  $C_1$ - $C_3$ -галоалкильной группы,  $C_1$ - $C_3$ -алкоксигруппы, гидроксигруппы и  $NR^5R^6$  группы, при условии, что указанная моноциклическая гетероарильная группа не представляет собой пиридин-4-ильную группу;  $R^y$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$ -алкил, или два остатка  $R^y$  вместе представляют собой  $C_2$ - $C_6$ -алкиленовую группу, предпочтительно  $-C(CH_3)_2-C(CH_3)_2-$ , с образованием сложного пинаколового эфира.

Как очевидно специалистам в данной области техники соединения общей формулы (I), полученные, *например*, посредством реакции сочетания Сузуки, где  $R^3$  имеет группу, содержащую олефиновую двойную связь (*например*, если  $R^3$  представляет собой алкенил, циклоалкенил или частично ненасыщенный гетероциклоалкил), могут быть легко превращены в соединения, в которых  $R^3$  имеет соответствующую насыщенную группу (*например*, алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил) способами, известными специалистам в данной области

техники, такими как, *например*, каталитический гидрогенолиз с использованием подходящего катализатора, такого как, *например*, палладий на углероде.

**(j) Путь 1 посредством нуклеофильного ароматического замещения с введением  $R^3$  заместителей, выбранных из  $-NR^7R^8$ , N-связанной гетероциклоалкильной группы, частично ненасыщенной N-связанной гетероциклоалкильной группы и N-связанной гетероарильной группы, причем термин “N-связанный” понимается как описано в контексте схемы 2,**

Соединения общей формулы (I), где  $R^3$  выбран из  $-NR^7R^8$ , N-связанной 3- 9-ти членной гетероциклоалкильной группы, N-связанной, частично ненасыщенной 3- 9-ти членной гетероциклоалкильной группы, и N-связанной гетероарильной группы, причем термин “N-связанный” понимается как описано в контексте схемы 2, и где термины “3- 9-ти членный гетероциклоалкил”, “частично ненасыщенный 3- 9-ти членный гетероциклоалкил”, и “гетероарил” представляют собой и необязательно замещены как определено для  $R^3$ , *выше*,

могут быть получены посредством реакции промежуточных соединений (II), где

$R^4$  имеет значение, как определено выше,

X представляет собой F или Cl (как отражено на схеме 2), и если X представляет собой Cl,  $R^1$  или  $R^2$  могут не представлять собой F; предпочтительно X представляет собой F;

$R^1$  и  $R^2$  имеют значение как определено выше, при условии, что если X представляет собой Cl,  $R^1$  или  $R^2$  могут не представлять собой F, и при условии, что по меньшей мере один из  $R^1$  и  $R^2$  проявляет электроноакцепторный эффект; предпочтительно,  $R^1$  выбран из фтора, цианогруппы, и  $-CF_3$ , и  $R^2$  представляет собой водород или фтор; более предпочтительно,  $R^1$  представляет собой  $-CF_3$ , и  $R^2$  представляет собой водород;

с соответствующим амином, необязательно в виде свободного основания или в виде соли, такой как, *например*, гидрохлоридная соль, выбранная из  $\text{HNR}^7\text{R}^8$  и циклического амина, имеющего один N-H в качестве кольцевого атома, причем циклический амин выбран из 3-9-ти членной гетероциклоалкана, частично ненасыщенного 3- 9-ти членного гетероциклоалкана, и гетероарена, содержащего один N-H в качестве кольцевого атома, соответственно,

необязательно в присутствии основания, такого как, *например*, триэтиламин, DIPEA, или карбонат цезия, в инертном растворителе, таком как, *например*,  $\text{CH}_3\text{CN}$ , DMF или DMSO, при необязательно повышенных температурах в интервале от комнатной температуры до 160 °C, предпочтительно от 60°C до 150 °C, в течение 2ч-7д;

причем

$\text{R}^7/\text{R}^8$  независимо выбраны из

атома водорода, при условии, что  $\text{R}^7 = \text{R}^8 =$  водород исключено,

$\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -алкильной группы,

которая необязательно замещена одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, и указанный заместитель независимо выбран из

атома галогена, цианогруппы, гидроксигруппы,  $\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$  группы,  $\text{NR}^5\text{R}^6$  группы,

$\text{C}_1$ - $\text{C}_3$ -алкоксигруппы,

$\text{C}_3$ - $\text{C}_7$ -циклоалкильной группы, которая необязательно замещена одним или двумя заместителями, и указанные заместители независимо выбраны из  $\text{C}_1$ - $\text{C}_3$ -

алкильной группы, оксо (=O) группы, гидроксигруппы и C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-гидроксиалкильной группы;

3-7-ми членной гетероциклоалкильной группы, которая сама по себе необязательно замещена C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильной группой или оксо (=O) группой,

гетероарильной группы, которая сама по себе необязательно замещена C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильной группой;

-C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-алкилен-O-C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-алкильной группы,

-C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-алкилен-S-C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-алкильной группы,

-C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-алкилен-NR<sup>5</sup>-C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-алкильной группы,

C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкильной группы, которая необязательно замещена гидроксигруппой, и

3-6-ти членной гетероциклоалкильной группы, которая необязательно замещена одним или двумя заместителями, причем указанный заместитель независимо выбран из C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильной группы и гидроксигруппы,

**(к) Альтернативный путь посредством катализируемого переходным металлом, предпочтительно катализируемого палладием аминирования, с введением R<sup>3</sup> заместителей, выбранных из -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, N-связанной гетероциклоалкильной группы, частично ненасыщенной N-связанной гетероциклоалкильной группы и N-связанной гетероарильной группы, причем термин “N-связанный” понимается как описано в контексте схемы 2,**

Соединения общей формулы (I), где R<sup>3</sup> выбран из -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, N-связанной 3- 9-ти членной гетероциклоалкильной группы, N-связанной, частично ненасыщенной 3-

9-ти членной гетероциклоалкильной группы, и N-связанной гетероарильной группы, причем термин “N-связанный” понимается как описано в контексте схемы 2, и где термины “3- 9-ти членный гетероциклоалкил”, “частично ненасыщенный 3- 9-ти членный гетероциклоалкил”, и “гетероарил” имеют значения и необязательно замещены, как определено для  $R^3$ , выше,

могут быть получены посредством реакции промежуточных соединений (II), где

X представляет собой Cl, Br, I, (как отражено на схеме 2), или группу, выбранную из (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкилсульфонил)окси, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-фторалкилсульфонил)окси и (фенилсульфонил)окси, причем фенил, присутствующий в (фенилсульфонил)окси, необязательно замещен одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, нитро, циано, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкила и C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкокси;

$R^1$  или  $R^2$  имеют значение как определено выше, но отличное от Cl, Br, I; предпочтительно,  $R^1$  представляет собой  $-CF_3$ , и  $R^2$  представляет собой водород;

$R^4$  имеет значение, как определено выше,

с соответствующим амином, необязательно в виде свободного основания или в виде соли, такой как, *например*, гидрохлоридная соль, выбранная из  $HNR^7R^8$  и циклического амина, имеющего один N-H в качестве кольцевого атома, причем циклический амин выбран из 3-9-ти членного гетероциклоалкана, частично ненасыщенного 3- 9-ти членного гетероциклоалкана и гетероарена, содержащего один N-H в качестве кольцевого атома, соответственно,

в присутствии основания, такого как, *например*, фосфат калия или карбонат цезия, палладиевого катализатора, такого как, *например*, трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0), лиганда, такого как, *например*, 2-(дициклогексилфосфино)-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил или 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафталин, в инертном растворителе, таком как,

*например*, диоксан или толуол, при повышенных температурах в интервале 60-160 °С, в течение 2ч-7д;

причем

$R^7 / R^8$  независимо выбраны из

атома водорода, при условии, что  $R^7 = R^8 =$  водород исключено,

$C_1$ - $C_6$ -алкильной группы,

которая обязательно замещена одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, и указанный заместитель независимо выбран из

атома галогена, цианогруппы, гидроксигруппы,  $C(O)NR^5R^6$  группы,  $NR^5R^6$  группы,

$C_1$ - $C_3$ -алкоксигруппы,

$C_3$ - $C_7$ -циклоалкильной группы, которая обязательно замещена одним или двумя заместителями, и указанные заместители независимо выбраны из  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группы, оксо ( $=O$ ) группы, гидроксигруппы и  $C_1$ - $C_3$ -гидроксиалкильной группы;

3-7-ми членной гетероциклоалкильной группы, которая сама по себе обязательно замещена  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группой или оксо ( $=O$ ) группой,

гетероарильной группы, которая сама по себе обязательно замещена  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группой;

- $C_1$ - $C_5$ -алкилен- $O$ - $C_1$ - $C_5$ -алкильной группы,

-C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-алкилен-S-C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-алкильной группы,

-C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-алкилен-NR<sup>5</sup>-C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-алкильной группы,

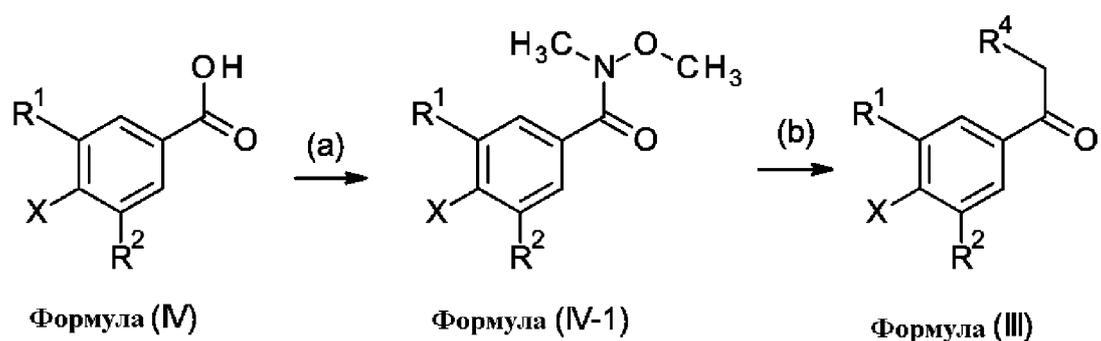
C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкильной группы, которая обязательно замещена гидроксигруппой, и

3-6-ти членной гетероциклоалкильной группы, которая обязательно замещена одним или двумя заместителями, причем указанный заместитель независимо выбран из C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильной группы и гидроксигруппы,

Полученные таким образом соединения формулы (I), содержащие хиральные центры, могут быть обязательно разделены посредством хиральной хроматографии с получением отдельных энантиомеров или диастереомеров.

## Путь 2

Часть I: Синтез промежуточных соединений формулы (III) из соединений формулы (IV):



## Схема 3

Схема 3: Путь получения промежуточных соединений формулы (III) из соединений формулы (IV), где R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> имеют значение как определено выше.

Бензойные кислоты формулы (IV) хорошо известны специалистам в данной области техники и коммерчески доступны в значительном структурном многообразии.

#### **Стадия (а) (IV) - (IV-1)**

Соединение формулы (IV) и оксалилхлорид, в растворителе, таком как, *например*, DMF/DCM, реагируют в диапазоне температур от 0 °С до комнатной температуры, в течение 1ч-20 ч, затем  $\text{HN}(\text{OCH}_3)\text{CH}_3 \cdot \text{HCl}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , добавляют при комнатной температуре, и смесь затем реагирует в течение 1ч- 3д;

#### **Стадия (b) (IV-1) - (III)**

Соединение (IV-1) и  $\text{R}^4\text{CH}_2\text{MgBr}$ , где  $\text{R}^4$  имеет значение, как определено выше, в растворителе, таком как, *например*, THF, реагируют при от 0 °С до комнатной температуры, в течение 1ч - 20 ч, чтобы получить промежуточное соединение формулы (III);

Часть II: Превращение промежуточных соединений формулы (III) в соединения общей формулы (I)

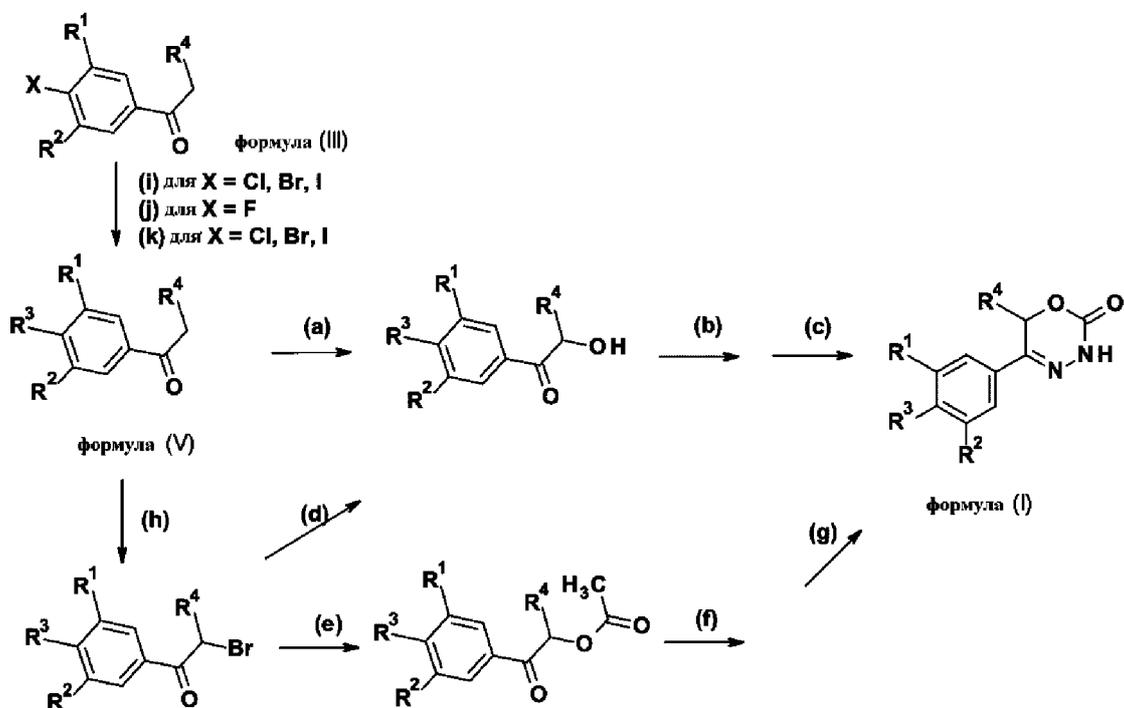


Схема 4

Схема 4: Путь получения соединений общей формулы (I) из промежуточного соединения формулы (III) через промежуточные соединения формулы (V), где  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , и  $R^4$  имеют значение как определено выше.

Промежуточные соединения формулы (III) могут быть превращены в промежуточные соединения формулы (V), как описано более подробно в последующих абзацах (i), (j) и (k):

(i) Путь 1 посредством реакции сочетания Сузуки с борорганическими соединениями

Промежуточные соединения формулы (V), где  $R^3$  представляет собой  $R^x$  как определено ниже для формул (IIIa), (IIIb), и (IIIc), могут быть получены посредством реакции промежуточных соединений (III), где

X представляет собой Cl, Br, I, (как отражено на схеме 2), или группу, выбранную из (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкилсульфонил)окси, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-фторалкилсульфонил)окси и (фенилсульфонил)окси, причем фенил, присутствующий в (фенилсульфонил)окси, необязательно замещен одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, нитро, циано, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкила и C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкокси;

$R^1$  или  $R^2$  имеют значение как определено выше, но отличное от Cl, Br, I, и

$R^4$  имеет значение, как определено выше,

с бороновыми кислотами  $R^xV(OH)_2$  (формула (IIIa)), или сложными эфирами бороновых кислот  $R^xV(OR^y)_2$  (формула (IIIb)), или тетрафторборатными солями  $R^xBF_4$  (формула (IIIc)),

в присутствии

основания, такого как, например, карбонат цезия или ацетата калия,

палладиевого катализатора, такого как, *например*, дихлорбис(трифенилфосфин)палладий, тетракистрифенилфосфинпалладий(0), ацетат палладия (II)/трисциклогексилфосфин, трис(дибензилиденацетон)дипалладий, бис(дифенилфосфинферроценил)палладия(II) хлорид, 1,3-бис(2,6-диизопропилфенил)имидазол-2-илиден(1,4-нафтохинон)палладия димер, аллил(хлор)(1,3-димезитил-1,3-дигидро-2H-имидазол-2-илиден)палладий, ацетат палладия (II)/дициклогексил(2',4',6'-триизопропил-бифенил-2-ил)фосфин, [1,1-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия(II) хлорид монодихлорметан аддукт, [1,1'-Бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II), хлор(2-

дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил][2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II), ацетата палладия (II) и (2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II), в качестве предпочтительного варианта осуществления хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II),

и необязательно дополнительного лиганда, такого как, *например*, 2-(дициклогексилфосфино)-2',4',6'-триизопропилбифенил,

в растворителе, таком как, *например*, диоксан, толуол или вода или их смесь, в атмосфере азота или атмосфере аргона, при 80 °C-120 °C, в течение 2ч-7д;

причем

R<sup>x</sup> представляет собой

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкильную группу, которая необязательно замещена одним или двумя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из гидроксигруппы, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкоксигруппы и 3-7-ми членной гетероциклоалкильной группы; предпочтительно метильную группу, которая необязательно замещена 3 - 7-ми членной гетероциклоалкильной группой,

C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенильную группу, которая необязательно замещена C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкоксигруппой,

C<sub>5</sub>-C<sub>9</sub>-циклоалкенильную группу, которая необязательно замещена гидроксигруппой,

3-9-ти членную гетероциклоалкильную группу, содержащую один, два или три гетероатома, которые независимо выбраны из -O-, -S-, -S(O)-, S(O)<sub>2</sub>, и -NR<sup>9</sup>-,

и указанная гетероциклоалкильная группа необязательно дополнительно содержит мостиковую группу, выбранную из  $-\text{O}-$ ,  $-\text{NR}^9-$ ,  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{O}-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{O}-$ ,  $-\text{NR}^9-\text{CH}_2-$ , и  $-\text{CH}_2-\text{NR}^9-$ ;

и указанная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена одним, двумя или тремя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из

атома галогена;

оксо ( $=\text{O}$ ) группы;

цианогруппы;

гидроксигруппы;

$\text{C}_1$ - $\text{C}_3$ -алкильной группы, которая необязательно дополнительно замещена гидроксигруппой;

$\text{C}_1$ - $\text{C}_3$ -галоалкильной группы;

$\text{C}_1$ - $\text{C}_3$ -алкоксигруппы;

$\text{C}_1$ - $\text{C}_3$ -галоалкоксигруппы;

$\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$  группы и

$\text{NR}^5\text{R}^6$  группы,

5-9-ти членную гетероциклоалкильную группу, которая является частично ненасыщенной и необязательно замещенной одним, двумя или тремя

заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из оксо группы ( $=O$ ),  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группы,  $-C(O)R^5R^6$  группы и атома галогена,

арильную группу, которая необязательно замещена одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из атома галогена, гидроксигруппы, цианогруппы,  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группы,  $C_1$ - $C_3$ -галоалкильной группы,  $C_1$ - $C_3$ -алкоксигруппы,  $C_1$ - $C_3$ -галоалкоксигруппы, и  $NR^5R^6$  группы,

моно- или бициклическую гетероарильную группу, которая необязательно замещена одним, двумя или тремя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из атома галогена,  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группы, цианогруппы,  $C_1$ - $C_3$ -галоалкильной группы,  $C_1$ - $C_3$ -алкоксигруппы, гидроксигруппы и  $NR^5R^6$  группы, при условии, что указанная моноциклическая гетероарильная группа не представляет собой пиридин-4-ильную группу;

$R^y$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$ -алкил, или два остатка  $R^y$  вместе представляют собой  $C_2$ - $C_6$ -алкиленовую группу, предпочтительно  $-C(CH_3)_2-C(CH_3)_2-$ , с образованием сложного пинаколового эфира.

**(j) Путь 1 посредством нуклеофильного ароматического замещения с введением  $R^3$  заместителей, выбранных из  $-NR^7R^8$ , N-связанной гетероциклоалкильной группы, частично ненасыщенный N-связанной гетероциклоалкильной группы и N-связанной гетероарильной группы, причем термин “N-связанный” понимается как описано в контексте схемы 2,**

Промежуточные соединения формулы (V), где  $R^3$  выбран из  $-NR^7R^8$ , N-связанной 3-9-ти членной гетероциклоалкильной группы, N-связанной частично ненасыщенной 3- 9-ти членной гетероциклоалкильной группы, и N-связанной гетероарильной группы, причем термин “N-связанный” понимается как описано в контексте схемы 2, и где термины “3- 9-ти членной гетероциклоалкил”, “частично

ненасыщенный 3- 9-ти членной гетероциклоалкил”, и “гетероарил” имеют значения и необязательно замещены как определено для  $R^3$ , *выше*,

могут быть получены посредством реакции промежуточных соединений (III), где

$R^4$  имеет значение, как определено выше,

X представляет собой F или Cl (как отражено на схеме 2), и если X представляет собой Cl,  $R^1$  или  $R^2$  могут не представлять собой F; предпочтительно X представляет собой F;

$R^1$  и  $R^2$  имеют значение как определено выше, при условии, что если X представляет собой Cl,  $R^1$  или  $R^2$  могут не представлять собой F, и при условии, что по меньшей мере один из  $R^1$  и  $R^2$  проявляет электроноакцепторный эффект; предпочтительно,  $R^1$  выбран из фтора, цианогруппы и  $-CF_3$ , и  $R^2$  представляет собой водород или фтор; более предпочтительно,  $R^1$  представляет собой  $-CF_3$ , и  $R^2$  представляет собой водород;

с соответствующим амином, необязательно в виде свободного основания или в виде соли, такой как, *например*, гидрохлоридная соль, выбранная из  $HNR^7R^8$  и циклического амина, имеющего один N-H в качестве кольцевого атома, причем циклический амин выбран из гетероциклоалкана, частично ненасыщенного гетероциклоалкана, и гетероарена, содержащего один N-H в качестве кольцевого атома, соответственно,

необязательно в присутствии основания, такого как, *например*, триэтиламин, DIPEA, или карбонат цезия, в инертном растворителе, таком как, *например*,  $CH_3CN$ , DMF или DMSO, при необязательно повышенных температурах в интервале от комнатной температуры до 160 °C, предпочтительно от 60°C до 150 °C, в течение 2ч-7д;

причем

$R^7 / R^8$  независимо выбраны из

атома водорода, при условии, что  $R^7 = R^8 =$  водород исключено,

$C_1$ - $C_6$ -алкильной группы,

которая обязательно замещена одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, и указанный заместитель независимо выбран из

атома галогена, цианогруппы, гидроксигруппы,  $C(O)NR^5R^6$  группы,  $NR^5R^6$  группы,

$C_1$ - $C_3$ -алкоксигруппы,

$C_3$ - $C_7$ -циклоалкильной группы, которая обязательно замещена одним или двумя заместителями, и указанные заместители независимо выбраны из  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группы, оксо ( $=O$ ) группы, гидроксигруппы и  $C_1$ - $C_3$ -гидроксиалкильной группы;

3-7-ми членной гетероциклоалкильной группы, которая сама по себе обязательно замещена  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группой или оксо ( $=O$ ) группой,

гетероарильной группы, которая сама по себе обязательно замещена  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группой;

- $C_1$ - $C_5$ -алкилен- $O$ - $C_1$ - $C_5$ -алкильной группы,

- $C_1$ - $C_5$ -алкилен- $S$ - $C_1$ - $C_5$ -алкильной группы,

- $C_1$ - $C_5$ -алкилен- $NR^5$ - $C_1$ - $C_5$ -алкильной группы,

$C_3$ - $C_6$ -циклоалкильной группы, которая необязательно замещена гидроксигруппой, и

3-6-ти членной гетероциклоалкильной группы, которая необязательно замещена одним или двумя заместителями, причем указанный заместитель независимо выбран из  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группы и гидроксигруппы.

**(к) Альтернативный путь посредством катализируемого переходным металлом, предпочтительно катализируемого палладием аминирования, с введением  $R^3$  заместителей, выбранных из  $NR^7R^8$ , N-связанной гетероциклоалкильной группы, частично ненасыщенной N-связанной гетероциклоалкильной группы и N-связанной гетероарильной группы, причем термин “N-связанный” понимается как описано в контексте схемы 2,**

Промежуточные соединения формулы (V), где  $R^3$  выбран из  $-NR^7R^8$ , N-связанной 3-9-ти членной гетероциклоалкильной группы, N-связанной, частично ненасыщенной 3- 9-ти членной гетероциклоалкильной группы, и N-связанной гетероарильной группы, причем термин “N-связанный” понимается как описано в контексте схемы 2, и где термины “3- 9-ти членный гетероциклоалкил”, “частично ненасыщенный 3- 9-ти членный гетероциклоалкил”, и “гетероарил” имеют значения и необязательно замещены как определено для  $R^3$ , *выше*,

могут быть получены посредством реакции промежуточных соединений (III), где

X представляет собой Cl, Br, I, (как отражено на схеме 2), или группу, выбранную из  $(C_1$ - $C_4$ -алкилсульфонил)окси,  $(C_1$ - $C_4$ -фторалкилсульфонил)окси и (фенилсульфонил)окси, причем фенил, присутствующий в (фенилсульфонил)окси, необязательно замещен одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, нитро, циано,  $C_1$ - $C_4$ -алкила и  $C_1$ - $C_4$ -алкокси;

$R^1$  или  $R^2$  имеют значение как определено выше, но отличное от Cl, Br, I; предпочтительно,  $R^1$  представляет собой  $-CF_3$ , и  $R^2$  представляет собой водород;

$R^4$  имеет значение, как определено выше,

с соответствующим амином, необязательно в виде свободного основания или в виде соли, такой как, *например*, гидрохлоридная соль, выбранная из  $HNR^7R^8$  и циклического амина, имеющего один N-H в качестве кольцевого атома, причем циклический амин выбран из 3-9-ти членного гетероциклоалкана, частично ненасыщенного 3- 9-ти членного гетероциклоалкана и гетероарена, содержащего один N-H в качестве кольцевого атома, соответственно,

в присутствии основания, такого как *например*, фосфат калия или карбонат цезия, палладиевого катализатора, такого как, *например*, трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0), лиганда, такого как *например*, 2-(дициклогексилфосфино)-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил или 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафталин, в инертном растворителе, таком как, *например*, диоксан или толуол, при повышенных температурах в интервале 60-160 °C, в течение 2ч-7д;

причем

$R^7/R^8$  независимо выбраны из

атома водорода, при условии, что  $R^7 = R^8 =$  водород исключено,

$C_1$ - $C_6$ -алкильной группы,

которая необязательно замещена одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, и указанный заместитель независимо выбран из

атома галогена, цианогруппы, гидроксигруппы,  $C(O)NR^5R^6$  группы,  $NR^5R^6$  группы,

$C_1-C_3$ -алкоксигруппы,

$C_3-C_7$ -циклоалкильной группы, которая необязательно замещена одним или двумя заместителями, и указанные заместители независимо выбраны из  $C_1-C_3$ -алкильной группы, оксо ( $=O$ ) группы, гидроксигруппы и  $C_1-C_3$ -гидроксиалкильной группы;

3-7-ми членной гетероциклоалкильной группы, которая сама по себе необязательно замещена  $C_1-C_3$ -алкильной группой или оксо ( $=O$ ) группы,

гетероарильной группы, которая сама по себе необязательно замещена  $C_1-C_3$ -алкильной группой;

$-C_1-C_5$ -алкилен- $O-C_1-C_5$ -алкильной группы,

$-C_1-C_5$ -алкилен- $S-C_1-C_5$ -алкильной группы,

$-C_1-C_5$ -алкилен- $NR^5-C_1-C_5$ -алкильной группы,

$C_3-C_6$ -циклоалкильной группы, которая необязательно замещена гидроксигруппой, и

3-6-ти членной гетероциклоалкильной группы которая необязательно замещена одним или двумя заместителями, причем указанный заместитель независимо выбран из  $C_1-C_3$ -алкильной группы и гидроксигруппы.

Последующее превращение полученных соединений формулы (V) в соединения общей формулы (I) может, *например*, быть осуществлено посредством следующей последовательности реакций согласно стадиям (a) - (h):

**Стадия (а)**

Соединение формулы (V) и гидроксид(тозилокси)иодбензол в растворителе, таком как, *например*, DMSO, вода, реагируют при комнатной температуре, в течение 18 ч; или соединение формулы (V) и иод, в растворителе, таком как, *например*, DMSO, реагируют при 60 °С, в течение 18 ч

**Стадия (b)**

Продукт реакции стадии (а),  $\text{H}_2\text{NNHCOOCH}_3$ , и  $\text{HCl}$  (вод), реагируют в растворителе, таком как, *например*,  $\text{MeOH}$ , при комнатной температуре, в течение 5ч;

**Стадия (с)**

Продукт реакции стадии (b) и карбонат калия реагируют в растворителе, таком как, *например*, ацетонитрил, при 60 °С, в течение 18ч или продукт реакции стадии (b) и  $\text{NaOEt/EtOH}$ , реагируют при 0 °С в течение 10 мин, или продукт реакции стадии (b) и  $\text{NaN}$ , реагируют в  $\text{EtOH}$ , при 0 °С в течение 10 мин;

**Стадия (d)**

Продукт реакции стадии (h), формиат натрия и гидрокарбонат натрия, реагируют в растворителе, таком как, *например*,  $\text{CH}_3\text{CN}$ , вода, при 65°С, в течение 24ч, чтобы получить тот же продукт как со стадии (а), который затем может быть превращен в соединение формулы (I) посредством стадий (b) и (с);

**Стадия (е)**

Продукт реакции стадии (h), ацетат калия и иодид калия реагируют в течение 18ч при комнатной температуре;

**Стадия (f)**

Продукт реакции стадии (e),  $\text{H}_2\text{NNHCOOCH}_3$  и  $\text{HCl}$  (вод), реагируют в растворителе, таком как, *например*,  $\text{MeOH}$ , при комнатной температуре в течение 5-18ч;

**Стадия (g)**

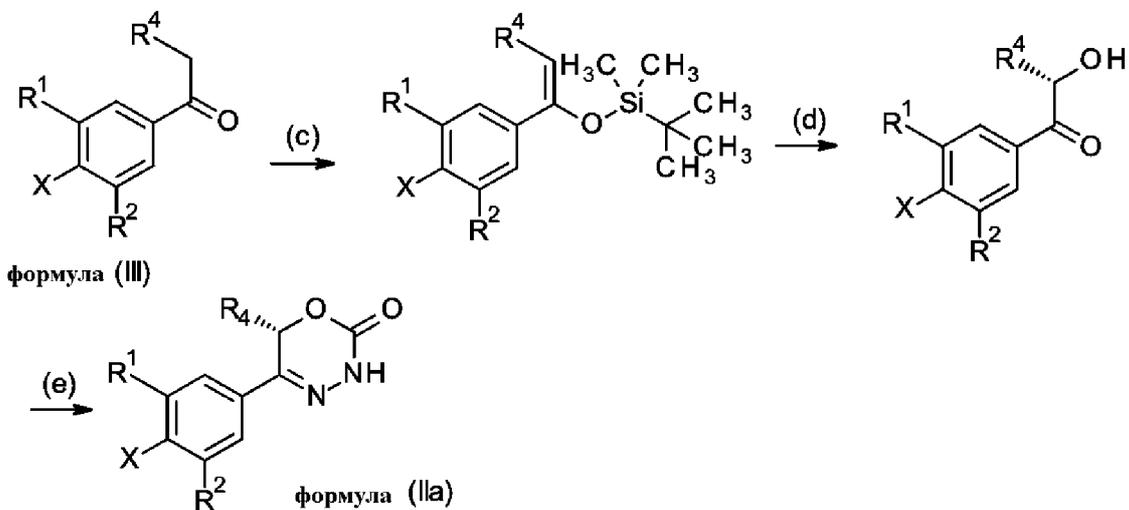
Продукт реакции стадии (f) и карбонат калия реагируют в растворителе, таком как, *например*, ацетонитрил, при  $60\text{ }^\circ\text{C}$ , в течение около 18ч, или продукт реакции стадии (f) и  $\text{NaOEt/EtOH}$ , реагируют при  $0\text{ }^\circ\text{C}$  в течение 10 мин, или продукт реакции стадии (f) и  $\text{NaN}$ , реагируют в растворителе, таком как, *например*,  $\text{EtOH}$ , при  $0\text{ }^\circ\text{C}$  в течение 10 мин, чтобы получить соединение формулы (I);

**Стадия (h)**

Соединение формулы (V), уксусная кислота и бром, бромистый водород реагируют в течение 18ч, при комнатной температуре.

Полученные соединения общей формулы (I), если содержат хиральные центры, могут быть необязательно разделены посредством хиральной хроматографии с получением отдельных энантиомеров или диастереомеров.

Путь 3: Стереоселективный синтез промежуточных соединений формулы (IIa), где  $R^4$  является отличным от водорода



### Схема 5

Схема 5: Стереоселективный путь получения промежуточных соединений формулы (IIa), включающих подряд промежуточных соединений формулы (II), из промежуточных соединений формулы (III), где  $R^1$ ,  $R^2$ , и  $R^4$  имеют значение как определено выше, при условии, что  $R^4$  является отличным от водорода.

(c)  $\text{LiHMDS/THF}$ , 1 ч,  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ , затем  $t\text{BDMSCl}$  (*трет*-бутилдиметилхлор силан), от  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  до комнатной температуры, 15ч – 2д;

(d)  $\text{AD-Mix-}\alpha$ ,  $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{NH}_2/\text{tBuOH/вода}$ , от  $0\text{ }^\circ\text{C}$  до комнатной температуры, 15 ч – 2д;

(e) 1.  $\text{H}_2\text{NNHCOOCH}_3$ ,  $\text{HCl}$ ,  $\text{MeOH}$ ; 2.  $\text{NaOEt/EtOH}$  или  $\text{NaOMe/MeOH}$  или  $\text{NaN/EtOH}$ ;

Путь 4: Стереоселективный синтез соединений формулы (Ia)

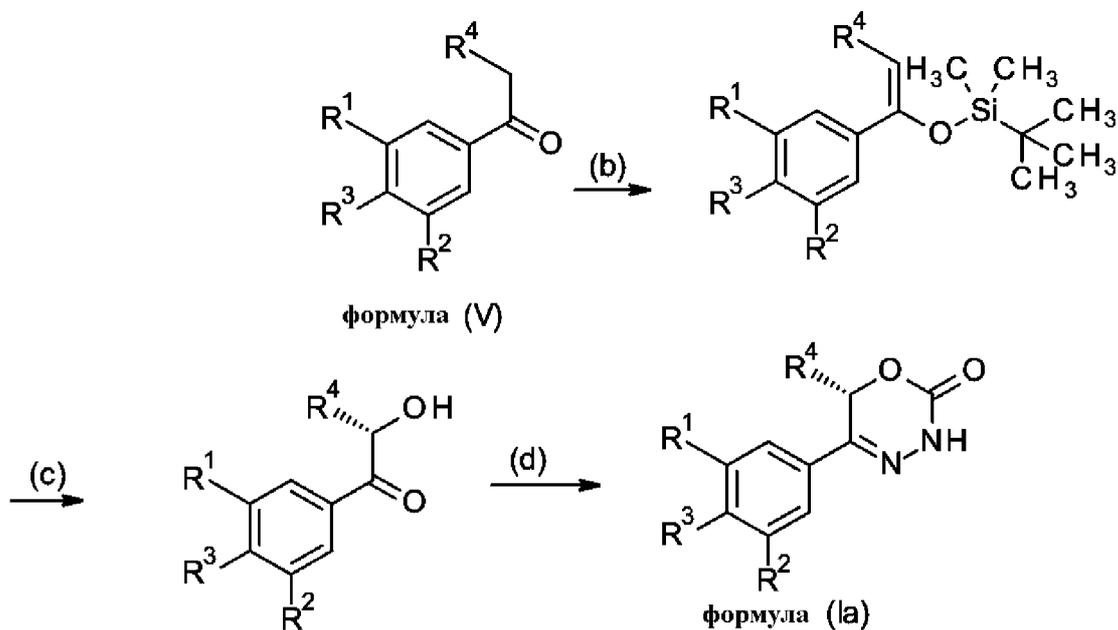


Схема 6

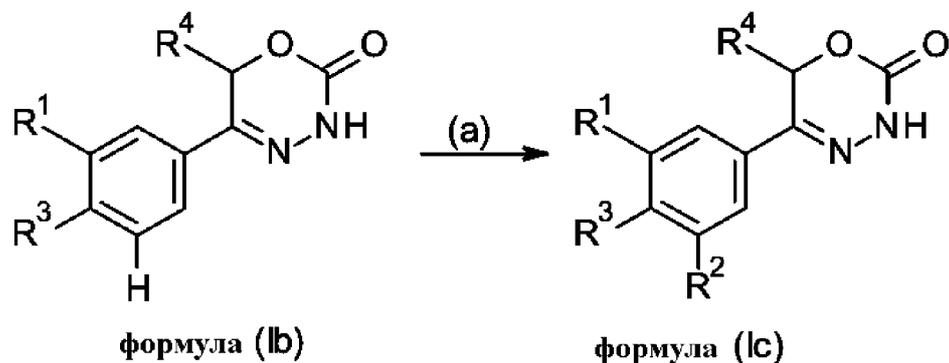
Схема 6: Стереоселективный путь получения соединений формулы (Ia), включающих подряд общей формулы (I), из промежуточных соединений формулы (V), где R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> и R<sup>4</sup> имеют значение как определено выше, при условии, что R<sup>4</sup> является отличным от водорода.

(b) LiHMDS/THF, 1 ч, -78 °С, затем tBDMSCl (*трет-бутилдиметилхлор силан*), от -78 °С до комнатной температуры, 15ч – 2д;

(c) AD-Mix-a, CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>/tBuOH/вода, от 0 °С до комнатной температуры, 15 ч – 2д;

(d) 1. метил гидразино-карбоксилат, HCl (вод)/MeOH, 60 °С, 1 ч; 2. NaOEt/EtOH или NaOMe/MeOH, комнатная температура, 1-2 ч.

### Путь 5: Синтез соединений формулы (Ic)

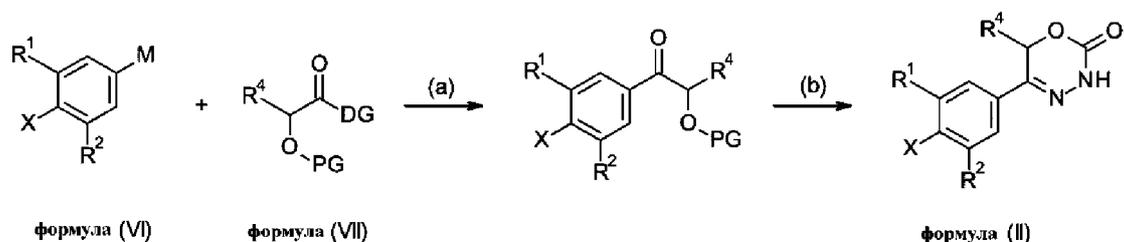


### Схема 7

Схема 7: Путь получения соединений формулы (Ic) из соединений формулы (Ib), где  $R^1$  и  $R^4$  имеют значение как определено выше, и  $R^3$  представляет собой  $NR^7R^8$  или 3-7-ми членную гетероциклоалкильную группу. Обе формулы (Ib) и (Ic) составляют подряды общей формулы (I); соединения формулы (Ib) легко доступны согласно другим путям синтеза, обсуждаемым в этой главе, и в Экспериментальной части ниже.

(a) N-хлор сукцинимид (NCS, 1-Хлор-пирролидин-2,5-дион), THF, комнатная температура, 18ч, или, NaOCl/HOAc, 10-15 °C, 1-2 ч;

### Путь 6: Альтернативный синтез промежуточных соединений формулы (II)



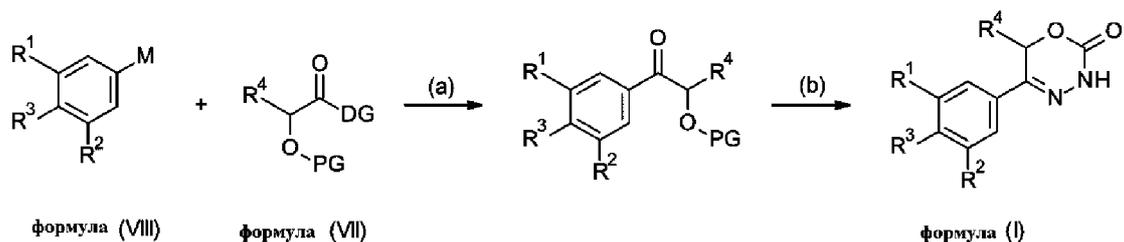
### Схема 8

Схема 8: Путь получения промежуточных соединений формулы (II) из соединений формул (VI) и (VII), где  $R^1$ ,  $R^2$  и  $R^4$  имеют значение как определено выше, и М представляет собой металл-содержащую группу, такую как, *например*, Li, или MgBr, или MgCl; и X представляет собой F, Cl, или Br; и DG представляет собой группу, перемещаемую из соединений формулы (VII) с реагентами формулы (VI), выбранная из морфолинил или  $N(OCH_3)CH_3$  (Амид Вайнреба); и PG представляет собой защитную группу, подходящую для гидроксигрупп, *например*, три-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил)-силильную группу, такую как, *например*, трет-бутилдиметилсилил. Соединения формулы (VI) и (VII) известны специалистам в данной области техники и могут быть легко получены из коммерчески доступных предшественников известными способами.

(a) THF, -20 °C – 20 °C, 1ч - 24ч, (b) 1.  $H_2NNHCOOCH_3$ , HCl, MeOH; 2. TBAF (тетрабутиламония фторид), THF; 3. NaOEt/EtOH или NaOMe/MeOH;

Соединения формулы (II) могут быть превращены в соединения общей формулы (I), как описано выше в контексте схемы 2.

### Путь 7: Альтернативный синтез соединений общей формулы (I)



### Схема 9

Схема 9: Путь получения соединений общей формулы (I) из соединений формул (VIII) и (VII), где  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , и  $R^4$  имеют значение как определено выше, и М

представляет собой металл-содержащую группу, такую как, *например*, Li, или MgBr, или MgCl; и DG представляет собой группу, перемещаемую из соединений формулы (VII) реагентами формулы (VIII), выбранными из морфолина или N(OCH<sub>3</sub>)CH<sub>3</sub> (амид Вайнреба); и PG представляет собой защитную группу, подходящую для гидроксигрупп, *например*, три-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил)-силил, такой как *например*, трет-бутил-диметилсилил. Соединения формул (VIII) и (VII) известны специалистам в данной области техники и могут быть легко получены из коммерчески доступных предшественников известными способами.

(a) THF, -20 °C – 20 °C, 1ч - 24ч, (b) 1. H<sub>2</sub>NNHCOOCH<sub>3</sub>, HCl, MeOH; 2. TBAF, THF; 3. NaOEt/EtOH или NaOMe/MeOH;

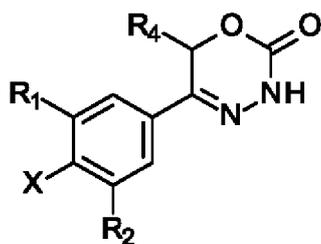
Некоторыми дополнительными аспектами изобретения являются пути синтеза согласно схемам 1-9 выше, в соответствии с которыми R<sup>x</sup> и/или R<sup>7</sup>/R<sup>8</sup> соответственно определяются аналогично описанному выше, но ограничиваются согласно пунктам 2-7 формулы изобретения.

Настоящее изобретение, кроме того, обеспечивает способы получения соединений согласно настоящему изобретению общей формулы (I), причем указанные способы включают стадии, как описано в Экспериментальной части в настоящем документе далее.

Настоящее изобретение, кроме того, обеспечивает способ получения соединения общей формулы (I), как определено выше, причем указанный способ включает

**либо**

стадию А обеспечения реакции промежуточного соединения общей формулы (II):



(II),

где

X представляет собой Cl, Br, I, или группу, выбранную из (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкилсульфонил)окси, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-фторалкилсульфонил)окси и (фенилсульфонил)окси, причем фенил, присутствующий в (фенилсульфонил)окси, необязательно замещен одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, нитро, циано, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкила и C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкокси;

R<sup>1</sup> выбран из атома водорода, атома фтора, цианогруппы, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильной группы, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-галоалкильной группы, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-галоалкоксигруппы;

R<sup>2</sup> выбран из атома водорода, атома фтора;

R<sup>4</sup> выбран из атома водорода и C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильной группы;

в условиях реакции сочетания, катализируемой переходным металлом, как например, реакция сочетания Сузуки, реакция сочетания Негиши, реакция сочетания Кумада, реакция сочетания Стилле,

предпочтительно реакция сочетания Сузуки, посредством обеспечения реакции указанного промежуточного соединения формулы (II) с борорганическим соединением, выбранным из

бороновой кислоты формулы (Ша)



(Ша),

сложного эфира бороновой кислоты формулы



(Шб),

и тетрафторборатной соли формулы



(Шс),

причем

$R^x$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$ -алкильную группу, которая необязательно замещена одним или двумя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из гидроксигруппы,  $C_1$ - $C_4$ -алкоксигруппы и 3-7-ми членной гетероциклоалкильной группы; предпочтительно метильную группу, которая необязательно замещена 3 - 7-ми членной гетероциклоалкильной группой,

$C_2$ - $C_6$ -алкенильную группу, которая необязательно замещена  $C_1$ - $C_4$ -алкоксигруппой,

$C_5$ - $C_9$ -циклоалкенильную группу, которая необязательно замещена гидроксигруппой,

3-9-ти членную гетероциклоалкильную группу, содержащую один, два или три гетероатома, которые независимо выбраны из  $-\text{O}-$ ,  $-\text{S}-$ ,  $-\text{S}(\text{O})-$ ,  $\text{S}(\text{O})_2$ , и  $-\text{NR}^9$ ,

и указанная гетероциклоалкильная группа необязательно дополнительно содержит мостиковую группу, выбранную из  $-\text{O}-$ ,  $-\text{NR}^9$ ,  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{O}-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{O}-$ ,  $-\text{NR}^9-\text{CH}_2-$ , и  $-\text{CH}_2-\text{NR}^9$ ;

и указанная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена одним, двумя или тремя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из

атома галогена;

оксо ( $=\text{O}$ ) группы;

цианогруппы;

гидроксигруппы;

$\text{C}_1$ - $\text{C}_3$ -алкильной группы, которая необязательно дополнительно замещена гидроксигруппой;

$\text{C}_1$ - $\text{C}_3$ -галоалкильной группы;

$\text{C}_1$ - $\text{C}_3$ -алкоксигруппы;

$\text{C}_1$ - $\text{C}_3$ -галоалкоксигруппы;

$\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$  группы и

$\text{NR}^5\text{R}^6$  группы,

5-9-ти членную гетероциклоалкильную группу, которая является частично ненасыщенной и необязательно замещенной одним, двумя или тремя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из оксо группы ( $=O$ ),  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группы,  $-C(O)R^5R^6$  группы и атома галогена,

арильную группу, которая необязательно замещена одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из атома галогена, гидроксигруппы, цианогруппы,  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группы,  $C_1$ - $C_3$ -галоалкильной группы,  $C_1$ - $C_3$ -алкоксигруппы,  $C_1$ - $C_3$ -галоалкоксигруппы, и  $NR^5R^6$  группы,

моно- или бициклическую гетероарильную группу, которая необязательно замещена одним, двумя или тремя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из атома галогена,  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группы, цианогруппы,  $C_1$ - $C_3$ -галоалкильной группы,  $C_1$ - $C_3$ -алкоксигруппы, гидроксигруппы и  $NR^5R^6$  группы, при условии, что указанная моноциклическая гетероарильная группа не представляет собой пиридин-4-ильную группу;

$R^y$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$ -алкил, или два остатка  $R^y$  вместе представляют собой  $C_2$ - $C_6$ -алкиленовую группу, предпочтительно  $-C(CH_3)_2-C(CH_3)_2-$ , с образованием сложного пинаколового эфира,

в присутствии основания, в предпочтительном варианте осуществления карбоната цезия или ацетата калия,

палладиевого катализатора, выбранного из:

дихлорбис(трифенилфосфин)палладия, тетракистрифенилфосфинпалладия(0),  
 ацетата палладия (II)/трисциклогексилфосфина,  
 трис(добензилиденацетон)дипалладия,  
 бис(дифенилфосфинферроценил)палладия(II) хлорида, 1,3-бис(2,6-  
 диизопропилфенил)имидазол-2-илиден(1,4-нафтохинон)палладия димера,

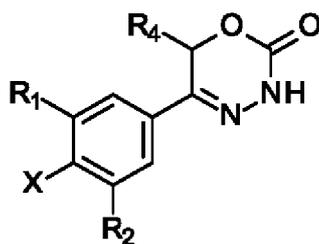
аллил(хлор)(1,3-димезитил-1,3-дигидро-2Н-имидазол-2-илиден)палладия, ацетата палладия (II)/дициклогексил(2',4',6'-триизопропил-бифенил-2-ил)фосфина, [1,1-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия(II) хлорид монодихлорметан аддукта, [1,1'-Бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II), хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия(II), ацетата палладия (II) и (2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия(II), или хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия(II), в качестве предпочтительного варианта осуществления хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия(II),

и необязательно дополнительного лиганда, такого как, *например*, 2-(дициклогексилфосфино)-2',4',6'-триизопропилбифенил,

**либо**

указанный способ включает

стадию В обеспечения реакции промежуточного соединения общей формулы (II):



(II),

где

R<sup>4</sup> имеет значение, как определено выше,

X представляет собой F или Cl, при условии, что если X представляет собой Cl,  $R^1$  или  $R^2$  могут не представлять собой F; предпочтительно X представляет собой F;

$R^1$  выбран из атома водорода, атома галогена, цианогруппы,  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группы,  $C_1$ - $C_3$ -галоалкильной группы, и  $C_1$ - $C_3$ -галоалкоксигруппы;

предпочтительно  $R^1$  выбран из атома фтора, цианогруппы, и  $-CF_3$  группы, и при условии, что если X представляет собой Cl,  $R^1$  могут не представлять собой атом фтора; более предпочтительно,  $R^1$  представляет собой  $-CF_3$ ;

$R^2$  выбран из атома водорода и атома галогена при условии, что если X представляет собой Cl,  $R^2$  могут не представлять собой атом фтора; более предпочтительно,  $R^2$  представляет собой водород;

при условии, что по меньшей мере один из  $R^1$  и  $R^2$  проявляет электроноакцепторный эффект;

$R^4$  выбран из атома водорода и  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группы;

c

соответствующим амином, необязательно в виде свободного основания или в виде соли, такого как, *например*, гидрохлоридная соль, выбранная из  $HNR^7R^8$  и циклического амина, имеющего один N-H в качестве кольцевого атома, причем циклический амин выбран из 3-9-ти членного гетероциклоалкана, частично ненасыщенного 3- 9-ти членного гетероциклоалкана, и гетероарена, содержащего один N-H в качестве кольцевого атома, соответственно,

где

$R^7/R^8$  независимо выбраны из

атома водорода, при условии, что  $R^7 = R^8 =$  водород исключено,

$C_1$ - $C_6$ -алкильной группы,

которая необязательно замещена одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, и указанный заместитель независимо выбран из

атома галогена, цианогруппы, гидроксигруппы,  $C(O)NR^5R^6$  группы,  $NR^5R^6$  группы,

$C_1$ - $C_3$ -алкоксигруппы,

$C_3$ - $C_7$ -циклоалкильной группы, которая необязательно замещена одним или двумя заместителями, и указанные заместители независимо выбраны из  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группы, оксо ( $=O$ ) группы, гидроксигруппы и  $C_1$ - $C_3$ -гидроксиалкильной группы;

3-7-ми членной гетероциклоалкильной группы, которая сама по себе необязательно замещена  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группой или оксо ( $=O$ ) группой,

гетероарильной группы, которая сама по себе необязательно замещена  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группой;

- $C_1$ - $C_5$ -алкилен- $O$ - $C_1$ - $C_5$ -алкильной группы,

- $C_1$ - $C_5$ -алкилен- $S$ - $C_1$ - $C_5$ -алкильной группы,

- $C_1$ - $C_5$ -алкилен- $NR^5$ - $C_1$ - $C_5$ -алкильной группы,

$C_3$ - $C_6$ -циклоалкильной группы, которая необязательно замещена гидроксигруппой, и

3-6-ти членной гетероциклоалкильной группы которая необязательно замещена одним или двумя заместителями, причем указанный заместитель независимо выбран из C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильной группы и гидроксигруппы,

3-9-ти членного гетероциклоалкана, содержащего один N-H в качестве кольцевого атома, который должен пониматься как циклический амин, соответствующий 3-9-ти членной гетероциклоалкильной группе, как определено для R<sup>3</sup> *выше*, при условии, что он содержит один N-H в качестве кольцевого атома,

частично ненасыщенный 3- 9-ти членного гетероциклоалкана, содержащего один N-H в качестве кольцевого атома, который должен пониматься как циклический амин, соответствующий частично ненасыщенный 3- 9-ти членной гетероциклоалкильной группе, как определено для R<sup>3</sup> *выше*, при условии, что он содержит один N-H в качестве кольцевого атома, и

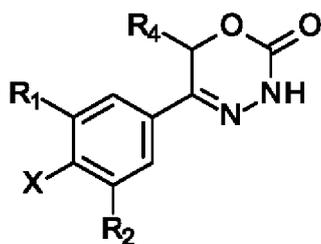
гетероарена, содержащего один N-H в качестве кольцевого атома, который должен пониматься как циклический амин, соответствующий гетероарильной группе как определено для R<sup>3</sup> *выше*, при условии, что он содержит один N-H в качестве кольцевого атома,

необязательно в присутствии основания, и необязательно в присутствии инертного растворителя, и при температуре от комнатной температуры до 160 °C,

**либо**

указанный способ включает

стадию С обеспечения реакции промежуточного соединения общей формулы (II):



(II),

где

X представляет собой Cl, Br, I, или группу, выбранную из (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкилсульфонил)окси, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-фторалкилсульфонил)окси и (фенилсульфонил)окси, причем фенил, присутствующий в (фенилсульфонил)окси, необязательно замещен одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, нитро, циано, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкила и C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкокси;

R<sup>1</sup> выбран из атома водорода, атома фтора, цианогруппы, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильной группы, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-галоалкильной группы, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-галоалкоксигруппы;

R<sup>2</sup> выбран из атома водорода, атома фтора;

R<sup>4</sup> выбран из атома водорода и C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильной группы;

с

соответствующим амином, необязательно в виде свободного основания или в виде соли, такой как, *например*, гидрохлоридная соль, выбранная из HNR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> и циклического амина, имеющего один N-H в качестве кольцевого атома, причем циклический амин выбран из 3-9-ти членного гетероциклоалкана, частично ненасыщенного 3- 9-ти членного гетероциклоалкана, и гетероарена, содержащего один N-H в качестве кольцевого атома, соответственно,

где

$R^7/R^8$  независимо выбраны из

атома водорода, при условии, что  $R^7 = R^8 =$  водород исключено,

$C_1$ - $C_6$ -алкильной группы,

которая необязательно замещена одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, и указанный заместитель независимо выбран из

атома галогена, цианогруппы, гидроксигруппы,  $C(O)NR^5R^6$  группы,  $NR^5R^6$  группы,

$C_1$ - $C_3$ -алкоксигруппы,

$C_3$ - $C_7$ -циклоалкильной группы, которая необязательно замещена одним или двумя заместителями, и указанные заместители независимо выбраны из  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группы, оксо ( $=O$ ) группы, гидроксигруппы и  $C_1$ - $C_3$ -гидроксиалкильной группы;

3-7-ми членной гетероциклоалкильной группы, которая сама по себе необязательно замещена  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группой или оксо ( $=O$ ) группой,

гетероарильной группы, которая сама по себе необязательно замещена  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группой;

- $C_1$ - $C_5$ -алкилен- $O$ - $C_1$ - $C_5$ -алкильной группы,

- $C_1$ - $C_5$ -алкилен- $S$ - $C_1$ - $C_5$ -алкильной группы,

- $C_1$ - $C_5$ -алкилен- $NR^5$ - $C_1$ - $C_5$ -алкильной группы,

C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкильной группы, которая необязательно замещена гидроксигруппой, и

3-6-ти членной гетероциклоалкильной группы, которая необязательно замещена одним или двумя заместителями, причем указанный заместитель независимо выбран из C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильной группы и гидроксигруппы,

3-9-ти членного гетероциклоалкана, содержащего один N-H в качестве кольцевого атома, который должен пониматься как циклический амин, соответствующий 3-9-ти членной гетероциклоалкильной группе как определено для R<sup>3</sup> *выше*, при условии, что он содержит один N-H в качестве кольцевого атома,

частично ненасыщенного 3- 9-ти членного гетероциклоалкана, содержащего один N-H в качестве кольцевого атома, который должен пониматься как циклический амин, соответствующий частично ненасыщенной 3- 9-ти членной гетероциклоалкильной группе, как определено для R<sup>3</sup> *выше*, при условии, что он содержит один N-H в качестве кольцевого атома, и

гетероарена, содержащего один N-H в качестве кольцевого атома, который должен пониматься как циклический амин, соответствующий гетероарильной группе как определено для R<sup>3</sup> *выше*, при условии, что он содержит один N-H в качестве кольцевого атома,

в присутствии основания и палладиевого катализатора, такого как, *например*, трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0), лиганда, такого как *например*, 2-(дициклогексилфосфино)-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил или 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафталин, в инертном растворителе, и в присутствии инертного растворителя, и при температуре в интервале от 60°C до 160 °C,

с получением соединения формулы (I), применяя одну из указанных стадий.

Некоторые другие аспекты настоящего изобретения представляют собой способы А, В, или С, как изложено непосредственно выше, начиная с соединения общей формулы (II) и обеспечивая два других альтернативных путей, причем  $R^x$  и/или  $R^7/R^8$  имеют значения, аналогичные описанным выше, но ограничены согласно пунктам формулы изобретения 2-7 или любому из вариантов осуществления, определенным ниже.

Согласно некоторым аспектам настоящее изобретение обеспечивает способы получения соединений общей формулы (I), как изложено выше, причем указанные способы включают

для соединения (II):  $R^1$  представляет собой трифторметил, и  $R^2$  представляет собой атом водорода,

для стадии А:

применяются условия реакции сочетания Сузуки, и палладиевый катализатор представляет собой хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II), и лиганд представляет собой 2-(дициклогексилфосфино)-2',4',6'-триизопропилбифенил и/или

для стадии В:

два остатка  $R^y$  вместе представляют собой  $-C(CH_3)_2-C(CH_3)_2-$ , с образованием сложного пинаколового эфира, основание представляет собой карбонат цезия или ацетат калия, и/или

для стадии С:

палладиевый катализатор представляет собой трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) и лиганд представляет собой 2-

(дициклогексилфосфино)-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил или 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафталин.

Согласно некоторым аспектам настоящее изобретение обеспечивает способ, как изложено выше,

где

для соединения (II):  $R^1$  представляет собой трифторметил, и  $R^2$  представляет собой атом водорода,

для стадии А:

применяются условия реакции сочетания Сузуки, и палладиевый катализатор представляет собой хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II), и лиганд представляет собой 2-(дициклогексилфосфино)-2',4',6'-триизопропилбифенил и/или

для стадии В:

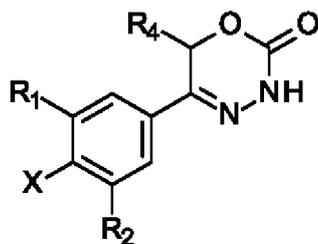
два остатка  $R^y$  вместе представляют собой  $-C(CH_3)_2-C(CH_3)_2-$  с образованием сложного пинаколового эфира, основание представляет собой карбонат цезия или ацетат калия, и/или

для стадии С:

палладиевый катализатор представляет собой трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0), и лиганд представляет собой 2-(дициклогексилфосфино)-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил или 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафталин.

Настоящее изобретение в частности обеспечивает способ получения соединения общей формулы (I) согласно любому из пунктов формулы изобретения 1- 8, причем указанный способ включает

стадию А обеспечения реакции промежуточного соединения общей формулы (II)



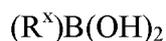
(II),

где  $R^1$ ,  $R^2$  и  $R^4$  имеют значение как определено для соединения общей формулы (I) *выше*, и  $X=F, Cl, Br, I$

а) если  $X=Cl, Br, I$ , и при обязательном условии, что  $R^1/R^2$  не представляет собой  $Cl, Br, I$ ,

в условиях сочетания, катализируемых переходным металлом, таких как, *например*, реакция сочетания Сузуки, реакция сочетания Негиши, реакция сочетания Кумада, реакция сочетания Стилле,

но предпочтительно реакция сочетания Сузуки, с бороновой кислоты формулы



(Ша)

причем  $R^x$  представляет собой

C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенильную группу,

C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкильную группу, которая необязательно является частично ненасыщенной,

C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-гетероциклоалкильную группу, которая необязательно замещена одним, двумя или тремя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из атома галогена и C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильной группы, гидроксигруппы, NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> группы, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-галоалкильной группы и C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-галоалкоксигруппы,

C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>-гетероциклоалкильную группу, которая является частично ненасыщенной и необязательно замещенной одним, двумя или тремя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из оксо группы, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильной группы, -C(O)R<sup>5</sup>R<sup>6</sup> группы и атома галогена,

арильную группу, которая необязательно замещена одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из атома галогена, гидроксигруппы, цианогруппы, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильной группы, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-галоалкильной группы, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкоксигруппы, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-галоалкоксигруппы, и NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> группы;

и моно- или бициклическую гетероарильную группу, которая необязательно замещена одним, двумя или тремя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из атома галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильной группы, цианогруппы, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-галоалкильной группы, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкоксигруппы, гидроксигруппы и NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> группы, при условии, что указанная моноциклическая гетероарильная группа не представляет собой пиридин-4-ильную группу;

или сложным эфиром бороновой кислоты формулы



(Шб)

где  $R^x$  имеет значение как определено для бороновой кислоты *выше*, и  $R^y$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$ -алкил, или два остатка  $R^y$  вместе образуют сложный пинаколовый эфир, или другими подходящими сложными эфирами бороновой кислоты, применяемыми в этой реакции специалистами в данной области техники / карбонатом цезия / палладиевым катализатором из следующего перечня:

дихлорбис(трифенилфосфин)палладий, тетракистрифенилфосфинпалладий(0),  
 ацетат палладия (II)/трисциклогексилфосфин,  
 трис(дибензилиденацетон)дипалладий,  
 бис(дифенилфосфинферроценил)палладий(II) хлорид, 1,3-бис(2,6-  
 диизопропилфенил)имидазол-2-илиден(1,4-нафтохинон)палладия димер,  
 аллил(хлор)(1,3-димезитил-1,3-дигидро-2H-имидазол-2-илиден)палладий, ацетат  
 палладия (II)/дициклогексил(2',4',6'-триизопропил-бифенил-2-ил)фосфин, [1,1-  
 бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия(II) хлорид монодихлорметан аддукт,  
 [1,1'-Бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II), хлор(2-  
 дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-  
 бифенил)]палладий(II), или (2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-  
 бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II), в качестве предпочтительного  
 варианта осуществления хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-  
 1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II),

с получением соединения формулы (I), где  $R^3$  представляет собой  $R^x$

или

b) если  $X=F$ , и при обязательном условии, что  $R^1/R^2$  проявляет, по меньшей мере частично, электроноакцепторные действия, предпочтительно  $R^1$  представляет собой F,  $CF_3$ , CN, и  $R^2$  представляет собой F или  $CF_3$ , даже более конкретно  $R^1$  представляет собой F или  $CF_3$ ,  $R^2=H, F$

c

$HNR^7R^8$

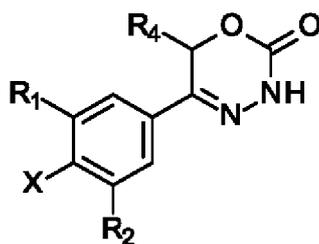
где  $R^7$  и  $R^8$  имеют значение, как определено в любом из пунктов формулы изобретения 1-7,

необязательно в присутствии основания, и необязательно в присутствии инертного растворителя, и необязательно нагревая до температуры кипения присутствующего основания или присутствующего растворителя, предпочтительно при температуре от комнатной температуры до 150 °С, с получением соединения формулы (I).

Подходящим растворителем для описанных выше способов является инертный растворитель, как известно специалистам в данной области техники, такой как, например, диметилформамид, или смеси диоксан/вода или любой растворитель, как раскрыто в части Примеры.

В соответствии с другим аспектом настоящее изобретение обеспечивает промежуточные соединения, которые полезны для получения соединений общей формулы (I), *выше*.

В частности, настоящее изобретение обеспечивает промежуточные соединения общей формулы (II):



(II),

где  $R^1$ ,  $R^2$  и  $R^4$  имеют значение как определено для соединения общей формулы (I) *выше*, и  $X = F, Cl, Br, I$  при условии, что если  $X = Cl, Br, I$ ,  $R^1/R^2$  не представляет собой  $Cl, Br, I$ .

В частности, настоящее изобретение обеспечивает промежуточные соединения общей формулы (II), где  $R^1$  выбран из атома фтора, цианогруппы,  $OCF_3$  группы и  $-CF_3$ ,  $R^2$  представляет собой атом водорода или атом фтора, и  $R^4$  представляет собой атом водорода или метильную группу, предпочтительно метильную группу, имеющую (S)-конфигурацию

Более конкретно, настоящее изобретение обеспечивает промежуточные соединения общей формулы (II), где  $R^1$  выбран из атома фтора, цианогруппы и трифторметильной группы,  $R^2$  представляет собой атом водорода или атом фтора, и  $R^4$  представляет собой атом водорода или метильную группу.

Более конкретно, настоящее изобретение обеспечивает промежуточные соединения общей формулы (II), где  $R^1$  представляет собой атом фтора или трифторметильную группу,  $R^2$  представляет собой атом водорода или атом фтора, и  $R^4$  представляет собой атом водорода или метильную группу.

Даже более конкретно, настоящее изобретение обеспечивает промежуточные соединения общей формулы (II), где  $R^1$  представляет собой трифторметильную группу,  $R^2$  представляет собой атом водорода, и  $R^4$  представляет собой атом водорода или метильную группу.

В частности, настоящее изобретение обеспечивает промежуточные соединения общей формулы (II), в частности промежуточное соединение 63, промежуточное соединение 64, промежуточное соединение 76, промежуточное соединение 65, промежуточное соединение 73, промежуточное соединение 66, промежуточное соединение 68, и промежуточное соединение 74, как проиллюстрировано в экспериментальной части.

Кроме того, настоящее изобретение обеспечивает промежуточные соединения общей формулы (II), в частности промежуточное соединение 50, промежуточное соединение 57, промежуточное соединение 63, промежуточное соединение 64, промежуточное соединение 65, промежуточное соединение 66, промежуточное соединение 68, промежуточное соединение 73, промежуточное соединение 74,

промежуточное соединение 75 и промежуточное соединение 76, как проиллюстрировано в экспериментальной части.

Кроме того, настоящее изобретение обеспечивает промежуточные соединения общей формулы (II), в частности промежуточное соединение 49, промежуточное соединение 51, промежуточное соединение 57, промежуточное соединение 58, промежуточное соединение 62, промежуточное соединение 63, промежуточное соединение 64, промежуточное соединение 65, промежуточное соединение 66, промежуточное соединение 68, промежуточное соединение 73, промежуточное соединение 74, промежуточное соединение 75, промежуточное соединение 76 и промежуточное соединение 78, как проиллюстрировано в экспериментальной части.

Даже более конкретно, настоящее изобретение обеспечивает промежуточные соединения общей формулы (II), в частности промежуточное соединение 50, промежуточное соединение 57, промежуточное соединение 64, промежуточное соединение 66, промежуточное соединение 74, промежуточное соединение 75.

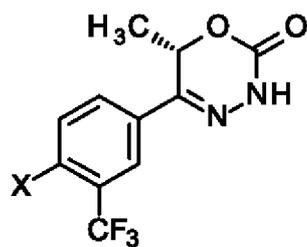
Согласно другому аспекту настоящее изобретение обеспечивает промежуточные соединения общей формулы (II), в частности промежуточное соединение 64, промежуточное соединение 66, промежуточное соединение 74 и промежуточное соединение 75.

Согласно другому аспекту настоящее изобретение обеспечивает промежуточные соединения общей формулы (II), в частности промежуточное соединение 64, промежуточное соединение 74 и промежуточное соединение 75.

Согласно одному аспекту настоящее изобретение обеспечивает способ получения соединений формулы (I), причем указанный способ включает

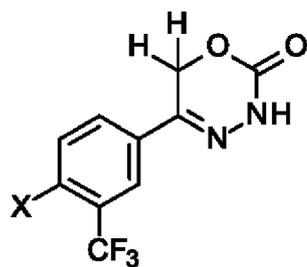
**либо**

стадию А обеспечения реакции промежуточного соединения формулы (IIb):



(IIb),

или промежуточного соединения формулы (IIc)

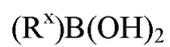


(IIc),

где X выбран из Cl, Br и I

посредством реакции сочетания Сузуки,

с бороновой кислотой формулы (III d)



(III d),

причем  $R^x$  выбран из

фенильной группы, которая замещена одним или двумя заместителями, независимо выбранными из атома фтора и атома хлора,

пиразолильной группы, которая замещена одной дифторметильной группой или одной трифторметильной группой, и

пиридилльной группы, которая замещена одной NH<sub>2</sub> группой,

или

со сложным эфиром бороновой кислоты формулы



(Ше),

причем R<sup>x</sup> имеет значения, как определено для бороновой кислоты формулы (Шд), *выше*, и R<sup>y</sup> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил, или два остатка R<sup>y</sup> вместе образуют C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкиленовую группу, предпочтительно –C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-, с образованием сложного пинаколового эфира,

в присутствии основания, предпочтительно карбоната цезия, и палладиевого катализатора, выбранного из:

дихлорбис(трифенилфосфин)палладия, тетракистрифенилфосфинпалладия(0),  
 ацетата палладия (II)/трисциклогексилфосфина,  
 трис(добензилиденацетон)дипалладия,  
 бис(дифенилфосфинферроцен)палладия(II) хлорида, 1,3-бис(2,6-  
 диизопропилфенил)имидазол-2-илиден(1,4-нафтохинон)палладия димера,  
 аллил(хлор)(1,3-димезитил-1,3-дигидро-2H-имидазол-2-илиден)палладия, ацетата  
 палладия (II)/дициклогексил(2',4',6'-триизопропил-бифенил-2-ил)фосфина, [1,1-  
 бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия(II) хлорид монодихлорметан аддукта,

[1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II), хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия(II), и (2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия(II),

в качестве предпочтительного варианта осуществления хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия(II),

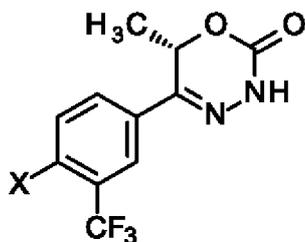
необязательно в присутствии дополнительного лиганда, предпочтительно 2-(дициклогексилфосфино)-2',4',6'-триизопропилбифенила, в присутствии растворителя, предпочтительно диоксана или воды, или их смеси, при температуре от 80 °С до 120 °С,

с получением соединения формулы (I), где R<sup>1</sup> представляет собой трифторметильную группу, R<sup>2</sup> представляет собой атом водорода, R<sup>3</sup> представляет собой R<sup>x</sup>, как определено выше для формулы (III<sub>d</sub>), и R<sup>4</sup> представляет собой атом водорода или метильную группу,

**либо**

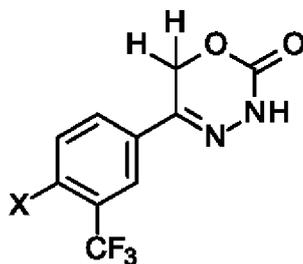
указанный способ включает

стадию В обеспечения реакции промежуточного соединения формулы (II<sub>b</sub>):



(II<sub>b</sub>),

или указанного промежуточного соединения формулы (IIc)



(IIc),

где X представляет собой атом фтора,

с амином  $\text{HNR}^7\text{R}^8$

где  $\text{R}^7$  представляет собой атом водорода, и  $\text{R}^8$  представляет собой 3,3,3-трифтор-2-гидроксипропильную группу, 2-гидрокси-2-метилпропильную группу или 2-метоксиэтильную группу,

или с 1*H*-пиразолом, который замещен трифторметильной группой и не замещен при N-1,

необязательно в присутствии основания, предпочтительно карбоната цезия, и необязательно в присутствии инертного растворителя, предпочтительно DMF, и необязательно нагревая до температуры кипения присутствующего основания или присутствующего растворителя, предпочтительно от комнатной температуры до 150 °C

с получением соединения формулы (I), где

$\text{R}^1$  представляет собой трифторметильную группу,  $\text{R}^2$  представляет собой атом водорода,

$R^3$  представляет собой  $NR^7R^8$  группу, причем  $R^7$  представляет собой водород, и  $R^8$  представляет собой 3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил, 2-гидрокси-2-метилпропил или 2-метоксиэтил,

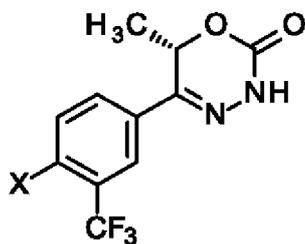
или  $R^3$  представляет собой 1*H*-пиразол-1-ильную группу, которая замещена трифторметильной группой,

и  $R^4$  представляет собой атом водорода или метильную группу,

**либо**

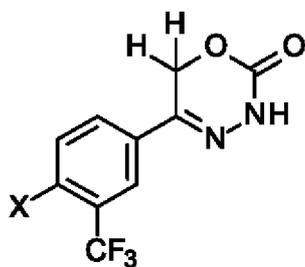
указанный способ включает

стадию С обеспечения реакции промежуточного соединения формулы (IIb):



(IIb),

или указанного промежуточного соединения формулы (IIc)



(IIc),

где X представляет собой атом хлора,

с

амином, который представляет собой циклический амин, в предпочтительном варианте осуществления, выбранный из 3-гидрокси-3-метилазетидина, 3,3-дифторазетидина, 4,4-дифторпиперидина и 3-(трифторметил)-1H-пиразола, в виде свободного основания или в виде гидрохлоридной соли,

в присутствии основания, в предпочтительном варианте осуществления фосфата калия, палладиевого катализатора, предпочтительно трис(дибензилиденацетон)дипалладия(0), лиганда, в предпочтительном варианте осуществления, 2-(дициклогексилфосфино)-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенила, и в присутствии инертного растворителя, в предпочтительном варианте осуществления, 1,4-диоксана, при температуре от 80 °C до 120 °C,

с получением соединения формулы (I), где

$R^1$  представляет собой трифторметильную группу,  $R^2$  представляет собой атом водорода,

$R^3$  представляет собой группу, выбранную из 3-гидрокси-3-метилазетидин-1-ила и 3,3-дифторазетидин-1-ила,

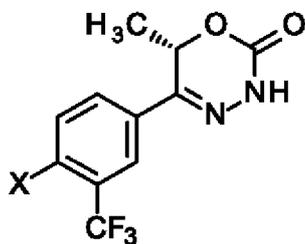
и  $R^4$  представляет собой атом водорода или метильную группу.

Согласно другому аспекту настоящее изобретение обеспечивает способ получения соединений формулы (I),

причем указанный способ включает

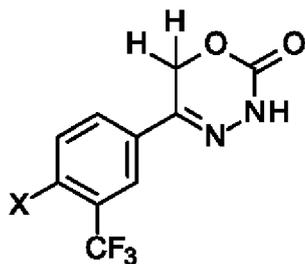
либо

стадию А обеспечения реакции промежуточного соединения формулы (IIb):



(IIb),

или промежуточного соединения формулы (IIc)



(IIc),

где X выбран из Cl, Br и I

посредством реакции сочетания Сузуки,

с бороновой кислотой формулы (III d)



(III d),

причем  $R^x$  выбран из

фенильной группы, которая замещена одним или двумя заместителями, независимо выбранными из атома галогена,  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группы и  $NR^5R^6$  группы,

гетероарильной группы, которая замещена заместителем, выбранным из  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группы,  $C_1$ - $C_3$ -галоалкильной группы и  $NR^5R^6$  группы,

или

со сложным эфиром бороновой кислоты формулы



(Ше),

где  $R^x$  имеет значения, как определено для бороновой кислоты формулы (Шд), *выше*, и  $R^y$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$ -алкил, или два остатка  $R^y$  вместе образуют  $C_2$ - $C_6$ -алкиленовую группу, в предпочтительном варианте осуществления, –  $C(CH_3)_2-C(CH_3)_2$ -, с образованием сложного пинаколового эфира,

в присутствии основания, предпочтительно карбонат цезия, и палладиевого катализатора, выбранного из:

дихлорбис(трифенилфосфин)палладия, тетракистрифенилфосфинпалладия(0),  
 ацетата палладия (II)/трисциклогексилфосфина,  
 трис(дибензилиденацетон)дипалладия,  
 бис(дифенилфосфинферроценил)палладия(II) хлорида, 1,3-бис(2,6-  
 диизопропилфенил)имидазол-2-илиден(1,4-нафтохинон)палладия димера,  
 аллил(хлор)(1,3-димезитил-1,3-дигидро-2H-имидазол-2-илиден)палладия, ацетата  
 палладия (II)/дициклогексил(2',4',6'-триизопропил-бифенил-2-ил)фосфина, [1,1-

бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия(II) хлорид монодихлорметан аддукта, [1,1'-Бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II), хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия(II), и (2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия(II), в качестве предпочтительного варианта осуществления хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II),

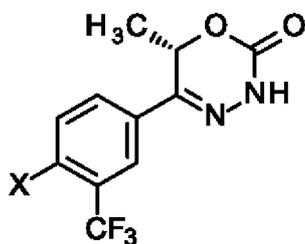
необязательно в присутствии дополнительного лиганда, такого как, *например*, 2-(дициклогексилфосфино)-2',4',6'-триизопропилбифенил, в присутствии растворителя, такого как, *например*, диоксан или вода, или их смеси, при температуре от 80 °C до 120 °C,

с получением соединения формулы (I), где R<sup>1</sup> представляет собой трифторметильную группу, R<sup>2</sup> представляет собой атом водорода, R<sup>3</sup> представляет собой R<sup>x</sup>, как определено выше для формулы (III<sub>d</sub>), и R<sup>4</sup> представляет собой атом водорода или метильную группу,

**либо**

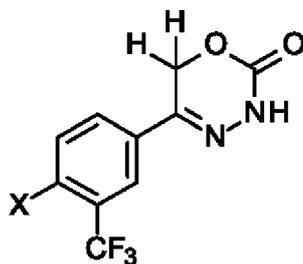
указанный способ включает

стадию В обеспечения реакции промежуточного соединения формулы (II<sub>b</sub>):



(II<sub>b</sub>),

или указанного промежуточного соединения формулы (IIc)



(IIc),

где X представляет собой атом фтора,

с амином  $\text{HNR}^7\text{R}^8$

причем  $\text{R}^7$  представляет собой атом водорода, и  $\text{R}^8$  выбран из

$\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -алкильной группы, которая необязательно замещена заместителем, и указанный заместитель независимо выбран из

атома галогена, гидроксигруппы,

$\text{C}_1$ - $\text{C}_3$ -алкоксигруппы,

$\text{C}_3$ - $\text{C}_7$ -циклоалкильной группы, которая необязательно дополнительно замещена одним или двумя заместителями, и указанные заместители независимо выбраны из  $\text{C}_1$ - $\text{C}_3$ -алкильной группы, гидроксигруппы и  $\text{C}_1$ - $\text{C}_3$ -гидроксиалкильной группы;

3-7-ми членной гетероциклоалкильной группы, содержащей один или два гетероатома, которые независимо выбраны из  $-\text{O}-$ ,  $-\text{S}-$  и  $-\text{NR}^9-$ , которая необязательно дополнительно замещена  $\text{C}_1$ - $\text{C}_3$ -алкильной группой или оксо ( $=\text{O}$ ) группой;

гетероарильной группы, которая необязательно дополнительно замещена C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильной группой;

C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-циклоалкильной группы, которая необязательно замещена гидроксигруппой или C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильной группой, и

3-6-ти членной гетероциклоалкильной группы, которая необязательно замещена одним или двумя заместителями, причем указанный заместитель независимо выбран из C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильной группы и гидроксигруппы,

и несут незамещенный атом азота при N-1,

необязательно в присутствии основания, такого как *например*, карбонат цезия, и необязательно в присутствии инертного растворителя, такого как, *например*, DMF, и необязательно нагревая до температуры кипения присутствующего основания или присутствующего растворителя, предпочтительно при температуре от комнатной температуры до 150 °C

с получением соединения формулы (I), где

R<sup>1</sup> представляет собой трифторметильную группу, R<sup>2</sup> представляет собой атом водорода,

R<sup>3</sup> представляет собой NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> группу, причем R<sup>7</sup> представляет собой водород, и R<sup>8</sup> имеет значения, как определено выше,

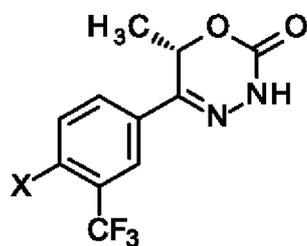
и R<sup>4</sup> представляет собой атом водорода или метильную группу.

Одним другим аспектом настоящего изобретения является способ получения соединений формулы (I),

причем указанный способ включает

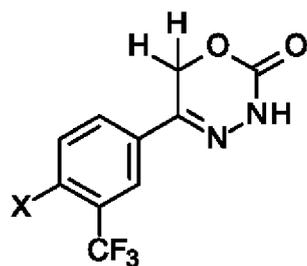
либо

стадию А обеспечения реакции промежуточного соединения формулы (IIb):



(IIb),

или промежуточного соединения формулы (IIc)



(IIc),

где X выбран из Cl, Br и I

посредством реакции сочетания Сузуки,

с бороновой кислотой формулы (IIIд)



(IIIд),

причем  $R^x$  выбран из

фенильной группы, которая замещена одним или двумя заместителями, независимо выбранными из атома фтора и атома хлора,

пиразолильной группы, которая замещена одной дифторметильной группой или одной трифторметильной группой, и

пиридилльной группой, которая замещена одной  $NH_2$  группой,

**либо**

со сложным эфиром бороновой кислоты формулы



(Ше),

где  $R^x$  имеет значения, как определено для бороновой кислоты формулы (Шд), *выше*, и  $R^y$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$ -алкил, или два остатка  $R^y$  вместе образуют  $C_2$ - $C_6$ -алкиленовую группу, в предпочтительном варианте осуществления, –  $C(CH_3)_2-C(CH_3)_2$ - , с образованием сложного пинаколового эфира,

в присутствии основания, предпочтительно карбоната цезия, и палладиевого катализатора, выбранного из:

дихлорбис(трифенилфосфин)палладия, тетракистрифенилфосфинпалладия(0),  
 ацетата палладия (II)/трисциклогексилфосфина,  
 трис(дибензилиденацетон)дипалладия,  
 бис(дифенилфосфинферроценил)палладия(II) хлорида, 1,3-бис(2,6-  
 диизопропилфенил)имидазол-2-илиден(1,4-нафтохинон)палладия димера,  
 аллил(хлор)(1,3-димезитил-1,3-дигидро-2H-имидазол-2-илиден)палладия, ацетата

палладия (II)/дициклогексил(2',4',6'-триизопропил-бифенил-2-ил)фосфина, [1,1-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия(II) хлорид монодихлорметан аддукта, [1,1'-Бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II), хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия(II), и (2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия(II), в качестве предпочтительного варианта осуществления хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II),

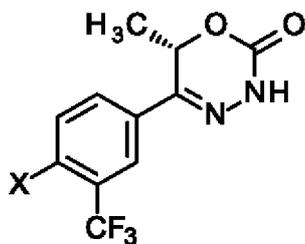
необязательно в присутствии дополнительного лиганда, такого как, *например*, 2-(дициклогексилфосфино)-2',4',6'-триизопропилбифенил, в присутствии растворителя, такого как, *например*, диоксан или вода, или их смеси, при температуре от 80 °C до 120 °C,

с получением соединения формулы (I), где R<sup>1</sup> представляет собой трифторметильную группу, R<sup>2</sup> представляет собой атом водорода, R<sup>3</sup> представляет собой R<sup>x</sup>, как определено выше для формулы (III<sub>d</sub>), и R<sup>4</sup> представляет собой атом водорода или метильную группу,

**либо**

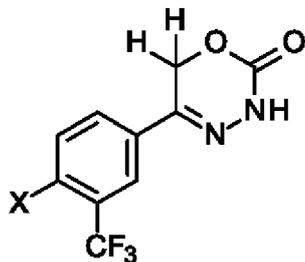
указанный способ включает

стадию В обеспечения реакции промежуточного соединения формулы (II<sub>b</sub>):



(II<sub>b</sub>),

или указанного промежуточного соединения формулы (IIc)



(IIc),

где X представляет собой атом фтора,

с амином  $\text{HNR}^7\text{R}^8$

где  $\text{R}^7$  представляет собой атом водорода, и  $\text{R}^8$  представляет собой 3,3,3-трифтор-2-гидроксипропильную группу, 2-гидрокси-2-метилпропильную группу или 2-метоксиэтильную группу,

или с 1H-пиразолом, который замещен трифторметильной группой и не замещен при N-1,

необязательно в присутствии основания, такого как *например*, карбонат цезия, и необязательно в присутствии инертного растворителя, такого как, *например*, DMF, и необязательно нагревая до температуры кипения присутствующего основания или присутствующего растворителя, предпочтительно при температуре от комнатной температуры до 150 °C

с получением соединения формулы (I), где

$\text{R}^1$  представляет собой трифторметильную группу,  $\text{R}^2$  представляет собой атом водорода,

$R^3$  представляет собой  $NR^7R^8$  группу, причем  $R^7$  представляет собой водород, и  $R^8$  представляет собой 3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил, 2-гидрокси-2-метилпропил или 2-метоксиэтил,

или  $R^3$  представляет собой 1*H*-пиразол-1-ильную группу, которая замещена трифторметильной группой,

и  $R^4$  представляет собой атом водорода или метильную группу.

В соответствии с другим аспектом настоящее изобретение обеспечивает применение указанного промежуточного соединения формул (II), (IIa) и (IIb), как определено выше, для получения соединения общей формулы (I), как определено выше.

Настоящее изобретение обеспечивает промежуточные соединения, которые раскрыты в части Примеры в настоящем изобретении, *далее*.

Настоящее изобретение охватывает любую подкомбинацию в рамках любого варианта осуществления настоящего изобретения или объекта настоящего изобретения промежуточных соединений общей формулы (I), *выше*.

Соединения общей формулы (I) согласно настоящему изобретению могут быть превращены в любую соль, предпочтительно фармацевтически приемлемые соли, как описано в настоящем документе, любым способом, известным специалисту в данной области техники. Аналогично, любая соль соединения общей формулы (I) согласно настоящему изобретению может быть превращена в свободное соединение любым способом, который известен специалисту в данной области техники.

## Применение

Соединения общей формулы (I) согласно настоящему изобретению демонстрируют ценный фармакологический спектр действия, который не мог быть предсказан. Соединения согласно настоящему изобретению, как неожиданно было обнаружено, эффективно модулируют PDE3A, и поэтому возможно применение указанных соединений для лечения или профилактики заболеваний, более конкретно гиперпролиферативных заболеваний, даже более конкретно заболеваний рака у людей и животных. Более конкретно соединения формулы (I) являются подходящими для лечения пациента, страдающего от рака, который отвечает на лечение модулятором комплекса фосфодиэстеразы 3A/B (PDE3A/B)-SLF12, посредством обнаружения совместной экспрессии мРНК, полинуклеотидов или полипептидов *PDE3A* и/или PDE3B и *Schlafen 12 (SLFN12)* и/или SLFN12L и/или отсутствия снижения экспрессии мРНК, полинуклеотидов или полипептидов *CREB3L1* в раковых клетках таких пациентов.

Соединения согласно настоящему изобретению могут быть использованы для ингибирования, блокирования, уменьшения, снижения и т.д., пролиферации и/или деления клеток и/или продукции апоптоза. Этот способ включает введение млекопитающему, нуждающемуся в этом, включая человека, количества соединения общей формулы (I) согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли, изомера, полиморфа, метаболита, гидрата, сольвата или сложного эфира, которое эффективно для лечения заболевания.

Соединения формулы (I) согласно настоящему изобретению могут дополнительно показывать улучшенные физико-химические свойства и/или свойства улучшенного фармакологического профиля безопасности.

Таким образом, другим аспектом настоящего изобретения являются соединения формулы (I), которые показывают улучшенные физико-химические свойства по сравнению с соединениями уровня техники.

Другим аспектом настоящего изобретения являются соединения формулы (I), которые показывают свойства улучшенного фармакологического профиля безопасности.

### **Другие определения**

Термин "изменение" означает изменение (увеличение или уменьшение) уровней экспрессии или активности гена или полипептида, как обнаружено стандартными известными в уровне техники способами, такими как описанные в настоящем документе. Как применяется в настоящем документе, согласно одному варианту осуществления изменение включает около 10% изменение уровней экспрессии, предпочтительно около 25% изменение, более предпочтительно около 40% изменение, и наиболее предпочтительно около 50% или более (*например*, 60% или более, 70% или более, 80% или более, 90% или более) изменение уровней экспрессии. Согласно определенным вариантам осуществления изменение включает 10% или менее (включая 10 %) изменение уровней экспрессии, предпочтительно 25% или менее (включая 25%) изменение, более предпочтительно 40% или менее (включая 40%) изменение, и наиболее предпочтительно 50% или менее (включая 50%) или более изменение уровней экспрессии. Согласно другим вариантам осуществления изменение включает 9% - 11% (включая 9% и 11 %) изменение уровней экспрессии, предпочтительно 10%-25% (включая 10% и 25%) изменение, более предпочтительно 25% - 40% (включая 25% и 40%) изменение, и наиболее предпочтительно 40%-50% (включая 40% - 50%) или более 50% (включая 50%) изменение уровней экспрессии. Согласно другим определенным вариантам осуществления изменение включает 9% - 11% (включая 9% и 11 %) изменение уровней экспрессии, предпочтительно 22%-28% (включая 22% и 28%) изменение, более предпочтительно 35% - 45% (включая 35% и 45%) изменение, и наиболее предпочтительно 45%-55% (включая 45% - 55%) или более или равное 55% изменение уровней экспрессии

Термин «фрагмент» означает часть полипептида или молекулы нуклеиновой кислоты. Эта часть содержит, предпочтительно, по меньшей мере около 10%, около 20%, около 30%, около 40%, около 50%, около 60%, около 70%, около 80%,

или около 90% от всей длины ссылочной молекулы нуклеиновой кислоты или полипептида. Согласно определенным вариантам осуществления эта часть содержит, предпочтительно, по меньшей мере 9%-11% (включая 9% и 11%), 18%-22% (включая 18% и 22%), 27%-33% (включая 27% и 33%), 36%-44% (включая 36% и 44%), 45%-55% (включая 45% и 55%), 54%-66% (включая 54% и 66%), 63%-77% (включая 63% и 77%), 72%-88%(включая 72% и 88%), или 81%-99% (включая 81% и 99%) от всей длины ссылочной молекулы нуклеиновой кислоты или полипептида. Фрагмент может содержать около 10, около 20, около 30, около 40, около 50, около 60, около 70, около 80, около 90, около 100, около 200, около 300, около 400, около 500, около 600, около 700, около 800, около 900, или около 1000 нуклеотидов или аминокислот. Согласно определенным вариантам осуществления фрагмент может содержать 9-11, около 18-22, 27-33, 36-44, 45-55, 54-66, 63-77, 72-88, 81-99, 90-110, 180-220, 270-330, 360-440, 450-550, 540-660, 630-770, 720-880, 810-990, или 900-1100 нуклеотидов или аминокислот (включая для каждого упомянутого ограничения, *например*, для “9-11” включено 9 и 11.

“Гематопозитические гиперпролиферативные заболевания” также известны как миелопролиферативные заболевания, включают, *например*, истинную полицитемию, эссенциальную тромбоцитемию, тромбоцитоз, первичный миелофиброз и другие.

“Гиперпролиферативные заболевания” включают, но без ограничения к этому, например: псориаз, келоиды и другие гиперплазии, поражающие кожу, доброкачественные гиперпролиферативные заболевания, гематопозитические гиперпролиферативные заболевания (включая истинную полицитемию, эссенциальную тромбоцитемию, тромбоцитоз, первичный миелофиброз), доброкачественную гиперплазию предстательной железы (ВРН), рак (особенно метастатические или злокачественные опухоли, особенно солидные опухоли и гематологические опухоли).

“Доброкачественные гиперпролиферативные заболевания” включают, например, эндометриоз, лейомиому и доброкачественную гиперплазию предстательной железы.

Термин “маркер” или “биомаркер” означает белок или полинуклеотид, имеющий изменение в уровне экспрессии или активности (*например*, на уровне белка или мРНК), которое связано с заболеванием или нарушением. Согласно конкретным вариантам осуществления, маркером согласно настоящему изобретению является полипептид или полинуклеотид PDE3A/PDE3B или SLFN12 или CREB3L1.

Под «модулятором» подразумевается любой агент, который связывается с полипептидом и изменяет биологическую функцию или активность полипептида. Модулятор включает, без ограничения, агенты, которые уменьшают или устраняют биологическую функцию или активность полипептида (*например*, «ингибитор»). *Например*, модулятор может ингибировать каталитическую активность полипептида. Модулятор включает, без ограничения, агенты, которые увеличивают или уменьшают связывание полипептида с другим агентом. *Например*, модулятор может способствовать связыванию полипептида с другим полипептидом. Согласно некоторым вариантам осуществления, модулятор полипептида PDE3A/PDE3B представляет собой соединение формулы (I).

«Солидные опухоли» представляют собой такие как, *например*, рак молочной железы, головного мозга, пищеварительного тракта, глаз, головы и шеи, печени, околощитовидной железы, репродуктивных органов, дыхательных путей, кожи, щитовидной железы, мочевыводящих путей и их отдаленные метастазы. Эти заболевания также включают лимфомы, саркомы и лейкемии.

Примеры рака молочной железы включают, но не ограничиваются этим, инвазивный протоковый рак, инвазивный лобулярный рак, дуктальную карциному *in situ* и дуктальную карциному *in situ*.

Примеры «рака головного мозга» включают, но не ограничиваются ими, глиому ствола мозга и гипофизальную глиому, мозжечковую и церебральную астроцитому, медуллобластому, эпендимому, а также нейроэктодермальную опухоль и опухоль шишковидной железы.

Опухоли «пищеварительного тракта» включают, но не ограничиваются ими, рак анального канала, толстой кишки, ободочной и прямой кишки, пищевода, желчного пузыря, желудка, поджелудочной железы, прямой кишки, тонкой кишки и слюнных желез.

«Рак глаза» включает, но без ограничения к этому, внутриглазную меланому и ретинобластому.

“Рак головы и шеи” включает, но без ограничения к этому, рак гортани, гипофарингеальный рак, рак носоглотки, рак ротоглотки, рак полости рта и губ и плоскоклеточный рак.

Примеры «рака печени» включают, но не ограничиваются ими, гепатоцеллюлярную карциному (печеночно-клеточный рак с или без фиброламеллярного варианта), холангиокарциному (рак внутривнутрипеченочного желчного протока) и смешанную гепатоцеллюлярную холангиокарциному.

Примеры рака “дыхательных путей” включают, но без ограничения к этому, мелкоклеточный и немелкоклеточный рак легких, а также аденому бронха и плеврорлёгочную бластому.

«Репродуктивные органы» включают женские и мужские репродуктивные органы.

«Опухоли женских репродуктивных органов» включают, но без ограничения, рак эндометрия, шейки матки, яичников, влагалища и вульвы, а также саркому матки.

«Опухоли мужских половых органов» включают, без ограничения, рак предстательной железы и яичек.

“Рак кожи” включает, но без ограничения к этому, плоскоклеточная карцинома, Саркому Капоши, злокачественную меланому (меланома), рак кожи из клеток Меркеля и немеланомный рак кожи.

«Опухоли мочевыводящих путей» включают, без ограничения, рак мочевого пузыря, полового члена, почки, почечной лоханки, мочеточника, уретры и папиллярный рак почки человека.

«Лимфомы» включают, но без ограничения, связанные со СПИДом лимфомы, неходжкинские лимфомы, кожные Т-клеточные лимфомы, лимфомы Беркитта, болезнь Ходжкина и лимфомы центральной нервной системы.

«Саркомы» включают, но без ограничения, саркому мягких тканей, остеосаркому, злокачественную фиброзную гистиоцитому, лимфосаркому и рабдомиосаркому.

Лейкемии включают, но не ограничиваются ими, острую миелоидную лейкемию (AML), острую лимфообластную лейкемию, хроническую лимфоцитарную лейкемию, хроническую миелогенную лейкемию и волосатоклеточную лейкемию.

Термин «субъект» означает млекопитающее, включая, но не ограничиваясь этим, человека или не относящегося к человеку млекопитающего, такого как, например, бык, лошадь, собака, овца или домашняя кошка.

Как применяется в настоящем документе, термины «лечить», «лечение», «терапия» и тому подобное относятся к снижению или облегчению заболевания и/или связанных с ним симптомов. Понятно, что, хотя это и не исключается, лечение заболевания или состояния не требует полного устранения заболевания, состояния или симптомов, связанных с ним.

Любые композиции или способы, представленные в настоящем документе, могут быть объединены с одной или более любыми другими композициями и способами, представленными в данном документе.

Термин «лечение» или «лечить», как указано в данном документе, используется обычным образом, например, как лечение или уход за субъектом с целью борьбы, облегчения, уменьшения, излечения, улучшения состояния заболевания или

заболевания, такого как, например, рак. Эти заболевания были хорошо охарактеризованы у людей, но также существуют с подобной этиологией у других млекопитающих и могут лечиться путем введения фармацевтических композиций согласно настоящему изобретению.

Соединения согласно настоящему изобретению могут применяться в частности для лечения или предотвращения, *т.е.* профилактики, гиперпролиферативных заболеваний, более конкретно заболеваний рака, *например*, гематологических раковых заболеваний, и роста опухолей и метастаз, особенно в случае солидных опухолей и гематологических раковых заболеваний всех случаев и стадий с предварительным лечением опухоли и без него.

В общем, применение химиотерапевтических агентов и/или противораковых агентов в сочетании с соединением или фармацевтической композицией согласно настоящему изобретению будет служить для:

1. более эффективного результата в уменьшении роста опухоли или даже в устранении опухоли по сравнению с введением любого агента отдельно,
2. обеспечения введения меньших количеств вводимых химиотерапевтических агентов,
3. обеспечения химиотерапевтического лечения, которое хорошо переносится пациентами с меньшим количеством вредных фармакологических осложнений, чем наблюдается при химиотерапии одним агентом и некоторых других комбинированных терапиях,
4. обеспечения лечения более широкого спектра различных типов рака у млекопитающих, особенно людей,
5. обеспечения более высокой скорости лечения среди пациентов, подлежащих лечению,

6. обеспечения более длительного времени выживания среди пациентов, подлежащих лечению, по сравнению со стандартным лечением химиотерапией,
7. обеспечения более длительного времени прогрессирования опухоли, и/или
8. обеспечения эффективности и переносимости результатов по меньшей мере таких же хороших как в случае агентов, применяемых отдельно, по сравнению с известными случаями, когда другие комбинации противораковых агентов вызывают антагонистический эффект.

Согласно другому аспекту клетка представляет собой *in vitro*. Согласно другому варианту осуществления клетка представляет собой *in vivo*.

Необязательно, противоопухолевое терапевтическое средство (например, соединения общей формулы (I)) можно вводить в сочетании с любой другой стандартной противоопухолевой терапией или обычным химиотерапевтическим средством, таким как, например, алкилирующий агент; такие способы известны специалисту в данной области техники и описаны в Remington's Pharmaceutical Sciences E. W. Martin. При желании агенты согласно настоящему изобретению вводят в сочетании с любой обычной противоопухолевой терапией, включая, но не ограничиваясь этим, хирургическое вмешательство, лучевую терапию или химиотерапию для лечения неоплазии (например, меланомы, аденокарциномы легкого или рака шейки матки).

Настоящее изобретение также обеспечивает соединения формулы (I) для способов лечения гиперпролиферативных заболеваний, более конкретно раковых заболеваний, включающих гематологические раковые заболевания и солидные опухоли.

Согласно одному варианту осуществления настоящее изобретение обеспечивает способы лечения, упомянутые выше, где опухоли выбраны из приведенного выше списка, более конкретно опухолями являются: опухоли заднего прохода,

головного мозга, молочной железы, костей, центральной и периферической нервной системы, толстой кишки, глаз, почек, эндокринных желез (например, щитовидной железы и коры надпочечников), эндометрия, пищевода, желудочно-кишечного тракта (включая желудочно-кишечные стромальные опухоли), половых зародышевых клеток, головы и шеи, почек, печени, гортани и гортаноглотки, легких, мезотелиомы, поджелудочной железы, предстательной железы, прямой кишки, репродуктивных органов (например, шейки матки, яичников, простаты), дыхательных путей, тонкой кишки, кожи, мягких тканей, желудка, яичек, щитовидной железы, околощитовидной железы, мочеточника, мочеполового тракта, влагалища и вульвы и соединительной ткани и метастазы этих опухолей. Злокачественные новообразования включают наследственные раковые заболевания, примером которых являются ретинобластома и опухоль Вильмса.

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение обеспечивает способы лечения рака или применение соединений формулы (I) для лечения рака, где указанное заболевание выбрано из рака головного мозга, *например*, глиомы, более конкретно астроцитомы или глиобластомы; рака молочной железы, более конкретно дуктальной карциномы, аденокарциномы; рака шейки матки; лейкемии, такой как, *например*, острая миелоидная лейкемия (AML); рака легких, более конкретно немелкоклеточного рака легких (NSCLC) или мелкоклеточного рака легких (SCLC); рака кожи, более конкретно меланомы; рака пищевода, более конкретно плоскоклеточной карциномы; рака яичников, более конкретно тератокарциномы, аденокарциномы; рака поджелудочной железы и рака предстательной железы.

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение обеспечивает способы лечения рака или применение соединений формулы (I) для лечения рака, где указанное заболевание выбрано из глиома, более конкретно астроцитомы или глиобластома; дуктальная карцинома молочной железы, аденокарцинома молочной железы; рак шейки матки; острая миелоидная лейкемия (AML); немелкоклеточный рак легких (NSCLC), мелкоклеточный рак легких (SCLC), меланома, плоскоклеточная карцинома, тератокарциномы яичников,

аденокарцинома яичников, рак поджелудочной железы и рак предстательной железы.

Согласно одному варианту осуществления настоящее изобретение обеспечивает способы лечения рака или применение соединений формулы (I) для лечения рака, где указанное заболевание выбрано из меланомы, АМЛ, рака шейки матки и рака яичников, более конкретно тератокарциномы яичников.

Согласно одному варианту осуществления настоящее изобретение обеспечивает способы лечения рака или применение соединений формулы (I) для лечения рака, где указанное заболевание рака выбрано из меланомы и рака шейки матки.

Согласно одному варианту осуществления настоящее изобретение обеспечивает способы лечения рака или применение соединений формулы (I) для лечения рака, причем указанным раком является меланома.

Эти заболевания были хорошо охарактеризованы у людей, но также существуют с аналогичной этиологией у других млекопитающих, и их можно лечить путем введения фармацевтических композиций согласно настоящему изобретению.

Термин «лечение» или «терапия» как применяется в настоящем тексте используются обычным образом, например, для лечения или ухода за субъектом с целью борьбы, облегчения, уменьшения, излечения, улучшения состояния заболевания или нарушения, такого как, например, рак.

Соединения согласно настоящему изобретению применяются в частности для лечения и предотвращения, *т.е. профилактики* гиперпролиферативных заболеваний, более конкретно раковых заболеваний.

В соответствии с другим аспектом настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (I), как описано выше, или их стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват и соль, в частности их фармацевтически приемлемые соли,

или их смеси, для применения для лечения или профилактики заболеваний, в частности гиперпролиферативных заболеваний.

Фармацевтическая активность соединений согласно настоящему изобретению может быть объяснена их активностью путем модуляции фосфодиэстеразы 3A/B (PDE3A/B).

Таким образом, другим объектом настоящего изобретения является способ лечения, включающий введение соединения формулы (I) или его фармацевтической композиции пациенту, страдающему от ракового заболевания, которое отвечает на лечение модулятором PDE3A/PDE3B.

Другим объектом настоящего изобретения является способ лечения, включающий стадии

- получения раковых клеток у пациента,
- обнаружение совместной экспрессии *PDE3A* и/или
- обнаружение совместной экспрессии PDE3B
- и обнаружение совместной экспрессии мРНК, полинуклеотидов или полипептидов *Schlafen 12 (SLFN12)* и/или SLFN12L,
- и/или отсутствия снижения экспрессии мРНК, полинуклеотидов или полипептидов *CREB3L1* в указанных раковых клетках,
- суммирования общих результатов, с целью определения показывают ли собранные данные, что указанные раковые клетки чувствительны к лечению соединением формулы (I),
- и введения соединения формулы (I) указанному пациенту.

В соответствии с другим аспектом, настоящее изобретение обеспечивает применение соединения общей формулы (I), как описано выше, или его стереоизомера, таутомера, N-оксида, гидрата, сольвата и соли, в частности его фармацевтически приемлемых солей, или их смеси, для лечения или профилактики заболеваний, в частности гиперпролиферативных заболеваний, в частности раковых заболеваний.

В соответствии с другим аспектом настоящее изобретение обеспечивает соединение формулы (I), описанное *выше*, или его стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, в частности его фармацевтически приемлемую соль, или их смесь, для применения для профилактики или лечения заболеваний, в частности гиперпролиферативных заболеваний, в частности раковых заболеваний.

В соответствии с другим аспектом, настоящее изобретение обеспечивает применение соединения общей формулы (I), как описано выше, или его стереоизомера, таутомера, N-оксида, гидрата, сольвата и соли, в частности его фармацевтически приемлемых солей, или их смеси, в способе лечения или профилактики заболеваний, в частности гиперпролиферативных заболеваний, в частности раковых заболеваний.

В соответствии с другим аспектом настоящее изобретение обеспечивает применение соединения общей формулы (I), как описано выше, или его стереоизомера, таутомера, N-оксида, гидрата, сольвата и соли, в частности его фармацевтически приемлемых солей, или их смеси, для получения фармацевтической композиции, предпочтительно лекарственного средства, для профилактики или лечения заболеваний, в частности гиперпролиферативных заболеваний, в частности раковых заболеваний.

В соответствии с другим аспектом настоящее изобретение обеспечивает способ лечения или профилактики заболеваний, в частности гиперпролиферативных заболеваний, в частности рака, включающий введение эффективного количества соединения общей формулы (I), как описано выше, или его стереоизомера,

таутомера, N-оксида, гидрата, сольвата и соли, в частности его фармацевтически приемлемых солей, или их смесей, пациенту, нуждающемуся в этом.

### **Фармацевтическая композиция**

В соответствии с другим аспектом настоящее изобретение обеспечивает фармацевтические композиции, в частности лекарственное средство, содержащие соединение общей формулы (I), как описано выше, или его стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват, соль, в частности фармацевтически приемлемую соль, или их смесь, и один или более эксципиентов), в частности один или более фармацевтически приемлемых эксципиентов. Обычные методики получения таких фармацевтических композиций в подходящих лекарственных формах могут применяться.

Кроме того, настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, в частности лекарственным средствам, которые содержат по меньшей мере одно соединение согласно изобретению, обычно вместе с одним или более фармацевтически приемлемыми эксципиентами, и к их применению для вышеупомянутых целей.

Соединения согласно настоящему изобретению могут иметь системную и/или местную активность. С этой целью их можно вводить подходящим образом, например, через пероральный, парентеральный, легочный, назальный, подъязычный, лингвальный, буккальный, ректальный, вагинальный, дермальный, трансдермальный, конъюнктивальный, ушной путь или в виде имплантата или стента. Для этих путей введения можно вводить соединения согласно настоящему изобретению в подходящих формах введения.

Для перорального введения можно получить соединения согласно настоящему изобретению в лекарственных формах, известных в данной области техники, которые доставляют соединения согласно настоящему изобретению быстро и/или модифицированным образом, таких как, например, таблетки (таблетки без покрытия или покрытые оболочкой таблетки, например с энтеросолюбильными

покрытиями или покрытиями с контролируемым высвобождением, которые растворяются с задержкой или нерастворимы), перорально-распадающиеся таблетки, пленки/пластины, пленки/лиофилизаты, капсулы (например, твердые или мягкие желатиновые капсулы), таблетки с сахарным покрытием, гранулы, pellets, жевательные резинки (например мягкие жевательные резинки), порошки, эмульсии, суспензии, аэрозоли или растворы. Можно включать соединения согласно настоящему изобретению в кристаллической и/или аморфизированной и/или растворенной форме в указанные лекарственные формы.

Парентеральное введение может быть осуществлено с предотвращением стадии абсорбции (например, внутривенно, внутриартериально, внутрисердечно, внутриспинально или эндолюмбально) или с включением абсорбции (например, внутримышечно, подкожно, внутрикожно, чрескожно или внутрибрюшинно). Формы введения, которые подходят для парентерального введения, включают, среди прочего, препараты для инъекций и инфузии в виде растворов, суспензий, эмульсий, лиофилизатов или стерильных порошков.

Примерами, подходящими для других путей введения, являются фармацевтические формы для ингаляции (в том числе порошковые ингаляторы, небулайзеры), назальные капли, назальные растворы, назальные спреи; таблетки/пленки/пастилки/капсулы для лингвального, сублингвального или буккального введения; суппозитории; глазные капли, глазные мази, глазные ванны, линзы, ушные капли, ушные аэрозоли, ушные порошки, ушные протирки, ушные тампоны; вагинальные капсулы, водные суспензии (лосьоны, микстуры, требующие взбалтывания), липофильные суспензии, эмульсии, мази, кремы, трансдермальные терапевтические системы (такие как, например, пластыри), молоко, пасты, пены, точно наносимые средства, пылевидные порошки, имплантаты или стенты.

Соединения согласно настоящему изобретению могут быть включены в указанные формы введения. Это может быть осуществлено известным образом путем смешивания с фармацевтически приемлемыми эксципиентами. Фармацевтически приемлемые эксципиенты включают, среди прочего,

- наполнители и носители (например, целлюлоза, микрокристаллическая целлюлоза (например, Avicel®), лактоза, маннит, крахмал, фосфат кальция (такой как, например, Di-Cafos®)),
- основания мази (например, вазелин, парафины, триглицериды, воски, шерстный воск, спирты шерстного воска, ланолин, гидрофильная мазь, полиэтиленгликоли),
- основания для суппозиторий (например, полиэтиленгликоль, кокосовое масло, твердый жир),
- растворители (например, вода, этанол, изопропанол, глицерин, пропиленгликоль, жирные масла триглицеридов средней длины цепи, жидкие полиэтиленгликоли, парафины),
- поверхностно-активные вещества, эмульгаторы, диспергирующие средства или смачивающие средства (например, натрия додецилсульфат), лецитин, фосфолипиды, жирные спирты (такие как, например, Lanette®), сложные эфиры сорбитана и жирной кислоты (такие как, например, Span®), полиоксиэтиленовые сложные эфиры сорбитана и жирной кислоты (такие как, например, Tween®), полиоксиэтиленовые глицериды жирной кислоты (такие как, например, Cremophor®), полиоксиэтиленовые сложные эфиры жирной кислоты, полиоксиэтиленовые сложные эфиры жирного спирта, глицериновые сложные эфиры жирной кислоты, поллоксамеры (такие как, например, Pluronic®),
- буферы, кислоты и основания (например, фосфаты, карбонаты, лимонная кислота, уксусная кислота, соляная кислота, раствор гидроксида натрия, аммония карбонат, трометамол, триэтаноламин),

- изотонические средства (например, глюкоза, хлорид натрия),
- адсорбенты (например, высоко диспергированные диоксиды кремния),
- повышающие вязкость средства, гелеобразователи, загустители и/или связующие вещества (например, поливинилпирролидон, метилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза-натрий, крахмал, карбомеры, полиакриловые кислоты (такие как, например, Carbopol<sup>®</sup>); альгинаты, желатин),
- дезинтегрирующие средства (например, модифицированный крахмал, карбоксиметилцеллюлоза-натрий, натрия крахмала гликолят (как например, Explotab<sup>®</sup>), поперечно-сшитый поливинилпирролидон, кроскармеллоза-натрий (как например, AcDiSol<sup>®</sup>)),
- регуляторы скорости потока, смазывающие вещества, вещества, способствующие скольжению и смазки, облегчающие выемке изделий из форм (например, стеарат магния, стеариновая кислота, тальк, высоко диспергированные диоксиды кремния (как например, Aerosil<sup>®</sup>)),
- покрывающие вещества (например, сахара, шеллак) и пленкообразователи для пленок или диффузионные мембраны, которые растворяются быстро или модифицированным образом (например, поливинилпирролидоны (такие как, например, Kollidon<sup>®</sup>), поливиниловый спирт, гидроксипропилметилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, этилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза фталат, целлюлозы ацетат, целлюлозы ацетат фталат, полиакрилаты, полиметакрилаты, такие как, например, Eudragit<sup>®</sup>)),

- материалы капсулы (например, желатин, гидроксипропилметилцеллюлоза),
- синтетические полимеры (например, полилактиды, полигликолиды, полиакрилаты, полиметакрилаты (такие как, например, Eudragit<sup>®</sup>), поливинипирролидоны (такие как, например, Kollidon<sup>®</sup>), поливиниловые спирты, поливинилацетаты, полиэтиленоксиды, полиэтиленгликоли и их сополимеры и блок-сополимеры),
- пластификаторы (например, полиэтиленгликоли, пропиленгликоль, глицерин, триацетин, триацетилцитрат, дибутилфталат),
- усилители проникновения,
- стабилизаторы (например, антиоксиданты, такие как, например, аскорбиновая кислота, аскорбилпальмитат, натрия аскорбат, бутилгидроксианизол, бутилгидрокситолуол, пропилгаллат),
- консерванты (например, парабены, сорбиновая кислота, тиомерзал, бензалкония хлорид, хлоргексидина ацетат, натрия бензоат),
- красители (например, неорганические пигменты, такие как, например, оксиды железа, диоксид титана),
- ароматизаторы, подсластители, ароматизаторы и/или средства против запаха.

Кроме того, настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, которая содержит по меньшей мере одно соединение согласно настоящему

изобретению, обычно вместе с одним или более фармацевтически приемлемыми эксципиентами и их применению согласно настоящему изобретению.

### **Комбинации**

В соответствии с другим аспектом настоящее изобретение обеспечивает фармацевтические комбинации, в частности лекарственные средства, содержащие по меньшей мере одно соединение общей формулы (I) согласно настоящему изобретению и по меньшей мере один или более дополнительных активных ингредиентов, в частности для лечения и/или профилактики гиперпролиферативного заболевания, рака.

В частности, настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию, которая содержит:

- один или более активных компонентов, в частности соединения общей формулы (I) как определено выше, и
- один или более дополнительных активных ингредиентов, в частности для лечения гиперпролиферативного заболевания, рака.

Термин "комбинация" в настоящем изобретении применяется в качестве известного специалистам в данной области техники и может быть представлен в виде фиксированной комбинации, нефиксированной комбинации или набора компонентов.

Термин "фиксированная комбинация" в настоящем изобретении применяется в качестве известного специалистам в данной области техники и его определяют, как комбинацию, в которой, например, первый активный компонент, такой как одно или более соединений общей формулы (I) согласно настоящему изобретению, и другой активный компонент присутствуют вместе в одной единичной лекарственной форме или в форме единого целого. Одним из

примеров термина "фиксированная комбинация" является фармацевтическая композиция, в которой первый активный компонент и другой активный компонент присутствуют в смеси для одновременного введения, как, например, в составе. Другим примером термина "фиксированная комбинация" является фармацевтическая комбинация, в которой первый активный компонент и другой активный компонент присутствуют в одной единице в не смешанном состоянии.

Нефиксированная комбинация или "набор компонентов" в настоящем изобретении применяется в качестве известного специалистам в данной области техники и его определяют, как комбинацию, в которой первый активный компонент и второй активный компонент присутствуют в более чем одной единице. Одним из примеров нефиксированной комбинации или набора компонентов является комбинация, в которой первый активный компонент и второй активный компонент присутствуют отдельно. Компоненты нефиксированной комбинации или набора компонентов могут быть введены отдельно, последовательно, одновременно, параллельно или хронологически смещено.

Соединения согласно настоящему изобретению могут вводиться в виде единственного фармацевтического агента или в комбинации с одним или более другими фармацевтически активными ингредиентами, когда комбинация не вызывает неприемлемых побочных эффектов. Настоящее изобретение также обеспечивает такие фармацевтические комбинации. Например, соединения согласно настоящему изобретению можно комбинировать с известными противораковыми агентами, причем указанные противораковые агенты включают, но без ограничения к этому:

13I-chTNT, абареликс, абемациклиб, абиратерон, акалабрутиниб, акларубицин, адалимумаб, адо-трастузумаб эмтансин, афатиниб, афлиберцепт, алдеслейкин, алектиниб, алемтузумаб, алендроновая кислота, алитретиноин, алтретамин, амифостин, аминоклутетимид, гексил аминолевулинат, амрубицин, амсакрин, анастрозол, анцестим, анетол дитиолетион, анетумаб равтанзин, ангиотензин II, антитромбин III, апрепитант, арцитумомаб, арглабин, триоксид мышьяка,

аспарагиназа, атезолизумаб, авелумаб, аксикабтаген целoleyцел, акситиниб, азацитидин, базиликсимаб, белотекан, бендамустин, безилейзомаб, белиноостат, бевацизумаб, бексаротен, бикалутаид, бисантрен, блеомицин, блинатумомаб, бортезомиб, босутиниб, бусерелин, брентуксимаб ведотин, бригаиниб, бусульфан, кабазитаксел, кабазитаксел, кальцитонин, фолинат кальция, левофолинат кальция, капецитабин, капромаб,, карбамазепин карбоплатин, карбоквион, карфилзомиб, кармофур, кармустин, катумаксомаб, целекоксиб, целмолейкин, церитиниб, цетуксимаб, хлорамбуцил, хлормадион, хлорметин, цидофовир, цинакалцет, цисплатин, кладрибин, клодроновая кислота, клофарабин, копанлисиб, крисантаспас, кризотиниб, циклофосфамид, ципротерон, цитарабин, дакарбазин, дактиномицин, даратумумаб, дарбепоэтин альфа, дабрафениб, дасатиниб, даунорубицин, децитабин, дегареликс, денилейкин дифтитокс, деносумаб, депреотид, деслорелин, диангидрогалактитол, дексразоксан, диброспидий хлорид, диангидрогалактитол, диклофенак, динутуксимаб, доцетаксел, доласетрон, доксифлуридин, доксорубицин, доксорубицин + эстрон, дронабинол, экулизумаб, эдреколомаб, элиптиний ацетат, элотузумаб, элтромбопаг, эназидениб, эндостатин, эноцитабин, энзалутаид, эпирубицин, эпитиостанол, эпоэтин альфа, эпоэтин бета, эпоэтин зета, эптаплатин, эрибулин, эрлотиниб, эсомепразол, эстрадиол, эстрамустин, этинилэстрадиол, этопосид, эверолимус, эксместан, фадрозол, фентанил, филграстим, флуоксиместерон, флоксуридин, флударабин, фторурацил, флутаид, фолинова кислота, форместан, фосапрепитант, фотемустин, фулвестрант, гадобутрол, гадотеридол, гадотероная кислота меглумин, гадоверсетамид, гадоксетовая кислота, нитрат галлия, ганиреликс, гифитиниб, гемцитабин, гемтузумаб, глукарпидас, глутоксим, GM-CSF, госсерелин, гранисетрон, колониестимулирующий фактор гранулоцитов, дигидрохлорид гистамина, гистрелин, гидроксикарбамид, зерна I-125, лансопразол, ибандроновая кислота, ибритумомаб тиуксетан, ибрутиниб, идарубицин, ифосфамид, иматиниб, имиквимод, импросульфан, индисетрон, инкадроновая кислота, мебулат ингенол, инотузумаб озогамидин, интерферон альфа, интерферон бета, интерферон гамма, иобитридол, иобенгуан (123I), иомепрол, ипилимумаб, иринотекан, итраконазол, иксабепилон, иксазомиб, ланреотид, лансопразол, лапатиниб, лазохолин, леналидомид, ленватиниб, ленограстим, лентинан, летрозол, леупрорелин, левамисол, левоноргестрел, натрий левотироксин, лисурид, лобаплатин,

ломустин, лонидамин, лютеций Lu 177 дотатат, масопркол, медроксипрогестерон, мегестрол, меларсопрол, мелфалан, мепитиостан, меркаптопурин, месна, метадон, метотрексат, метоксален, метиламинолевулинат, метилпреднизолон, метилтестостерон, метиросин, мидостаурин, мифамуртид, милтефосин, мириплатин, митобронитол, митогуазон, митолактол, митомицин, митотан, митоксантрон, могамулизумаб, молграмостим, мопидамол, гидрохлорид морфина, сульфат морфина, mvasi, набилон, набиксимолс, нафарелин, налоксон + пентазоцин, налтрексон, нартограстим, нецитумумаб, недаплатин, неларабин, нератиниб, неридроновая кислота, нетупитант/палоносетрон, ниволумаб, пентетреотид, нилотиниб, нилутамид, ниморазол, нимотузумаб, нимустин, нинтеданиб, нирапариб, нитракрин, ниволумаб, обинутузумаб, октреотид, офатумумаб, олапариб, оларатумаб, омацетаксин, мепесукцинат, омепразол, ондансетрон, опрелвекин, орготеин, орилотимод, осимертиниб, оксалиплатин, оксикодон, оксиметолон, озогамицин, p53 генная терапия, паклитаксел, пальбоциклиб, палифермин, зерна палладия-103, палоносетрон, памидроновая кислота, панитумумаб, панобиностат, пантопразол, пазопаниб, пегаспаргаза, ПЭГ-эпоэтин бета (метокси PEG-эпоэтин бета), пембролизумаб, пэгфилграстим, пэгинтерферон альфа-2b, пембролизумаб, пеметрексед, пентазоцин, пентостатин, пепломицин, перфллубутан, перфосфамид, пертузумаб, пицибанил, пилокарпин, пирарубицин, пиксантрон, плериксафор, пликамицин, полиглусам, фосфат полиэстрадиола, поливинилпирролидон + гиалуронат натрия, полисахарид-К, помалидомид, понатиниб, натрий порфимер, пралатрексат, преднимустин, преднисон, прокарбазин, прокодазол, пропранолол, хиноголид, рабепразол, ракотумумаб, хлорид радия-223, радотиниб, ралоксифен, ралтитрексед, рамосетрон, рамуцирумаб, ранимустин, расбурикас, разоксан, рефаметиниб, регорафениб, рибоциклиб, ризедроновая кислота, этидронат рения-186, ритуксимаб, ролапитант, ромидепсин, ромиплостим, ромуртид, рукапариб, самарий (153Sm) лексидронам, сарграмостим, сарилумаб, сатумомаб, секретин, силтуксимаб, сипулейцел-Т, сизофиран, собузоксан, натрий глицидидазол, сонидегиб, сорафениб, станозолол, стрептозоцин, сунитиниб, талапорфин, талимоген лахерпарепвек, тамибаротен, тамоксифен, тапентадол, тасонермин, тецелейкин, технеций (99mTc) нофетумомаб-мерпентан, 99mTc-HYNIC-[Tyr3]-октреотид, тегафур, тегафур + гимерацил + отерацил, темопорфин, темозоломид, темсиролимус, тенипосид, тестостерон, тетрофосмин, талидомид, тиотепа,

тималфасин, тиротропин альфа, тиогуанин, тизагенлеклейцел, тоцилизумаб, топотекан, торемифен, тоситумомаб, трабектедин, траметиниб, трамадол, трастузумаб, трастузумаб эмтансин, треосульфат, третиноин, трифлуридин + типирацил, трилостан, трипторелин, траметиниб, трофосфамид, тромбозептин, триптофан, убенимекс, валатиниб, валрубидин, вандетаниб, вапреотид, вемурафениб, винбластин, винкристин, виндесин, винфлунидин, винорелбин, висмодегиб, вориностат, ворозол, стеклянные микросферы иттрия-90, зиностатин, зиностатин стималамер, золедроновая кислота, зорубидин.

Основываясь на стандартных лабораторных методах, известных для оценки соединений, полезных для лечения гиперпролиферативных заболеваний, более конкретно раковых заболеваний, стандартными испытаниями токсичности и стандартными фармакологическими анализами для определения лечения состояний, указанных выше у животных, и путем сопоставления этих результатов с результатами для известных активных ингредиентов или медикаментов, которые используются для лечения этих состояний, эффективная доза соединений согласно настоящему описанию может быть легко определена для лечения каждого желаемого показания. Количество активного ингредиента, которое должно вводиться при лечении одного из этих состояний, может широко варьироваться в соответствии с такими условиями, как конкретное соединение и применяемая дозированная единица, способ введения, период лечения, возраст и пол подлежащего лечению субъекта, и характер и степень подлежащего лечению состояния.

Общее количество вводимого активного ингредиента обычно будет составлять от около 0,001 мг/кг до около 500 мг/кг массы тела в день, в частности от около 0,001 мг/кг до около 200 мг/кг массы тела в день и более конкретно от около 0,01 мг/кг до около 50 мг/кг массы тела в день. Клинически полезные режимы дозирования будут варьироваться от одного до трех раз в день до дозирования один раз в четыре недели. Кроме того, возможен «отдых от лекарственного средства», при котором субъект не получает дозу лекарственного средства в течение определенного периода времени, который является полезным для общего баланса между фармакологическим эффектом и переносимостью. Единица

дозирования может содержать от около 0,5 мг до около 1500 мг активного ингредиента и может вводиться один или более раз в день или менее одного раза в день. Средняя суточная доза для введения путем инъекции, включая внутривенные, внутримышечные, подкожные и парентеральные инъекции, и использования инфузионных методов будет предпочтительно составлять от 0,01 до 200 мг/кг общей массы тела. Средний дневной режим ректального введения дозы будет предпочтительно составлять от 0,01 до 200 мг/кг общей массы тела. Средний дневной режим вагинального введения дозы предпочтительно будет составлять от 0,01 до 200 мг/кг общей массы тела. Средний ежедневный режим местного дозирования предпочтительно будет составлять от 0,1 до 200 мг, вводимых от 1 до 4 раза в день. Трансдермальная концентрация будет предпочтительно такой, которая необходима для поддержания суточной дозы от 0,01 до 200 мг/кг. Средний ежедневной режим дозирования ингаляцией будет предпочтительно составлять от 0,01 до 100 мг/кг общей массы тела. Для перорального введения возможна схема дозирования один или два раза или три раза в день и диапазон доз, как указано выше для общего дозирования.

Конечно, конкретный начальный и продолжающийся режим дозирования для каждого субъекта будет варьироваться в зависимости от характера и тяжести состояния, определяемого лечащим диагностом, активности конкретного используемого соединения, возраста и общего состояния субъекта, времени введения, пути введения, скорости экскреции лекарственного средства, комбинации лекарственных средств и тому подобного. Желаемый способ лечения и количество доз соединения согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли или сложного эфира или композиции может быть установлен специалистами в данной области с использованием обычных тестов на лечение.

## Примеры

### Экспериментальная часть

Формы пиков ЯМР указаны по мере их появления в спектрах, возможные эффекты более высокого порядка не рассматривались.

Данные  $^1\text{H}$ -ЯМР выбранных соединений записаны в виде списков сигналов  $^1\text{H}$ -ЯМР. Для каждого пика сигнала перечислены  $\delta$ -значение в ppm с последующей интенсивностью сигнала в круглых скобках. Между парами  $\delta$ -значений интенсивности различных пиков стоят точка с запятой в качестве разделителей. Поэтому перечень пиков описан общей формой:  $\delta_1$  (интенсивность $_1$ ),  $\delta_2$  (интенсивность $_2$ ), ...,  $\delta_i$  (интенсивность $_i$ ), ...,  $\delta_n$  (интенсивность $_n$ ).

Интенсивность резкого сигнала коррелирует с высотой (в см) сигнала в печатном спектре ЯМР. При сравнении с другими сигналами эти данные могут быть соотнесены с реальными соотношениями интенсивностей сигналов. В случае широких сигналов отображаются более одного пика или центр сигнала вместе с их относительной интенсивностью по сравнению с наиболее интенсивным сигналом, отображаемым в спектре. Перечень пиков  $^1\text{H}$ -ЯМР аналогичен классическому показанию  $^1\text{H}$ -ЯМР и, таким образом, обычно содержит все пики, перечисленные в классической интерпретации ЯМР. Кроме того, как и в классических распечатках  $^1\text{H}$ -ЯМР, в перечнях пиков могут отображаться сигналы растворителя, сигналы, полученные от стереоизомеров конкретного целевого соединения, пики примесей, сателлитные пики  $^{13}\text{C}$  и/или боковые полосы вращения. Пики стереоизомеров целевых соединений и/или пики примесей обычно имеют в среднем более низкую интенсивность, чем пики целевых соединений (например, с чистотой > 90%). Такие стереоизомеры и/или примеси могут быть типичными для конкретного процесса получения. Поэтому их пики могут помочь идентифицировать воспроизводимость нашего процесса получения с помощью "отпечатков пальцев побочных продуктов". Эксперт, который рассчитывает пики целевых соединений с помощью известных способов (MestreC, ACD-моделирования, но также и с эмпирически оцененных средних

значений) может выделить пики целевых соединений при необходимости, используя дополнительные фильтры интенсивности. Такое выделение будет аналогично соответствующему пику классической интерпретации <sup>1</sup>H-ЯМР. Дальнейшие подробности описания ЯМР-данных со списками пиков можно найти в публикации "Citation of NMR Peaklist Data within Patent Applications" (cf. <http://www.researchdisclosure.com/searching-disclosures>, Research Disclosure Database Number 605005, 2014, 01 августа 2014). В ходе сбора пиков, как описано в Research Disclosure Database Number 605005, параметр "MinimumHeight" может быть установлен от 1% до 4%. Однако в зависимости от химической структуры и/или в зависимости от концентрации измеряемого соединения может быть целесообразно установить параметр "MinimumHeight" <1%.

Химические названия были получены с использованием программного обеспечения ACD/Name от ACD/Labs. В некоторых случаях общепринятые названия коммерчески доступных реагентов использовались вместо названий, сгенерированных ACD/Name.

В приведенной ниже таблице 1 перечислены сокращения, используемые в этой части и в разделе «Примеры», поскольку они не объяснены в тексте. Другие аббревиатуры имеют свои обычные значения для специалиста.

**Таблица 1: аббревиатуры**

[α]	значение удельной оптической активности
EtOH	Этанол
THF	Тetraгидрофуран
DAD	детектор на диодной матрице
δ	ЯМР сдвиг в ppm
d	дублет (ЯМР модель взаимодействия)
DMSO	диметилсульфоксид
M	молярная или молекулярная масса

ESI	ионизация электрораспылением (MS)
LiHMDS	лития 1,1,1,3,3,3-гексаметилдисилазан-2-ид
LC-MS	жидкостная хроматографии с масс-спектрометрией
m	мультиплет (ЯМР модель взаимодействия)
MS	масс-спектрометрия
МГц	мегагерц
ЯМР	ядерный магнитный резонанс
q	квартет (ЯМР модель взаимодействия)
R <sub>b</sub> , Rt	время удерживания
RT	комнатная температура
s	синглет (ЯМР модель взаимодействия)
t	триплет (ЯМР модель взаимодействия)
UPLC	Ультравысокоэффективная жидкостная хроматография
UV	ультрафиолет
WL	длина волны
DIPEA	N,N-диизопропилэтиламин
UPLC-MS	Ультравысокоэффективная жидкостная хроматография - масс-спектрометрия
pH	показатель концентрации водородных ионов
MTBE	Метилтрет-бутиловый простой эфир
EtOAc, EA	этилацетат
MeCN, ACN	Ацетонитрил
Et	Этил
Me	Метил
Pr	Пропил
AMC	автоматизированная медицинская химия
DMF	Диметилформамид
MeOH	метанол
HOAc	Уксусная кислота

PE	Простой петролейный эфир
DCM	дихлорметан
J	константа взаимодействия (в ЯМР спектре)
NaOMe	метоксид натрия
NaOEt	этоксид натрия
HCl	соляная кислота, гидрохлорид
aq	водный
Pd/C	Палладий на углеводе
IPA	Изопропиловый спирт
об:об	соотношение по объему

Различные аспекты изобретения, описанные в настоящей заявке, проиллюстрированы следующими примерами, которые не предназначены для ограничения настоящего изобретения каким-либо образом.

Эксперименты по тестированию примеров, описанные в настоящей заявке, служат для иллюстрации настоящего изобретения, и настоящее изобретение не ограничивается приведенными примерами.

#### **Экспериментальная часть - общая часть**

Все реагенты, для которых синтез не описан в экспериментальной части, являются либо коммерчески доступными, либо известными соединениями, либо могут быть получены из известных соединений известными способами специалистом в данной области.

Соединения и промежуточные соединения, полученные согласно способам согласно настоящему изобретению, могут потребовать очистки. Очистка органических соединений хорошо известна специалисту в данной области, и может быть несколько способов очистки одного и того же соединения. В

некоторых случаях очистка не требуется. В некоторых случаях соединения могут быть очищены путем кристаллизации. В некоторых случаях примеси могут быть исключены с использованием подходящего растворителя. В некоторых случаях соединения могут быть очищены с помощью хроматографии, в частности колоночной флэш-хроматографии, с использованием, например, предварительно заполненных силикагелем картриджей, например, Biotage SNAP картриджи KP-Sil<sup>®</sup> или KP-NH<sup>®</sup>, в комбинации со системой Biotage autopurifier (SP4<sup>®</sup> или Isolera Four<sup>®</sup>) и элюентами, такими как градиенты гексан/этилацетат или дихлорметан/метанол. В некоторых случаях соединения могут быть очищены препаративной ВЭЖХ с использованием, например, автоочистителя Waters, оснащенного детектором на диодной матрице и/или масс-спектрометром с ионизацией распылением в реальном времени, в сочетании с подходящей предварительно набитой обращеннофазовой колонкой и элюентами, такими как градиент воды и ацетонитрила, который может содержать добавки, такие как трифторуксусная кислота, муравьиная кислота или водный аммиак.

В некоторых случаях способы очистки, как описано выше, могут обеспечить те соединения согласно настоящему изобретению, которые обладают достаточно щелочной или кислотной функциональностью в форме соли, как например, в случае соединения согласно настоящему изобретению, которое является достаточно основным, трифторацетат или формиатную соль, например, или, в случае соединения согласно настоящему изобретению, которое является достаточно кислотным, например, аммониевая соль. Соль этого типа может быть либо превращена в ее свободное основание, либо в свободную кислотную форму, соответственно, различными способами, известными специалисту в данной области, или ее можно использовать в качестве солей в последующих биологических анализах. Следует понимать, что конкретная форма (например, соль, свободное основание и т.д.) соединения согласно настоящему изобретению, как выделено и как описано в настоящей заявке, не обязательно находятся в единственной форме, в которой указанное соединение может быть применено в биологическом анализе для количественной оценки конкретной биологической активности.

## **UPLC-MS стандартные методики**

Аналитическую UPLC-MS выполняли, как описано ниже. Массы ( $m/z$ ) сообщаются при режиме электрораспыления положительно заряженных ионов, если не указан отрицательный режим (ESI-). В большинстве случаев используется способ 1. Если нет, это указывается.

### **Экспериментальная часть - общие методики**

#### **Аналитические LC-MS способы:**

##### Способ 1:

Устройство: Waters Acquity UPLC-MS SingleQuad; колонка: Acquity UPLC BEH C18 1.7 мкм, 50x2.1 мм; элюент А: вода + 0.1 об.% муравьиной кислоты (99%), элюент В: ацетонитрил; градиент: 0-1.6 мин 1-99% В, 1.6-2.0 мин 99% В; поток 0.8 мл/мин; температура: 60 °С; DAD сканирование: 210-400 нм.

##### Способ 2:

Устройство: Waters Acquity UPLC-MS SingleQuad; Колонка: Acquity UPLC BEH C18 1.7 мкм, 50x2.1 мм; элюент А: вода + 0.2 об.% водного аммиака (32%), элюент В: ацетонитрил; градиент: 0-1.6 мин 1-99% В, 1.6-2.0 мин 99% В; поток 0.8 мл/мин; температура: 60 °С; DAD сканирование: 210-400 нм.

##### Способ 3:

Устройство: SHIMADZU LCMS - UFLC 20-AD - LCMS 2020 MS детектор; Колонка: Waters Atlantis dC18 3мкм, 2.1 x 100 мм; элюент А: вода + 0.1 % муравьиная кислота (об./об.), элюент В: ацетонитрил + 0.1% муравьиная кислота (об./об.); градиент: 0-5.00 мин 5-100% В 5.00-5.40 мин 100% В; поток: 0.6 мл/мин; температура: 40°C; PDA сканирование: 210 - 420 нм.

Способ 4:

Устройство Waters Acquity UPLCMS SingleQuad; Колонка: Phenomenex Kinetix-XB C18 1.7мкм, 2.1 x 100мм; элюент А: вода + 0.1% муравьиная кислота (об./об.), элюент В: ацетонитрил + 0.1% муравьиная кислота (об./об.); градиент: 0-5.30 мин 5-100% В, 5.30-5.80 мин 100% В; поток: 0.6 мл/мин; температура: 40 °С; PDA сканирование: 200-400 нм.

## Способ 5:

Тандемная жидкостная хроматография/масс-спектрометрия (LC/MS) проводилась на сепарационном модуле Waters 2795 и 3100 масс-детекторе с Waters Symmetry C18 колонкой (3.5 мкм, 4.6 X 100 мм) с градиентом 0-100% CH<sub>3</sub>CN в воде за 2.5 мин с постоянной 0.1% муравьиной кислотой.

**Препаративные LC-MS способы:**

Если не указано иное, соединения очищали с использованием масс-триггерной препаративной ВЭЖХ (Waters Autopurifications System; Колонка: Waters XBridge C18 5 мкм 100x30 мм; сканирование DAD: 210-400 нм, поток: 150 мл/мин) или УФ-триггерной препаративной ВЭЖХ (насос: Labomatic HD- 5000 или HD-3000, головка HDK 280, градиентный модуль низкого давления ND-B1000, ручной впрыскивающий клапан: Rheodyne 3725i038, детектор: Knauer Azura UVD 2.15; коллектор: Labomatic Labocol Vario-4000; колонка: Chromatorex RP C-18 10 мкм, 125x30 мм, поток: 70 мл/мин)

Кислотные условия: Элюент А: вода + 0.1 об.% муравьиной кислоты, Элюент В: ацетонитрил + 0.1 об.% муравьиной кислоты;

Основные условия: Элюент А: вода + 0.2 об.% водного аммиака (32%), Элюент В: ацетонитрил;

## Экспериментальная часть - общие методики

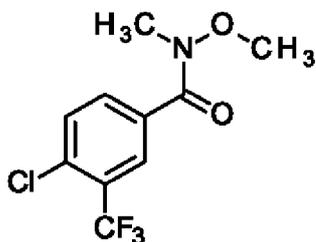
### Общие детали

Все реакции проводили в атмосфере азота (N<sub>2</sub>). Все реагенты и растворители были приобретены у коммерческих поставщиков и использовались в том виде, в котором они были получены. Спектры ядерного магнитного резонанса (ЯМР) регистрировали на спектрометре Bruker (300 или 400 МГц <sup>1</sup>H, 75 или 101 МГц <sup>13</sup>C). Химические сдвиги протонов и углерода приведены в ppm (δ) относительно растворителя ЯМР. Данные представлены следующим образом: химические сдвиги, мультиплетность (br = расширенный, s = синглет, d = дублет, t = триплет, q = квартет, m = мультиплет; константа (константы) взаимодействия в Гц). Флэш-хроматография проводилась с использованием 40-60 мкм Силикагеля (60 Å меш) на Teledyne Isco Combiflash Rf или Biotage Isolera. Аналитическую тонкослойную хроматографию (ТСХ) проводили на пластинках EM Reagent 0,25 мм силикагель 60-F.

## Экспериментальная часть – Промежуточные соединения

### Промежуточное соединение 1

4-Хлор-N-метокси-N-метил-3-(трифторметил)бензамид



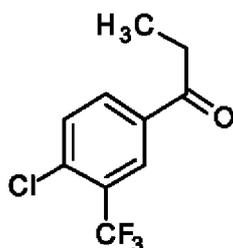
Смесь 15 г (66.7 ммоль) of 4-хлор-3-трифторметил бензойной кислоты (CAS 1737-36-6) в 100 мл DCM охлаждали на ледяной бане перед добавлением 6.73 мл (80 ммоль) оксалилхлорида и капли DMF. Реакционную смесь перемешивали всю

ночь, нагревая до комнатной температуры перед концентрированием, и добавление  $\text{CHCl}_3$  сопровождали концентрированием (дважды) с удалением оксалилхлорида. Неочищенный продукт растворяли в 100 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . В разделительной воронке 7.14 г N,O-диметилгидроксиламин HCl (73.3 ммоль) добавляли к 100 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  и 37 мл  $\text{Et}_3\text{N}$  (266 ммоль). После перемешивания 15 мин смесь фильтровали и добавляли в раствор хлорангидрида, и смесь перемешивали 3 дня. Реакционную смесь затем переносили в разделительную воронку, и  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  промывали водой, затем водным раствором  $\text{NaHCO}_3$ , перед сушкой и концентрированием до масла. Хроматография с 0-20% EtOAc в гексане дала 14.1 г указанного в названии соединения в виде масла (79%).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.08 (d,  $J = 2.0$  Гц, 1H), 7.85 (dd,  $J = 8.1, 1.8$  Гц, 1H), 7.56 (d,  $J = 8.3$  Гц, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.39 (s, 3H). Mass 268 (M + 1)+.

### Промежуточное соединение 2

1-(4-Хлор-3-(трифторметил)фенил)пропан-1-он



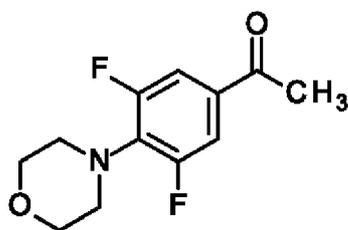
4-хлор-N-метокси-N-метил-3-(трифторметил)бензамид (14.1 г, 52.6 ммоль, Промежуточное соединение 1) растворяли в 200 мл THF и охлаждали на ледяной бане перед добавлением по каплям 44 мл 3 М раствора  $\text{EtMgBr}$  (132 ммоль, простой эфир). Сразу после завершения добавления ледяную баню удаляли, и реакционную смесь перемешивали 3 ч перед охлаждением с помощью ледяной бани и гашением с помощью раствора  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Смесь переносили в разделительную воронку, EtOAc и воду добавляли. Органический слой отделяли и сушили и концентрировали до твердого вещества рыжевато-коричневого цвета.

Хроматография с 0-10% EtOAc в гексане дала 10.1 г продукта в виде твердого вещества белого цвета (81%).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.29 (d,  $J = 1.9$  Гц, 1H), 8.08 (dd,  $J = 8.3, 1.9$  Гц, 1H), 7.64 (d,  $J = 8.3$  Гц, 1H), 3.03 (q,  $J = 7.2$  Гц, 2H), 1.27 (t,  $J = 7.2$  Гц, 3H).  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -62.87.

### Промежуточное соединение 3

1-[3,5-Дифтор-4-(морфолин-4-ил)фенил]этанон



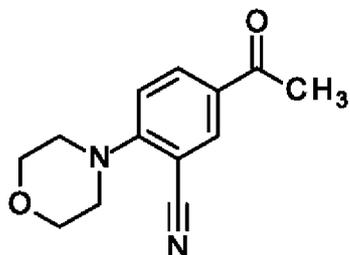
Раствор морфолина (480 мкл, 5.6 ммоль) и 1-(3,4,5-трифторфенил)этанона (440 мг, 2.53 ммоль, CAS 220141-73-1) в  $N,N$ -диизопропилэтиламине (660 мкл, 3.8 ммоль) перемешивали при 100 °С всю ночь. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, разбавляли водой и экстрагировали три раза этилацетатом. Объединенные органические фазы концентрировали в вакууме с получением 560 мг (42 % выход) желаемого соединения, указанного в названии, которое применяли на следующей стадии без какой-либо дальнейшей очистки.

LC-MS (Способ 1):  $R_t = 1.06$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 242$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: 2.491 (4.95), 2.496 (10.90), 2.500 (16.00), 2.505 (11.73), 2.509 (5.31), 2.597 (0.55), 3.224 (1.82), 3.230 (1.81), 3.236 (2.59), 3.244 (1.94), 3.247 (2.03), 3.328 (4.68), 3.681 (3.37), 3.693 (3.40), 3.705 (3.03), 7.584 (2.54), 7.587 (1.37), 7.589 (1.06), 7.609 (1.43), 7.612 (2.54).

**Промежуточное соединение 4**

5-Ацетил-2-(морфолин-4-ил)бензонитрил

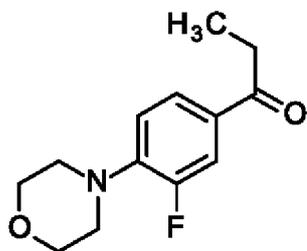


Раствор морфолина (5.3 мл) и 5-ацетил-2-фторбензонитрила (2.00 г, 12.3 ммоль CAS: 288309-07-9) в N,N-диизопропилэтиламине (6.4 мл) перемешивали при 100 °С всю ночь. Для обработки реакционную смесь концентрировали в вакууме, разбавляли водой и экстрагировали три раза этилацетатом. Объединенные органические фазы концентрировали в вакууме, с получением 3.00 г (колич.) желаемого соединения, указанного в названии, которое применяли на следующей стадии без какой-либо дальнейшей очистки.

LC-MS (Способ 1):  $R_t = 0.90$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 231$   $[M+H]^+$

**Промежуточное соединение 5**

1-(3-Фтор-4-морфолинофенил)пропан-1-он



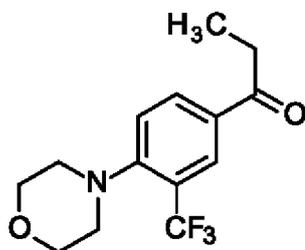
В одnogорлую колбу объемом 1 л добавляли 40 г 3,4-дифторпропиофенона (235 ммоль, CAS 23384-72-7), 400 мл  $CH_3CN$ , 250 мл морфолина (2.86 моля), и 50 мл

DIPEA (360 ммоль), и раствор нагревали при 100 °С всю ночь. На следующий день реакционную смесь охлаждали и концентрировали. Смесь растворяли в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> и промывали несколько раз с помощью воды, затем солевым раствором, и сушили (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали. Большая часть неочищенного продукт растворялась в около 1 л горячего гексана, и полученное перемешивали всю ночь. После фильтрации в маточных растворах появилось больше кристаллов. Маточные растворы концентрировали и перекристаллизовывали из гексана. В общем 52.5 г сухого твердого вещества белого цвета получали (94%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.72 (dd, J = 8.4, 1.9 Гц, 1H), 7.66 (dd, J = 14.0, 2.0 Гц, 1H), 6.93 (t, J = 8.5 Гц, 1H), 3.94 – 3.85 (m, 4H), 3.26 – 3.17 (m, 4H), 2.94 (q, J = 7.3 Гц, 2H), 1.23 (t, J = 7.3 Гц, 3H). <sup>19</sup>F ЯМР (376 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ -121.48. MS: 238 [M+H]<sup>+</sup>

### Промежуточное соединение 6

1-(4-Морфолино-3-(трифторметил)фенил)пропан-1-он

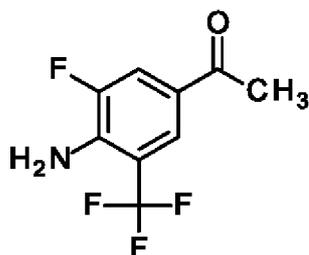


Раствор 10 г 1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)пропан-1-она (45 ммоль, CAS 239107-27-8), 40 мл морфолин (450 ммоль) и 16 мл DIPEA (90 ммоль) нагревали при температуре возврата флегмы всю ночь. На следующий день еще 20 мл морфолина и 10 мл DIPEA добавляли, и нагревание продолжали несколько часов перед охлаждением и концентрированием. Воду добавляли к неочищенной реакционной смеси, которую затем промывали несколько раз с помощью CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, объединенные слои CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> промывали солевым раствором, сушили и концентрировали. Хроматография с 0-20% EtOAc в гексане дала 6.0 г продукта в виде твердого вещества белого цвета (46%).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.25 (s, 1H), 8.13 (d,  $J = 8.4$  Гц, 1H), 7.34 (d,  $J = 8.4$  Гц, 1H), 3.87 (s, 4H), 3.05 (s, 4H), 3.02 – 2.95 (m, 2H), 1.25 (t,  $J = 7.2$  Гц, 3H).  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -60.02. MS: 288 (M + 1)+.

### Промежуточное соединение 7

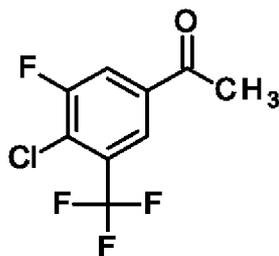
1-[4-Амино-3-фтор-5-(трифторметил)фенил]этан-1-он



К раствору 4-бром-2-фтор-6-(трифторметил)бензенамина (21.60 г, 83.7 ммоль, CAS 875664-46-3), в 250 мл 1,4-диоксана добавляли трибутил(1-этоксивинил)станнан, 45.35 г (125.6 ммоль), и тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0), 4.84 г (4.19 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 120 °С всю ночь. После охлаждения до комнатной температуры, 100 мл раствора соляной кислоты (1 М) добавляли. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение еще 4 часов. По завершению реакции, реакцию смесь экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, водой и сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель удаляли в вакууме, и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (PE/EA = 5:1) с получением 16.00 г (69.8%) продукта в виде твердого вещества желтого цвета. MS(ESIpos):  $m/z = 222$  (M+H)+.

### Промежуточное соединение 8

1-[4-Хлор-3-фтор-5-(трифторметил)фенил]этан-1-он

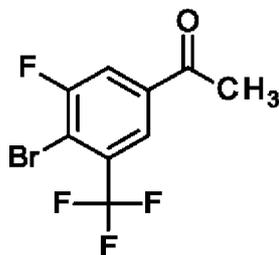


К раствору 1-[4-амино-3-фтор-5-(трифторметил)фенил]этан-1-она (15.80 г, 71.4 ммоль, Промежуточное соединение 7) в 200 мл ацетонитрила добавляли меди(II) хлорид, 12.49 г (92.9 ммоль), трет-бутилнитрит, 9.58 г (92.9 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. По завершению реакции, ледяную воду добавляли, и полученную смесь экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида аммония, соевым раствором и сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель удаляли в вакууме, остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат: простой петролейный эфир = 1: 20) с получением 16.0 г (83.8 %) продукта в виде масла желтого цвета.

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 8.26 (d, 1H), 8.07 (s, 1H), 2.65 (s, 3H)

### Промежуточное соединение 9

1-[4-Бром-3-фтор-5-(трифторметил)фенил]этан-1-он



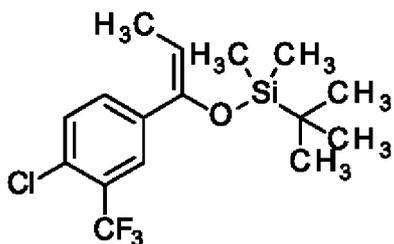
К раствору 1-(4-амино-3-фтор-5-(трифторметил)фенил)этанона, 15.00 г (67.8 ммоль, Промежуточное соединение 7), бромтрихлорметана, 26.90 г (135.7 ммоль),

и нитрита натрия, 23.40 г (339.1 ммоль), в 300 мл дихлорметана/воды (об:об = 1:1) добавляли НОАс, 81.46 г (1.4 моль), за одну порцию. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. По завершению реакции, реакцию смесь экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, водой и сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель удаляли в вакууме, и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (РЕ/ЕА = 10:1) с получением 16.70 г (86%) продукта в виде масла желтого цвета.

$^1\text{H-NMR}$  (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 8.09-8.03 (m, 1H), 7.86 (dd, 1H), 2.64 (s, 3H)

### Промежуточное соединение 10

(E)-трет-бутил((1-(4-хлор-3-(трифторметил)фенил)проп-1-ен-1-ил)окси)диметилсилан

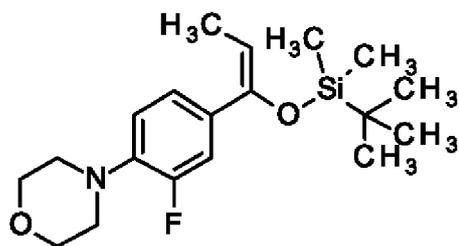


1-(4-хлор-3-(трифторметил)фенил)пропан-1-он (10.1 г, 42.6 ммоль, Промежуточное соединение 2) растворяли в 80 мл THF и охлаждали на сухой ледяной бане перед добавлением 42.6 мл (42.6 ммоль) 1 Н лития гексаметилдисилазана (в THF). Через 1 ч, раствор 6.42 г *трет*-бутилдиметилсилана (42.6 ммоль) в 10 мл THF добавляли по каплям, и реакцию смесь перемешивали, нагревая до комнатной температуры. Через 3 дня реакцию смесь концентрировали, и гексан добавляли, и смесь перемешивали 30 мин перед фильтрацией и концентрированием. Хроматография с гексаном на силикагель, предварительно обработанном  $\text{Et}_3\text{N}$ , дала 11.2 г продукта (75%).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.80 (d,  $J = 2.0$  Гц, 1H), 7.55 (dd,  $J = 8.4, 2.0$  Гц, 1H), 7.43 (d,  $J = 8.4$  Гц, 1H), 5.33 (q,  $J = 6.9$  Гц, 1H), 1.77 (d,  $J = 6.9$  Гц, 3H), 1.02 (s, 9H), 0.00 (s, 6H).  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -62.68.

### Промежуточное соединение 11

трет-бутил-[(E)-1-(3-фтор-4-морфолино-фенил)проп-1-енокси]-диметил-силан

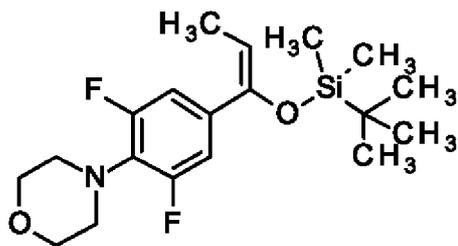


Раствор 749 мг (3.16 ммоль) 1-(3-фтор-4-морфолинофенил)пропан-1-она (Промежуточное соединение 5), растворенного в 10 мл ТН, охладили на  $-78$  °С сухой ледяной бане и к этому добавляли 3.16 мл (3.16 ммоль) 1 Н раствора ТНФ  $\text{LiHMDS}$ . После перемешивания холодным в течение 1 ч, раствор 476 мг (3.16 ммоль) трет-бутилдиметилсилил хлорида ( $\text{tBDMSCl}$ ), растворенного в 2 мл ТНФ, добавляли, и раствор перемешивали всю ночь, нагревая до комнатной температуры. Через 2 дня около 50 мл гексана добавляли, смесь фильтровали через короткую пробку силикагеля, предварительно обработанного  $\text{Et}_3\text{N}$ , в гексане. Элюция гексаном и 5%  $\text{EtOAc}$  в гексане выделила 670 мг прозрачного масла (60%).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.19 – 7.09 (m, 2H), 6.86 (t,  $J = 8.6$  Гц, 1H), 5.16 (q,  $J = 6.7$  Гц, 1H), 3.95 – 3.80 (m, 4H), 3.17 – 3.05 (m, 4H), 1.73 (d,  $J = 6.8$  Гц, 3H), 1.01 (s, 9H), 0.00 (s, 6H).  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -123.51.

### Промежуточное соединение 12

трет-бутил-[(E)-1-(3,5-дифтор-4-морфолино-фенил)проп-1-енокси]-диметил-силан

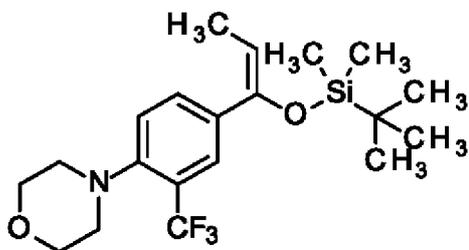


Раствор 2.20 г (8.61 ммоль) 1-(3,5-дифтор-4-морфолинофенил)пропан-1-она (Промежуточное соединение 3) растворяли в 20 мл THF и охладили с помощью -78 °С ледяной бани. К этому добавляли 8.61 мл (8.61 ммоль) 1 Н раствора (THF) LiHMDS. Раствор перемешивали холодным 1 ч перед добавлением 1.29 г (8.61 ммоль) TBDMSCl, растворенного в 10 мл THF, и ледяную баню удаляли, и перемешивание продолжали всю ночь. На следующий день гексан добавляли, и смесь фильтровали через короткую пробку силикагеля, предварительно обработанного Et<sub>3</sub>N, в гексане. Элюция гексаном и 5% EtOAc в гексане выделила 2.94 г продукта (89%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.94 (d, J = 10.4 Гц, 2H), 5.20 (q, J = 6.8 Гц, 1H), 3.90 – 3.74 (m, 4H), 3.22 (s, 4H), 1.73 (d, J = 6.9 Гц, 3H), 1.02 (s, 9H), 0.02 (s, 6H). <sup>19</sup>F ЯМР (376 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ -120.79.

### Промежуточное соединение 13

(E)-4-(4-(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)проп-1-ен-1-ил)-2-(трифторметил)фенил)морфолин

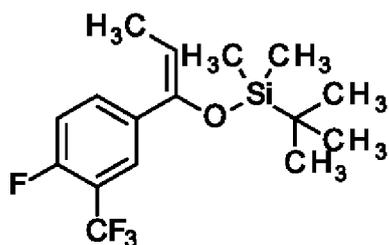


Раствор 5.00 г (17.4 ммоль) 1-(4-морфолино-3-(трифторметил)фенил)пропан-1-она (Промежуточное соединение 6) растворяли в 30 мл THF и охлаждали с помощью -78 °С ледяной бани. К этому добавляли 17.4 мл (17.4 ммоль) 1 Н раствора (THF) LiHMDS. Раствор перемешивали холодным 1 ч перед добавлением 2.62 г (17.4 ммоль) TBDMSCl, растворенного в 5 мл THF, и ледяную баню удаляли, и перемешивание продолжали всю ночь. На следующий день около 200 мл гексана добавляли, и смесь перемешивали несколько часов перед фильтрацией и концентрированием. Хроматография с 0-10% EtOAc в гексане на колонке, предварительно обработанной Et<sub>3</sub>N дала 4.87 г продукта в виде прозрачного масла (70%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.74 (s, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.2 Гц, 1H), 7.28 (d, *J* = 7.0 Гц, 1H), 5.27 (q, *J* = 6.6 Гц, 1H), 3.85 (s, 4H), 2.95 (s, 4H), 1.76 (d, *J* = 6.8 Гц, 3H), 1.02 (s, 9H), -0.00 (s, 6H).

#### **Промежуточное соединение 14**

(*E*)-трет-бутил((1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)проп-1-ен-1-ил)окси)диметилсилан



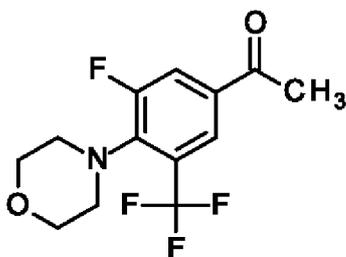
Раствор 4-фтор-3-трифторметилпропиофенона (12 г, 55 ммоль, CAS 239107-27-8) растворяли в 60 мл THF и охлаждали на сухой ледяной бане перед добавлением 60 мл (60 ммоль) 1 Н лития гексаметилдисилазан (в THF). Через 1 ч, раствор 9.0 г *трет*-бутилдиметилсилана (60 ммоль) в 15 мл THF добавляли по каплям, и реакционную смесь перемешивали, нагревая до комнатной температуры всю ночь. На следующий день реакционную смесь концентрировали и перемешивали в 500 мл гексана в течение 30 мин перед фильтрацией и концентрированием.

Хроматография с гексаном на силикагеле, предварительно обработанном Et<sub>3</sub>N, дала 15.3 г продукта (84%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.71 (dd, *J* = 6.9, 2.1 Гц, 1H), 7.62 (ddd, *J* = 7.3, 4.7, 2.2 Гц, 1H), 7.13 (t, *J* = 9.4 Гц, 1H), 5.26 (q, *J* = 6.9 Гц, 1H), 1.76 (d, *J* = 6.9 Гц, 3H), 1.02 (s, 9H), -0.00 (s, 6H). <sup>19</sup>F ЯМР (376 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ -61.49 (d, *J* = 12.7 Гц), -116.85 (q, *J* = 12.8 Гц).

### **Промежуточное соединение 15**

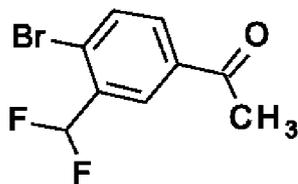
1-[3-Фтор-4-(морфолин-4-ил)-5-(трифторметил)фенил]этан-1-он



К раствору 1-(4-бром-3-фтор-5-(трифторметил)фенил)этанона, 16.00 г (56.1 ммоль, Промежуточное соединение 9, в 300 мл толуоле добавляли морфолин, 9.78 г (112.3 ммоль), карбонат цезия, 54.87 г (168.4 ммоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладий, 2.57 г (2.8 ммоль), и 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафталин, 1.75 г (2.8 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 80 °С всю ночь в атмосфере азота. После охлаждения до комнатной температуры, воду добавляли, и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соевым раствором, и сушили над безводным сульфатом натрия, растворитель удаляли в вакууме, и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (PE/EA = 5:1) с получением 10.10 г (58%) продукта в виде масла желтого цвета. MS(ESIpos): *m/z* = 292 (M+H)<sup>+</sup>.

### **Промежуточное соединение 16**

## 1-[4-Бром-3-(дифторметил)фенил]этан-1-он

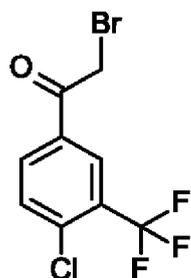


Указанного в названии соединения синтезировали аналогично промежуточному соединению 7 из 1-бром-4-иод-2-(трифторметил)бензола (CAS 1261496-16-5).

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 8.18-8.10 (m, 1H), 8.07-8.00 (m, 1H), 8.00-7.90 (m, 1H), 7.40-7.03 (m, 1H), 2.63 (s, 3H)

**Промежуточное соединение 17**

## 2-Бром-1-[4-хлор-3-(трифторметил)фенил]этанон

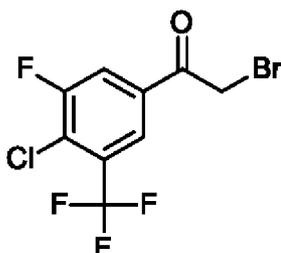


1-[4-хлор-3-(трифторметил)фенил]этанон (3.76 г, 16.9 ммоль, CAS 129825-11-2) растворяли в уксусной кислоте (15,5 мл), и бром (870 мкл, 17 ммоль) и бромистый водород (46 мкл, 840 мкмоль) добавляли. Реакционную смесь перемешивали всю ночь при комнатной температуре. Затем реакционную смесь переливали в ледяную воду, доводили до pH 5 с помощью водного раствора гидрокарбоната натрия, осадок коричневого цвета отфильтровали, промывали водой и сушили, с получением 3.50 г неочищенного соединения, указанного в названии

LC-MS (Способ 1):  $R_t = 1.29$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 301$   $[M+H]^+$

### Промежуточное соединение 18

2-Бром-1-[4-хлор-3-фтор-5-(трифторметил)фенил]этан-1-он

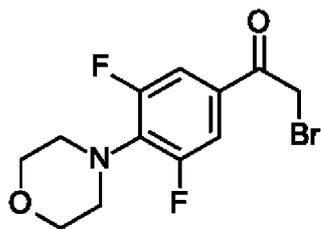


К раствору 1-[4-хлор-3-фтор-5-(трифторметил)фенил]этан-1-она (15.00 г, 62 ммоль, Промежуточное соединение 8) в 300 мл НОАс добавляли бромистоводородную кислоту, 0.03 г (0.3 ммоль), бром, 8.97 г (56.1 ммоль), Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. По завершению реакции, ледяную воду добавляли и полученную смесь экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором и сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель удаляли в вакууме с получением 18 г (неочищенного) продукта в виде масла желтого цвета.

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 8.43-8.35 (m, 1H), 8.23-8.14 (m, 1H), 5.07 (s, 2H)

### Промежуточное соединение 19

2-Бром-1-[3,5-дифтор-4-(морфолин-4-ил)фенил]этанон

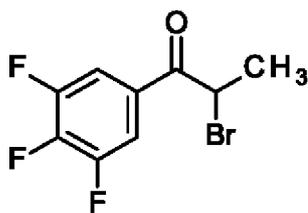


1-[3,5-дифтор-4-(морфолин-4-ил)фенил]этанон (540 мг, 2.24 ммоль, Промежуточное соединение 3) растворяли в уксусной кислоте (5.3 мл) и бром (120 мкл, 2.2 ммоль) и бромистый водород (13 мкл, 48 % чистота, 110 мкмоль) добавляли. Реакционную смесь перемешивали всю ночь при комнатной температуре. Затем реакционную смесь переливали в ледяную воду, доводили до рН 5 с помощью водного гидрокарбоната натрия. Осадок желтого цвета отфильтровали, промывали водой и сушили, с получением 580 мг (81 % выход) неочищенного соединения, указанного в названии.

LC-MS (Способ 1):  $R_t = 1.18$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 320 [M+H]^+$

### **Промежуточное соединение 20**

(rac)-2-Бром-1-(3,4,5-трифторфенил)пропан-1-он



1-(3,4,5-трифторфенил)пропан-1-он (1.48 г, 7.87 ммоль, CAS 220227-74-7) растворяли в уксусной кислоте (15 мл) и бром (410 мкл, 7.9 ммоль) и бромистый водород (89 мкл, 790 мкмоль, 48 % чистота) добавляли. Реакционную смесь перемешивали всю ночь при комнатной температуре. Затем реакционную смесь переливали в ледяную воду, доводили до рН 5 с помощью водного раствора гидрокарбоната натрия и водную фазу экстрагировали этилацетатомдихлорметан.

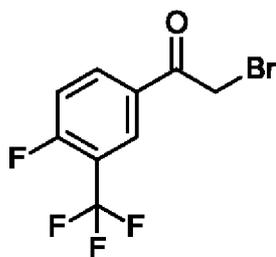
Органическую фазу концентрировали в вакууме, с получением 1.6 г (колич.) неочищенного соединения, указанного в названии.

LC-MS (Способ 1):  $R_t = 1.33$  мин; MS (ESIpos):  $m/z =$  масса не обнаруживаемая.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.78 (d,  $J=6.34$  Гц, 3 H) 5.85 (q,  $J=6.59$  Гц, 1 H) 7.88 - 8.06 (m, 2 H).

### **Промежуточное соединение 21**

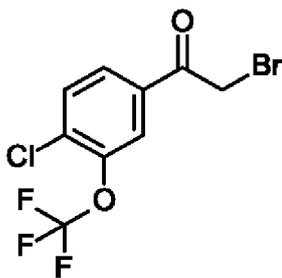
2-Бром-1-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]этанон



1-[4-Фтор-3-(трифторметил)фенил]этанон (380 мкл, 100 % чистота, 2.4 ммоль, CAS 208173-24-4) растворяли в уксусной кислоте (3.7 мл) при комнатной температуре. Бром (120 мкл, 100 % чистота, 2.4 ммоль) добавляли по каплям в реакционную смесь, которую перемешивали всю ночь, она поменяла цвет от коричневого до оранжевого. Смесь концентрировали при пониженном давлении и применяли в виде неочищенного вещества на следующей стадии.

### **Промежуточное соединение 22**

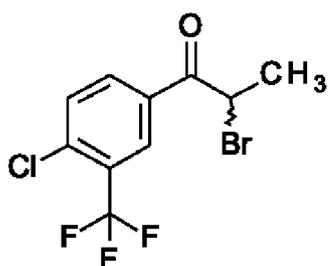
2-Бром-1-[4-хлор-3-(трифторметокси)фенил]этанон



1-[4-хлор-3-(трифторметокси)фенил]этанон (2.28 г, 9.56 ммоль, CAS 886501-62-8) растворяли в уксусной кислоте (5.0 мл, 87 ммоль) при комнатной температуре. Бром (490 мкл, 9.6 ммоль) и бромистоводородную кислоту (54 мкл, 48 % чистота, 480 мкмоль) добавляли по каплям в реакционную смесь, которую перемешивали всю ночь, она поменяла цвет от коричневого до оранжевого. Смесь переливали в ледяную воду, доводили до pH 5 с помощью водного раствора карбоната натрия и экстрагировали три раза дихлорметаном. Объединенные органические фазы концентрировали при пониженном давлении и получали неочищенное вещество (2.80 г, 92 % выход).

### Промежуточное соединение 23

(rac)-2-Бром-1-[4-хлор-3-(трифторметил)фенил]пропан-1-он

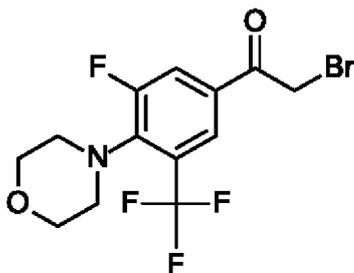


1-[4-хлор-3-(трифторметил)фенил]пропан-1-он (500 мг, 2.11 ммоль, Промежуточное соединение 2) растворяли в уксусной кислоте (5 мл) и бром (109 мкл, 2.11 ммоль) и бромистый водород (23.9 мкл, 0.21 ммоль, 48% чистота) добавляли. Реакционную смесь перемешивали всю ночь при комнатной температуре. Затем реакционную смесь переливали в ледяную воду, доводили до pH 5 с помощью насыщенного водного  $\text{NaHCO}_3$ , и водную фазу экстрагировали

DCM (3 x 20 мл). Органическую фазу сушили над безводным  $MgSO_4$ , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 605 мг (86% выход, 95% чистота) указанного в названии соединения в виде свободнотекучего масла бледно желтого цвета. LCMS (Способ 3, 1.7 мин) 95% при  $R_t = 1.34$  мин, MS (ESIpos):  $m/z =$  масса не обнаруживаемая  $^1H$  ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d)  $\delta$  1.92 (d,  $J = 6.6$  Гц, 3H), 5.21 (q,  $J = 6.6$  Гц, 1H), 7.65 (d,  $J = 8.4$  Гц, 1H), 8.12 (dd,  $J = 2.0, 8.4$  Гц, 1H), 8.35 (d,  $J = 1.8$  Гц, 1H).

### Промежуточное соединение 24

2-Бром-1-[3-фтор-4-(морфолин-4-ил)-5-(трифторметил)фенил]этан-1-он

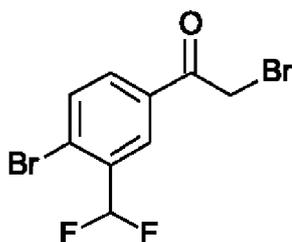


Указанного в названии соединения синтезировали аналогично промежуточному соединению 19 из промежуточного соединения 15.

MS(ESIpos):  $m/z = 370$  (M+H)+.

### Промежуточное соединение 25

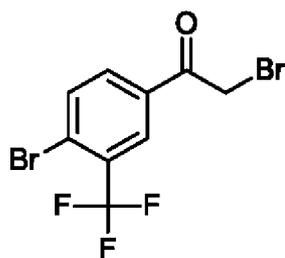
2-Бром-1-[4-бром-3-(дифторметил)фенил]этан-1-он



Указанного в названии соединения синтезировали аналогично промежуточному соединению 19 из промежуточного соединения 16.

### **Промежуточное соединение 26**

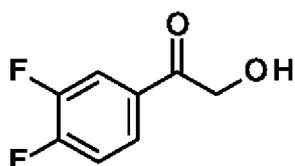
2-Бром-1-[4-бром-3-(трифторметил)фенил]этан-1-он



Указанного в названии соединения синтезировали аналогично промежуточному соединению 19 из 1-(4-бром-3-(трифторметил)фенил)этанона (CAS 120077-70-5).

### **Промежуточное соединение 27**

1-(3,4-Дифторфенил)-2-гидроксиэтанон



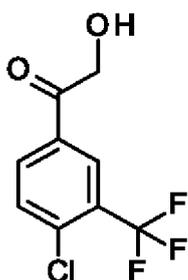
К раствору 2-бром-1-(3,4-дифторфенил)этанона (1.62 г, 6.89 ммоль, CAS: 40706-98-7) в ацетонитриле (9.3 мл), формиат натрия (563 мг, 8.27 ммоль), бикарбонат натрия (811 мг, 9.65 ммоль) и воду (4.4 мл) добавляли, и смесь перемешивали в течение 24 ч при 65 °С. Органическую фазу отделяли. Водную фазу экстрагировали три раза этилацетатом. Все собранные органические фазы выпаривали и сушили в вакууме. Очистка посредством колоночной

хроматографии (силикагель, гексан/этилацетат, градиент: 12 % -> 93 % этилацетата) дала указанное в названии соединение (450 мг, 38 % выход).

LC-MS (Способ 1):  $R_t = 0.77$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 173$   $[M+H]^+$

### Промежуточное соединение 28

1-[4-Хлор-3-(трифторметил)фенил]-2-гидроксиэтанон

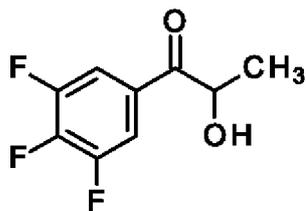


К раствору 2-бром-1-[4-хлор-3-(трифторметил)фенил]этанона (8.00 г, 26.5 ммоль, Промежуточное соединение 17) в ацетонитриле (23 мл), формиат натрия (1.8 г, 26.5 ммоль), гидрокарбонат натрия (2.23 г, 26.5 ммоль) и воду (8 мл) добавляли, и смесь перемешивали в течение 4 ч при 65 °С. Органическую фазу отделяли. Водную фазу экстрагировали три раза этилацетатом. Все собранные органические фазы выпаривали и сушили в вакууме. Очистка посредством колоночной хроматографии (силикагель, гексан/этилацетат, градиент: 12 %--> 92 % этилацетата) дала указанное в названии соединение (700 мг, 11 % выход) с чистотой 67 %.

LC-MS (Способ 1):  $R_t = 1.03$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 239$   $[M+H]^+$

### Промежуточное соединение 29

(гас)-2-Гидрокси-1-(3,4,5-трифторфенил)пропан-1-он



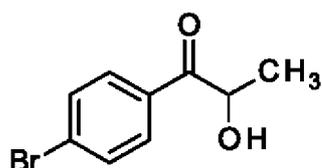
К раствору (рас)-2-бром-1-(3,4,5-трифторфенил)пропан-1-она (2.00 г, 7.49 ммоль, Промежуточное соединение 20) в ацетонитриле (10 мл), формиат натрия (611 мг, 8.99 ммоль), гидрокарбонат натрия (881 мг, 10.5 ммоль) и воду (4.8 мл) добавляли, и смесь перемешивали в течение 24 ч при 65 °С. Органическую фазу отделяли. Водную фазу экстрагировали три раза этилацетатом. Все собранные органические фазы выпаривали и сушили в вакууме. Очистка посредством колоночной хроматографии (силикагель, гексан/этилацетат, градиент: 12 % -> 100 % этилацетата) дала указанное в названии соединение (1.62 г, колич.).

LC-MS (Способ 2):  $R_t = 0.94$  мин; MS (ESI<sup>neg</sup>):  $m/z = 203$  [M-H]<sup>-</sup>

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm]: 1.261 (15.24), 1.278 (16.00), 2.518 (0.60), 2.523 (0.43), 4.981 (0.51), 4.998 (2.16), 5.015 (3.40), 5.031 (2.17), 5.048 (0.51), 5.579 (5.93), 5.595 (5.34), 7.899 (0.42), 7.909 (2.91), 7.916 (0.61), 7.926 (3.03), 7.931 (3.03), 7.941 (0.58), 7.948 (2.94), 7.958 (0.42).

### **Промежуточное соединение 30**

(рас)-1-(4-Бромфенил)-2-гидроксипропан-1-он



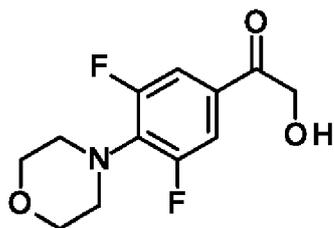
К раствору (рас)-2-бром-1-(4-бромфенил)пропан-1-она (2.78 г, 9.52 ммоль, CAS: 38786-67-3) в ацетонитриле (13 мл), формиат натрия (777 мг, 11.4 ммоль),

гидрокарбонат натрия (1.12 г, 13.3 ммоль) и воду (6.1 мл) добавляли, и смесь перемешивали в течение 24 ч при 65 °С. Органическую фазу отделяли. Водную фазу экстрагировали три раза этилацетатом. Все собранные органические фазы выпаривали и сушили в вакууме. Очистка посредством колоночной хроматографии (силикагель, гексан/этилацетат, градиент: 2% --> 100% этилацетата) дала указанное в названии соединение (1.15 г, 53 % выход).

LC-MS (Способ 1):  $R_t = 0.98$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 229 [M+H]^+$

### Промежуточное соединение 31

1-[3,5-Дифтор-4-(морфолин-4-ил)фенил]-2-гидроксиэтанон

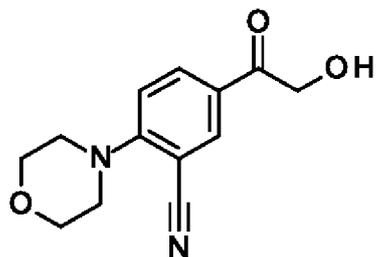


Раствор 2-бром-1-[3,5-дифтор-4-(морфолин-4-ил)фенил]этанона (580 мг, 50 % чистота, 0.90 ммоль, Промежуточное соединение 19) в ацетонитриле (1.5 мл) и воде (0.5 мл) перемешивали 1 ч в микроволновом сосуде. Затем формиат натрия (61.6 мг, 0.906 ммоль) и гидрокарбонат натрия (76.1 мг, 0.906 ммоль) добавляли и перемешивали 4 ч при 65 °С. Реакционную смесь разбавляли водой, и экстрагировали три раза этилацетатом. Все собранные органические фазы выпаривали и сушили в вакууме. Очистка посредством колоночной хроматографии (силикагель, гексан/этилацетат, градиент: 12 % -> 100 % этилацетата) дала указанное в названии соединение 60.0 мг (26 % выход).

LC-MS (Способ 1):  $R_t = 0.87$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 258 [M+H]^+$

### Промежуточное соединение 32

## 5-(Гидроксиацетил)-2-(морфолин-4-ил)бензонитрил



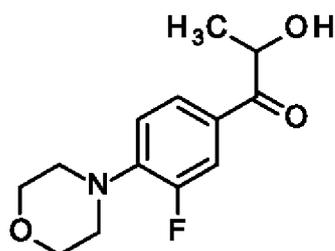
К раствору 5-ацетил-2-(морфолин-4-ил)бензонитрила (1.77 г, 7.68 ммоль, Промежуточное соединение 4) в DMSO (36 мл) и воде (7.4 мл) добавляли гидрокси(тозилокси)ид]бензол (18.1 г, 46.1 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь. Реакционную смесь разбавляли водой, и водную фазу экстрагировали три раза этилацетатом. Объединенные органические фазы концентрировали в вакууме и очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, гексан/этилацетат, градиент: 15 %  $\rightarrow$  100 % этилацетата), обеспечивая указанное в названии соединение 570 мг (28 % выход).

LC-MS (Способ 1):  $R_t = 0.73$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 247$   $[M+H]^+$

$^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 3.34 - 3.39 (m, 4 H) 3.71 - 3.81 (m, 4 H) 4.73 (d,  $J=5.83$  Гц, 2 H) 5.12 (t, 1 H) 7.22 (d,  $J=8.87$  Гц, 1 H) 8.07 (dd,  $J=8.87, 2.03$  Гц, 1 H) 8.24 (d,  $J=2.03$  Гц, 1 H).

**Промежуточное соединение 33**

(рас)-1-(3-Фтор-4-морфолинофенил)-2-гидроксипропан-1-он.

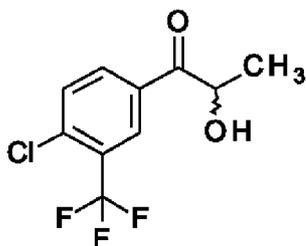


Согласно описанной в литературе методике (Org. Lett. **2015**, 17, 876), к 930 мг (3.91 ммоль) 1-(3-фтор-4-морфолинофенил)пропан-1-она (Промежуточное соединение 5), растворенного в 6 мл сухого DMSO, добавляли 198 мг иода (0.782 ммоль), и реакционную смесь нагревали при 60 °С всю ночь. На следующий день реакционную смесь охлаждали, воду добавляли, и смесь промывали несколько раз с помощью EtOAc, объединенные слои EtOAc промывали солевым раствором, сушили, концентрировали и хроматографировали с 0-40% EtOAc в гексане с выделением 240 мг продукта в виде масла желтого цвета, которое отверждалось со временем (24%).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.62-7.70 (m, 2H), 6.95 (t,  $J = 8.4$  Гц, 1H), 5.07 (p,  $J = 6.7$  Гц, 1H), 3.89 (s, 4H), 3.77 (d,  $J = 6.3$  Гц, 1H), 3.27 (s, 4H), 1.46 (d,  $J = 6.9$  Гц, 3H).  
 $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -120.60. MS: 254  $[\text{M}+\text{H}]^+$

#### **Промежуточное соединение 34**

(rac)-1-[4-Хлор-3-(трифторметил)фенил]-2-гидроксипропан-1-он

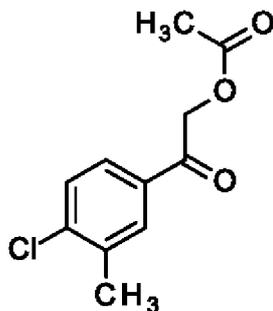


К раствору (rac)-2-бром-1-[4-хлор-3-(трифторметил)фенил]пропан-1-она (605 мг, 1.82 ммоль, Промежуточное соединение 23) в MeCN (2.5 мл), формиат натрия (149 мг, 2.19 ммоль), гидрокарбонат натрия (214 мг, 2.55 ммоль) и воду (1.25 мл) добавляли, и смесь перемешивали в течение 24 ч при 65 °С. Реакционную смесь разбавляли водой (10 мл) и затем экстрагировали EtOAc (10 мл x 3). Органические слои объединяли, промывали тиосульфатом натрия (насыщенный водный раствор 50%, разбавленный  $\text{H}_2\text{O}$ ), сушили над безводным  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и сушили в вакууме с получением неочищенного твердого вещества. Неочищенный остаток очищали посредством Biotage Isolera™ хроматографии (25

г КР-Sil, элюируя гептанами-EtOAc, 1:0 - 1:1) с получением 404.4 мг (67% выход, >75% чистота по ЯМР) указанного в названии соединения в виде свободнотекучего масла бледно желтого цвета. LCMS (Способ 3, 1.7 мин) 87% при  $R_t = 1.10$  мин, MS (ESIpos):  $m/z =$  масса не обнаруживаемая  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d)  $\delta$  1.46 (d,  $J = 7.1$  Гц, 3H), 3.55 (d,  $J = 6.5$  Гц, 1H), 5.08 - 5.18 (m, 1H), 7.67 (d,  $J = 8.4$  Гц, 1H), 8.02 (dd,  $J = 2.0, 8.3$  Гц, 1H), 8.26 (d,  $J = 1.7$  Гц, 1H) [содержит 10% мас/мас EtOAc и следы гептана по ЯМР].

### Промежуточное соединение 35

2-(4-Хлор-3-метилфенил)-2-оксоэтилацетат



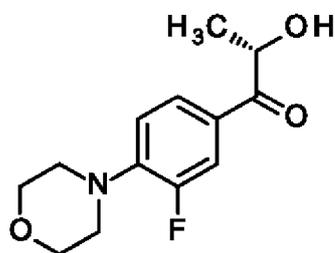
К раствору 2-бром-1-(4-хлор-3-метилфенил)этанона (247 мг, 998 мкмоль, CAS 205178-80-9) в DMF (4.0 мл) добавляли ацетат калия (294 мг, 2.99 ммоль) и иодид калия (166 мг, 998 мкмоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь. Реакционную смесь переливали в воду и экстрагировали три раза этилацетатом. Объединенные органические фазы сушили и концентрировали в вакууме, с получением 200 мг (88 % выход) неочищенного соединения, указанного в названии.

LC-MS (Способ 1):  $R_t = 1.16$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 227$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm]: 2.147 (16.00), 2.408 (9.14), 2.728 (1.85), 2.888 (2.32), 5.444 (9.67), 7.597 (1.85), 7.618 (2.27), 7.780 (0.91), 7.784 (0.96), 7.799 (0.71), 7.804 (0.79), 7.962 (1.48), 7.966 (1.38).

**Промежуточное соединение 36**

(S)-1-(3-Фтор-4-морфолинофенил)-2-гидроксипропан-1-он

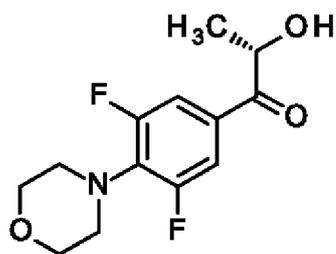


Согласно описанной в литературе методике (J. Org. Chem. **1992**, 57, 5067), к 10 мл трет-бутанола и 10 мл воды добавляли 190 мг метансульфонамида, и 2.7 г AD-mix- $\alpha$  (Aldrich), и смесь охлаждали на ледяной бане перед добавлением 670 мг трет-бутил-[(E)-1-(3-фтор-4-морфолино-фенил)проп-1-енокси]-диметил-силана (Промежуточное соединение 11). Смесь хранили холодной в течение нескольких часов и нагревали до комнатной температуры всю ночь. На следующий день смесь охлаждали на ледяной бане, 2 г сульфита натрия добавляли и перемешивали 30 мин. Воду и EtOAc добавляли, и EtOAc отделяли, сушили, и концентрировали. Хроматография с 0-50% EtOAc дала 363 мг твердого вещества белого цвета (75%).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.75 – 7.56 (m, 2H), 6.95 (t,  $J = 8.4$  Гц, 1H), 5.08 (q,  $J = 6.4$  Гц, 1H), 3.90 (t,  $J = 4.5$  Гц, 4H), 3.77 (br s, 1H), 3.34 – 3.17 (m, 4H), 1.46 (d,  $J = 7.0$  Гц, 3H).  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -120.60. MS: 254  $[\text{M}+\text{H}]^+$

**Промежуточное соединение 37**

(S)-1-(3,5-Дифтор-4-морфолинофенил)-2-гидроксипропан-1-он

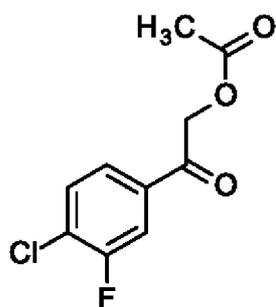


Согласно описанной в литературе методике (J. Org. Chem. **1992**, 57, 5067), к 40 мл воды и 40 мл трет-БуОН добавляли 11.2 г AD-mix- $\alpha$  (Aldrich) и 760 мг метансульфонамида (8 ммоль). Смесь охлаждали на ледяной бане и к ней добавляли 2.94 г трет-бутил-[(E)-1-(3,5-дифтор-4-морфолино-фенил)проп-1-енокси]-диметил-силана (7.95 ммоль, Промежуточное соединение 12). Смесь держали на ледяной бане несколько часов перед нагреванием до комнатной температуры всю ночь. Воду и EtOAc добавляли, слой EtOAc сушили, концентрировали и хроматографировали с 0-30% EtOAc в гексане с получением 1.68 г масла, которое застывало с осаживанием (68%).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.45 (d,  $J = 9.5$  Гц, 2H), 5.02 (p,  $J = 6.8$  Гц, 1H), 3.83 (t,  $J = 4.4$  Гц, 4H), 3.65 (d,  $J = 6.5$  Гц, 1H), 3.38 (s, 4H), 1.46 (d,  $J = 7.0$  Гц, 3H).  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -119.20. MS: 272  $[\text{M}+\text{H}]^+$

### Промежуточное соединение 38

2-(4-Хлор-3-фторфенил)-2-оксоэтилацетат

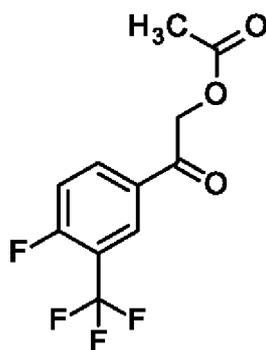


К раствору 2-бром-1-(4-хлор-3-фторфенил)этанона (5.20 г, 20.7 ммоль, CAS 231297-62-4) in DMF (31 мл) добавляли ацетат калия (4.06 г, 41.4 ммоль) и иодид калия (3.43 г, 20.7 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь. Реакционную смесь переливали в воду и экстрагировали три раза этилацетатом. Объединенные органические фазы сушили и концентрировали в вакууме, с получением 5.40 г (113 % выход) неочищенного соединения, указанного в названии.

LC-MS (Способ 1):  $R_t = 1.07$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 189$  [M+H]<sup>+</sup>

### Промежуточное соединение 39

2-[4-Фтор-3-(трифторметил)фенил]-2-оксоэтилацетат

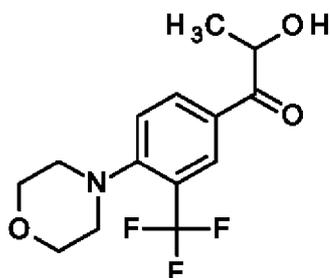


2-Бром-1-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]этанон (500 мг, 1.75 ммоль, Промежуточное соединение 21) растворяли в диметилформаиде (2.6 мл) в атмосфере азота, ацетат калия (516 мг, 5.26 ммоль) и иодид калия (291 мг, 1.75 ммоль) добавляли, и смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь. Смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом три раза. Объединенные органические слои сушили, применяя водонепроницаемый фильтр, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество применяли без дальнейшей очистки.

LC-MS (Способ 1):  $R_t = 1.14$  мин; MS (ESI<sup>neg</sup>):  $m/z = 263$  [M-H]<sup>-</sup>

**Промежуточное соединение 40**

(rac)-2-Гидрокси-1-(4-морфолино-3-(трифторметил)фенил)пропан-1-он

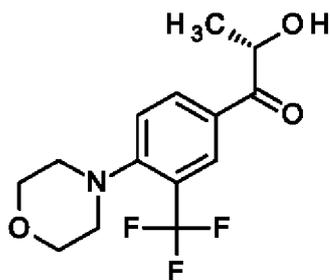


Раствор 200 мг 1-(4-морфолино-3-(трифторметил)фенил)пропан-1-она (0.7 ммоль, Промежуточное соединение 6) и 35 мг иода (0.035 ммоль) нагревали при 60 °С всю ночь в 2 мл DMSO. После охлаждения, реакционную смесь переносили в разделительную воронку. Воду и EtOAc добавляли, при добавлении сульфата натрия раствор терял большую частью цвета. Слой EtOAc промывали солевым раствором, сушили, концентрировали и хроматографировали с 20-70% EtOAc в гексане с получением 104 мг прозрачного масла желтого цвета (49%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.23 (s, 1H), 8.07 (d, *J* = 10.5 Гц, 1H), 7.33 (d, *J* = 8.5 Гц, 1H), 5.13 (q, *J* = 7.0 Гц, 1H), 3.93 – 3.81 (m, 4H), 3.74 (s, 1H), 3.10 (q, *J* = 3.9 Гц, 4H), 1.47 (d, *J* = 7.0 Гц, 3H). <sup>19</sup>F ЯМР (376 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ -59.94. Mass 304 (M + 1)<sup>+</sup>.

**Промежуточное соединение 41**

(S)-2-Гидрокси-1-(4-морфолино-3-(трифторметил)фенил)пропан-1-он

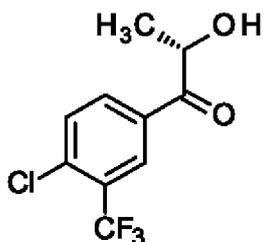


Согласно описанной в литературе методике (*J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5067), к 50 мл *трет*-бутанола и 50 мл воды добавляли 1 г метансульфонамида, и 14 г AD-mix-a (Aldrich), и смесь охлаждали на ледяной бане перед добавлением 4.87 г (E)-4-(4-(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)проп-1-ен-1-ил)-2-(трифторметил)фенил)морфолина (Промежуточное соединение 13). Смесь хранили холодной в течение нескольких часов и нагревали до комнатной температуры всю ночь. На следующий день смесь охлаждали на ледяной бане, 10 г сульфита натрия добавляли и перемешивали 30 мин. Воду и EtOAc добавляли, и EtOAc отделяли, сушили, и концентрировали. Хроматография с 0-50% EtOAc дала 3.3 г твердого вещества белого цвета (90%).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.24 (s, 1H), 8.08 (d,  $J = 8.5$  Гц, 1H), 7.34 (d,  $J = 8.5$  Гц, 1H), 5.15 (s, 1H), 3.88 (s, 4H), 3.71 (s, 1H), 3.17 – 3.03 (m, 4H), 1.48 (d,  $J = 7.0$  Гц, 3H).  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -59.94. MS: 304 (M + 1)+.

### **Промежуточное соединение 42**

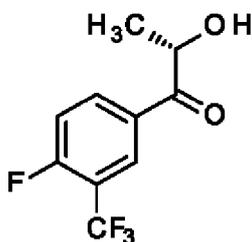
(S)-1-(4-Хлор-3-(трифторметил)фенил)-2-гидроксипропан-1-он



Согласно описанной в литературе методике (*J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5067), к 150 мл *трет*-бутанола и 150 мл воды добавляли 3 г метансульфонамида, и 45 г AD-mix-a (Aldrich), и смесь охлаждали на ледяной бане перед добавлением 11.2 г (Е)-трет-бутил((1-(4-хлор-3-(трифторметил)фенил)проп-1-ен-1-ил)окси)диметилсилана (31.9 ммоль, Промежуточное соединение 10). Смесь хранили холодной в течение нескольких часов и нагревали до комнатной температуры всю ночь. На следующий день смесь охлаждали на ледяной бане, 30 г сульфита натрия добавляли и перемешивали 30 мин. Смесь фильтровали, и воду и EtOAc добавляли, и EtOAc отделяли, сушили и концентрировали. Хроматография с 0-25% EtOAc дала 5.2 г масла бледно-желтого цвета (65%). Масса 253 (M + 1)+.

### Промежуточное соединение 43

(*S*)-1-(4-Фтор-3-(трифторметил)фенил)-2-гидроксипропан-1-он

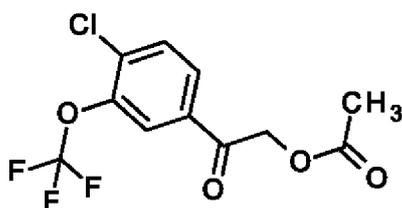


Согласно описанной в литературе методике (*J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5067), к 90 мл *трет*-бутанола и 90 мл воды добавляли 1.8 г метансульфонамида, и 26 г AD-mix-a (Aldrich), и смесь охлаждали на ледяной бане перед добавлением 6.0 г (Е)-трет-бутил((1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)проп-1-ен-1-ил)окси)диметилсилана (18 ммоль, Промежуточное соединение 14). Смесь хранили холодной в течение нескольких часов и нагревали до комнатной температуры всю ночь. На следующий день смесь охлаждали на ледяной бане, 18 г сульфита натрия добавляли и перемешивали 30 мин. Воду и CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> добавляли, и CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> отделяли, сушили, и концентрировали перед хроматографией с 0-30% EtOAc с получением 3.5 г продукта в виде масла (82%).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.25 (dd,  $J = 6.7, 1.7$  Гц, 1H), 8.17 (ddd,  $J = 8.3, 4.6, 2.2$  Гц, 1H), 7.38 (t,  $J = 9.2$  Гц, 1H), 5.15 (q,  $J = 6.5$  Гц, 1H), 3.62 (s, 1H), 1.48 (d,  $J = 7.0$  Гц, 3H).  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -61.78 (d,  $J = 12.5$  Гц), -104.89 (q,  $J = 12.5$  Гц). Mass 237 (M + 1) $^+$ .

#### **Промежуточное соединение 44**

2-[4-Хлор-3-(трифторметокси)фенил]-2-оксоэтилацетат

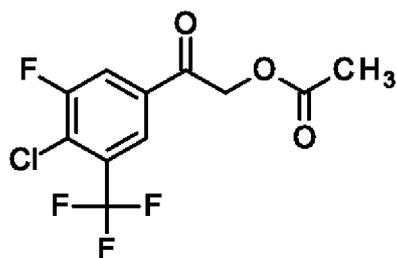


2-бром-1-[4-хлор-3-(трифторметокси)фенил]этанон (2.80 г, 8.82 ммоль, Промежуточное соединение 22), растворяли в ацетонитриле (4.8 мл) в атмосфере азота, ацетата калия (2.60 г, 26.5 ммоль) и иодид калия (1.46 г, 8.82 ммоль) добавляли, и смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь. Смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом три раза. Объединенные органические слои сушили, применяя водонепроницаемый фильтр, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество 2.50 г (96 % выход) применяли без дальнейшей очистки.

LC-MS (Способ 1):  $R_t = 1.14$  мин; MS (ESI $^-$ ):  $m/z = 263$  [M-H] $^-$

#### **Промежуточное соединение 45**

2-[4-Хлор-3-фтор-5-(трифторметил)фенил]-2-оксоэтилацетат

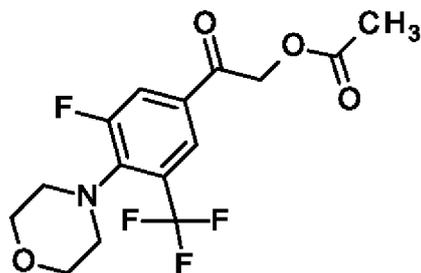


К раствору 2-бром-1-[4-хлор-3-фтор-5-(трифторметил)фенил]этан-1-она (18 г, 56 ммоль, Промежуточное соединение 18) в 200 мл N,N-диметилформаида добавляли ацетат калия, 11.1 г (113 ммоль), иодид калия, 9.4 г (56.3 ммоль), Смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь. По завершению реакции, ледяную воду добавляли, и полученную смесь экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором и сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель удаляли в вакууме с получением 16.4 г (неочищенного) продукта в виде масла желтого цвета.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 8.39-8.31 (m, 1H), 8.13 (s, 1H), 5.54 (s, 2H), 2.16 (s, 3H)

### Промежуточное соединение 46

2-[3-Фтор-4-(морфолин-4-ил)-5-(трифторметил)фенил]-2-оксоэтилацетат

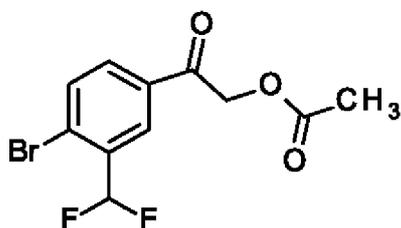


Указанного в названии соединения синтезировали аналогично промежуточному соединению 45 из промежуточного соединения 24.

MS(ESIpos):  $m/z = 350$  (M+H)+.

### **Промежуточное соединение 47**

2-[4-Бром-3-(дифторметил)фенил]-2-оксоэтилацетат

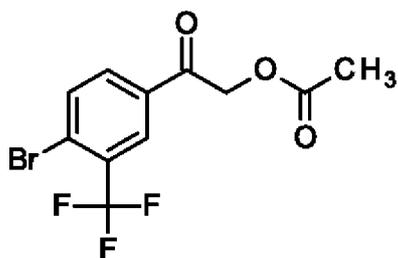


Указанного в названии соединения синтезировали аналогично промежуточному соединению 45 из промежуточного соединения 25.

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 8.14 (s, 1H), 8.08-7.96 (m, 2H), 7.40-7.03 (m, 1H), 5.51 (s, 2H), 2.16 (s, 3H)

### **Промежуточное соединение 48**

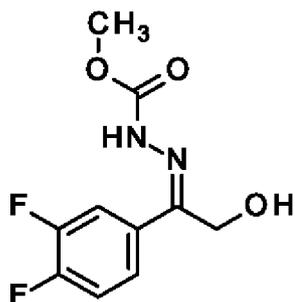
2-[4-Бром-3-(трифторметил)фенил]-2-оксоэтилацетат



Указанного в названии соединения были синтезированы аналогично Промежуточному соединению 45 из промежуточного соединения 26.

### Промежуточное соединение 49

Метил 2-[1-(3,4-дифторфенил)-2-гидроксиэтилиден]гидразинкарбоксилат

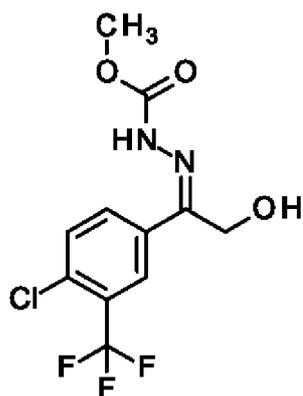


1-(3,4-дифторфенил)-2-гидроксиэтанон (1.20 г, 6.97 ммоль, Промежуточное соединение 27) растворяли в метаноле. Метилгидразинкарбоксилат (1.13 г, 12.5 ммоль) и водную соляную кислоту (1Н) добавляли до достижения значения рН 5,5. Реакционную смесь перемешивали 5 ч при комнатной температуре и концентрировали в вакууме, с получением неочищенного соединения, указанного в названии (2.4 г, колич.), которое применяли на следующей стадии без какой-либо дальнейшей очистки.

LC-MS (Способ 1):  $R_t = 0.85$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 245$   $[M+H]^+$

### Промежуточное соединение 50

Метил 2-{1-[4-хлор-3-(трифторметил)фенил]-2-гидроксиэтилиден}гидразинкарбоксилат

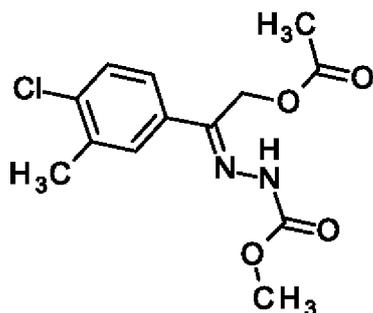


К раствору 1-[4-хлор-3-(трифторметил)фенил]-2-гидроксиэтанон (700 мг, 2.93 ммоль, Промежуточное соединение 28) в метаноле (7.0 мл) добавляли метил гидразинкарбоксилат (396 мг, 4.40 ммоль) и с помощью водной соляной кислоты (1N) получали рН 5.5. Реакционную смесь перемешивали 24 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, с получением 1.2 г неочищенного соединения, указанного в названии.

LC-MS (Способ 1):  $R_t = 1.04$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 311$   $[M+H]^+$

### Промежуточное соединение 51

Метил 2-[2-(ацетилокси)-1-(4-хлор-3-метилфенил)этилиден]гидразинкарбоксилат



К раствору 2-(4-хлор-3-метилфенил)-2-оксоэтилацетата (2.80 г, 12.4 ммоль, Промежуточное соединение 35) в метаноле (32.0 мл) добавляли метил гидразинкарбоксилат (1.78 г, 19.8 ммоль) и рН 5.5 получали с помощью водной

соляной кислоты (1Н). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, с получением 3.6 г (98 % выход) неочищенного соединения, указанного в названии, которое применяли на следующей стадии без какой-либо дальнейшей очистки.

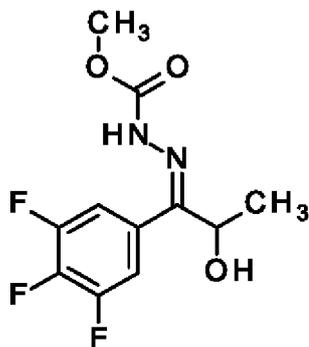
LC-MS (Способ 1):  $R_t = 1.17$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 299$  [M+H]<sup>+</sup>

### Промежуточное соединение 52

(rac)-Метил

2-[2-гидрокси-1-(3,4,5-

трифторфенил)пропилиден]гидразинкарбоксилат

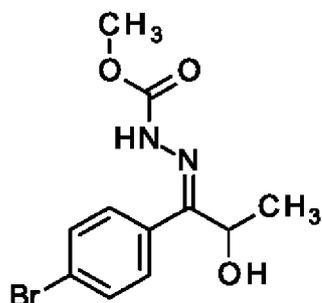


(rac)-2-Гидрокси-1-(3,4,5-трифторфенил)пропан-1-он (1.62 г, 7.94 ммоль, Промежуточное соединение 29) растворяли в метаноле. Метил гидразинкарбоксилат (1.29 г, 14.3 ммоль) и водную соляную кислоту (1Н) добавляли до достижения значения pH 5,5. Реакционную смесь перемешивали 24 ч при комнатной температуре и концентрировали в вакууме, и остаток очистили посредством колонка хроматографии (силикагель, гексан/этилацетат, градиент: 12 % --> 100 % этилацетата), обеспечивая указанное в названии соединение (950 мг, 43 % выход).

LC-MS (Способ 2):  $R_t = 1.03$  мин; MS (ESI<sub>neg</sub>):  $m/z = 275$  [M-H]<sup>-</sup>

**Промежуточное соединение 53**

(rac)-Этил 2-[-1-(4-бромфенил)-2-гидроксипропилиден]гидразинкарбоксилат

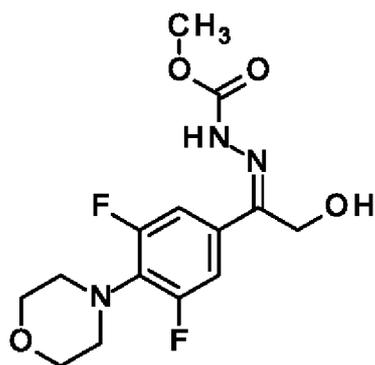


(rac)-1-(4-Бромфенил)-2-гидроксипропан-1-он (1.15 г, 5.02 ммоль, Промежуточное соединение 30) растворяли в метаноле. Метил гидразинкарбоксилат (814 мг, 9.04 ммоль) и водную соляную кислоту (1Н) добавляли до достижения значения рН 5,5. Реакционную смесь перемешивали 24 ч при комнатной температуре и концентрировали в вакууме. Очистка посредством колоночной хроматографии (силикагель, гексан/этилацетат, градиент: 2% --> 100% этилацетата), обеспечивая указанное в названии соединение (600 мг, 40 % выход).

LC-MS (Способ 1):  $R_t = 1.05$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 229$   $[M+H]^+$

**Промежуточное соединение 54**

Метил 2-{1-[3,5-дифтор-4-(морфолин-4-ил)фенил]-2-гидроксиэтилиден}гидразинкарбоксилат

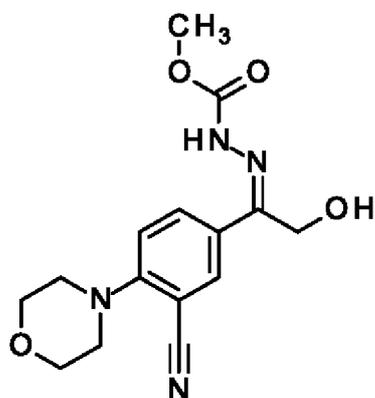


1-[3,5-Дифтор-4-(морфолин-4-ил)фенил]-2-гидроксиэтанон (460 мг, 1.79 ммоль, Промежуточное соединение 31) растворяли в метаноле (4.0 мл). Метилгидразинкарбоксилат (290 мг, 3.22 ммоль) и водную соляную кислоту (18 мкл, 1.0 М, 18 мкмоль) добавляли до достижения значения рН 5,5. Реакционную смесь перемешивали 5 ч при комнатной температуре и концентрировали в вакууме, с получением неочищенного соединения, указанного в названии (30 мг, 5 % выход), которое применяли на следующей стадии без какой-либо дальнейшей очистки.

LC-MS (Способ 1):  $R_t = 0.91$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 330 [M+H]^+$

### Промежуточное соединение 55

Метил 2-{1-[3-циано-4-(морфолин-4-ил)фенил]-2-гидроксиэтилиден}гидразинкарбоксилат

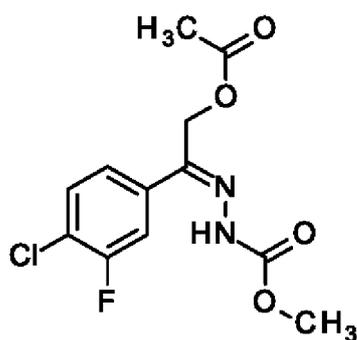


5-(Гидроксиацетил)-2-(морфолин-4-ил)бензонитрил (570 мг, 2.31 ммоль, Промежуточное соединение 32) растворяли в метаноле. Метил гидразинкарбоксилат (375 мг, 4.17 ммоль) и водную соляную кислоту (1Н) добавляли до достижения значения pH 5,5. Реакционную смесь перемешивали 24 ч при комнатной температуре и затем концентрировали в вакууме, с получением неочищенного соединения, указанного в названии 600 мг (81 % выход), которое применяли на следующей стадии без какой-либо дальнейшей очистки.

LC-MS (Способ 1):  $R_t = 0.80$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 319$   $[M+H]^+$

### **Промежуточное соединение 56**

Метил 2-[2-(ацетилокси)-1-(4-хлор-3-фторфенил)этилиден]гидразинкарбоксилат

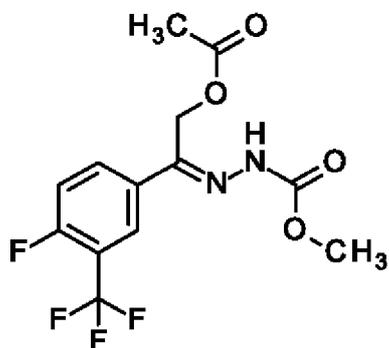


2-(4-хлор-3-фторфенил)-2-оксоэтилацетат (5.40 г, 23.4 ммоль, Промежуточное соединение 38) растворяли в метаноле (16 мл, 380 ммоль). Метил гидразинкарбоксилат (3.80 г, 42.1 ммоль) и водную соляную кислоту (1Н) добавляли до достижения значения pH 5.5. Реакционную смесь перемешивали 24 ч при комнатной температуре и концентрировали в вакууме, с получением неочищенного соединения, указанного в названии (7 г, колич.), которое применяли на следующей стадии без какой-либо дальнейшей очистки.

LC-MS (Способ 1):  $R_t = 1.11$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 303$   $[M+H]^+$

### **Промежуточное соединение 57**

Метил (2)-2-{2-(ацетилокси)-1-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]этилиден}гидразинкарбоксилат

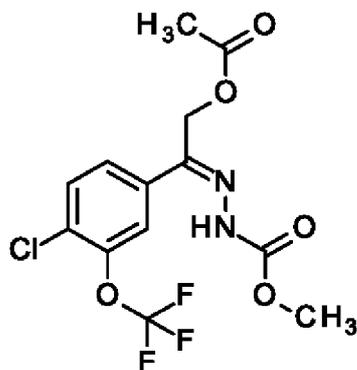


2-[4-Фтор-3-(трифторметил)фенил]-2-оксоэтилацетат (95.0 мг, 360 мкмоль, Промежуточное соединение 39) растворяли в метаноле (2.0 мл) и подкисляли до рН 5, применяя водную соляную кислоту (1М). Затем метил гидразинкарбоксилат (32.4 мг, 360 мкмоль) добавляли, и смесь перемешивали 72 часов при комнатной температуре. Смесь концентрировали, и неочищенное вещество применяли без дальнейшей очистки.

LC-MS (Способ 1):  $R_t = 1.15$  мин; MS (ESI<sup>neg</sup>):  $m/z = 335$  [M-H]<sup>-</sup>

### Промежуточное соединение 58

Метил (2)-2-{2-(ацетилокси)-1-[4-хлор-3-(трифторметокси)фенил]этилиден}гидразин-карбоксилат

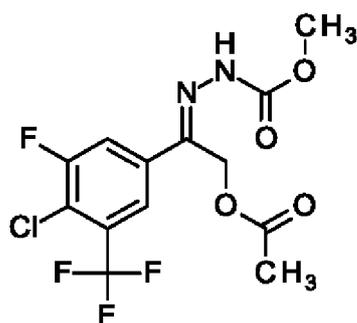


2-[4-хлор-3-(трифторметокси)фенил]-2-оксоэтилацетат (2.50 г, 8.43 ммоль, Промежуточное соединение 44), растворяли в метаноле (11 мл, 270 ммоль) и подкисляли до pH 5, применяя водную соляную кислоту (1M). Затем метил гидразинкарбоксилат (1.37 г, 15.2 ммоль) добавляли, и смесь перемешивали 1 час при комнатной температуре. Смесь концентрировали, и неочищенное вещество 2.2 г (71 % выход) применяли без дальнейшей очистки.

LC-MS (Способ 1):  $R_t = 1.26$  мин; MS (ESI<sup>neg</sup>):  $m/z = 367$  [M-H]<sup>-</sup>

### Промежуточное соединение 59

Метил (2Z)-2-{2-(ацетилокси)-1-[4-хлор-3-фтор-5-(трифторметил)фенил]этилиден}гидразин-1-карбоксилат

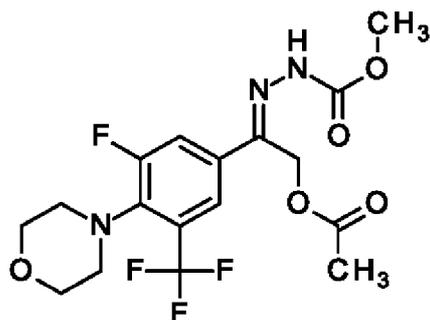


Указанного в названии соединения синтезировали аналогично промежуточному соединению 58 из промежуточного соединения 45.

MS (ESI<sup>pos</sup>):  $m/z = 371$  (M+H)<sup>+</sup>

### Промежуточное соединение 60

Метил (2Z)-2-{2-(ацетилокси)-1-[3-фтор-4-(морфолин-4-ил)-5-(трифторметил)фенил]этилиден}гидразин-1-карбоксилат

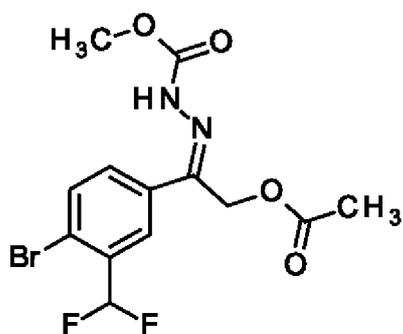


Указанного в названии соединения синтезировали аналогично промежуточному соединению 58 из промежуточного соединения 46.

MS(ESIpos):  $m/z = 422$  (M+H)+.

### Промежуточное соединение 61

Метил (2E)-2-{2-(ацетилокси)-1-[4-бром-3-(дифторметил)фенил]этилиден}гидразин-1-карбоксилат

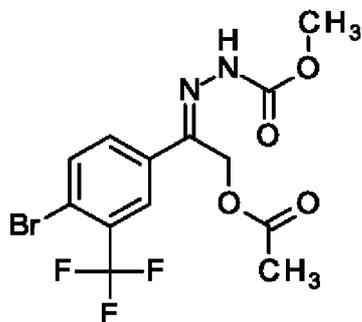


Указанного в названии соединения синтезировали аналогично промежуточному соединению 58 из промежуточного соединения 47.

MS (ESIpos):  $m/z = 379$  [M+H]+.

### Промежуточное соединение 62

Метил (2Z)-2-{2-(ацетилокси)-1-[4-бром-3-(трифторметил)фенил]этилиден}гидразин-1-карбоксилат

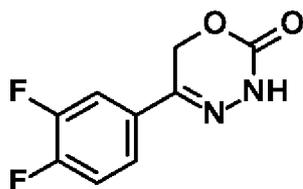


Указанного в названии соединения синтезировали аналогично промежуточному соединению 58 из промежуточного соединения 48.

MS(ESIpos):  $m/z = 398$  (M+H)+.

### Промежуточное соединение 63

5-(3,4-Дифторфенил)-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он



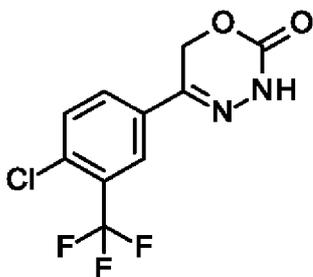
К раствору метил 2-[1-(3,4-дифторфенил)-2-гидроксиэтилиден]гидразинкарбоксилата (2.40 г, 9.83 ммоль, Промежуточное соединение 49) в ацетонитриле (20 мл) добавляли карбонат цезия (2.04 г, 14.7 ммоль), и смесь перемешивали при 60 °С всю ночь. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и разбавляли водой. Осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили, с получением 1.20 г (58 % выход) желаемого соединения, указанного в названии.

LC-MS (Способ 1):  $R_t = 0.87$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 213$   $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 2.074 (0.66), 2.518 (0.81), 2.523 (0.52), 5.354 (16.00), 7.514 (0.58), 7.535 (1.33), 7.539 (0.65), 7.555 (1.45), 7.561 (1.43), 7.568 (1.29), 7.572 (1.29), 7.580 (2.74), 7.585 (1.75), 7.595 (0.49), 7.607 (0.41), 7.747 (0.91), 7.752 (0.87), 7.767 (0.94), 7.772 (0.94), 7.778 (0.92), 7.782 (0.85), 7.798 (0.79), 7.801 (0.73), 11.168 (2.49).

#### **Промежуточное соединение 64**

5-[4-Хлор-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он



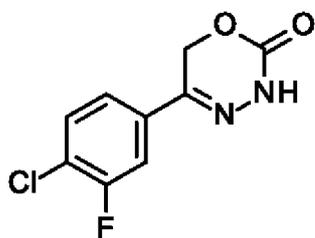
К раствору метил 2-{1-[4-хлор-3-(трифторметил)фенил]-2-гидроксиэтилиден}гидразинкарбоксилата (1.10 г, 3.54 ммоль, Промежуточное соединение 50) в ацетонитриле (9 мл) добавляли карбонат цезия (489 мг, 3.54 ммоль), и смесь перемешивали 3 ч при 60 °С. Реакционную смесь разбавляли водой и концентрировали в вакууме. Осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили, с получением 700 мг (71 % выход, 90 % чистота) желаемого соединения, указанного в названии.

LC-MS (Способ 1):  $R_t = 1.11$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 279$   $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 2.074 (4.51), 2.518 (0.60), 2.523 (0.42), 5.427 (16.00), 7.827 (1.88), 7.848 (2.46), 7.979 (1.39), 7.984 (1.44), 8.000 (1.05), 8.005 (1.14), 8.081 (2.49), 8.087 (2.21), 11.267 (1.72).

**Промежуточное соединение 65**

5-(4-Хлор-3-фторфенил)-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он



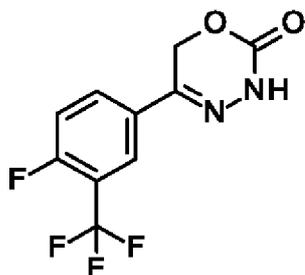
К раствору метил 2-[2-(ацетилокси)-1-(4-хлор-3-фторфенил)этилиден]гидразинкарбоксилата (4.15 г, 13.7 ммоль, Промежуточное соединение 56) в этаноле (21 мл) добавляли этанолат натрия (7.7 мл, 21 % в EtOH, 21 ммоль), и смесь перемешивали 17 ч при комнатной температуре. Воду добавляли, осадок отфильтровывали и сушили с получением 1.60 г (51 % выход) желаемого соединения, указанного в названии.

LC-MS (Способ 1):  $R_t = 0.97$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 229$   $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 2.518 (0.57), 5.361 (16.00), 7.571 (1.23), 7.575 (1.31), 7.593 (1.77), 7.597 (1.79), 7.675 (2.38), 7.695 (2.83), 7.716 (3.58), 7.720 (2.03), 7.742 (2.00), 7.747 (1.86), 11.223 (1.69).

**Промежуточное соединение 66**

5-[4-Фтор-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он



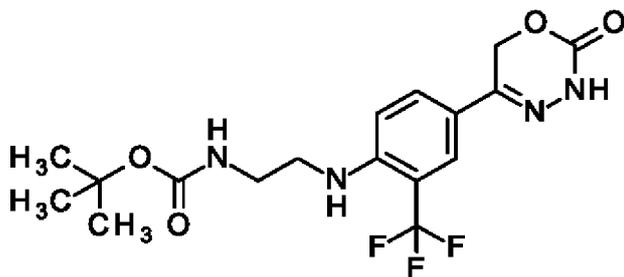
Метил (2)-2-{2-(ацетилокси)-1-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]этилиден}гидразинкарбоксилат (3.30 г, 9.81 ммоль, Промежуточное соединение 57) суспендировали в этаноле (83 мл) в атмосфере азота, и раствор этилата натрия в этаноле (5.5 мл, 21 % чистота, 15 ммоль) добавляли. Перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь разбавляли водным насыщенным раствором хлорида аммония и водой и перемешивали в течение 1 часа. Осажденный продукт отфильтровали. Остаток на фильтре промывали водой и сушили в вакууме с получением 2.50 г (95 % чистота) указанного в названии соединения.

LC-MS (Способ 1):  $R_t = 1.03$  мин; MS (ESI<sup>neg</sup>):  $m/z = 261$  [M-H]<sup>-</sup>

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm]: 1.228 (0.61), 1.246 (1.18), 1.264 (0.57), 2.327 (0.49), 2.669 (0.50), 4.164 (0.49), 4.181 (0.47), 4.631 (1.19), 5.421 (16.00), 7.617 (1.38), 7.640 (2.05), 7.665 (1.50), 8.028 (2.22), 8.045 (2.02), 8.060 (1.16), 8.066 (1.06), 8.072 (1.26), 8.081 (1.28), 8.088 (1.01), 8.094 (1.06), 11.215 (0.91).

### Промежуточное соединение 67

трет-бутил {2-[4-(2-оксо-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-5-ил)-2-(трифторметил)анилино]этил} карбамат



5-[4-Фтор-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он (150 мг, 572 мкмоль, Промежуточное соединение 66) растворяли в DMSO (500 мкл) и трет-бутил (2-аминоэтил)карбамат (200 мкл, 1.3 ммоль) добавляли. Смесь перемешивали при 100 °С в течение 16 ч. DMSO (2 мл) и воду (0.5 мл) добавляли.

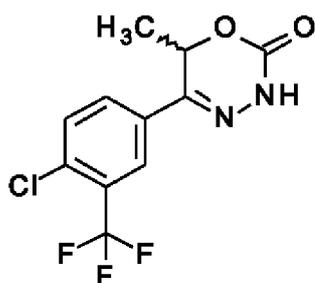
Смесь экстрагировали три раза с помощью МТВЕ, и объединенные органические фазы сушили в вакууме. Осадок суспендировали в дихлорметане, фильтровали, и промывали с помощью МТВЕ. Осадок растворяли в этилацетате, промывали насыщенным водным раствором хлорида аммония, органические фазы затем концентрировали в вакууме. Осадок суспендировали в МТВЕ, фильтровали, и промывали с помощью МТВЕ и воды. После сушки в вакууме 95.0 мг (95 % чистота, 39 % выход) указанного в названии соединения получали.

LC-MS (Способ 1):  $R_t = 1.12$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 403$   $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: 1.376 (16.00), 2.518 (0.78), 2.522 (0.49), 3.137 (0.54), 3.152 (0.62), 3.247 (0.60), 3.261 (0.54), 5.299 (4.30), 6.043 (0.46), 6.916 (0.51), 6.939 (0.52), 7.051 (0.45), 7.733 (1.74), 7.752 (0.41), 10.884 (1.04).

### Промежуточное соединение 68

(rac)-5-[4-Хлор-3-(трифторметил)фенил]-6-метил-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он



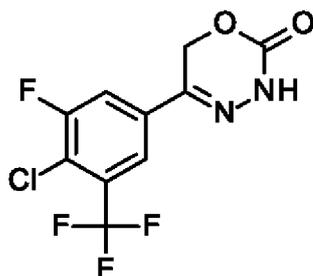
К раствору (rac)-1-[4-хлор-3-(трифторметил)фенил]-2-гидроксипропан-1-она (400 мг, 1.19 ммоль, Промежуточное соединение 34) в  $\text{MeOH}$  (1.2 мл) добавляли метил гидразинокарбоксилат (118 мг, 1.31 ммоль) и 0.1M водный раствор гидрохлорида (2 капли, 2.02 мкмоль). Полученную смесь нагревали при возврате флегмы в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, и оставшееся вещество азеотропировали с помощью  $\text{MeOH}$  (x2). Свеже приготовленный метанольный раствор  $\text{NaOMe}$  [ $\text{Na}$  (109 мг, 4.75 ммоль) в  $\text{MeOH}$  (3.1 мл)]

добавляли, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Дополнительный свежее приготовленный метанольный раствор NaOMe [Na (109 мг, 4.75 ммоль) в MeOH (3.1 мл)] добавляли, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение еще 2 ч. AcOH (506 мкл, 8.84 ммоль) добавляли, и раствор концентрировали и распределяли между EtOAc и водой. EtOAc выделяли, промывали солевым раствором, сушили над безводным MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением неочищенного остатка. Остаток очистили посредством Biotage Isolera™ хроматографии (25 г KP-Sil, элюируя гептанами-EtOAc, 1:0 - 1:1). Полученное нечистое твердое вещество повторно очищали с помощью Biotage Isolera™ хроматографии (10 г KP-Sil, элюируя гептанами-EtOAc, 1:0 - 1:1) с получением указанного в названии соединения (185.7 мг, 49% выход, 92% чистота) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета. LCMS (Способ 3, 2 мин) 94% при Rt = 1.14 мин, MS (ESIpos): m/z = 292.8 (M+H)<sup>+</sup> [Слабая ионизация] LCMS (Способ 4, 7 мин) 92% при Rt = 3.18 мин, MS (ESIpos): m/z = 292.9 (M+H)<sup>+</sup> [Слабая ионизация] <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ 1.63 (d, J = 7.0 Гц, 3H), 5.53 (q, J = 7.0 Гц, 1H), 7.59 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 7.73 (dd, J = 2.1, 8.4 Гц, 1H), 7.99 (d, J = 1.9 Гц, 1H), 8.20 (br. s, 1H). Хиральный анализ: Колонка: Cellulose-3 25 см, Подвижная фаза: 20% IPA : 80% CO<sub>2</sub>, Скорость потока: 4 мл/мин, УФ при 280 нм, Время прохода: 7 мин, отр. ион MS

LC-MS (Способ 4, 7 мин): R<sub>t</sub> = 3.18 мин; MS (ESIpos): m/z = 293 [M+H]<sup>+</sup>

### **Промежуточное соединение 69**

5-[4-Хлор-3-фтор-5-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он

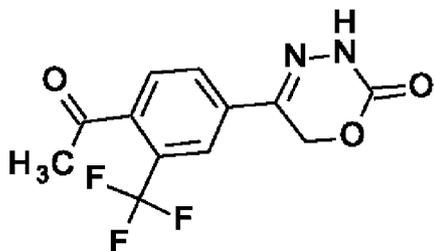


К раствору метил (2Z)-2-{2-(ацетилокси)-1-[4-хлор-3-фтор-5-(трифторметил)фенил]этилиден}гидразин-1-карбоксилата (20 г, 36% чистота, Промежуточное соединение 59), в 200 мл этанола, добавляли гидрид натрия, 0.39 г (9.7 ммоль, 60% чистота), затем полученную смесь перемешивали при 0 °С в течение 2 часов в атмосфере азота. По завершению реакции, смесь подкисляли до pH=1 с HCl (1Н). Растворитель удаляли в вакууме непосредственно, остаток очистили посредством хроматографии на обращено-фазовой колонке C18: [Подвижная фаза А: Waters(0.1% NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>), Подвижная фаза В: ACN; Скорость потока: 80 мл/мин; Градиент: 40% В - 70% В в 25 мин] с получением 2.01 г (34.4%) продукта в виде твердого вещества белого цвета.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ [ppm] = 11.35 (br s, 1H), 8.07 (dd, 1H), 7.97 (s, 1H), 5.43 (s, 2H)

### Промежуточное соединение 70

5-[4-Ацетил-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он



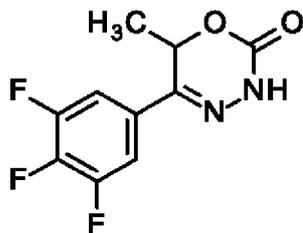
К раствору 5-[4-бром-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-она (500 мг, 1.5 ммоль, Промежуточное соединение 78), в 30 мл 1,4-диоксана добавляли трибутил(1-этоксивинил)станнан, 838 мг (2.3 ммоль), и тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0), 89 мг (0.08 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 110 °С всю ночь. После охлаждения до комнатной температуры, 15 мл раствора соляной кислоты (1 М) добавляли. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение еще 4 часов. По завершению реакции, реакцию экстрагировали этилацетатом.

Объединенные органические слои промывали солевым раствором, водой и сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель удаляли в вакууме, и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (PE/EA = 3:1) с получением 320 мг (65%) продукта в виде твердого вещества желтого цвета.

MS(ESIpos):  $m/z = 287 (M+H)^+$ .

### **Промежуточное соединение 71**

(rac)-6-Метил-5-(3,4,5-трифторфенил)-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он



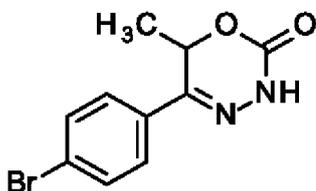
К раствору (rac)-метил 2-[2-гидрокси-1-(3,4,5-трифторфенил)пропилиден] гидразинкарбоксилата (95.0 мг, 344 мкмоль, Промежуточное соединение 52) в толуоле (2.0 мл) добавляли карбонат цезия (143 мг, 1.03 ммоль), и эту смесь перемешивали при 50 °С всю ночь. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и остаток разбавили с помощью дихлорметана. Осадок отфильтровывали и промывали дихлорметаном. Фильтрат концентрировали в вакууме, и остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ, с получением 5.00 мг (95 % чистота, 6 % выход) желаемого соединения, указанного в названии.

LC-MS (Способ 1):  $R_t = 1.02$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 245 [M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 1.400 (16.00), 1.417 (15.92), 2.074 (1.45), 2.518 (9.20), 2.523 (6.26), 5.768 (1.18), 5.785 (4.51), 5.802 (4.43), 5.820 (1.15), 7.668 (0.50), 7.679 (3.67), 7.695 (3.93), 7.702 (4.09), 7.719 (3.89), 7.730 (0.53), 11.337 (5.65).

**Промежуточное соединение 72**

(rac)-5-(4-Бромфенил)-6-метил-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он



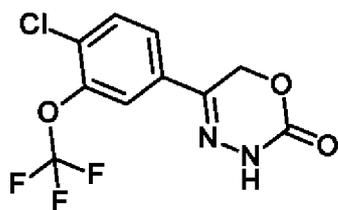
(rac)-Метил 2-[-1-(4-бромфенил)-2-гидроксипропилиден]гидразинкарбоксилат (600 мг, 1.99 ммоль, Промежуточное соединение 53) и карбонат калия (826 мг, 5.98 ммоль) растворяли в ацетонитриле (9 мл), и смесь перемешивали при 50 °С всю ночь. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, и остаток разбавили с помощью дихлорметана. Осадок отфильтровывали, и фильтрат концентрировали в вакууме, с получением 430 мг (95 % чистота, 76 % выход) желаемого соединения, указанного в названии.

LC-MS (Способ 1):  $R_t = 1.04$  мин; MS (ESI<sup>neg</sup>):  $m/z = 269$  [M-H]<sup>-</sup>

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm]: 1.404 (14.54), 1.421 (14.87), 2.518 (1.89), 2.523 (1.26), 5.754 (1.10), 5.758 (0.51), 5.771 (4.34), 5.789 (4.17), 5.806 (1.06), 7.647 (0.53), 7.650 (2.93), 7.652 (2.17), 7.656 (1.32), 7.667 (2.22), 7.673 (16.00), 7.677 (3.81), 7.681 (3.98), 7.684 (15.37), 7.691 (2.09), 7.701 (1.39), 7.705 (2.06), 7.707 (2.93), 11.196 (1.47).

**Промежуточное соединение 73**

5-[4-Хлор-3-(трифторметокси)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он



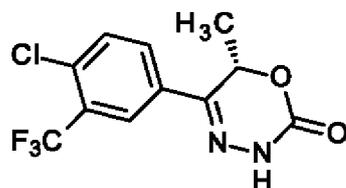
Метил (2)-2-((2-(ацетилокси)-1-[4-хлор-3-(трифторметокси)фенил]этилиден}гидразин-карбоксилат (892 мг, 2.42 ммоль, Промежуточное соединение 58) растворяли в этаноле (10 мл) и охлаждали до 0 °С. Гидрид натрия (290 мг, 60 % чистота, 7.26 ммоль) добавляли медленно, и смесь перемешивали при 0 °С в течение 10 мин. Растворитель удаляли в вакууме, и воду добавляли. Водную фазу экстрагировали три раза этилацетатом. Объединенные органические фазы фильтровали с помощью водонепроницаемого фильтра и концентрировали в вакууме. Остаток очистили посредством хроматографии с получением 160 мг (90 % чистота, 20 % выход) желаемого соединения, указанного в названии.

LC-MS (Способ 1):  $R_t = 1.15$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 295$  [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm]: 1.154 (0.47), 1.172 (0.89), 1.190 (0.49), 1.987 (1.79), 2.518 (1.28), 2.523 (0.86), 4.034 (0.40), 5.393 (16.00), 7.734 (1.70), 7.739 (1.86), 7.755 (3.02), 7.760 (3.48), 7.803 (5.56), 7.825 (2.96), 7.844 (1.95), 7.848 (2.51), 7.851 (1.79), 11.245 (3.27).

#### **Промежуточное соединение 74**

(6S)-5-[4-хлор-3-(трифторметил)фенил]-6-метил-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он

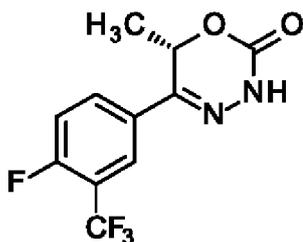


К 5.0 г (S)-1-(4-хлор-3-(трифторметил)фенил)-2-гидроксипропан-1-она (Промежуточное соединение 42) в 20 мл MeOH добавляли 1.94 г метилгидразинкарбоксилата (21.6 ммоль) и 12 капли 0.1 Н раствора HCl (*J. Med. Chem.* **1992**, 35, 163), и смесь нагревали при температуре возврата флегмы в течение 1 ч. После охлаждения, реакцию концентрировали, MeOH добавляли и концентрировали с удалением HCl и воды (дважды). К этому добавляли раствор NaOMe (2.26 г Na (98.4 ммоль) в 60 мл MeOH). Через 1 ч 40 мин, 5.9 мл HOAc (98 ммоль) добавляли, и раствор концентрировали и распределяли между EtOAc и водой. EtOAc удаляли, сушили и концентрировали. Хроматография с 0-20% EtOAc в гексане с последующей перекристаллизацией из CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> и гексана дала 3.55 г продукта в виде твердого вещества белого цвета (62%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.46 (s, 1H), 8.02 (d, *J* = 1.7 Гц, 1H), 7.75 (dd, *J* = 8.4, 2.0 Гц, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.5 Гц, 1H), 5.56 (q, *J* = 7.0 Гц, 1H), 1.65 (d, *J* = 7.0 Гц, 3H).  
<sup>19</sup>F ЯМР (376 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ -62.93. LC-MS (Способ 5): масса 293 (M + 1)<sup>+</sup>. Хиральный SFC анализ (Колонка: ChiralPak AS-H, 250x4.6 мм, 5 мкм, Модификатор подвижной фазы: 100% Метанол, Градиент: 5 - 50% Метанол за 10 мин, Скорость потока: 4 мл/мин, Обратное давление: 100 бар, Температура колонки: 40 °С. Диапазон УФ обнаружения 200-400 нм) показал время удерживания разделенных энантиомеров при 5.54 и 5.95 мин при соотношении 98.9:1.1.

### Промежуточное соединение 75

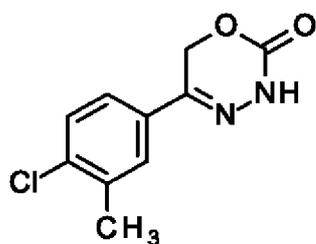
(6S)-5-(-[(4-Фтор-3-(трифторметил)фенил)-])-6-метил-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он



К 3.4 г (*S*)-1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)-2-гидроксипропан-1-она (14 ммоль, Промежуточное соединение 43) в 15 мл MeOH и 1.41 г метилгидразинкарбоксилата (15.7 ммоль) добавляли 9 капли 0.1 Н раствора HCl (*J. Med. Chem.* **1992**, 35, 163), и смесь нагревали при возврате флегмы 1 ч. После охлаждения, реакцию концентрировали, MeOH добавляли и концентрировали с удалением HCl и воды (дважды). К этому добавляли раствор NaOMe (1.64 г Na (71.5 ммоль) в 45 мл MeOH). Через 2 ч, 4.3 мл HOAc (72 ммоль) добавляли, и раствор концентрировали и распределяли между EtOAc и водой. EtOAc удаляли, сушили, и концентрировали. Хроматография с 10-40% EtOAc в гексане дала продукт в виде масла, которое отверждалось при отстаивании всю ночь, 2.25 г (57%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.57 (s, 1H), 7.95 (dd, *J* = 6.6, 2.0 Гц, 1H), 7.85 (ddd, *J* = 8.3, 4.4, 2.3 Гц, 1H), 7.31 (t, *J* = 9.2 Гц, 1H), 5.56 (q, *J* = 7.0 Гц, 1H), 1.65 (d, *J* = 7.0 Гц, 4H). <sup>19</sup>F ЯМР (376 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ -61.68 (d, *J* = 12.6 Гц), -110.74 (q, *J* = 12.7 Гц). LC-MS (Способ 5): масса 277 (M + 1)+.

### Промежуточное соединение 76

5-(4-Хлор-3-метилфенил)-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он



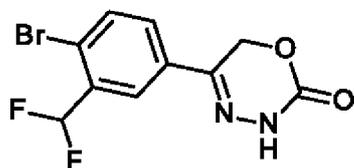
К раствору метил 2-[2-(ацетилокси)-1-(4-хлор-3-метилфенил)этилиден]гидразинкарбоксилата (3.60 г, 12.1 ммоль, Промежуточное соединение 51) в ацетонитриле (63 мл) добавляли карбонат цезия (1.67 г, 12.1 ммоль), и смесь перемешивали в течение 3 ч при 50 °С. Реакционную смесь разбавляли водой и концентрировали в вакууме. Осадок отфильтровывали, промывали водой, перемешивали в МТВЕ, отфильтровывали и сушили, с получением 500 мг (19 % выход, 97 % чистота) желаемого соединения, указанного в названии.

LC-MS (Способ 1):  $R_t = 1.04$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 225$   $[M+H]^+$

$^1H$ -ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 2.074 (0.97), 2.363 (14.47), 2.518 (0.67), 2.522 (0.51), 5.344 (16.00), 7.485 (2.22), 7.506 (4.13), 7.548 (1.82), 7.553 (1.83), 7.569 (0.93), 7.574 (1.01), 7.701 (2.51), 7.705 (2.30), 11.114 (1.64).

### Промежуточное соединение 77

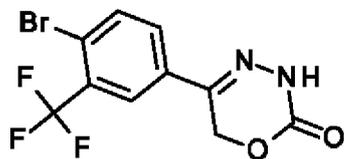
5-[4-Бром-3-(дифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он



К раствору метил 2-(2-ацетокси-1-(4-бром-3-(дифторметил)фенил)этилиден)-гидразинкарбоксилата, 8 г (21.0 ммоль, Промежуточное соединение 61), в 100 мл этанола, добавляли гидрид натрия, 0.8 г (33.3 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 0 °С в течение 3 часов. По завершению реакции (контролировали посредством TLC), реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, водой и сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель удаляли в вакууме, и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (простой петролейный эфир: этилацетат = 3:1) с получением 4.2 г продукта, в виде твердого вещества желтого цвета. 100 мг очищали посредством препаративной ВЭЖХ [Колонка : Xbridge prep C18 5мкм 19\*150 м ; Подвижная фаза А: Waters (0.1%  $NH_4HCO_3$ ), Подвижная фаза В: ACN; Скорость потока: 20 мл/мин; Градиент: 30 % В - 55% В за 8 мин; 254 и 220 нм;  $t = 7.12$  мин] с получением 44.4 мг продукта в виде твердого вещества белого цвета. MS(ESIpos):  $m/z = 303$   $(M-H)^+$ .

**Промежуточное соединение 78**

5-[4-Бром-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он



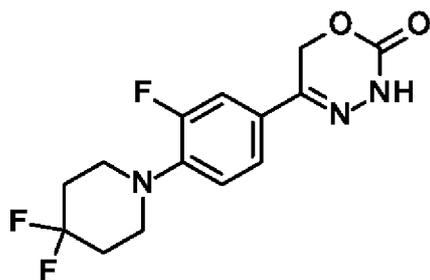
К раствору метил 2-(2-ацетокси-1-(4-бром-3-(трифторметил)фенил)этилиден)-гидразинкарбоксилата, 1.4 г (2.7 ммоль, Промежуточное соединение 62), в 50 мл этанола, добавляли гидрид натрия, 0.2 г (4.1 ммоль, 60% чистота) при 0 °С. Полученную смесь перемешивали при 0 °С в течение 2 часов в атмосфере азота. По завершению реакции, значение рН доводили до 6~7 с помощью 1Н раствора гидрохлорида, затем воду добавляли, и полученную смесь экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным натрием. Растворитель удаляли в вакууме, и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (EA/PE = 1/1) с получением 0.43 г (49 %) продукта в виде твердого вещества желтого цвета.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 11.27 (s, 1H), 8.06 (d, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.88 (dd, 1H), 5.43 (s, 2H)

## Экспериментальная часть – Примеры

### Пример 1

5-[4-(4,4-Дифторпиперидин-1-ил)-3-фторфенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он



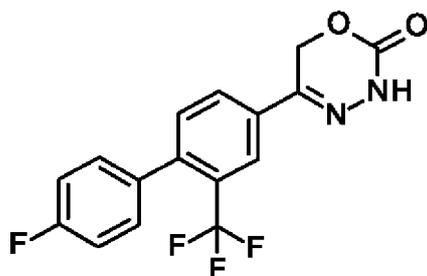
К раствору 5-(3,4-дифторфенил)-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она (160 мг, 754 мкмоль, Промежуточное соединение 63) в N,N-диизопропилэтиламине (530 мкл, 3.1 ммоль) добавляли 4,4-дифторпиперидин гидрохлорид (1:1) (357 мг, 2.26 ммоль) и небольшое количество карбоната кальция. Реакционную смесь перемешивали в течение 6 дней при 110 °С. Затем воду добавляли, и водную фазу экстрагировали три раза этилацетатом. Объединенные органические фазы фильтровали с помощью водонепроницаемого фильтра и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ с получением 25.0 мг (95 % чистота, 10 % выход) желаемого соединения, указанного в названии.

LC-MS (Способ 1):  $R_t = 1.09$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 314 [M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 2.069 (0.91), 2.074 (2.12), 2.082 (1.38), 2.104 (1.99), 2.118 (2.69), 2.132 (1.99), 2.153 (1.38), 2.166 (0.91), 2.518 (4.19), 2.523 (2.66), 3.206 (3.71), 3.221 (4.90), 3.234 (3.52), 5.307 (16.00), 7.126 (1.37), 7.148 (2.40), 7.170 (1.61), 7.448 (1.73), 7.453 (2.00), 7.469 (1.37), 7.475 (2.17), 7.482 (2.44), 7.487 (1.47), 7.517 (2.05), 7.523 (1.78), 11.025 (5.03).

**Пример 3**

5-[4'-Фтор-2-(трифторметил)бифенил-4-ил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он



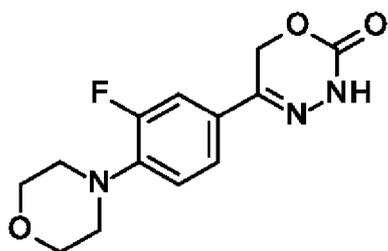
К 5-[4-хлор-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-ону (90.0 мг, 323 мкмоль, Промежуточное соединение 64), (4-фторфенил)бороновой кислоте (45.2 мг, 323 мкмоль), карбонату цезия (89.3 мг, 646 мкмоль) и 2-(дициклогексилфосфино)-2',4',6'-триизопропилбифенилу (9.24 мг, 19.4 мкмоль) в 1,4-диоксане (830 мкл) и воде (250 мкл) (атмосфера азота) добавляли хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II) (7.62 мг, 9.69 мкмоль), и смесь перемешивали 2 ч при 80 °С. Реакционную смесь переливали в воду и экстрагировали три раза этилацетатом. Объединенные органические фазы фильтровали с помощью водонепроницаемого фильтра и концентрировали в вакууме. Остаток разбавили с помощью DMSO, фильтровали и очищали посредством препаративной ВЭЖХ, с получением 39.0 мг (90 % чистота, 32 % выход) желаемого соединения, указанного в названии.

LC-MS (Способ 1):  $R_t = 1.25$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 339$   $[M+H]^+$

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 11.25 (s, 1H), 8.10 (d, 1H), 8.01 (dd, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.41-7.35 (m, 2H), 7.35-7.28 (m, 2H), 5.47 (s, 2H)

**Пример 4**

5-[3-Фтор-4-(морфолин-4-ил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он



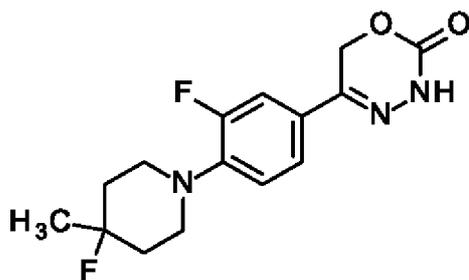
5-(3,4-дифторфенил)-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он (160 мг, 754 мкмоль, Промежуточное соединение 63) в морфолине (3.3 мл, 38 ммоль) перемешивали 18 ч при 110 °С. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, гексан/этилацетат, градиент: 25 % -> 100 % этилацетата) с получением указанного в названии соединения (47.0 мг, 21 % выход) с чистотой 95 %.

LC-MS (Способ 1): Rt = 0.84 мин; MS (ESIpos): m/z = 280 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm]: 1.988 (0.44), 2.518 (1.55), 2.523 (1.03), 3.063 (4.44), 3.075 (5.51), 3.087 (4.72), 3.730 (4.99), 3.741 (5.47), 3.752 (4.67), 5.304 (16.00), 5.759 (0.42), 7.052 (1.25), 7.075 (2.47), 7.097 (1.51), 7.457 (1.53), 7.463 (2.35), 7.470 (2.13), 7.475 (2.25), 7.480 (1.82), 7.483 (1.59), 7.507 (2.04), 7.512 (1.63), 11.017 (4.58).

**Пример 5**

5-[3-Фтор-4-(4-фтор-4-метилпиперидин-1-ил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он



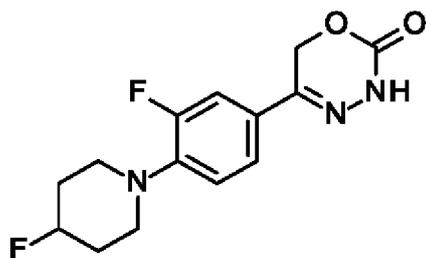
К раствору 5-(3,4-дифторфенил)-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-она (149 мг, 702 мкмоль, Промежуточное соединение 63) в N,N-диизопропилэтиламине (490 мкл, 2.8 ммоль) добавляли 4-фтор-4-метилпиперидин гидрохлорид (1:1) (216 мг, 1.40 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 3 дней при 100 °С. Затем добавляли, и водную фазу экстрагировали три раза этилацетатом. Объединенные органические фазы фильтровали с помощью водонепроницаемого фильтра и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ с получением 39.0 мг (95 % чистота, 17 % выход) желаемого соединения, указанного в названии.

LC-MS (Способ 1):  $R_t = 1.12$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 310$   $[M+H]^+$

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.38 (d,  $J=21.60$  Гц, 3 H) 1.87 (m, 4 H) 2.90 - 3.06 (m, 2 H) 3.27 (m,  $J=12.42$  Гц, 2 H) 5.30 (s, 2 H) 7.05 - 7.18 (m, 1 H) 7.40 - 7.54 (m, 2 H) 11.00 (s, 1 H).

### **Пример 6**

5-[3-Фтор-4-(4-фторпиперидин-1-ил)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он



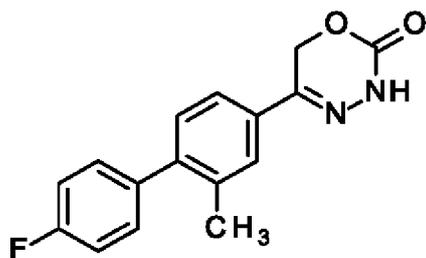
К раствору 5-(3,4-дифторфенил)-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-она (102 мг, 481 мкмоль, Промежуточное соединение 63) в N,N-диизопропилэтиламине (330 мкл, 1.9 ммоль) добавляли 4-фторпиперидин гидрохлорид (1:1) (134 мг, 962 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали при 80 °С в течение выходных дней. Затем ацетонитрил добавляли, и смесь перемешивали при 90 °С в течение выходных дней. Затем воду добавляли, и водную фазу экстрагировали три раза этилацетатом. Объединенные органические фазы фильтровали с помощью водонепроницаемого фильтра и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ с получением 20.0 мг (95 % чистота, 13 % выход) желаемого соединения, указанного в названии.

LC-MS (Способ 1):  $R_t = 1.03$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 296$   $[M+H]^+$

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 1.809 (0.47), 1.818 (0.74), 1.826 (0.82), 1.835 (1.03), 1.843 (1.16), 1.851 (1.22), 1.860 (0.99), 1.868 (1.02), 1.877 (0.69), 1.886 (0.41), 1.950 (0.61), 1.960 (0.64), 1.971 (0.74), 1.981 (0.63), 1.993 (0.47), 2.004 (0.69), 2.014 (0.75), 2.024 (0.63), 2.036 (0.73), 2.045 (0.62), 2.058 (0.46), 2.075 (5.42), 2.518 (2.16), 2.523 (1.42), 3.026 (0.83), 3.036 (1.01), 3.044 (0.97), 3.055 (1.64), 3.067 (1.34), 3.074 (1.35), 3.084 (1.06), 3.198 (1.12), 3.221 (1.46), 3.247 (0.76), 4.783 (0.50), 4.791 (0.63), 4.800 (0.48), 4.905 (0.50), 4.913 (0.62), 4.922 (0.49), 5.299 (16.00), 7.083 (0.99), 7.107 (2.27), 7.129 (1.56), 7.435 (1.65), 7.440 (2.08), 7.459 (4.84), 7.492 (2.10), 7.497 (1.72), 11.007 (4.72).

### **Пример 7**

5-(4'-Фтор-2-метилбифенил-4-ил)-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он



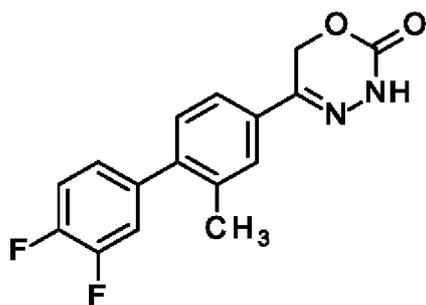
Указанное в названии соединение синтезировали аналогично Примеру 3 из промежуточного соединения 76 и 4-фторфенил)бороновой кислоты.

LC-MS (Способ 1):  $R_t = 1.21$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 285$   $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 11.09 (s, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.60 (dd, 1H), 7.41 (t, 2H), 7.32-7.26 (m, 3H), 5.38 (s, 2H), 2.26 (s, 3H)

### Пример 8

5-(3',4'-Дифтор-2-метилбифенил-4-ил)-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он



Указанное в названии соединение синтезировали аналогично Примеру 3 из промежуточного соединения 76.

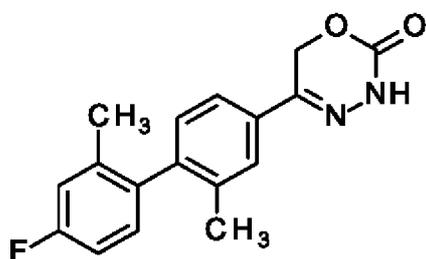
LC-MS (Способ 1):  $R_t = 1.24$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 303$   $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 2.074 (0.85), 2.278 (15.36), 2.518 (1.87), 2.523 (1.22), 5.384 (16.00), 7.204 (0.69), 7.208 (0.73), 7.215 (0.75), 7.219 (0.89), 7.226

(0.88), 7.229 (0.87), 7.236 (0.80), 7.240 (0.65), 7.301 (3.13), 7.320 (3.58), 7.477 (0.97), 7.483 (1.70), 7.497 (1.08), 7.505 (2.78), 7.511 (1.94), 7.526 (1.78), 7.532 (2.39), 7.554 (0.81), 7.599 (1.61), 7.602 (1.77), 7.619 (1.34), 7.622 (1.60), 7.666 (3.03), 11.103 (4.86).

### **Пример 9**

5-(4'-Фтор-2,2'-диметилбифенил-4-ил)-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он



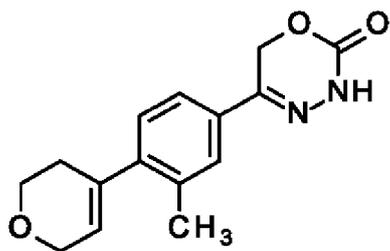
Указанное в названии соединение синтезировали аналогично Примеру 3 из промежуточного соединения 76.

LC-MS (Способ 1):  $R_t = 1.28$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 299$  [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm]: 1.173 (0.74), 1.232 (0.71), 2.000 (16.00), 2.027 (14.86), 2.323 (0.49), 2.327 (0.66), 2.331 (0.50), 2.522 (3.19), 2.665 (0.49), 2.669 (0.66), 2.673 (0.50), 5.389 (13.67), 7.076 (1.45), 7.082 (1.74), 7.092 (2.67), 7.097 (1.77), 7.103 (2.09), 7.108 (2.77), 7.128 (0.46), 7.145 (2.99), 7.165 (3.29), 7.173 (1.61), 7.179 (1.47), 7.199 (1.43), 7.204 (1.39), 7.579 (1.67), 7.582 (1.73), 7.599 (1.52), 7.602 (1.62), 7.672 (3.16), 11.082 (4.13).

### **Пример 10**

5-[4-(3,6-Дигидро-2Н-пиран-4-ил)-3-метилфенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он



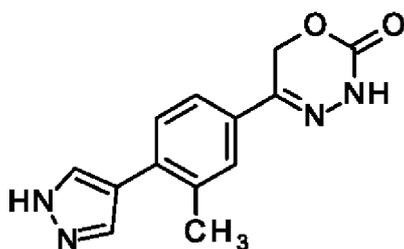
Указанное в названии соединение синтезировали аналогично Примеру 3 из промежуточного соединения 76.

LC-MS (Способ 1):  $R_t = 0.94$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 273$   $[M+H]^+$

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 2.266 (1.67), 2.273 (2.29), 2.278 (2.32), 2.284 (1.79), 2.291 (1.33), 2.304 (16.00), 2.518 (1.39), 2.523 (0.91), 3.798 (2.85), 3.812 (6.11), 3.825 (2.73), 4.182 (1.67), 4.188 (4.45), 4.195 (4.45), 4.202 (1.71), 5.334 (15.96), 5.675 (1.70), 5.678 (2.51), 5.682 (1.73), 7.174 (3.10), 7.193 (3.46), 7.495 (1.62), 7.499 (1.80), 7.515 (1.35), 7.520 (1.65), 7.553 (3.14), 11.038 (4.63).

### **Пример 11**

5-[3-Метил-4-(1H-пиразол-4-ил)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он



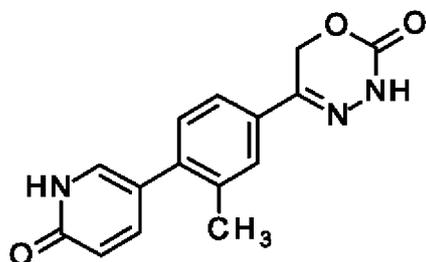
Указанное в названии соединение синтезировали аналогично Примеру 3 из промежуточного соединения 76.

LC-MS (Способ 2):  $R_t = 0.69$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 257$   $[M+H]^+$

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 2.074 (1.80), 2.327 (0.48), 2.425 (16.00), 2.522 (1.35), 2.539 (1.74), 2.669 (0.43), 5.356 (14.98), 7.490 (2.11), 7.511 (4.61), 7.538 (2.33), 7.542 (2.46), 7.559 (0.99), 7.562 (1.17), 7.606 (3.22), 7.811 (0.62), 8.060 (0.61), 11.033 (5.10), 13.065 (0.47).

### **Пример 12**

5-[3-Метил-4-(6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он



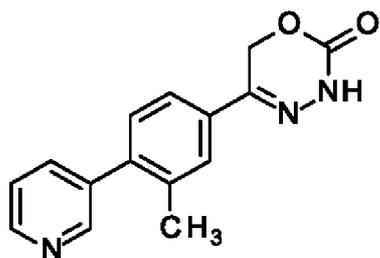
Указанное в названии соединение синтезировали аналогично Примеру 3 из промежуточного соединения 76.

LC-MS (Способ 2):  $R_t = 0.62$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 284$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 1.052 (0.76), 1.070 (0.42), 2.073 (4.95), 2.251 (0.91), 2.299 (15.80), 2.322 (0.85), 2.327 (1.18), 2.518 (3.08), 2.523 (2.05), 2.539 (1.31), 2.665 (0.58), 2.669 (0.82), 2.673 (0.58), 5.363 (16.00), 6.385 (3.14), 6.408 (3.19), 7.273 (3.32), 7.293 (3.74), 7.392 (2.30), 7.398 (2.52), 7.504 (2.67), 7.511 (2.34), 7.528 (2.45), 7.535 (2.25), 7.555 (1.76), 7.559 (1.92), 7.576 (1.45), 7.580 (1.67), 7.626 (3.23), 7.629 (2.90), 11.073 (5.50).

### **Пример 13**

5-[3-Метил-4-(пиридин-3-ил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он



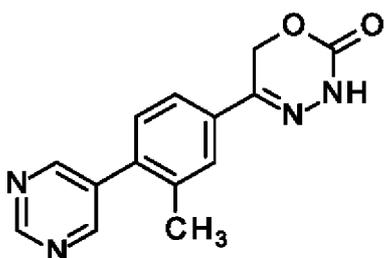
Указанное в названии соединение синтезировали аналогично Примеру 3 из промежуточного соединения 76.

LC-MS (Способ 1):  $R_t = 0.63$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 269$   $[M+H]^+$

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 0.881 (0.51), 0.897 (0.57), 1.149 (0.58), 1.154 (0.62), 1.166 (0.64), 1.171 (0.76), 1.190 (0.46), 1.232 (1.40), 1.237 (0.80), 1.245 (0.59), 1.249 (1.17), 1.254 (0.57), 1.987 (1.11), 2.286 (14.79), 2.518 (2.63), 2.522 (1.86), 3.565 (14.67), 5.395 (16.00), 6.302 (0.81), 6.552 (0.70), 6.926 (0.50), 7.339 (3.03), 7.359 (3.43), 7.478 (1.32), 7.480 (1.35), 7.490 (1.34), 7.492 (1.40), 7.498 (1.50), 7.500 (1.52), 7.510 (1.45), 7.512 (1.47), 7.632 (1.61), 7.636 (1.75), 7.652 (1.35), 7.656 (1.55), 7.700 (2.93), 7.703 (2.67), 7.821 (1.27), 7.825 (1.67), 7.831 (1.30), 7.841 (1.16), 7.846 (1.52), 7.851 (1.09), 8.589 (2.72), 8.594 (4.18), 8.598 (2.45), 8.606 (1.96), 8.609 (1.78), 11.112 (4.34).

#### **Пример 14**

5-[3-Метил-4-(пиримидин-5-ил)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он



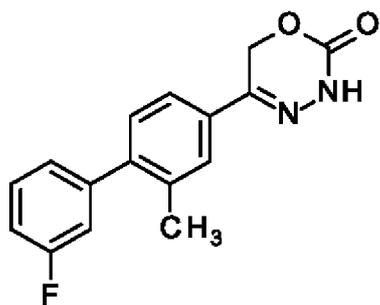
Указанное в названии соединение синтезировали аналогично Примеру 3 из промежуточного соединения 76.

LC-MS (Способ 2):  $R_t = 0.73$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 269$   $[M+H]^+$

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 2.319 (12.30), 2.332 (0.49), 2.518 (1.72), 2.523 (1.21), 2.669 (0.43), 5.403 (12.20), 7.419 (2.41), 7.439 (2.83), 7.663 (1.35), 7.667 (1.42), 7.683 (1.09), 7.686 (1.22), 7.730 (2.45), 8.899 (16.00), 9.229 (6.75), 11.138 (3.44).

### Пример 15

5-(3'-Фтор-2-метилбифенил-4-ил)-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он



Указанное в названии соединение синтезировали аналогично Примеру 3 из промежуточного соединения 76.

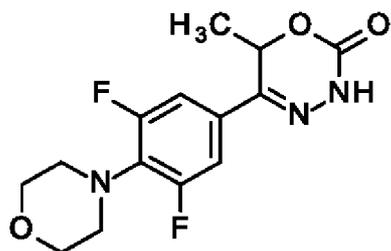
LC-MS (Способ 1):  $R_t = 1.21$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 285$   $[M+H]^+$

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 2.075 (2.59), 2.281 (15.90), 2.518 (2.55), 2.523 (1.79), 5.387 (16.00), 7.195 (1.20), 7.197 (2.06), 7.200 (1.75), 7.212 (1.77), 7.215 (3.98), 7.219 (3.51), 7.228 (1.73), 7.234 (1.62), 7.237 (1.60), 7.240 (1.45), 7.245 (1.67), 7.250 (1.96), 7.257 (0.46), 7.305 (3.31), 7.325 (3.65), 7.476 (0.88), 7.492 (1.19), 7.494 (1.03), 7.499 (1.04), 7.503 (0.54), 7.506 (0.46), 7.511 (1.00), 7.514 (1.02), 7.517 (1.02),

7.533 (0.76), 7.603 (1.67), 7.607 (1.80), 7.623 (1.38), 7.627 (1.60), 7.670 (3.10), 11.099 (4.72).

### Пример 17

(rac)-5-[3,5-Дифтор-4-(морфолин-4-ил)фенил]-6-метил-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он



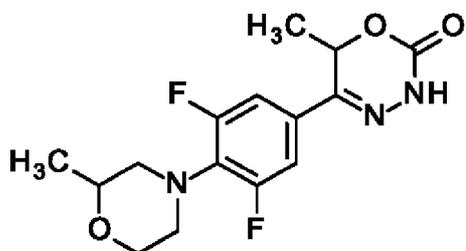
(rac)-6-метил-5-(3,4,5-трифторфенил)-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он (50.0 мг, 205 мкмоль, Промежуточное соединение 71) в морфолине (0.45 мл) перемешивали при 100 °С всю ночь. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и очищали посредством препаративной ВЭЖХ, обеспечивая указанное в названии соединение 15.0 мг (95 % чистота, 22 % выход).

LC-MS (Способ 1):  $R_t = 0.97$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 312 [M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: 1.232 (0.71), 1.380 (14.79), 1.397 (16.00), 1.411 (3.93), 2.075 (2.64), 2.332 (3.00), 2.336 (1.36), 2.518 (14.71), 2.523 (9.79), 2.673 (3.00), 2.678 (1.29), 3.069 (0.93), 3.079 (2.00), 3.090 (2.00), 3.170 (7.79), 3.181 (5.86), 3.675 (8.79), 3.686 (9.57), 3.698 (8.14), 3.735 (1.93), 3.747 (3.07), 3.758 (1.79), 5.730 (1.07), 5.748 (4.36), 5.765 (4.29), 5.783 (1.07), 5.805 (1.07), 5.823 (1.07), 7.167 (0.57), 7.185 (0.50), 7.386 (0.71), 7.394 (1.07), 7.409 (6.36), 7.437 (6.21), 7.452 (0.79), 7.460 (0.57), 11.198 (9.64).

**Пример 18**

5-{3,5-Дифтор-4-[2-метилморфолин-4-ил]фенил}-6-метил-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он (Смесь стереоизомеров)



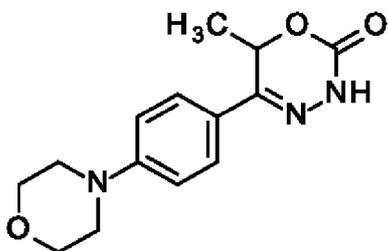
(rac)-6-метил-5-(3,4,5-трифторфенил)-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он (100 мг, 70 % чистота, 287 мкмоль, Промежуточное соединение 71) и (rac)-2-метилморфолин (87.0 мг, 860 мкмоль) растворяли в ацетонитриле (1.0 мл), и смесь перемешивали при 100 °С всю ночь. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, и остаток экстрагировали три раза этилацетатом. Объединенные органические слои концентрировали в вакууме и очищали посредством препаративной ВЭЖХ с получением 22.0 мг (95 % чистота, 22 % выход) желаемого соединения, указанного в названии.

LC-MS (Способ 1):  $R_t = 1.09$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 326$  [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm]: 1.075 (15.75), 1.091 (16.00), 1.123 (3.56), 1.125 (3.68), 1.139 (3.64), 1.141 (3.72), 1.232 (0.45), 1.379 (13.42), 1.396 (14.69), 1.409 (5.24), 1.417 (1.51), 2.336 (0.82), 2.518 (14.28), 2.523 (9.17), 2.539 (1.72), 2.563 (0.45), 2.678 (0.82), 2.808 (1.06), 2.813 (0.94), 2.839 (1.84), 2.844 (1.35), 2.867 (1.47), 2.872 (1.39), 3.082 (0.70), 3.112 (2.21), 3.155 (2.91), 3.186 (1.88), 3.259 (0.45), 3.290 (0.86), 3.582 (0.78), 3.590 (1.02), 3.609 (2.46), 3.618 (2.25), 3.628 (1.47), 3.636 (2.01), 3.645 (1.96), 3.669 (1.23), 3.675 (1.23), 3.686 (0.53), 3.699 (0.82), 3.812 (1.96), 3.816 (1.64), 3.833 (1.27), 3.839 (1.60), 3.865 (0.74), 3.892 (0.57), 5.731 (0.94), 5.748 (3.72), 5.765 (3.76), 5.782 (1.06), 5.809 (1.02), 5.827 (0.98), 7.165 (0.70), 7.181 (0.74), 7.362 (0.41), 7.384 (0.78), 7.391 (1.15), 7.406 (5.77), 7.434 (5.57), 7.449 (0.74), 7.457 (0.49), 11.196 (9.70).

**Пример 20**

(rac)-6-Метил-5-[4-(морфолин-4-ил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он



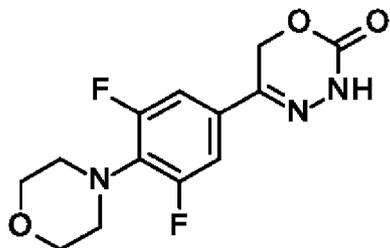
К (rac)-5-(4-бромфенил)-6-метил-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-ону (78.0 мг, 290 мкмоль, Промежуточное соединение 72) в THF (1.3 мл) морфолин (51 мкл, 580 мкмоль), 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропоксибифенил (6.76 мг, 14.5 мкмоль) (атмосфера аргона) и наконец лития бис (триметилсилил)амид (930 мкл, 1.0 М, 930 мкмоль) и дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропил-1,1'-бифенил(2-(2-аминоэтил)фенил)палладий(II) (11.8 мг, 14.5 мкмоль) добавляли. Смесь перемешивали 4 часа при 80 °С в микроволновой печи. Реакционную смесь разбавляли метанол, отфильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток разбавили с помощью DMSO, фильтровали и очищали посредством препаративной ВЭЖХ с получением 15.0 мг (95 % чистота, 18 % выход) желаемого соединения, указанного в названии.

LC-MS (Способ 1):  $R_t = 0.83$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 276$   $[M+H]^+$

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 1.357 (1.77), 1.384 (15.47), 1.402 (16.00), 1.419 (0.41), 2.318 (0.53), 2.456 (0.44), 2.461 (0.71), 2.466 (0.86), 2.470 (1.04), 2.518 (6.00), 2.523 (4.11), 2.660 (0.50), 3.140 (0.41), 3.152 (0.56), 3.164 (0.56), 3.186 (7.42), 3.198 (9.17), 3.211 (7.96), 3.718 (8.70), 3.731 (9.94), 3.743 (8.01), 5.695 (1.09), 5.712 (4.58), 5.729 (4.55), 5.746 (1.09), 6.973 (7.78), 6.996 (8.28), 7.596 (9.38), 7.619 (8.43), 10.895 (5.71).

**Пример 21**

5-[3,5-Дифтор-4-(морфолин-4-ил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он



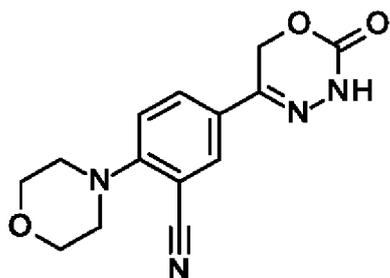
Метил 2-{1-[3,5-дифтор-4-(морфолин-4-ил)фенил]-2-гидроксиэтилиден}гидразинкарбоксилат (70.0 мг, 213 мкмоль, Промежуточное соединение 54) и карбонат калия (88.1 мг, 0.64 ммоль) растворяли в ацетонитриле (0.5 мл), и смесь перемешивали 4 часа при 65 °С. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали три раза этилацетатом. Объединенные органические слои концентрировали в вакууме и очищали посредством препаративной ВЭЖХ с получением 49.0 мг (95 % чистота, 74 % выход) желаемого соединения, указанного в названии.

LC-MS (Способ 1):  $R_t = 0.93$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 298 [M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 2.074 (2.47), 2.518 (7.37), 2.523 (5.54), 2.674 (0.72), 3.167 (5.67), 3.178 (4.32), 3.621 (0.42), 3.674 (6.41), 3.687 (7.16), 3.697 (5.99), 5.304 (16.00), 7.367 (0.58), 7.382 (3.99), 7.410 (3.94), 7.425 (0.58), 7.433 (0.42), 11.140 (4.55).

**Пример 22**

2-(Морфолин-4-ил)-5-(2-оксо-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-5-ил)бензонитрил



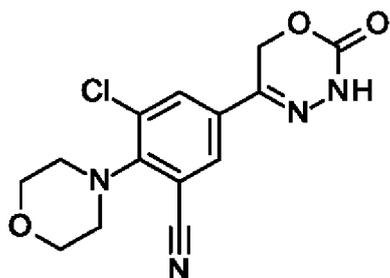
К раствору метил 2-{1-[3-циано-4-(морфолин-4-ил)фенил]-2-гидроксиэтилиден}гидразинкарбоксилата (600 мг, 1.88 ммоль, Промежуточное соединение 55) в ацетонитриле (5 мл) добавляли карбонат цезия (781 мг, 5.65 ммоль), и смесь перемешивали при 60 °С всю ночь. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали три раза этилацетатом. Объединенные органические слои концентрировали в вакууме. Остаток обрабатывали дихлорметаном. Осадок отфильтровывали с получением указанного в названии соединения 150 мг (95 % чистота, 26 % выход).

LC-MS (Способ 1):  $R_t = 0.80$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 287$   $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: 2.074 (0.44), 2.518 (1.22), 2.523 (0.84), 2.994 (3.48), 3.238 (4.31), 3.250 (5.44), 3.262 (4.75), 3.752 (5.00), 3.764 (5.40), 3.775 (4.58), 5.338 (16.00), 7.215 (3.21), 7.238 (3.38), 7.933 (2.04), 7.938 (2.41), 7.954 (1.74), 7.960 (2.39), 7.990 (4.64), 7.995 (3.60), 11.083 (4.34).

### **Пример 23**

3-Хлор-2-(морфолин-4-ил)-5-(2-оксо-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-5-ил)бензонитрил



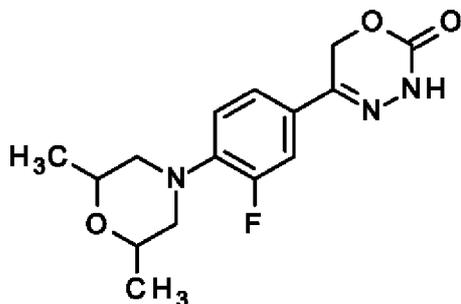
К раствору 2-(морфолин-4-ил)-5-(2-оксо-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-5-ил)бензонитрила (60.0 мг, 210 мкмоль, Пример 22) в THF (2.1 мл) добавляли 1-хлорпирролидин-2,5-дион (30.8 мг, 231 мкмоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и очищали посредством препаративной ВЭЖХ с получением 14.0 мг (95 % чистота, 20 % выход) желаемого соединения, указанного в названии.

LC-MS (Способ 1):  $R_t = 0.94$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 321 [M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 2.518 (1.02), 2.523 (0.70), 3.323 (1.86), 3.328 (16.00), 3.345 (1.66), 3.730 (1.64), 3.741 (1.83), 3.752 (1.47), 5.353 (4.79), 7.998 (1.28), 8.003 (2.14), 8.019 (2.05), 8.024 (1.33), 11.224 (1.46).

### **Пример 24**

5-{4-[2,6-Диметилморфолин-4-ил]-3-фторфенил}-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он



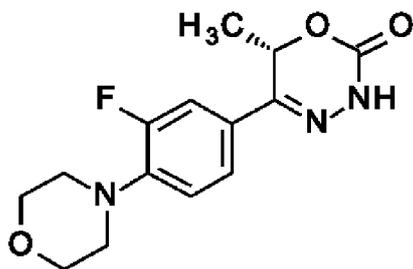
К раствору 5-(3,4-дифторфенил)-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-она (70.0 мг, 330 мкмоль, Промежуточное соединение 63) в N,N-диизопропилэтиламине (570 мкл) добавляли 2,6-диметилморфолин (57.0 мг, 495 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 5 дней при 120 °С. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и очищали посредством препаративной ВЭЖХ с получением 6.00 мг (95 % чистота, 6 % выход) желаемого соединения, указанного в названии.

LC-MS (Способ 1):  $R_t = 1.04$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 308$  [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm]: 1.115 (16.00), 1.131 (15.50), 1.209 (2.57), 1.225 (2.74), 2.075 (0.62), 2.336 (1.01), 2.383 (1.51), 2.412 (2.18), 2.439 (1.79), 2.518 (11.75), 2.523 (8.39), 2.678 (0.95), 3.359 (2.07), 3.717 (0.90), 3.722 (1.01), 3.732 (1.06), 3.738 (1.23), 3.742 (1.23), 3.748 (1.12), 3.758 (1.01), 3.764 (0.84), 5.303 (14.10), 5.348 (0.39), 7.044 (1.01), 7.067 (2.01), 7.089 (1.23), 7.445 (1.45), 7.450 (1.79), 7.463 (1.90), 7.467 (3.13), 7.499 (1.79), 7.504 (1.40), 11.010 (4.31).

### **Пример 25-1**

(6S)-5-(3-Фтор-4-морфолинофенил)-6-метил-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он



Согласно описанной в литературе методике (J. Med. Chem. 1990, 35, 163), к 320 мг 1-(3-фтор-4-морфолинофенил)-2-гидроксипропан-1-она (1.26 ммоль, Промежуточное соединение 36) в 2 мл EtOH и 2 каплях 0.1 Н HCl добавляли 113 мг (1.26 ммоль) метилгидразинкарбосилата, и реакционную смесь нагревали при

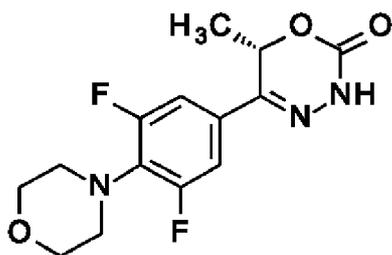
возврате флегмы. Через 40 мин еще 11 мг метилгидразинкарбоксилата добавляли, и нагревание проводили еще 20 мин. После охлаждения, смесь концентрировали, и добавляли еще MeOH с последующим проведением концентрирования дважды с удалением остаточной воды и кислоты. Неочищенный продукт растворяли в 1 мл EtOH, и к неочищенной смеси добавляли раствор NaOEt (289 мг натрия в 4 мл EtOH), и смесь перемешивали 2 ч прежде чем фильтровали. Твердое вещество добавляли к смеси слегка кислотной (HCl) воды и EtOAc. Слой EtOAc отделяли, сушили и концентрировали с получением 125 мг (34%) продукта в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.28 (s, 1H), 7.44 (d,  $J = 14.1$  Гц, 1H), 7.30 (d,  $J = 12.5$  Гц, 1H), 6.94 (t,  $J = 8.6$  Гц, 1H), 5.50 (q,  $J = 6.9$  Гц, 1H), 3.97 – 3.81 (m, 4H), 3.25 – 3.05 (m, 4H), 1.62 (d,  $J = 7.0$  Гц, 3H).  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -120.67. LC-MS (Способ 5): 294  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Хиральная SCF хроматография разделяла энантимеры: Колонка: ChiralPak AS-H, 250x4.6 мм, 5 мкм, Модификатор подвижной фазы: 100% Метанол, Градиент: 5 - 50% Метанол за 10 минут, Скорость потока: 4 мл/мин, Обратное давление: 100 бар, Температура колонки: 40 °С. Диапазон УФ обнаружения 200-400 нм. Время удерживания разделенных энантимеров: 6.58 и 6.92 мин. Анализ продукта из энантиоселективного синтеза показал соотношение 2.5 (6.58 мин):97.5 (6.93 мин).

### Пример 25-2

(6S)-5-(3,5-Дифтор-4-морфолинофенил)-6-метил-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он



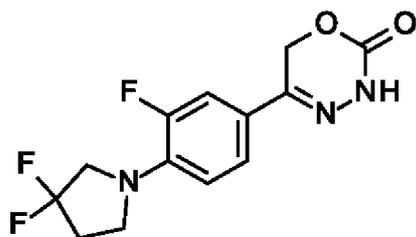
Согласно описанной в литературе методике (J. Med. Chem. 1990, 35, 163), к 1 г (S)-1-(3,5-дифтор-4-морфолинофенил)-2-гидроксипропан-1-она (5.34 ммоль, Промежуточное соединение 37) в 5 мл MeOH и 3 каплях 0.1 N HCl добавляли 481 мг метилгидразинкарбоксилата (5.34 ммоль), и реакционную смесь нагревали при возврате флегмы 3 часа перед охлаждением, концентрированием и дважды добавлением еще MeOH и концентрированием с удалением остаточной воды и HCl. Небольшое количество неочищенного продукта растворяли в около 10 мл MeOH, твердое вещество фильтровали и промывали MeOH, 935 мг твердого вещества собирали. Это твердое вещество перемешивали в 6 мл EtOH, и к нему добавляли раствор NaOEt (600 мг Na в 15 мл EtOH). Все твердые вещества быстро растворяются, но через 30 минут появляется обильный осадок, который отфильтровывают и промывают холодным EtOH. 490 мг твердого вещества растворяли в EtOAc, промывали слегка подкисленной (HCl) водой, слой EtOAc сушили и концентрировали до 433 мг твердого продукта белого цвета (51%).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.44 (s, 1H), 7.17 (d, J = 9.9 Гц, 2H), 5.44 (q, J = 7.0 Гц, 1H), 3.92 – 3.75 (m, 4H), 3.29 (s, 4H), 1.62 (d, J = 7.0 Гц, 3H).  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -118.99. LC-MS (Способ 5): 312  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Хиральная SCF хроматография разделяла энантиомеры: Колонка: ChiralPak AS-H, 250x4.6 мм, 5 мкм, Модификатор подвижной фазы: 100% Метанол, Градиент: 5 - 50% Метанол за 10 минут, Скорость потока: 4 мл/мин, Обратное давление: 100 бар, Температура колонки: 40 °С. Диапазон УФ обнаружения 200-400 нм. Время удерживания разделенных энантиомеров: 5.77 и 5.92 мин. Анализ продукта из энантиоселективного синтеза показал только пик 5.92 мин.

### **Пример 26**

5-[4-(3,3-Дифторпирролидин-1-ил)-3-фторфенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он



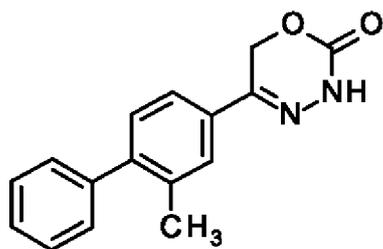
К раствору 5-(3,4-дифторфенил)-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-она (115 мг, 542 мкмоль, Промежуточное соединение 63) в N,N-диизопропилэтиламине (280 мкл, 1.6 ммоль) и ацетонитриле (1.0 мл, 19 ммоль) добавляли 3,3-дифторпирролидин гидрохлорид (1:1) (233 мг, 1.63 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 часов при 95 °С, затем 10 дней при комнатной температуре. Затем воду добавляли, и водную фазу экстрагировали три раза этилацетатом. Объединенные органические фазы фильтровали с помощью водонепроницаемого фильтра и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ с получением 25.0 мг (95 % чистота, 15 % выход) желаемого соединения, указанного в названии.

LC-MS (Способ 1):  $R_t = 1.06$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 300$  [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm]: 2.074 (3.04), 2.440 (0.55), 2.459 (1.13), 2.477 (1.85), 2.518 (3.17), 2.522 (2.01), 2.530 (1.21), 2.549 (0.59), 3.593 (1.52), 3.596 (1.61), 3.611 (2.90), 3.615 (2.95), 3.629 (1.52), 3.632 (1.46), 3.802 (1.13), 3.808 (1.21), 3.835 (2.28), 3.842 (2.33), 3.869 (1.15), 3.875 (1.12), 5.283 (16.00), 6.811 (1.40), 6.833 (2.27), 6.856 (1.52), 7.407 (1.79), 7.412 (2.06), 7.428 (1.56), 7.433 (2.03), 7.450 (2.39), 7.455 (1.74), 7.488 (2.10), 7.493 (1.91), 10.945 (4.54).

### **Пример 27**

5-(2-Метилбифенил-4-ил)-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он



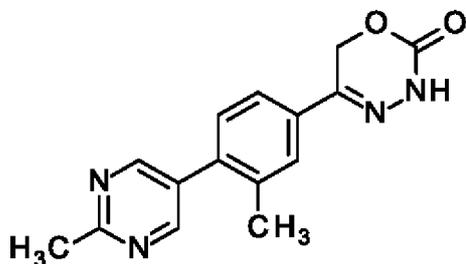
Указанное в названии соединение синтезировали аналогично Примеру 3 из промежуточного соединения 76.

LC-MS (Способ 1):  $R_t = 1.19$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 267$   $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 2.273 (14.45), 2.518 (2.88), 2.522 (1.87), 5.385 (16.00), 7.279 (2.96), 7.299 (3.38), 7.350 (2.25), 7.353 (3.50), 7.357 (1.60), 7.364 (0.99), 7.370 (5.69), 7.374 (4.65), 7.383 (0.75), 7.388 (2.34), 7.395 (0.58), 7.404 (1.42), 7.407 (1.78), 7.411 (0.82), 7.445 (3.64), 7.449 (1.40), 7.461 (2.34), 7.464 (4.34), 7.469 (1.00), 7.478 (0.65), 7.482 (1.54), 7.485 (0.91), 7.596 (1.46), 7.599 (1.58), 7.615 (1.21), 7.619 (1.47), 7.661 (2.73), 7.665 (2.41), 11.083 (4.11).

### **Пример 28**

5-[3-Метил-4-(2-метилпиримидин-5-ил)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он



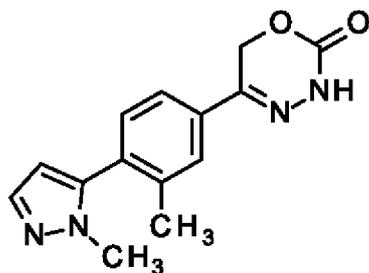
Указанное в названии соединение синтезировали аналогично Примеру 3 из промежуточного соединения 76.

LC-MS (Способ 1):  $R_t = 0.80$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 283$   $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 2.075 (0.60), 2.309 (14.06), 2.322 (0.90), 2.327 (1.04), 2.332 (0.75), 2.517 (3.94), 2.522 (2.64), 2.665 (0.81), 2.669 (1.16), 2.674 (1.14), 2.684 (16.00), 5.396 (12.61), 7.384 (2.72), 7.404 (3.11), 7.645 (1.46), 7.649 (1.64), 7.665 (1.20), 7.669 (1.43), 7.713 (2.82), 8.762 (14.78), 11.125 (4.23).

### **Пример 29**

5-[3-Метил-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он



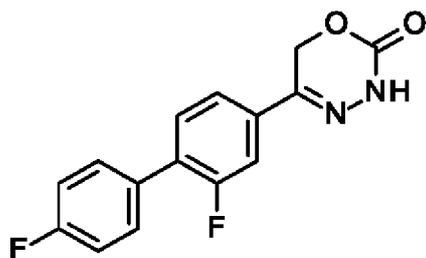
Указанное в названии соединение синтезировали аналогично Примеру 3 из промежуточного соединения 76.

LC-MS (Способ 1):  $R_t = 0.84$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 271$   $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 2.180 (10.00), 2.518 (1.44), 2.522 (0.92), 3.607 (16.00), 5.396 (9.67), 6.307 (3.52), 6.311 (3.58), 7.347 (1.98), 7.367 (2.26), 7.509 (3.43), 7.513 (3.50), 7.622 (1.08), 7.626 (1.14), 7.642 (0.91), 7.646 (1.00), 7.717 (1.97), 11.136 (2.85).

### **Пример 30**

5-(2,4'-Дифторбифенил-4-ил)-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он



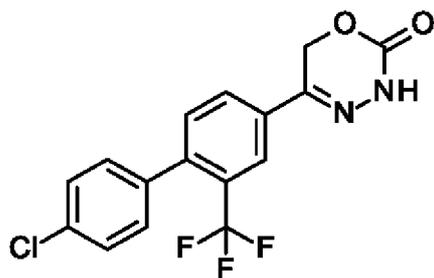
Указанное в названии соединение синтезировали аналогично Примеру 3 из промежуточного соединения 65.

LC-MS (Способ 1):  $R_t = 1.16$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 289$   $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 2.518 (1.62), 2.523 (1.13), 5.402 (16.00), 7.322 (3.02), 7.327 (0.94), 7.338 (1.15), 7.344 (6.59), 7.350 (1.08), 7.361 (0.99), 7.366 (3.44), 7.615 (0.62), 7.627 (1.86), 7.634 (4.89), 7.637 (3.92), 7.644 (5.15), 7.650 (6.98), 7.658 (1.19), 7.664 (3.32), 7.667 (3.42), 11.200 (4.60).

### **Пример 31**

5-[4'-Хлор-2-(трифторметил)бифенил-4-ил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он



К 5-[4-хлор-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-ону (107 мг, 384 мкмоль, Промежуточное соединение 64), 2-(4-хлорфенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолану (137 мг, 576 мкмоль), карбонату цезия (106 мг, 768 мкмоль) и 2-(дициклогексилфосфино)-2',4',6'-триизопропилбифенилу (11.0

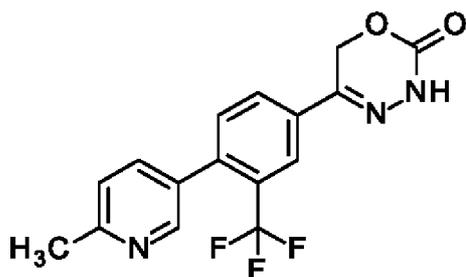
мг, 23.0 мкмоль) в 1,4-диоксане (990 мкл) и воде (300 мкл) (атмосфера азота) добавляли хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II) (9.06 мг, 11.5 мкмоль) и смесь перемешивали 2 часа при 80 °С. Реакционную смесь переливали в воду и экстрагировали три раза этилацетатом. Объединенные органические фазы фильтровали с помощью водонепроницаемого фильтра и концентрировали в вакууме. Остаток разбавили с помощью DMSO, фильтровали и очищали посредством препаративной ВЭЖХ, с получением 41.0 мг (95 % чистота, 29 % выход) желаемого соединения, указанного в названии.

LC-MS (Способ 1): Rt = 1.33 мин; MS (ESIpos): m/z = 355 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 11.26 (s, 1H), 8.11 (d, 1H), 8.02 (dd, 1H), 7.56-7.50 (m, 3H), 7.36 (d, 2H), 5.47 (s, 2H)

### **Пример 32**

5-[4-(6-Метилпиридин-3-ил)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он



В реакционном сосуде, 5-[4-хлор-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он (95.0 мг, 341 мкмоль, Промежуточное соединение 64), 2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин (112 мг, 511 мкмоль), карбонат цезия (94.2 мг, 682 мкмоль) и 2-(дициклогексилфосфино)-2',4',6'-триизопропилбифенил (9.75 мг, 20.5 мкмоль) суспендировали в 870 мкл 1,4-диоксана и 260 мкл воды. Смесь дегазировали азотом в течение 5 мин. Затем,

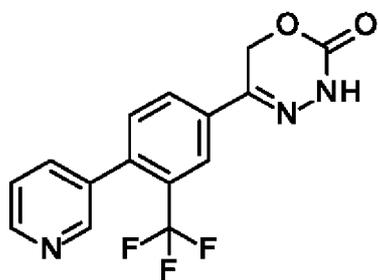
хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II) (8.05 мг, 10.2 мкмоль) добавляли. Азот продували через реакционную смесь. Ее перемешивали при 80 °С в течение 2 часов в узле нагревания. Смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом три раза. Объединенные органические слои сушили, применяя водонепроницаемый фильтр, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в DMSO, фильтровали и очищали посредством препаративной ВЭЖХ, с получением 21.0 мг (95 % чистота, 17 % выход) указанного в названии соединения.

LC-MS (Способ 1):  $R_t = 0.78$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 336$   $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 2.074 (3.23), 2.327 (0.93), 2.331 (0.67), 2.518 (3.71), 2.523 (2.56), 2.539 (16.00), 2.669 (0.92), 2.673 (0.67), 5.477 (14.23), 7.357 (2.41), 7.377 (2.68), 7.545 (2.26), 7.566 (2.43), 7.660 (1.42), 7.666 (1.42), 7.680 (1.24), 7.686 (1.25), 8.029 (1.51), 8.033 (1.59), 8.049 (1.34), 8.052 (1.48), 8.128 (3.04), 8.133 (2.84), 8.396 (2.36), 8.401 (2.32), 11.260 (4.73).

### **Пример 33**

5-[4-(Пиридин-3-ил)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он



В реакционном сосуде, 5-[4-хлор-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он (86.0 мг, 309 мкмоль, Промежуточное соединение 64), 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин (94.9 мг, 463 мкмоль), карбонат

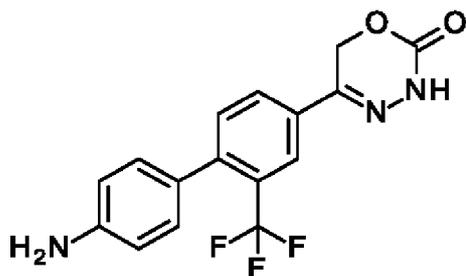
цезия (85.3 мг, 617 мкмоль) и 2-(дициклогексилфосфино)-2',4',6'-триизопропилбифенил (8.83 мг, 18.5 мкмоль) суспендировали в 790 мкл 1,4-диоксана и 240 мкл воды. Смесь дегазировали азотом в течение 5 мин. Затем, хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II) (7.29 мг, 9.26 мкмоль) добавляли. Азот продували через реакционную смесь. Ее перемешивали при 80 °С в течение 2 часов в узле нагревания. Смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом три раза. Объединенные органические слои сушили, применяя водонепроницаемый фильтр, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в DMSO, фильтровали и очищали посредством препаративной ВЭЖХ, с получением 55.0 мг (95 % чистота, 53 % выход) указанного в названии соединения.

LC-MS (Способ 2):  $R_t = 0.93$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 322$   $[M+H]^+$

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 1.232 (0.44), 2.327 (0.81), 2.331 (0.60), 2.518 (3.34), 2.522 (2.08), 2.669 (0.82), 2.673 (0.60), 5.485 (16.00), 7.502 (1.57), 7.504 (1.58), 7.514 (1.64), 7.516 (1.65), 7.521 (1.79), 7.523 (1.76), 7.533 (1.79), 7.535 (1.79), 7.580 (2.69), 7.600 (2.89), 7.791 (1.75), 7.811 (1.50), 8.046 (1.84), 8.050 (1.92), 8.066 (1.64), 8.070 (1.77), 8.145 (3.63), 8.148 (3.42), 8.545 (2.93), 8.550 (2.86), 8.654 (2.67), 8.658 (2.74), 8.666 (2.69), 8.670 (2.53), 11.271 (5.14).

### **Пример 34**

5-[4'-Амино-2-(трифторметил)бифенил-4-ил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он



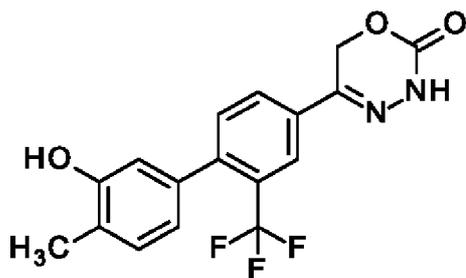
В реакционном сосуде, 5-[4-хлор-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он (95.0 мг, 341 мкмоль, Промежуточное соединение 64), 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилин (112 мг, 511 мкмоль), карбонат цезия (94.2 мг, 682 мкмоль) и 2-(циклогексилфосфино)-2',4',6'-триизопропилбифенил (9.75 мг, 20.5 мкмоль) суспендировали в 870 мкл 1,4-диоксана и 260 мкл воды. Смесь дегазировали азотом в течение 5 мин. Затем, хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II) (8.05 мг, 10.2 мкмоль) добавляли. Азот продували через реакционную смесь. Ее перемешивали при 80 °С в течение 2 часов в узле нагревания. Смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом три раза. Объединенные органические слои сушили, применяя водонепроницаемый фильтр, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в DMSO, фильтровали и очищали посредством препаративной ВЭЖХ, с получением 15.0 мг (95 % чистота, 12 % выход) указанного в названии соединения.

LC-MS (Способ 2):  $R_t = 0.98$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 336 [M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 2.518 (2.00), 2.522 (1.38), 5.314 (6.31), 5.444 (16.00), 6.589 (0.68), 6.596 (5.91), 6.601 (1.80), 6.612 (1.95), 6.617 (6.48), 6.623 (0.68), 6.989 (4.19), 7.010 (3.67), 7.425 (2.50), 7.445 (2.66), 7.929 (1.64), 7.932 (1.70), 7.949 (1.45), 7.953 (1.59), 8.037 (3.39), 8.041 (3.14), 11.191 (5.48).

### **Пример 35**

5-[3'-Гидрокси-4'-метил-2-(трифторметил)бифенил-4-ил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он



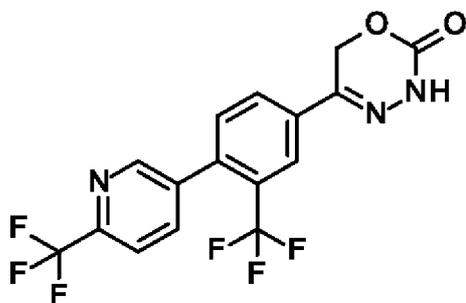
В реакционном сосуде, 5-[4-хлор-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он (97.0 мг, 348 мкмоль, Промежуточное соединение 64), (3-гидрокси-4-метилфенил)бороновую кислоту (79.4 мг, 522 мкмоль), карбонат цезия (96.2 мг, 696 мкмоль) и 2-(дициклогексилфосфино)-2',4',6'-триизопропилбифенил (9.96 мг, 20.9 мкмоль) суспендировали в 890 мкл 1,4-диоксана и 270 мкл воды. Смесь дегазировали азотом в течение 5 мин. Затем, хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II) (8.22 мг, 10.4 мкмоль) добавляли. Азот продували через реакционную смесь. Ее перемешивали при 80 °С в течение 2 часов в узле нагревания. Смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом три раза. Объединенные органические слои сушили, применяя водонепроницаемый фильтр, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в DMSO, фильтровали и очищали посредством препаративной ВЭЖХ, с получением 41.0 мг (90 % чистота, 30 % выход) указанного в названии соединения.

LC-MS (Способ 1):  $R_t = 1.12$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 351$   $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 2.074 (1.11), 2.123 (1.92), 2.160 (15.29), 2.518 (1.75), 2.523 (1.16), 5.459 (16.00), 6.635 (1.73), 6.654 (1.85), 6.737 (3.58), 6.948 (0.43), 6.952 (0.40), 7.110 (2.75), 7.129 (2.57), 7.447 (2.70), 7.467 (2.86), 7.964 (1.82), 7.968 (1.89), 7.984 (1.62), 7.988 (1.75), 8.067 (3.65), 8.071 (3.42), 9.362 (0.76), 9.495 (7.97), 11.225 (5.99).

**Пример 36**

5-{3-(Трифторметил)-4-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]фенил}-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он



В реакционном сосуде, 5-[4-хлор-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он (95.0 мг, 341 мкмоль, Промежуточное соединение 64), 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-(трифторметил)пиридин (140 мг, 511 мкмоль), карбонат цезия (94.2 мг, 682 мкмоль) и 2-(дициклогексилфосфино)-2',4',6'-триизопропилбифенил (9.75 мг, 20.5 мкмоль) суспендировали в 870 мкл 1,4-диоксана и 260 мкл воды. Смесь дегазировали азотом в течение 5 мин. Затем, хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II) (8.05 мг, 10.2 мкмоль) добавляли. Азот продували через реакционную смесь. Ее перемешивали при 80 °С в течение 2 часов в узле нагревания. Смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом три раза. Объединенные органические слои сушили, применяя водонепроницаемый фильтр, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в DMSO, фильтровали и очищали посредством препаративной ВЭЖХ, с получением 59.0 мг (95 % чистота, 42 % выход) указанного в названии соединения.

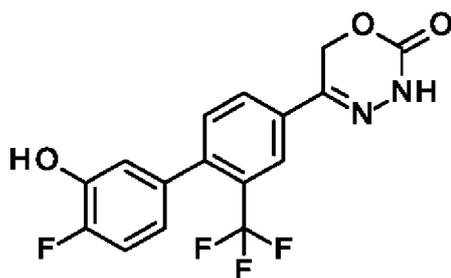
LC-MS (Способ 2):  $R_t = 1.20$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 390$   $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 2.074 (2.93), 2.518 (1.68), 2.522 (1.10), 5.496 (16.00), 7.660 (2.40), 7.680 (2.60), 8.044 (2.01), 8.046 (2.07), 8.064 (3.56), 8.066

(3.56), 8.084 (1.65), 8.088 (1.73), 8.109 (2.17), 8.133 (0.98), 8.138 (0.97), 8.178 (3.24), 8.182 (3.03), 8.774 (2.61), 11.297 (4.59).

### Пример 37

5-[4'-Фтор-3'-гидрокси-2-(трифторметил)бифенил-4-ил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он



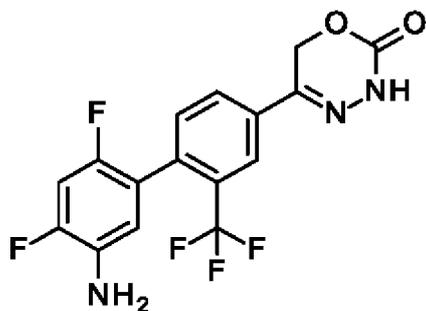
В реакционном сосуде, 5-[4-хлор-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он (90.0 мг, 323 мкмоль, Промежуточное соединение 64), (4-фтор-3-гидроксифенил)бороновую кислоту (75.5 мг, 485 мкмоль), карбонат цезия (89.3 мг, 646 мкмоль) и 2-(дициклогексилфосфино)-2',4',6'-триизопропилбифенил (9.24 мг, 19.4 мкмоль) суспендировали в 1.5 мл 1,4-диоксана и 500 мкл воды. Смесь дегазировали азотом в течение 5 мин. Затем, хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II) (7.62 мг, 9.69 мкмоль) добавляли. Азот продували через реакционную смесь. Ее перемешивали при 80 °С в течение 2 часов в узле нагревания. Смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом три раза. Объединенные органические слои сушили, применяя водонепроницаемый фильтр, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в DMSO, фильтровали и очищали посредством препаративной ВЭЖХ, с получением 38.0 мг (95 % чистота, 32 % выход) указанного в названии соединения.

LC-MS (Способ 1):  $R_t = 1.04$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 355$   $[M+H]^+$

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 2.074 (3.59), 2.461 (0.40), 2.466 (0.50), 2.471 (0.66), 2.518 (2.53), 2.522 (1.58), 5.462 (16.00), 6.709 (0.76), 6.714 (0.90), 6.719 (0.91), 6.725 (0.90), 6.730 (0.96), 6.735 (1.01), 6.740 (0.91), 6.746 (0.85), 6.887 (1.58), 6.893 (1.52), 6.909 (1.60), 6.914 (1.47), 7.189 (2.17), 7.210 (2.15), 7.217 (2.27), 7.238 (2.02), 7.483 (2.61), 7.503 (2.77), 7.975 (1.74), 7.980 (1.80), 7.995 (1.55), 7.999 (1.65), 8.077 (3.52), 8.081 (3.23), 10.097 (2.17), 11.238 (5.47).

### **Пример 38**

5-[5'-Амино-2',4'-дифтор-2-(трифторметил)бифенил-4-ил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он



В реакционном сосуде, 5-[4-хлор-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он (94.0 мг, 337 мкмоль, Промежуточное соединение 64), (5-амино-2,4-дифторфенил)бороновую кислоту гидрохлорид (1:1) (106 мг, 506 мкмоль), карбонат цезия (140 мг, 1.01 ммоль) и 2-(дициклогексилфосфино)-2',4',6'-триизопропилбифенил (9.65 мг, 20.2 мкмоль) суспендировали в 1.5 мл 1,4-диоксана и 500 мкл воды. Смесь дегазировали азотом в течение 5 мин. Затем, хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II) (7.96 мг, 10.1 мкмоль) добавляли. Азот продували через реакционную смесь. Ее перемешивали при 80 °С в течение 2 часов в узле нагревания. Смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом три раза. Объединенные органические слои сушили, применяя водонепроницаемый фильтр, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в DMSO, фильтровали и очищали посредством препаративной ВЭЖХ,

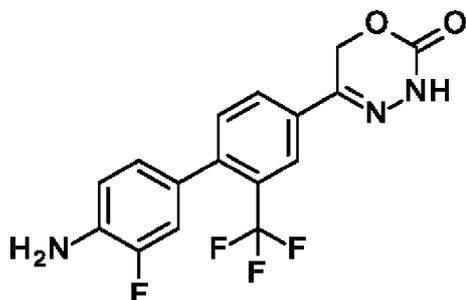
с получением 62.0 мг (95 % чистота, 47 % выход) указанного в названии соединения.

LC-MS (Способ 2):  $R_t = 1.08$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 372 [M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 2.074 (9.18), 2.518 (1.73), 2.523 (1.22), 5.154 (5.11), 5.468 (16.00), 6.634 (1.32), 6.653 (1.50), 6.658 (1.44), 6.678 (1.30), 7.125 (1.76), 7.150 (1.95), 7.154 (1.94), 7.177 (1.76), 7.501 (2.48), 7.521 (2.63), 7.995 (1.70), 7.999 (1.76), 8.015 (1.51), 8.019 (1.66), 8.093 (3.39), 8.097 (3.16), 11.249 (4.52).

### Пример 39

5-[4'-Амино-3'-фтор-2-(трифторметил)бифенил-4-ил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он



В реакционном сосуде, 5-[4-хлор-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он (98.0 мг, 352 мкмоль, Промежуточное соединение 64), 2-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилин (125 мг, 528 мкмоль), карбонат цезия (97.2 мг, 703 мкмоль) и 2-(дициклогексилфосфино)-2',4',6'-триизопропилбифенил (10.1 мг, 21.1 мкмоль) суспендировали в 900 мкл 1,4-диоксана и 270 мкл воды. Смесь дегазировали азотом в течение 5 мин. Затем, хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II) (8.30 мг, 10.6 мкмоль) добавляли. Азот продували через реакционную смесь. Ее перемешивали при 80 °С в течение 2 часов в узле нагревания. Смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом три раза.

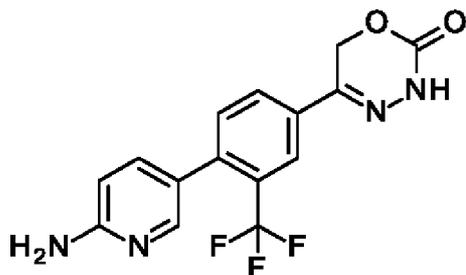
Объединенные органические слои сушили, применяя водонепроницаемый фильтр, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в DMSO, фильтровали и очищали посредством препаративной ВЭЖХ, с получением 41.0 мг (90 % чистота, 30 % выход) указанного в названии соединения.

LC-MS (Способ 2):  $R_t = 1.04$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 354 [M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 1.245 (5.29), 2.074 (13.20), 2.327 (1.00), 2.331 (0.72), 2.518 (3.88), 2.523 (2.65), 2.669 (1.01), 2.673 (0.74), 5.391 (6.65), 5.451 (16.00), 6.787 (1.32), 6.808 (2.68), 6.830 (2.53), 6.852 (2.30), 6.856 (2.25), 6.872 (1.01), 6.877 (1.07), 6.968 (1.65), 6.973 (1.50), 6.999 (1.63), 7.469 (2.58), 7.489 (2.73), 7.694 (0.50), 7.949 (1.74), 7.953 (1.79), 7.969 (1.55), 7.973 (1.65), 8.054 (3.57), 8.058 (3.33), 11.213 (2.58).

#### **Пример 40**

5-[4-(6-Аминопиридин-3-ил)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он



В реакционном сосуде, 5-[4-хлор-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он (80.0 мг, 287 мкмоль, Промежуточное соединение 64), 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-амин (94.8 мг, 431 мкмоль), карбонат цезия (79.4 мг, 574 мкмоль) и 2-(дициклогексилфосфино)-2',4',6'-триизопропилбифенил (8.21 мг, 17.2 мкмоль) суспендировали в 740 мкл 1,4-диоксана и 220 мкл воды. Смесь дегазировали азотом в течение 5 мин. Затем,

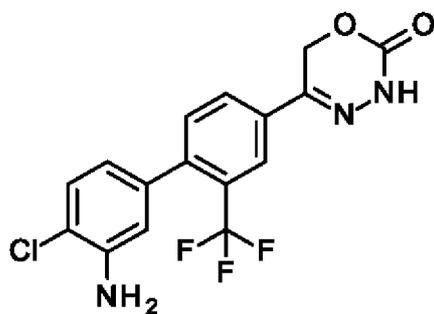
хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II) (6.78 мг, 8.61 мкмоль) добавляли. Азот продували через реакционную смесь. Ее перемешивали при 80 °С в течение 2 часов в узле нагревания. Смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом три раза. Объединенные органические слои сушили, применяя водонепроницаемый фильтр, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в DMSO, фильтровали и очищали посредством препаративной ВЭЖХ, с получением 34.0 мг (95 % чистота, 33 % выход) указанного в названии соединения.

LC-MS (Способ 2):  $R_t = 0.85$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 337$  [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm]: 2.074 (1.71), 2.518 (2.18), 2.522 (1.50), 5.454 (16.00), 6.179 (6.07), 6.487 (3.09), 6.489 (3.09), 6.509 (3.08), 6.511 (3.03), 7.348 (1.30), 7.354 (1.31), 7.369 (1.22), 7.374 (1.23), 7.479 (2.34), 7.500 (2.49), 7.852 (2.54), 7.858 (2.51), 7.967 (1.55), 7.971 (1.61), 7.988 (1.36), 7.991 (1.49), 8.072 (3.19), 8.076 (2.96), 11.216 (5.06).

### **Пример 41**

5-[3'-Амино-4'-хлор-2-(трифторметил)бифенил-4-ил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он



В реакционном сосуде, 5-[4-хлор-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он (94.0 мг, 337 мкмоль, Промежуточное соединение 64), (3-амино-

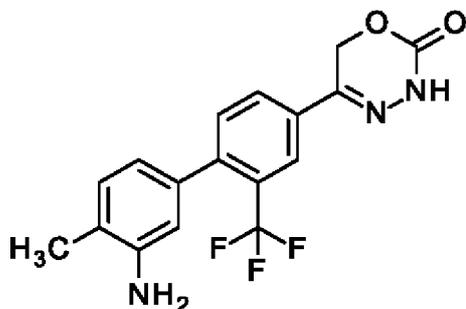
4-хлорфенил)бороновую кислоту (86.7 мг, 506 мкмоль), карбонат цезия (93.3 мг, 675 мкмоль) и 2-(дициклогексилфосфино)-2',4',6'-триизопропилбифенил (9.65 мг, 20.2 мкмоль) суспендировали в 870 мкл 1,4-диоксана и 260 мкл воды. Смесь дегазировали азотом в течение 5 мин. Затем, хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II) (7.96 мг, 10.1 мкмоль) добавляли. Азот продували через реакционную смесь. Ее перемешивали при 80 °С в течение 2 часов в узле нагревания. Смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом три раза. Объединенные органические слои сушили, применяя водонепроницаемый фильтр, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в DMSO, фильтровали и очищали посредством препаративной ВЭЖХ, с получением 46.0 мг (95 % чистота, 35 % выход) указанного в названии соединения.

LC-MS (Способ 2):  $R_t = 1.18$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 370$   $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 2.074 (16.00), 5.460 (7.51), 5.512 (2.42), 6.452 (0.76), 6.457 (0.77), 6.473 (0.78), 6.478 (0.78), 6.728 (1.65), 6.733 (1.55), 7.234 (2.26), 7.255 (2.09), 7.460 (1.24), 7.480 (1.31), 7.973 (0.83), 7.977 (0.87), 7.993 (0.74), 7.997 (0.80), 8.071 (1.68), 8.075 (1.54), 11.234 (1.84).

### **Пример 42**

5-[3'-Амино-4'-метил-2-(трифторметил)бифенил-4-ил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он



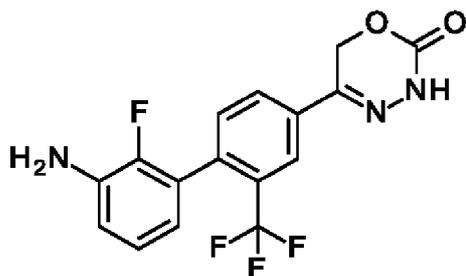
В реакционном сосуде, 5-[4-хлор-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он (102 мг, 366 мкмоль, Промежуточное соединение 64), (3-амино-4-метилфенил)бороновую кислоту (82.9 мг, 549 мкмоль), карбонат цезия (101 мг, 732 мкмоль) и 2-(дициклогексилфосфино)-2',4',6'-триизопропилбифенил (10.5 мг, 22.0 мкмоль) суспендировали в 940 мкл 1,4-диоксана и 280 мкл воды. Смесь дегазировали азотом в течение 5 мин. Затем, хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II) (8.64 мг, 11.0 мкмоль) добавляли. Азот продували через реакционную смесь. Перемешивали при 80 °С в течение 2 часов в узле нагревания. Смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом три раза. Объединенные органические слои сушили, применяя водонепроницаемый фильтр, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в DMSO, фильтровали и очищали посредством препаративной ВЭЖХ, с получением 81.0 мг (95 % чистота, 60 % выход) указанного в названии соединения.

LC-MS (Способ 2):  $R_t = 1.10$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 350 [M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 2.074 (2.86), 2.086 (13.85), 2.518 (1.16), 2.523 (0.79), 4.975 (4.73), 5.454 (16.00), 6.388 (1.53), 6.406 (1.61), 6.555 (3.24), 6.558 (3.06), 6.955 (2.54), 6.975 (2.44), 7.420 (2.52), 7.440 (2.64), 7.947 (1.68), 7.951 (1.73), 7.968 (1.48), 7.971 (1.62), 8.051 (3.40), 8.054 (3.14), 11.213 (5.28).

### **Пример 43**

5-[3'-Амино-2'-фтор-2-(трифторметил)бифенил-4-ил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он



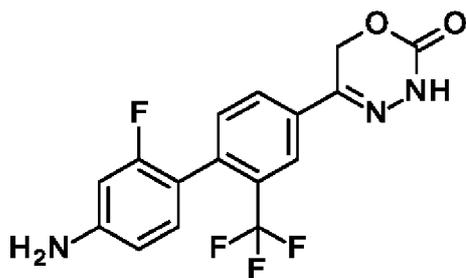
В реакционном сосуде, 5-[4-хлор-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он (80.2 мг, 288 мкмоль, Промежуточное соединение 64), 2-фтор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилин (102 мг, 432 мкмоль), карбонат цезия (79.6 мг, 576 мкмоль) и 2-(дициклогексилфосфино)-2',4',6'-триизопропилбифенил (8.23 мг, 17.3 мкмоль) суспендировали в 740 мкл 1,4-диоксана и 220 мкл воды. Смесь дегазировали азотом в течение 5 мин. Затем, хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II) (6.79 мг, 8.64 мкмоль) добавляли. Азот продували через реакционную смесь. Ее перемешивали при 80 °С в течение 2 часов в узле нагревания. Смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом три раза. Объединенные органические слои сушили, применяя водонепроницаемый фильтр, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в DMSO, фильтровали и очищали посредством препаративной ВЭЖХ, с получением 51.0 мг (95 % чистота, 48 % выход) указанного в названии соединения.

LC-MS (Способ 2):  $R_t = 1.04$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 354$  [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm]: 2.074 (16.00), 2.323 (0.46), 2.327 (0.60), 2.331 (0.45), 2.518 (2.03), 2.522 (1.33), 2.665 (0.44), 2.669 (0.59), 2.673 (0.43), 5.253 (4.94), 5.472 (13.69), 6.369 (0.89), 6.385 (1.64), 6.401 (0.86), 6.797 (0.79), 6.801 (0.82), 6.817 (1.69), 6.821 (1.64), 6.838 (1.19), 6.842 (1.07), 6.896 (1.87), 6.916 (2.66), 6.936 (1.09), 7.493 (2.29), 7.513 (2.43), 7.992 (1.64), 7.995 (1.68), 8.016 (1.57), 8.096 (3.24), 8.099 (3.06).

#### **Пример 44**

5-[4'-Амино-2'-фтор-2-(трифторметил)бифенил-4-ил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он



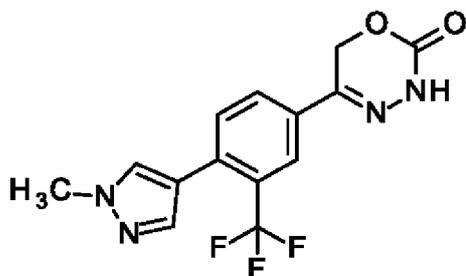
В реакционном сосуде, 5-[4-хлор-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он (82.0 мг, 294 мкмоль, Промежуточное соединение 64), 3-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилин (105 мг, 441 мкмоль), карбонат цезия (81.3 мг, 589 мкмоль) и 2-(дициклогексилфосфино)-2',4',6'-триизопропилбифенил (8.42 мг, 17.7 мкмоль) суспендировали в 760 мкл 1,4-диоксана и 230 мкл воды. Смесь дегазировали азотом в течение 5 мин. Затем, хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II) (6.95 мг, 8.83 мкмоль) добавляли. Азот продували через реакционную смесь. Ее перемешивали при 80 °С в течение 2 часов в узле нагревания. Смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом три раза. Объединенные органические слои сушили, применяя водонепроницаемый фильтр, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в DMSO, фильтровали и очищали посредством препаративной ВЭЖХ с получением 9.00 мг (95 % чистота, 8 % выход) указанного в названии соединения.

LC-MS (Способ 2):  $R_t = 1.00$  мин; MS (ESI<sup>neg</sup>):  $m/z = 352$  [M-H]<sup>-</sup>

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm]: 2.074 (0.73), 2.332 (1.24), 2.336 (0.55), 2.518 (5.59), 2.522 (3.67), 2.539 (0.67), 2.673 (1.24), 2.678 (0.55), 5.454 (16.00), 5.603 (5.98), 6.363 (1.85), 6.368 (2.13), 6.394 (1.58), 6.399 (2.43), 6.409 (2.88), 6.415 (1.70), 6.430 (2.52), 6.435 (2.09), 6.882 (1.31), 6.905 (2.31), 6.925 (1.15), 7.441 (2.40), 7.461 (2.55), 7.951 (1.70), 7.955 (1.76), 7.971 (1.49), 7.975 (1.61), 8.057 (3.49), 8.062 (3.22), 11.215 (5.56).

**Пример 45**

5-[4-(1-Метил-1Н-пиразол-4-ил)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он



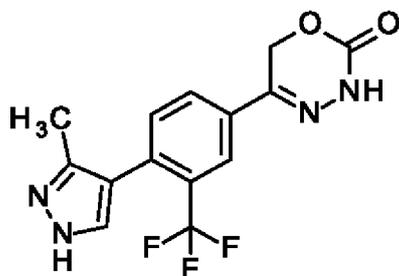
В реакционном сосуде, 5-[4-хлор-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он (94.0 мг, 337 мкмоль, Промежуточное соединение 64), 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол (105 мг, 506 мкмоль), карбонат цезия (93.3 мг, 675 мкмоль) и 2-(дициклогексилфосфино)-2',4',6'-триизопропилбифенил (9.65 мг, 20.2 мкмоль) суспендировали в 870 мкл 1,4-диоксана и 260 мкл воды. Смесь дегазировали азотом в течение 5 мин. Затем, хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II) (7.96 мг, 10.1 мкмоль) добавляли. Азот продували через реакционную смесь. Ее перемешивали при 80 °С в течение 2 часов в узле нагревания. Смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом три раза. Объединенные органические слои сушили, применяя водонепроницаемый фильтр, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в DMSO, фильтровали и очищали посредством препаративной ВЭЖХ, с получением 47.0 мг (95 % чистота, 41 % выход) указанного в названии соединения.

LC-MS (Способ 2):  $R_t = 0.91$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 325$  [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm]: 2.522 (0.64), 3.888 (0.63), 3.903 (16.00), 5.441 (11.08), 7.621 (1.97), 7.636 (3.95), 7.949 (1.37), 7.952 (1.44), 7.973 (4.85), 8.061 (2.56), 8.065 (2.43), 11.204 (2.04).

**Пример 46**

5-[4-(3-Метил-1Н-пиразол-4-ил)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он



В реакционном сосуде, 5-[4-хлор-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он (80.0 мг, 287 мкмоль, Промежуточное соединение 64), (3-метил-1Н-пиразол-4-ил)бороновую кислоту (54.2 мг, 431 мкмоль), карбонат цезия (79.4 мг, 574 мкмоль) и 2-(дициклогексилфосфино)-2',4',6'-триизопропилбифенил (8.21 мг, 17.2 мкмоль) суспендировали в 740 мкл 1,4-диоксана и 220 мкл воды. Смесь дегазировали азотом в течение 5 мин. Затем, хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II) (6.78 мг, 8.61 мкмоль) добавляли. Азот продували через реакционную смесь. Ее перемешивали при 80 °С в течение 2 часов в узле нагревания. Смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом три раза. Объединенные органические слои сушили, применяя водонепроницаемый фильтр, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в DMSO, фильтровали и очищали посредством препаративной ВЭЖХ, с получением 17.0 мг (95 % чистота, 17 % выход) указанного в названии соединения.

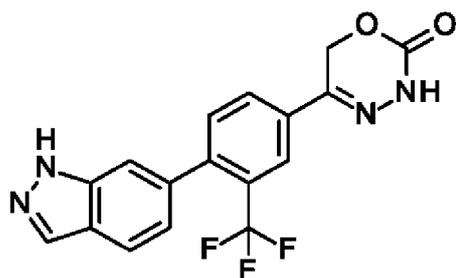
LC-MS (Способ 2):  $R_t = 0.83$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 325 [M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 2.050 (1.20), 2.074 (0.83), 2.137 (2.21), 2.322 (0.54), 2.327 (0.73), 2.331 (0.53), 2.518 (2.70), 2.522 (1.78), 2.539 (1.91), 2.665 (0.54), 2.669 (0.74), 2.673 (0.54), 5.453 (16.00), 7.376 (0.65), 7.473 (1.29), 7.493 (1.38), 7.952

(1.89), 7.955 (1.96), 7.972 (1.69), 7.976 (1.81), 8.077 (3.55), 11.210 (4.03), 12.800 (0.50).

### Пример 47

5-[4-(1H-Индазол-6-ил)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он



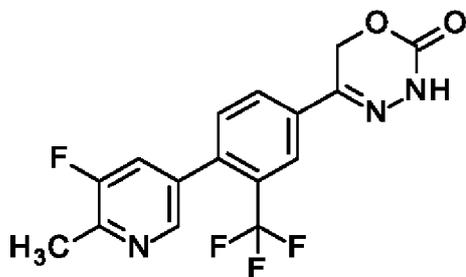
В реакционном сосуде, 5-[4-хлор-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он (115 мг, 413 мкмоль, Промежуточное соединение 64), 1H-индазол-6-илбороновую кислоту (100 мг, 619 мкмоль), карбонат цезия (114 мг, 825 мкмоль) и 2-(дициклогексилфосфино)-2',4',6'-триизопропилбифенил (11.8 мг, 24.8 мкмоль) суспендировали в 1.1 мл 1,4-диоксана и 320 мкл воды. Смесь дегазировали азотом в течение 5 мин. Затем, хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II) (9.74 мг, 12.4 мкмоль) добавляли. Азот продували через реакционную смесь. Ее перемешивали при 80 °С в течение 2 часов в узле нагревания. Из-за неполного превращения 1H-индазол-6-илбороновую кислоту (66 мг, 408 мкмоль) и хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II) (324.3 мг, 412.9 мкмоль) добавляли снова, и смесь нагревали при 80 °С всю ночь. Смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом три раза. Объединенные органические слои сушили, применяя водонепроницаемый фильтр, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в DMSO, фильтровали и очищали посредством препаративной ВЭЖХ, с получением 38.0 мг (95 % чистота, 24 % выход) указанного в названии соединения.

LC-MS (Способ 2):  $R_t = 1.00$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 361$   $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 2.074 (4.84), 2.518 (1.55), 2.523 (1.01), 5.489 (16.00), 7.051 (1.77), 7.072 (1.89), 7.468 (3.18), 7.575 (2.44), 7.596 (2.61), 7.824 (2.77), 7.845 (2.62), 8.017 (1.64), 8.021 (1.68), 8.037 (1.41), 8.041 (1.54), 8.126 (3.35), 8.131 (3.20), 8.147 (3.03), 11.252 (2.35), 13.190 (1.81).

### **Пример 48**

5-[4-(5-Фтор-6-метилпиридин-3-ил)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он



В реакционном сосуде, 5-[4-хлор-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он (95.0 мг, 341 мкмоль, Промежуточное соединение 64), (5-фтор-6-метилпиридин-3-ил)бороновую кислоту (79.2 мг, 511 мкмоль), карбонат цезия (94.2 мг, 682 мкмоль) и 2-(дициклогексилфосфино)-2',4',6'-триизопропилбифенил (9.75 мг, 20.5 мкмоль) суспендировали в 1.5 мл 1,4-диоксана и 510 мкл воды. Смесь дегазировали азотом в течение 5 мин. Затем, хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II) (8.05 мг, 10.2 мкмоль) добавляли. Азот продували через реакционную смесь. Перемешивали при 80 °С в течение 2 часов в узле нагревания. Смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом три раза. Объединенные органические слои сушили, применяя водонепроницаемый фильтр, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в DMSO, фильтровали и очищали посредством препаративной ВЭЖХ,

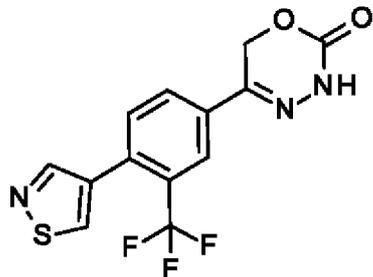
с получением 16.0 мг (95 % чистота, 13 % выход) указанного в названии соединения.

LC-MS (Способ 2):  $R_t = 1.10$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 354 [M+H]^+$

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 2.074 (2.62), 2.518 (9.97), 2.522 (5.37), 2.526 (8.33), 2.673 (0.58), 5.428 (3.94), 5.482 (16.00), 7.594 (2.25), 7.615 (2.41), 7.715 (1.42), 7.719 (1.42), 7.741 (1.41), 7.745 (1.42), 7.830 (0.46), 7.852 (0.60), 8.047 (1.49), 8.050 (1.57), 8.067 (1.31), 8.071 (1.46), 8.083 (0.62), 8.089 (0.55), 8.142 (2.98), 8.146 (2.76), 8.281 (2.75), 11.276 (3.96).

### Пример 49

5-[4-(1,2-Тиазол-4-ил)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он



В реакционном сосуде, 5-[4-хлор-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он (108 мг, 388 мкмоль, Промежуточное соединение 64), 4-(4,4,5,5-тетрамethyl-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,2-тиазол (123 мг, 581 мкмоль), карбонат цезия (107 мг, 775 мкмоль) и 2-(дициклогексилфосфино)-2',4',6'-триизопропилбифенил (11.1 мг, 23.3 мкмоль) суспендировали в 1.7 мл 1,4-диоксана и 580 мкл воды. Смесь дегазировали азотом в течение 5 мин. Затем, хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II) (9.15 мг, 11.6 мкмоль) добавляли. Азот продували через реакционную смесь. Ее перемешивали при 80 °С в течение 2 часов в узле нагревания. Смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом три раза.

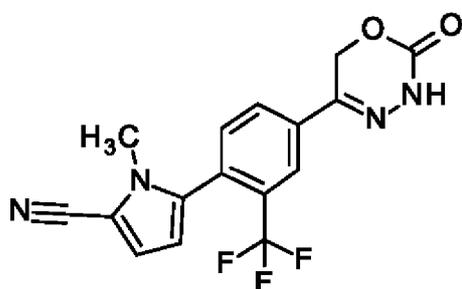
Объединенные органические слои сушили, применяя водонепроницаемый фильтр, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в DMSO, фильтровали и очищали посредством препаративной ВЭЖХ, с получением 49.0 мг (95 % чистота, 37 % выход) указанного в названии соединения.

LC-MS (Способ 2):  $R_t = 1.03$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 328 [M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 2.074 (0.96), 2.518 (0.74), 2.523 (0.54), 5.477 (16.00), 7.648 (2.03), 7.668 (2.24), 8.029 (1.38), 8.033 (1.43), 8.050 (1.22), 8.053 (1.32), 8.137 (2.69), 8.141 (2.50), 8.644 (4.81), 9.156 (5.87), 11.267 (1.51).

### Пример 50

1-Метил-5-[4-(2-оксо-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-5-ил)-2-(трифторметил)фенил]-1H-пиррол-2-карбонитрил



В реакционном сосуде, 5-[4-хлор-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он (133 мг, 476 мкмоль, Промежуточное соединение 64), (5-циано-1-метил-1H-пиррол-2-ил)бороновую кислоту (107 мг, 714 мкмоль), карбонат цезия (132 мг, 953 мкмоль) и 2-(дициклогексилфосфино)-2',4',6'-триизопропилбифенил (13.6 мг, 28.6 мкмоль) суспендировали в 2.1 мл 1,4-диоксана и 710 мкл воды. Смесь дегазировали азотом в течение 5 мин. Затем, хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II) (11.2 мг, 14.3 мкмоль) добавляли. Азот продували через реакционную смесь. Ее перемешивали при 80 °C в течение 2 часов в узле

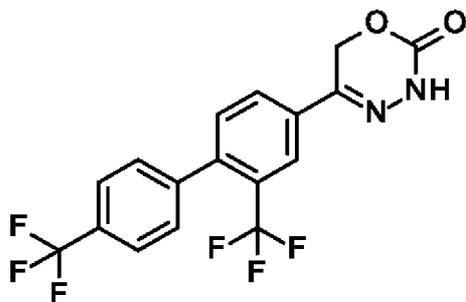
нагревания. Смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом три раза. Объединенные органические слои сушили, применяя водонепроницаемый фильтр, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в DMSO, фильтровали и очищали посредством препаративной ВЭЖХ, с получением 100 мг (95 % чистота, 57 % выход) указанного в названии соединения.

LC-MS (Способ 2):  $R_t = 1.11$  мин; MS (ESI<sup>neg</sup>):  $m/z = 347$  [M-H]<sup>-</sup>

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm]: 2.074 (1.15), 2.518 (1.22), 2.522 (0.78), 3.330 (16.00), 3.635 (0.51), 5.482 (14.16), 6.264 (2.68), 6.274 (2.75), 7.064 (5.04), 7.074 (4.86), 7.673 (2.28), 7.693 (2.48), 8.060 (1.59), 8.064 (1.68), 8.080 (1.40), 8.083 (1.53), 8.159 (3.14), 8.162 (3.01), 11.303 (4.44).

### Пример 51

5-[2,4'-Бис(трифторметил)бифенил-4-ил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он



В реакционном сосуде, 5-[4-хлор-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он (118 мг, 424 мкмоль, Промежуточное соединение 64), 4,4,5,5-тетраметил-2-[4-(трифторметил)фенил]-1,3,2-диоксаборолан (173 мг, 635 мкмоль), карбонат цезия (117 мг, 847 мкмоль) и 2-(дициклогексилфосфино)-2',4',6'-триизопропилбифенил (12.1 мг, 25.4 мкмоль) суспендировали в 1.9 мл 1,4-диоксана и 630 мкл воды. Смесь дегазировали азотом в течение 5 мин. Затем, хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-

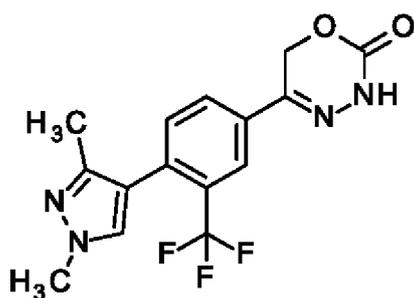
1,1'-бифенил)]палладий(II) (10.0 мг, 12.7 мкмоль) добавляли. Азот продували через реакционную смесь. Ее перемешивали при 80 °С в течение 2 часов в узле нагревания. Смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом три раза. Объединенные органические слои сушили, применяя водонепроницаемый фильтр, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в DMSO, фильтровали и очищали посредством препаративной ВЭЖХ, с получением 41.0 мг (95 % чистота, 24 % выход) указанного в названии соединения.

LC-MS (Способ 2):  $R_t = 1.34$  мин; MS (ESI<sup>neg</sup>):  $m/z = 387$  [M-H]<sup>-</sup>

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm]: 2.074 (0.60), 2.518 (1.30), 2.522 (0.87), 5.485 (16.00), 7.558 (2.86), 7.573 (4.04), 7.578 (4.21), 7.592 (4.18), 7.840 (4.85), 7.861 (4.14), 8.040 (1.89), 8.044 (1.99), 8.064 (1.84), 8.139 (3.75), 8.142 (3.55), 11.272 (5.26).

### Пример 52

5-[4-(1,3-Диметил-1H-пиразол-4-ил)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он



В реакционном сосуде, 5-[4-хлор-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он (105 мг, 377 мкмоль, Промежуточное соединение 64), 1,3-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (126 мг, 565 мкмоль), карбонат цезия (104 мг, 754 мкмоль) и 2-(дициклогексилфосфино)-2',4',6'-триизопропилбифенил (10.8 мг, 22.6 мкмоль) суспендировали в 1.5 мл 1,4-

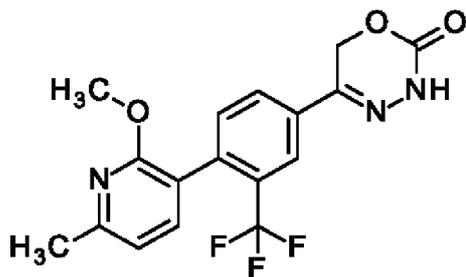
диоксана и 500 мкл воды. Смесь дегазировали азотом в течение 5 мин. Затем, хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II) (8.90 мг, 11.3 мкмоль) добавляли. Азот продували через реакционную смесь. Ее перемешивали при 80 °С в течение 2 часов в узле нагревания. Смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом три раза. Объединенные органические слои сушили, применяя водонепроницаемый фильтр, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в DMSO, фильтровали и очищали посредством препаративной ВЭЖХ, с получением 46.0 мг (95 % чистота, 34 % выход) указанного в названии соединения.

LC-MS (Способ 2):  $R_t = 0.93$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 339 [M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 2.016 (16.00), 2.518 (0.93), 2.522 (0.63), 3.331 (14.15), 5.451 (11.97), 7.476 (1.92), 7.497 (2.06), 7.657 (3.25), 7.951 (1.30), 7.955 (1.34), 7.971 (1.16), 7.975 (1.25), 8.070 (2.59), 8.074 (2.44), 11.213 (3.27).

### **Пример 53**

5-[4-(2-Метокси-6-метилпиридин-3-ил)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он



В реакционном сосуде, 5-[4-хлор-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он (150 мг, 538 мкмоль, Промежуточное соединение 64), (2-метокси-6-метилпиридин-3-ил)бороновую кислоту (135 мг, 808 мкмоль), карбонат цезия (149 мг, 1.08 ммоль) и 2-(дициклогексилфосфино)-2',4',6'-

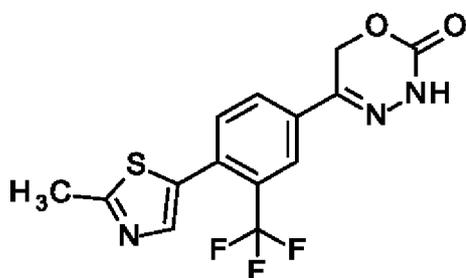
триизопропилбифенил (15.4 мг, 32.3 мкмоль) суспендировали в 2.4 мл 1,4-диоксана и 810 мкл воды. Смесь дегазировали азотом в течение 5 мин. Затем, хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II) (12.7 мг, 16.2 мкмоль) добавляли. Азот продували через реакционную смесь. Ее перемешивали при 80 °С в течение 2 часов в узле нагревания. Смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом три раза. Объединенные органические слои сушили, применяя водонепроницаемый фильтр, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в DMSO, фильтровали и очищали посредством препаративной ВЭЖХ, с получением 87.0 мг (95 % чистота, 42 % выход) указанного в названии соединения.

LC-MS (Способ 2):  $R_t = 1.24$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 366$   $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 2.073 (2.23), 2.456 (14.29), 2.522 (0.48), 3.335 (16.00), 5.464 (12.60), 6.926 (2.62), 6.944 (2.85), 7.446 (2.39), 7.453 (2.89), 7.466 (2.72), 7.471 (2.82), 7.970 (1.51), 7.974 (1.61), 7.990 (1.37), 7.994 (1.51), 8.069 (3.06), 8.072 (2.92), 11.230 (4.14).

### **Пример 54**

5-[4-(2-Метил-1,3-тиазол-5-ил)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он



В реакционном сосуде, 5-[4-хлор-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он (115 мг, 413 мкмоль, Промежуточное соединение 64), 2-метил-5-

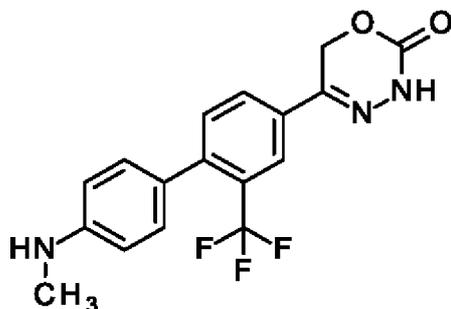
(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3-тиазол (139 мг, 619 мкмоль), карбонат цезия (114 мг, 825 мкмоль) и 2-(дициклогексилфосфино)-2',4',6'-триизопропилбифенил (11.8 мг, 24.8 мкмоль) суспендировали в 1.9 мл 1,4-диоксана и 620 мкл воды. Смесь дегазировали азотом в течение 5 мин. Затем, хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II) (9.74 мг, 12.4 мкмоль) добавляли. Азот продували через реакционную смесь. Ее перемешивали при 80 °С в течение 2 часов в узле нагревания. Смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом три раза. Объединенные органические слои сушили, применяя водонепроницаемый фильтр, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в DMSO, фильтровали и очищали посредством препаративной ВЭЖХ, с получением 31.0 мг (95 % чистота, 21 % выход) указанного в названии соединения.

LC-MS (Способ 2):  $R_t = 1.02$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 342 [M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 2.074 (3.55), 2.518 (1.43), 2.522 (0.95), 2.715 (16.00), 5.462 (12.09), 7.675 (5.53), 7.694 (2.05), 8.007 (1.29), 8.012 (1.33), 8.028 (1.10), 8.032 (1.17), 8.125 (2.43), 8.130 (2.27), 11.280 (1.79).

### **Пример 55**

5-[4'-(Метиламино)-2-(трифторметил)бифенил-4-ил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он



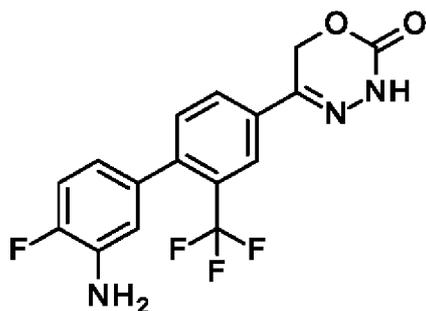
В реакционном сосуде, 5-[4-хлор-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он (167 мг, 599 мкмоль, Промежуточное соединение 64), N-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилин (210 мг, 899 мкмоль), карбонат цезия (166 мг, 1.20 ммоль) и 2-(дициклогексилфосфино)-2',4',6'-триизопропилбифенил (17.1 мг, 36.0 мкмоль) суспендировали в 2.7 мл 1,4-диоксане и 900 мкл воды. Смесь дегазировали азотом в течение 5 мин. Затем, хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II) (14.1 мг, 18.0 мкмоль) добавляли. Азот продували через реакционную смесь. Ее перемешивали при 80 °С в течение 2 часов в узле нагревания. Смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом три раза. Объединенные органические слои сушили, применяя водонепроницаемый фильтр, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в DMSO, фильтровали и очищали посредством препаративной ВЭЖХ, с получением 41.0 мг (95 % чистота, 19 % выход) указанного в названии соединения.

LC-MS (Способ 1):  $R_t = 1.08$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 350 [M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 2.074 (1.18), 2.518 (1.55), 2.522 (1.04), 2.701 (10.67), 2.714 (10.49), 5.447 (16.00), 5.897 (0.58), 5.909 (1.81), 5.922 (1.81), 5.934 (0.57), 6.578 (5.57), 6.599 (6.07), 7.068 (4.60), 7.089 (4.12), 7.436 (2.75), 7.456 (2.97), 7.935 (1.84), 7.939 (1.91), 7.955 (1.71), 7.959 (1.79), 8.045 (3.75), 8.049 (3.51), 11.196 (6.11).

### **Пример 56**

5-[3'-Амино-4'-фтор-2-(трифторметил)бифенил-4-ил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он



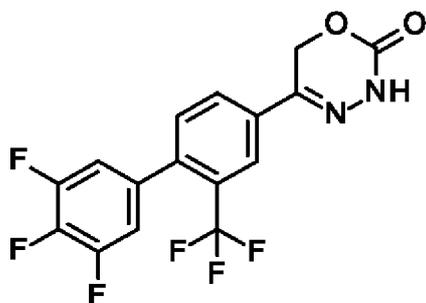
В реакционном сосуде, 5-[4-хлор-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он (90.0 мг, 323 мкмоль, Промежуточное соединение 64), (3-амино-4-фторфенил)бороновую кислоту (75.1 мг, 485 мкмоль), карбонат цезия (89.3 мг, 646 мкмоль) и 2-(дициклогексилфосфино)-2',4',6'-триизопропилбифенил (9.24 мг, 19.4 мкмоль) суспендировали в 830 мкл 1,4-диоксана и 250 мкл воды. Смесь дегазировали азотом в течение 5 мин. Затем, хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II) (7.62 мг, 9.69 мкмоль) добавляли. Азот продували через реакционную смесь. Ее перемешивали при 80 °С в течение 2 часов в узле нагревания. Смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом три раза. Объединенные органические слои сушили, применяя водонепроницаемый фильтр, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в DMSO, фильтровали и очищали посредством препаративной ВЭЖХ, с получением 41.0 мг (95 % чистота, 34 % выход) указанного в названии соединения.

LC-MS (Способ 2):  $R_t = 1.09$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 354$  [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm]: 2.075 (1.25), 2.518 (1.63), 2.523 (1.10), 5.295 (5.00), 5.458 (16.00), 6.412 (0.70), 6.417 (0.82), 6.422 (0.84), 6.432 (0.92), 6.438 (0.92), 6.442 (0.85), 6.448 (0.80), 6.694 (1.51), 6.699 (1.50), 6.715 (1.54), 6.720 (1.48), 7.017 (1.89), 7.038 (1.92), 7.046 (2.02), 7.067 (1.81), 7.452 (2.49), 7.473 (2.66), 7.960 (1.65), 7.964 (1.75), 7.981 (1.48), 7.984 (1.64), 8.062 (3.35), 8.066 (3.21), 11.226 (1.14).

**Пример 58**

5-[3',4',5'-Трифтор-2-(трифторметил)бифенил-4-ил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он



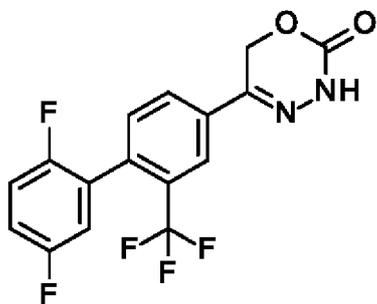
В реакционном сосуде, 5-[4-хлор-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он (115 мг, 413 мкмоль, Промежуточное соединение 64), (3,4,5-трифторфенил)бороновую кислоту (109 мг, 619 мкмоль), карбонат цезия (114 мг, 825 мкмоль) и дициклогексил[2',4',6'-три(пропан-2-ил)бифенил-2-ил]фосфан (11.8 мг, 24.8 мкмоль) суспендировали в 1,4-диоксане (1.9 мл) и воде (620 мкл). Смесь дегазировали азотом в течение 5 мин. Затем хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II) (9.74 мг, 12.4 мкмоль) добавляли. Азот снова пропускали через реакционную смесь. Перемешивали при 80 °С всю ночь в узле нагревания. Смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом три раза. Объединенные органические слои сушили, применяя водонепроницаемый фильтр, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали посредством флэш-хроматографии с применением колонки с силикагелем, градиент гексан/этилацетат 12-100%. Полученные фракции продукта концентрировали, и остаток суспендировали в смеси 10 мл гексана и 1 мл трет-бутилметилового простого эфира. Осажденный продукт фильтровали. Осадок на фильтре промывали гексаном и сушили в вакууме с получением 96.0 мг (95 % чистота, 59 % выход) указанного в названии соединения.

LC-MS (Способ 1):  $R_t = 1.32$  мин; MS (ESI<sup>neg</sup>):  $m/z = 373$  [M-H]<sup>-</sup>

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 1.154 (0.48), 1.172 (0.93), 1.189 (0.47), 1.986 (1.46), 2.518 (1.55), 2.523 (1.01), 5.475 (16.00), 5.488 (0.51), 7.388 (1.93), 7.405 (2.31), 7.409 (2.33), 7.426 (2.00), 7.557 (2.42), 7.578 (2.58), 8.028 (1.60), 8.032 (1.69), 8.049 (1.42), 8.052 (1.62), 8.116 (3.22), 8.120 (2.98), 11.275 (4.90).

### **Пример 59**

5-[2',5'-Дифтор-2-(трифторметил)бифенил-4-ил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он



В реакционном сосуде, 5-[4-хлор-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он (115 мг, 413 мкмоль, Промежуточное соединение 64), (2,5-дифторфенил)бороновую кислоту (97.8 мг, 619 мкмоль), карбонат цезия (114 мг, 825 мкмоль) и дициклогексил[2',4',6'-три(пропан-2-ил)бифенил-2-ил]фосфан (11.8 мг, 24.8 мкмоль) суспендировали в 1,4-диоксане (1.9 мл) и воде (620 мкл). Смесь дегазировали азотом в течение 5 мин. Затем, хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II) (9.74 мг, 12.4 мкмоль) добавляли. Азот снова пропускали через реакционную смесь. Ее перемешивали при 80 °С всю ночь в узле нагревания. Смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом три раза. Объединенные органические слои сушили, применяя водонепроницаемый фильтр, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали посредством флэш-хроматографии с применением колонки с силикагелем, градиент гексан/этилацетат 12-100%. Полученные фракции продукта концентрировали, и остаток суспендировали в смеси 10 мл гексана и 1 мл трет-бутилметилового простого эфира. Осажденный продукт фильтровали. Осадок на фильтре

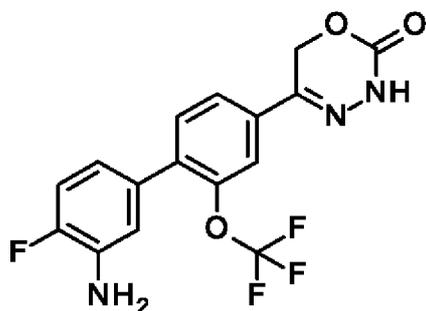
промывали гексаном и сушили в вакууме с получением 95.0 мг (95 % чистота, 61 % выход) указанного в названии соединения.

LC-MS (Способ 1):  $R_t = 1.23$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 357 [M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 2.518 (1.91), 2.523 (1.24), 5.482 (16.00), 7.284 (0.71), 7.293 (0.71), 7.299 (1.21), 7.313 (0.64), 7.320 (0.66), 7.370 (1.06), 7.376 (2.19), 7.381 (1.30), 7.388 (2.61), 7.393 (2.36), 7.397 (1.70), 7.408 (1.66), 7.588 (2.39), 7.608 (2.55), 8.042 (1.66), 8.045 (1.74), 8.062 (1.47), 8.066 (1.61), 8.134 (3.31), 8.138 (3.06), 11.275 (4.91).

### **Пример 60**

5-[3'-Амино-4'-фтор-2-(трифторметокси)бифенил-4-ил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он



В реакционном сосуде, 5-[4-хлор-3-(трифторметокси)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он (105 мг, 356 мкмоль, Промежуточное соединение 73), (3-амино-4-фторфенил)бороновую кислоту (82.8 мг, 535 мкмоль), карбонат цезия (98.5 мг, 713 мкмоль) и дициклогексил[2',4',6'-три(пропан-2-ил)бифенил-2-ил]фосфан (10.2 мг, 21.4 мкмоль) суспендировали в 1,4-диоксане (910 мкл) и воде (270 мкл). Смесь дегазировали азотом в течение 5 мин. Затем хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II) (8.41 мг, 10.7 мкмоль) добавляли. Азот снова пропускали через реакционную смесь. Перемешивали при 80 °С всю ночь в узле нагревания.

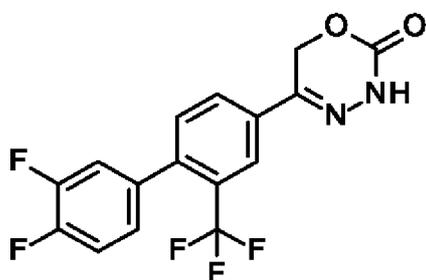
Смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом три раза. Объединенные органические слои сушили, применяя водонепроницаемый фильтр, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали посредством флэш-хроматографии с применением колонки с силикагелем, градиент гексан/этилацетат 12-100%. Полученные фракции продукта концентрировали и остаток суспендировали в смеси 10 мл гексана и 1 мл трет-бутилметилового простого эфира. Осажденный продукт фильтровали. Осадок на фильтре промывали гексаном и сушили в вакууме с получением 51.0 мг (90 % чистота, 35 % выход) указанного в названии соединения.

LC-MS (Способ 2):  $R_t = 1.12$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 370$   $[M+H]^+$

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 1.172 (0.48), 1.987 (0.76), 2.518 (1.80), 2.523 (1.13), 5.306 (5.02), 5.419 (16.00), 6.591 (1.05), 6.596 (1.16), 6.601 (1.20), 6.607 (1.22), 6.611 (1.28), 6.617 (1.36), 6.622 (1.21), 6.628 (1.21), 6.870 (2.07), 6.875 (2.02), 6.891 (2.11), 6.897 (2.03), 7.063 (2.07), 7.084 (1.98), 7.091 (2.14), 7.112 (1.90), 7.545 (4.04), 7.555 (0.51), 7.566 (4.74), 7.745 (1.91), 7.750 (3.58), 7.756 (2.74), 7.760 (3.47), 7.764 (2.97), 7.766 (4.07), 7.771 (1.30), 11.205 (5.80).

### **Пример 61**

5-[3',4'-Дифтор-2-(трифторметил)бифенил-4-ил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он



В реакционном сосуде, 5-[4-хлор-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он (120 мг, 431 мкмоль, Промежуточное соединение 64), (3,4-

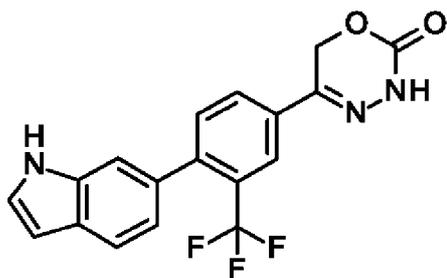
дифторфенил)бороновую кислоту (136 мг, 861 мкмоль), карбонат цезия (119 мг, 861 мкмоль) и дициклогексил[2',4',6'-три(пропан-2-ил)бифенил-2-ил]фосфан (12.3 мг, 25.8 мкмоль) суспендировали в 1,4-диоксане (1.9 мл) и воде (650 мкл). Смесь дегазировали азотом в течение 5 мин. Затем хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II) (10.2 мг, 12.9 мкмоль) добавляли. Азот снова пропускали через реакционную смесь. Ее перемешивали при 80 °С всю ночь в узле нагревания. Смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом три раза. Объединенные органические слои сушили, применяя водонепроницаемый фильтр, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали посредством флэш-хроматографии с применением колонки с силикагелем, градиент гексан/этилацетат 12-100%. Полученные фракции продукта концентрировали, и остаток суспендировали в смеси 10 мл гексана и 1 мл трет-бутилметилового простого эфира. Осажденный продукт фильтровали. Осадок на фильтре промывали гексаном и сушили в вакууме с получением 103 мг (95 % чистота, 64 % выход) указанного в названии соединения.

LC-MS (Способ 1):  $R_t = 1.27$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 357 [M+H]^+$

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 2.518 (1.54), 2.522 (0.94), 5.474 (16.00), 5.758 (0.65), 7.188 (0.95), 7.204 (0.99), 7.466 (0.85), 7.471 (0.86), 7.485 (0.95), 7.493 (1.14), 7.499 (0.95), 7.514 (1.84), 7.535 (2.22), 7.541 (3.81), 7.562 (4.67), 7.583 (0.86), 8.015 (1.87), 8.018 (1.97), 8.035 (1.65), 8.038 (1.80), 8.110 (3.71), 8.114 (3.49), 11.262 (5.28).

### **Пример 62**

5-[4-(1H-Индол-6-ил)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он



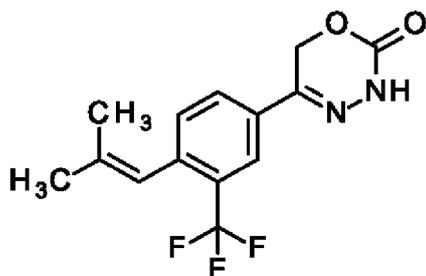
В реакционном сосуде, 5-[4-хлор-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он (109 мг, 391 мкмоль, Промежуточное соединение 64), 1H-индол-6-илбороновую кислоту (94.5 мг, 587 мкмоль), карбонат цезия (108 мг, 782 мкмоль) и дициклогексил[2',4',6'-три(пропан-2-ил)бифенил-2-ил]фосфан (11.2 мг, 23.5 мкмоль) суспендировали в 1,4-диоксане (1.8 мл) и воде (500 мкл). Смесь дегазировали азотом в течение 5 мин. Затем хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II) (9.23 мг, 11.7 мкмоль) добавляли. Азот снова пропускали через реакционную смесь. Ее перемешивали при 80 °С всю ночь в узле нагревания. Смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом три раза. Объединенные органические слои сушили, применяя водонепроницаемый фильтр, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в DMSO, фильтровали и очищали посредством препаративной ВЭЖХ с получением 69.0 мг (95 % чистота, 47 % выход) указанного в названии соединения.

LC-MS (Способ 2):  $R_t = 1.17$  мин; MS (ESI<sup>neg</sup>):  $m/z = 358$  [M-H]<sup>-</sup>

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm]: 2.074 (1.77), 2.518 (1.22), 2.522 (0.80), 5.480 (16.00), 6.478 (1.51), 6.480 (1.82), 6.483 (1.90), 6.485 (2.79), 6.488 (2.05), 6.490 (1.81), 6.493 (1.60), 6.944 (1.76), 6.946 (1.75), 6.964 (1.86), 6.966 (1.84), 7.351 (3.49), 7.421 (2.64), 7.428 (3.33), 7.435 (2.70), 7.539 (2.53), 7.559 (2.71), 7.587 (3.29), 7.608 (3.02), 7.986 (1.66), 7.989 (1.76), 8.006 (1.46), 8.010 (1.62), 8.102 (3.35), 8.107 (3.22), 11.227 (7.36).

**Пример 63**

5-[4-(2-Метилпроп-1-ен-1-ил)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он



В реакционном сосуде, 5-[4-хлор-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он (112 мг, 402 мкмоль, Промежуточное соединение 64), 4,4,5,5-тетраметил-2-(2-метилпроп-1-ен-1-ил)-1,3,2-диоксаборолан (110 мг, 603 мкмоль), карбонат цезия (111 мг, 804 мкмоль) и дициклогексил[2',4',6'-три(пропан-2-ил)бифенил-2-ил]фосфан (11.5 мг, 24.1 мкмоль) суспендировали в 1,4-диоксане (1.8 мл) и воде (600 мкл). Смесь дегазировали азотом в течение 5 мин. Затем хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II) (9.49 мг, 12.1 мкмоль) добавляли. Азот снова пропускали через реакционную смесь. Ее перемешивали при 80 °С всю ночь в узле нагревания. Смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом три раза. Объединенные органические слои сушили, применяя водонепроницаемый фильтр, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в DMSO, фильтровали и очищали посредством препаративной ВЭЖХ с получением 43.0 мг (95 % чистота, 34 % выход) указанного в названии соединения.

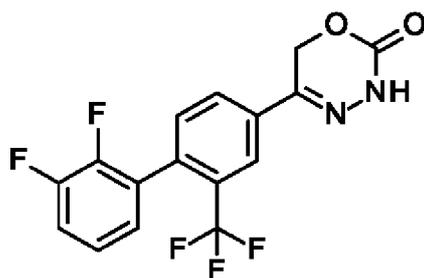
LC-MS (Способ 2):  $R_t = 1.27$  мин; MS (ESI<sup>neg</sup>):  $m/z = 297$  [M-H]<sup>-</sup>

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm]: 1.700 (10.62), 1.703 (10.58), 1.912 (9.28), 1.915 (9.39), 2.518 (1.56), 2.522 (1.02), 5.422 (16.00), 6.379 (1.51), 7.457 (2.02), 7.478

(2.17), 7.916 (1.43), 7.920 (1.55), 7.940 (1.44), 7.988 (2.99), 7.992 (2.72), 11.182 (4.02).

### **Пример 64**

5-[2',3'-Дифтор-2-(трифторметил)бифенил-4-ил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он



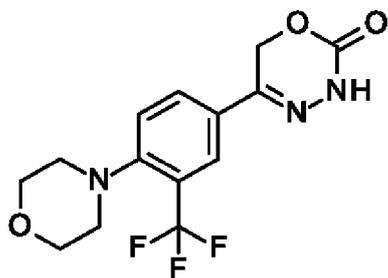
В реакционном сосуде, 5-[4-хлор-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он (130 мг, 467 мкмоль, Промежуточное соединение 64), (2,3-дифторфенил)бороновую кислоту (111 мг, 700 мкмоль), карбонат цезия (129 мг, 933 мкмоль) и дициклогексил[2',4',6'-три(пропан-2-ил)бифенил-2-ил]фосфан (13.3 мг, 28.0 мкмоль) суспендировали в 1,4-диоксане (2.1 мл) и воде (700 мкл). Смесь дегазировали азотом в течение 5 мин. Затем хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II) (11.0 мг, 14.0 мкмоль) добавляли. Азот снова пропускали через реакционную смесь. Ее перемешивали при 80 °С всю ночь в узле нагревания. Смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом три раза. Объединенные органические слои сушили, применяя водонепроницаемый фильтр, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали посредством флэш-хроматографии с применением колонки с силикагелем, градиент гексан/этилацетат 12-100%. Полученные фракции продукта концентрировали, и остаток суспендировали в смеси 10 мл гексана и 1 мл трет-бутилметилового простого эфира. Осажденный продукт фильтровали. Осадок на фильтре промывали гексаном и сушили в вакууме с получением 81.0 мг (95 % чистота, 46 % выход) указанного в названии соединения.

LC-MS (Способ 2):  $R_t = 1.22$  мин; MS (ESI<sup>neg</sup>):  $m/z = 355$  [M-H]<sup>-</sup>

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm]: 1.172 (0.73), 1.986 (1.43), 2.518 (1.33), 2.523 (0.87), 5.486 (16.00), 7.168 (0.70), 7.187 (1.29), 7.203 (0.90), 7.292 (0.55), 7.295 (0.52), 7.305 (0.63), 7.308 (0.67), 7.313 (1.02), 7.325 (1.01), 7.329 (0.91), 7.332 (0.62), 7.336 (0.50), 7.345 (0.54), 7.349 (0.47), 7.527 (0.47), 7.531 (0.49), 7.550 (0.94), 7.557 (0.62), 7.567 (0.56), 7.573 (0.95), 7.576 (0.86), 7.594 (0.49), 7.597 (0.47), 7.612 (2.25), 7.633 (2.43), 8.052 (1.60), 8.056 (1.65), 8.073 (1.41), 8.077 (1.51), 8.149 (3.16), 8.153 (2.90), 11.280 (4.37).

### **Пример 65**

5-[4-(Морфолин-4-ил)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он



5-[4-Фтор-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он (100 мг, 381 мкмоль, Промежуточное соединение 66) растворяли в DMSO (1.0 мл), и морфолин (170 мкл, 1.9 ммоль) добавляли. Смесь перемешивали при 80 °С всю ночь и затем при 150 °С всю ночь. Реакционную смесь разбавляли DMSO, фильтровали и очищали посредством препаративной ВЭЖХ с получением 20.0 мг (95 % чистота, 15 % выход) указанного в названии соединения.

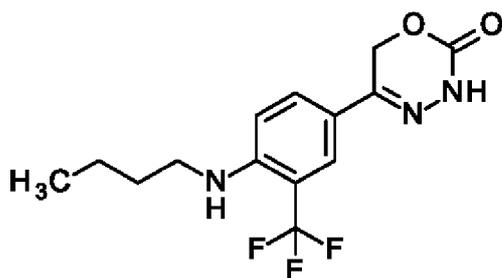
LC-MS (Способ 1):  $R_t = 1.03$  мин; MS (ESI<sup>pos</sup>):  $m/z = 330$  [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm]: 2.074 (0.49), 2.331 (0.67), 2.518 (4.11), 2.522 (2.52), 2.539 (0.51), 2.673 (0.68), 2.897 (4.65), 2.908 (5.70), 2.919 (4.90), 3.699 (5.05),

3.711 (5.60), 3.721 (4.98), 5.396 (16.00), 7.596 (1.76), 7.618 (1.98), 7.938 (1.29), 7.943 (1.97), 7.962 (6.78), 11.134 (4.65).

### **Пример 66**

5-[4-(Бутиламино)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он



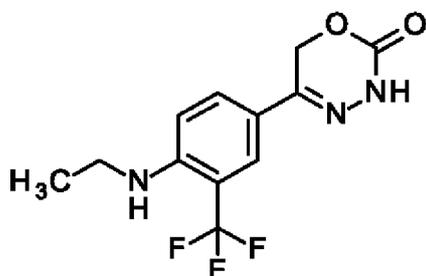
5-[4-Фтор-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он (105 мг, 401 мкмоль, Промежуточное соединение 66) растворяли в DMSO (1.0 мл), и бутан-1-амин (44 мкл, 440 мкмоль) добавляли. Смесь перемешивали при 100 °С в течение 2 часов. Еще бутан-1-амин (44 мкл, 440 мкмоль) добавляли и перемешивание продолжали при 100 °С всю ночь. Реакционную смесь разбавляли DMSO, фильтровали и очищали посредством препаративной ВЭЖХ с получением 77.0 мг (95 % чистота, 58 % выход) указанного в названии соединения.

LC-MS (Способ 1):  $R_t = 1.27$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 316 [M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 0.879 (5.19), 0.897 (13.15), 0.915 (6.10), 1.297 (1.33), 1.315 (2.20), 1.334 (2.25), 1.353 (1.52), 1.372 (0.43), 1.487 (0.71), 1.506 (1.67), 1.518 (1.27), 1.524 (2.25), 1.542 (1.41), 1.560 (0.50), 2.518 (1.62), 2.522 (1.02), 3.216 (1.04), 3.233 (2.23), 3.249 (2.24), 3.265 (1.01), 5.289 (16.00), 5.903 (0.75), 5.917 (1.49), 5.931 (0.73), 6.861 (2.11), 6.882 (2.20), 7.719 (4.74), 7.742 (1.52), 7.747 (1.15), 10.869 (4.91).

**Пример 67**

5-[4-(Этиламино)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он



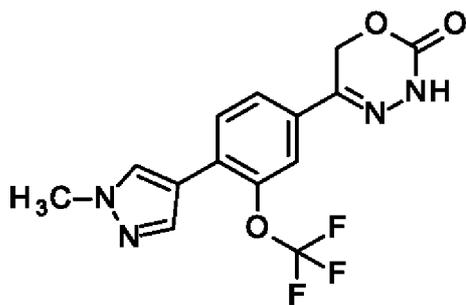
5-[4-Фтор-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он (155 мг, 591 мкмоль, Промежуточное соединение 66) растворяли в DMSO (1.0 мл), и этанамин (330 мкл, 2.0 М in тетрагидрофуран, 650 мкмоль) добавляли. Смесь перемешивали при 60 °С всю ночь. Снова этанамин (180 мкл, 2.0 М в тетрагидрофуране, 355 мкмоль) добавляли и перемешивание продолжали при 60 °С всю ночь. Второй раз еще этанамин (180 мкл, 2.0 М в тетрагидрофуране, 355 мкмоль) добавляли и нагревали при 60 °С всю ночь снова. Реакционную смесь разбавляли DMSO, фильтровали и очищали посредством препаративной ВЭЖХ с получением 75.0 мг (95 % чистота, 42 % выход) указанного в названии соединения.

LC-MS (Способ 1):  $R_t = 1.08$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 288$   $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 1.121 (5.12), 1.139 (12.23), 1.156 (5.23), 2.074 (1.79), 2.518 (2.25), 2.522 (1.36), 3.247 (0.59), 3.264 (1.98), 3.280 (2.39), 3.297 (1.97), 3.314 (0.66), 5.292 (16.00), 5.905 (0.72), 5.919 (1.42), 5.933 (0.71), 6.865 (2.11), 6.887 (2.22), 7.725 (3.88), 7.751 (1.46), 7.756 (1.12), 10.873 (4.44).

**Пример 68**

5-[4-(1-Метил-1Н-пиразол-4-ил)-3-(трифторметокси)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он



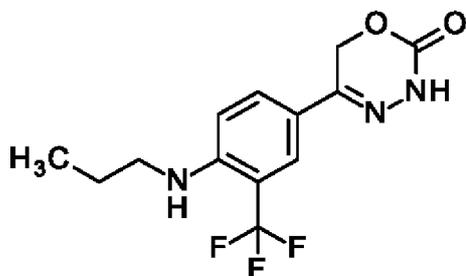
В реакционном сосуде, 5-[4-хлор-3-(трифторметокси)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он (135 мг, 458 мкмоль, Промежуточное соединение 73), (1-метил-1H-пиразол-4-ил)бороновую кислоту (86.6 мг, 687 мкмоль), карбонат цезия (127 мг, 916 мкмоль) и дициклогексил[2',4',6'-три(пропан-2-ил)бифенил-2-ил]фосфан (13.1 мг, 27.5 мкмоль) суспендировали в 1,4-диоксане (1.5 мл) и воде (500 мкл). Смесь дегазировали азотом в течение 5 мин. Затем хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II) (10.8 мг, 13.7 мкмоль) добавляли. Азот снова пропускали через реакционную смесь. Ее перемешивали при 60 °С в течение 2 ч в узле нагревания. Смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом три раза. Объединенные органические слои сушили, применяя водонепроницаемый фильтр, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в DMSO, фильтровали и очищали посредством препаративной ВЭЖХ с получением 21.0 мг (95 % чистота, 13 % выход) указанного в названии соединения.

LC-MS (способ 1):  $R_t = 0.95$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 341$  [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm]: 1.154 (0.52), 1.172 (0.91), 1.190 (0.57), 1.231 (0.74), 1.987 (1.41), 2.323 (0.77), 2.326 (1.01), 2.331 (0.76), 2.539 (0.74), 2.665 (0.77), 2.669 (1.01), 2.673 (0.74), 3.910 (16.00), 5.397 (11.22), 7.686 (1.50), 7.690 (1.70), 7.706 (1.73), 7.710 (2.31), 7.731 (2.73), 7.847 (3.32), 7.867 (2.56), 7.921 (5.07), 8.187 (4.85), 11.160 (4.16).

**Пример 69**

5-[4-(Пропиламино)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он



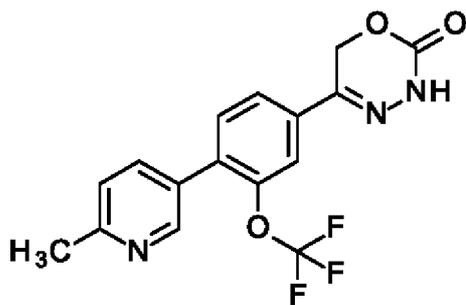
5-[4-Фтор-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он (125 мг, 477 мкмоль, Промежуточное соединение 66) растворяли в DMSO (1.0 мл), и пропан-1-амин (43 мкл, 520 мкмоль) добавляли. Смесь перемешивали при 100 °С в течение 18 ч. Еще пропан-1-амин (43 мкл, 520 мкмоль) добавляли и перемешивание продолжали при 100 °С в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли DMSO, фильтровали и очищали посредством препаративной ВЭЖХ с получением 62.0 мг (95 % чистота, 41 % выход) указанного в названии соединения.

LC-MS (Способ 1):  $R_t = 1.18$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 302$  [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm]: 0.866 (4.91), 0.885 (12.24), 0.903 (5.74), 1.525 (1.47), 1.543 (2.53), 1.561 (2.53), 1.579 (1.44), 2.518 (2.77), 2.522 (2.03), 3.183 (1.10), 3.198 (2.27), 3.217 (2.34), 3.233 (1.14), 5.289 (16.00), 5.935 (0.76), 5.950 (1.51), 5.964 (0.79), 6.865 (2.02), 6.887 (2.14), 7.717 (5.83), 7.740 (1.63), 7.745 (1.23), 10.871 (4.72).

**Пример 70**

5-[4-(6-Метилпиридин-3-ил)-3-(трифторметокси)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он



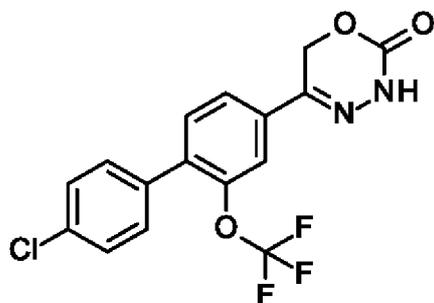
В реакционном сосуде, 5-[4-хлор-3-(трифторметокси)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он (90.0 мг, 305 мкмоль, Промежуточное соединение 73), (6-метилпиридин-3-ил)бороновую кислоту (62.8 мг, 458 мкмоль), карбонат цезия (84.4 мг, 611 мкмоль) и дициклогексил[2',4',6'-три(пропан-2-ил)бифенил-2-ил]фосфан (8.74 мг, 18.3 мкмоль) суспендировали в 1,4-диоксане (780 мкл) и воде (240 мкл). Смесь дегазировали азотом в течение 5 мин. Затем хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II) (10.8 мг, 13.7 мкмоль) добавляли. Азот снова пропускали через реакционную смесь. Ее перемешивали при 60 °С в течение 2 ч в узле нагревания. Смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом три раза. Объединенные органические слои сушили, применяя водонепроницаемый фильтр, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в DMSO, фильтровали и очищали посредством препаративной ВЭЖХ с получением 21.0 мг (95 % чистота, 19 % выход) указанного в названии соединения.

LC-MS (способ 1):  $R_t = 1.04$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 352$  [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm]: 2.327 (0.93), 2.331 (0.69), 2.518 (4.00), 2.523 (2.78), 2.536 (16.00), 2.669 (0.96), 2.673 (0.70), 5.439 (14.58), 7.388 (2.55), 7.408 (2.74), 7.692 (3.17), 7.714 (4.28), 7.808 (2.01), 7.812 (3.15), 7.822 (2.47), 7.829 (6.74), 7.834 (3.20), 7.848 (1.94), 7.854 (2.01), 8.577 (2.82), 8.581 (2.84), 11.239 (4.67).

**Пример 71**

5-[4'-Хлор-2-(трифторметокси)бифенил-4-ил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он



В реакционном сосуде, 5-[4-хлор-3-(трифторметокси)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он (135 мг, 458 мкмоль, Промежуточное соединение 73), (4-хлорфенил)бороновую кислоту (107 мг, 687 мкмоль), карбонат цезия (127 мг, 916 мкмоль) и дициклогексил[2',4',6'-три(пропан-2-ил)бифенил-2-ил]фосфан (13.1 мг, 27.5 мкмоль) суспендировали в 1,4-диоксане (1.5 мл) и воде (500 мкл). Смесь дегазировали азотом в течение 5 мин. Затем хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II) (10.8 мг, 13.7 мкмоль) добавляли. Азот снова пропускали через реакционную смесь. Перемешивали при 60 °С в течение 2 ч в узле нагревания. Смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом три раза. Объединенные органические слои сушили, применяя водонепроницаемый фильтр, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в DMSO, фильтровали и очищали посредством препаративной ВЭЖХ с получением 44.0 мг (95 % чистота, 25 % выход) указанного в названии соединения.

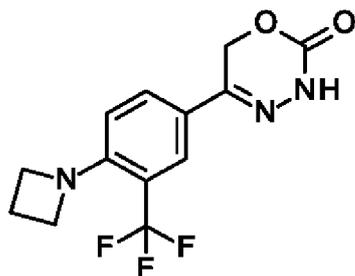
LC-MS (способ 1): Rt = 1.37 мин; MS (ESIpos): m/z = 371 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm]: 2.074 (0.80), 2.518 (3.98), 2.522 (2.72), 5.435 (16.00), 7.522 (0.44), 7.526 (3.04), 7.533 (1.36), 7.543 (2.03), 7.549 (9.55), 7.554 (2.06), 7.565 (1.96), 7.569 (10.05), 7.575 (2.12), 7.586 (1.42), 7.592 (3.22), 7.651

(3.61), 7.661 (0.48), 7.672 (4.83), 7.795 (1.81), 7.799 (3.79), 7.805 (2.72), 7.809 (3.36), 7.813 (2.75), 7.816 (3.69), 7.820 (1.38), 11.235 (4.85).

### Пример 72

5-[4-(Азетидин-1-ил)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он



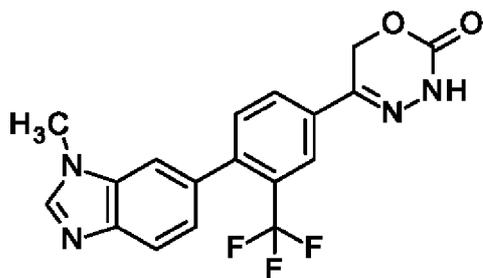
5-[4-Фтор-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он (100 мг, 381 мкмоль, Промежуточное соединение 66) растворяли в DMSO (1.0 мл) и азетидин (57 мкл, 840 мкмоль) добавляли. Смесь перемешивали при 100 °С в течение 3 дней. Реакционную смесь разбавляли DMSO, фильтровали и очищали посредством препаративной ВЭЖХ с получением 37.0 мг (95 % чистота, 31 % выход) указанного в названии соединения.

LC-MS (способ 1): Rt = 1.14 мин; MS (ESIpos): m/z = 300 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm]: 2.074 (0.56), 2.260 (0.51), 2.278 (1.44), 2.297 (2.23), 2.316 (1.60), 2.322 (0.64), 2.327 (0.58), 2.335 (0.65), 2.518 (1.50), 2.523 (1.06), 4.067 (2.57), 4.085 (4.57), 4.103 (2.46), 5.305 (16.00), 6.588 (2.04), 6.609 (2.12), 7.737 (1.31), 7.742 (1.84), 7.764 (5.76), 10.908 (3.53).

### Пример 73

5-[4-(1-Метил-1Н-бензимидазол-6-ил)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он



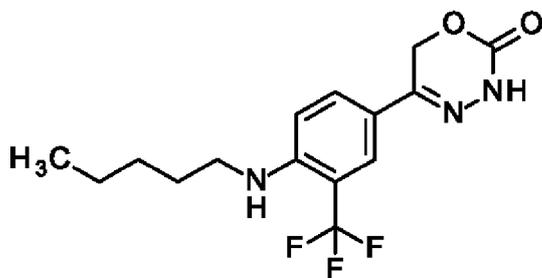
В реакционном сосуде, 5-[4-хлор-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он (136 мг, 488 мкмоль, Промежуточное соединение 64), (1-метил-1H-бензимидазол-6-ил)бороновую кислоту (129 мг, 732 мкмоль), карбонат цезия (135 мг, 976 мкмоль) и дициклогексил[2',4',6'-три(пропан-2-ил)бифенил-2-ил]фосфан (14.0 мг, 29.3 мкмоль) суспендировали в 1,4-диоксане (2.2 мл) и воде (730 мкл). Смесь дегазировали азотом в течение 5 мин. Затем хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II) (11.5 мг, 14.6 мкмоль) добавляли. Азот снова пропускали через реакционную смесь. Ее перемешивали при 80 °С в течение 3 часов в узле нагревания. Смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом три раза. Объединенные органические слои сушили, применяя водонепроницаемый фильтр, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в DMSO, фильтровали и очищали посредством препаративной ВЭЖХ с получением 90.4 мг (50 % выход) указанного в названии соединения.

LC-MS (способ 2): Rt = 0.92 мин; MS (ESIpos): m/z = 375 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm]: 1.154 (0.66), 1.171 (1.28), 1.189 (0.61), 1.987 (2.41), 2.518 (1.12), 2.522 (0.72), 3.885 (1.32), 4.017 (0.54), 4.034 (0.56), 4.061 (16.00), 5.494 (9.20), 7.074 (1.10), 7.095 (1.15), 7.587 (1.46), 7.607 (1.58), 7.630 (2.17), 7.808 (1.88), 7.810 (1.85), 7.829 (1.81), 7.830 (1.78), 8.033 (0.99), 8.036 (1.03), 8.053 (0.85), 8.057 (0.93), 8.119 (3.84), 8.122 (3.57), 8.137 (1.94), 8.142 (1.83), 11.258 (3.14).

**Пример 74**

5-[4-(Пентиламино)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он



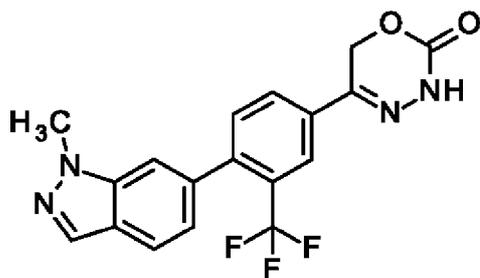
5-[4-Фтор-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он (115 мг, 439 мкмоль, Промежуточное соединение 66) растворяли в DMSO (920 мкл), и пентан-1-амин (55 мкл, 480 мкмоль) добавляли. Смесь перемешивали при 100 °С в течение 18 ч. Снова пентан-1-амин (55 мкл, 480 мкмоль) добавляли и перемешивание продолжали при 100 °С в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли DMSO, фильтровали и очищали посредством препаративной ВЭЖХ с получением 71.0 мг (95 % чистота, 47 % выход) указанного в названии соединения.

LC-MS (способ 1): Rt = 1.35 мин; MS (ESIpos): m/z = 330 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm]: 0.847 (2.92), 0.864 (9.07), 0.881 (3.05), 1.282 (2.81), 1.291 (4.88), 1.300 (3.93), 1.309 (2.93), 1.331 (0.52), 1.504 (0.45), 1.522 (1.41), 1.539 (2.00), 1.557 (1.36), 2.518 (1.91), 2.522 (1.17), 3.206 (1.06), 3.223 (2.26), 3.240 (2.27), 3.256 (1.03), 5.289 (16.00), 5.914 (0.82), 5.928 (1.62), 5.943 (0.80), 6.855 (2.16), 6.877 (2.28), 7.718 (5.77), 7.742 (1.64), 10.870 (5.21).

**Пример 75**

5-[4-(1-Метил-1Н-индазол-6-ил)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он



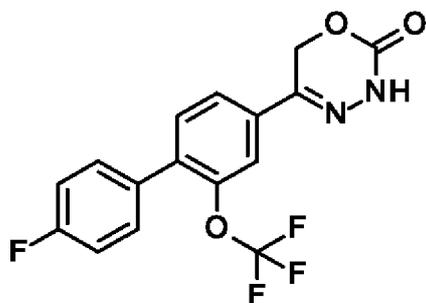
В реакционном сосуде, 5-[4-хлор-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он (114 мг, 409 мкмоль, Промежуточное соединение 64), (1-метил-1Н-индазол-6-ил)бороновую кислоту (108 мг, 614 мкмоль), карбонат цезия (113 мг, 818 мкмоль) и дициклогексил[2',4',6'-три(пропан-2-ил)бифенил-2-ил]фосфан (11.7 мг, 24.5 мкмоль) суспендировали в 1,4-диоксане (1.8 мл) и воде (610 мкл). Смесь дегазировали азотом в течение 5 мин. Затем хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II) (9.66 мг, 12.3 мкмоль) добавляли. Азот снова пропускали через реакционную смесь. Ее перемешивали при 80 °С в течение 18 ч в узле нагревания. Смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом три раза. Объединенные органические слои сушили, применяя водонепроницаемый фильтр, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в DMSO, фильтровали и очищали посредством препаративной ВЭЖХ с получением 63.0 мг (90 % чистота, 37 % выход) указанного в названии соединения.

LC-MS способ 1):  $R_t = 1.10$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 375$  [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm]: 1.154 (0.66), 1.171 (1.28), 1.189 (0.61), 1.987 (2.41), 2.518 (1.12), 2.522 (0.72), 3.885 (1.32), 4.017 (0.54), 4.034 (0.56), 4.061 (16.00), 5.494 (9.20), 7.074 (1.10), 7.095 (1.15), 7.587 (1.46), 7.607 (1.58), 7.630 (2.17), 7.808 (1.88), 7.810 (1.85), 7.829 (1.81), 7.830 (1.78), 8.033 (0.99), 8.036 (1.03), 8.053 (0.85), 8.057 (0.93), 8.119 (3.84), 8.122 (3.57), 8.137 (1.94), 8.142 (1.83), 11.258 (3.14).

**Пример 76**

5-[4'-Фтор-2-(трифторметокси)бифенил-4-ил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он



В реакционном сосуде, 5-[4-хлор-3-(трифторметокси)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он (180 мг, 611 мкмоль, Промежуточное соединение 73), (4-фторфенил)бороновую кислоту (128 мг, 916 мкмоль), карбонат цезия (169 мг, 1.22 ммоль) и дициклогексил[2',4',6'-три(пропан-2-ил)бифенил-2-ил]фосфан (17.5 мг, 36.7 мкмоль) суспендировали в 1,4-диоксане (1.6 мл) и воде (470 мкл). Смесь дегазировали азотом в течение 5 мин. Затем хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II) (14.4 мг, 18.3 мкмоль) добавляли. Азот снова пропускали через реакционную смесь. Ее перемешивали при 60 °С в течение 2 ч в узле нагревания. Смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом три раза. Объединенные органические слои сушили, применяя водонепроницаемый фильтр, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в DMSO, фильтровали и сушили в вакууме. Его очищали посредством хроматографии с получением 121 мг (95 % чистота, 53 % выход) указанного в названии соединения.

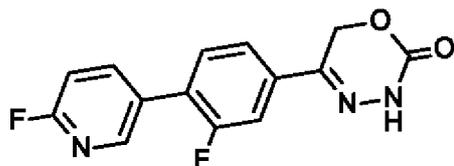
LC-MS (способ 1): Rt = 1.28 мин; MS (ESIpos): m/z = 355 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm]: 1.172 (0.72), 1.987 (1.44), 2.518 (1.57), 2.523 (1.10), 5.433 (16.00), 7.325 (2.97), 7.331 (0.88), 7.341 (1.10), 7.347 (6.45), 7.353 (1.07), 7.364 (1.01), 7.369 (3.40), 7.543 (3.25), 7.549 (1.30), 7.557 (3.71), 7.566 (3.07),

7.573 (1.08), 7.579 (2.79), 7.640 (3.66), 7.661 (4.66), 7.785 (1.97), 7.789 (3.47), 7.794 (1.05), 7.797 (2.31), 7.801 (3.17), 7.806 (4.24), 11.225 (4.88).

### Пример 77

5-[3-Фтор-4-(6-фторпиридин-3-ил)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он

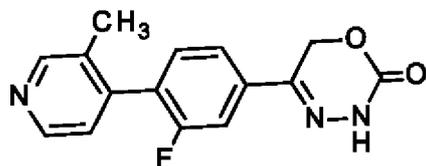


Указанное в названии соединение синтезировали аналогично методике, описанной в Примере 3 из 5-(4-хлор-3-фторфенил)-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-она (Промежуточное соединение 65) и 4-фторпиридин-3-илбороновой кислоты.

LC-MS (Способ 11):  $R_t = 0.91$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 290$   $[M+H]^+$

### Пример 78

5-[3-Фтор-4-(3-метилпиридин-4-ил)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он

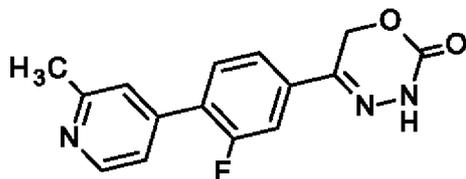


Указанное в названии соединение синтезировали аналогично Примеру 3 из промежуточного соединения 65.

LC-MS (Способ 1):  $R_t = 0.53$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 286$   $[M+H]^+$

**Пример 79**

5-[3-Фтор-4-(2-метилпиридин-4-ил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он

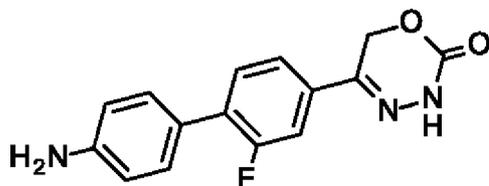


Указанное в названии соединение синтезировали аналогично Примеру 3 из промежуточного соединения 65.

LC-MS (Способ 1):  $R_t = 0.50$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 286$   $[M+H]^+$

**Пример 80**

5-(4'-Амино-2-фторбифенил-4-ил)-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он

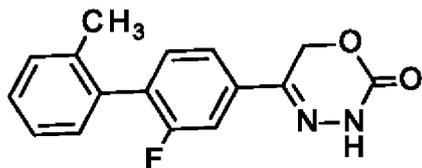


Указанное в названии соединение синтезировали аналогично Примеру 3 из промежуточного соединения 65.

LC-MS (Способ 1):  $R_t = 0.72$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 286$   $[M+H]^+$

**Пример 81**

5-(2-Фтор-2'-метилбифенил-4-ил)-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он

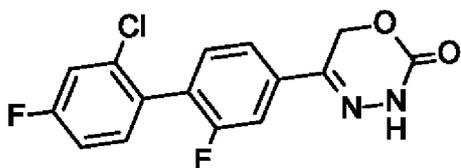


Указанное в названии соединение синтезировали аналогично Примеру 3 из промежуточного соединения 65.

LC-MS (Способ 1):  $R_t = 1.15$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 285$   $[M+H]^+$

### **Пример 82**

5-(2'-Хлор-2,4'-дифторбифенил-4-ил)-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он

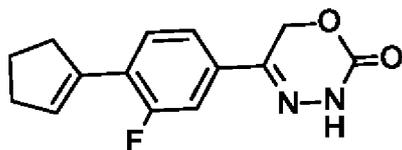


Указанное в названии соединение синтезировали аналогично Примеру 3 из промежуточного соединения 65.

LC-MS (Способ 1):  $R_t = 1.16$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 323$   $[M+H]^+$

### **Пример 83**

5-[4-(Циклопент-1-ен-1-ил)-3-фторфенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он

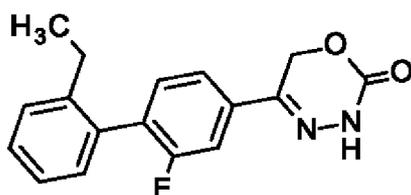


Указанное в названии соединение синтезировали аналогично Примеру 3 из промежуточного соединения 65.

LC-MS (Способ 1):  $R_t = 1.19$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 261$   $[M+H]^+$

#### **Пример 84**

5-(2'-Этил-2-фторбифенил-4-ил)-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он

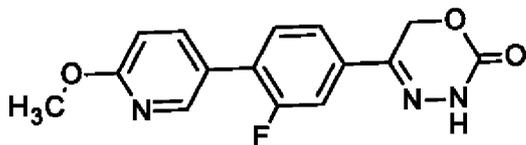


Указанное в названии соединение синтезировали аналогично Примеру 3 из промежуточного соединения 65.

LC-MS (Способ 1):  $R_t = 1.21$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 299$   $[M+H]^+$

#### **Пример 85**

5-[3-Фтор-4-(6-метоксипиридин-3-ил)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он

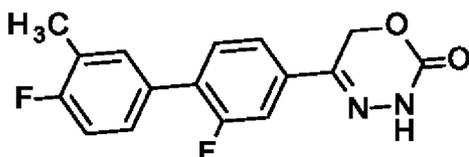


Указанное в названии соединение синтезировали аналогично Примеру 3 из промежуточного соединения 65.

LC-MS (Способ 1):  $R_t = 0.97$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 302$   $[M+H]^+$

### Пример 86

5-(2,4'-Дифтор-3'-метилбифенил-4-ил)-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он

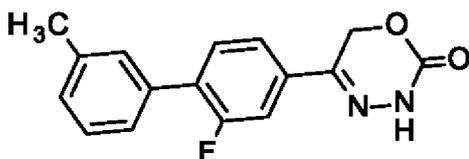


Указанное в названии соединение синтезировали аналогично Примеру 3 из промежуточного соединения 65.

LC-MS (Способ 1):  $R_t = 1.20$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 303$   $[M+H]^+$

### Пример 87

5-(2-Фтор-3'-метилбифенил-4-ил)-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он

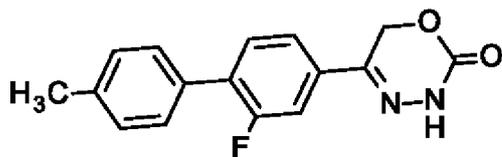


Указанное в названии соединение синтезировали аналогично Примеру 3 из промежуточного соединения 65.

LC-MS (Способ 1):  $R_t = 1.18$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 285$   $[M+H]^+$

### Пример 88

5-(2-Фтор-4'-метилбифенил-4-ил)-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он

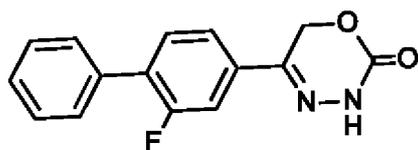


Указанное в названии соединение синтезировали аналогично Примеру 3 из промежуточного соединения 65.

LC-MS (Способ 1):  $R_t = 1.18$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 285$   $[M+H]^+$

### **Пример 89**

5-(2-Фторбифенил-4-ил)-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он



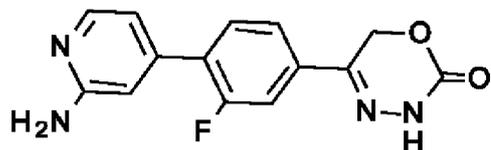
Указанное в названии соединение синтезировали аналогично Примеру 3 из промежуточного соединения 65.

LC-MS (Способ 1):  $R_t = 1.09$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 271$   $[M+H]^+$

Следующие примеры Пример 90 – Пример 118 получали согласно Примеру 89 из промежуточного соединения 65 путем реакции соответствующей бороновой кислоты или соответствующего 4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-илового сложного эфира, которые получали из коммерческих источников, если иного не указано.

**Пример 90**

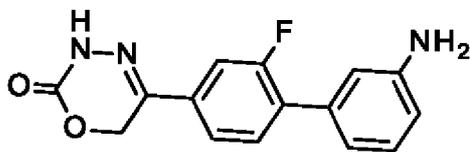
5-[4-(2-Аминопиридин-4-ил)-3-фторфенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он



LC-MS (Способ 1):  $R_t = 0.47$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 287$   $[M+H]^+$

**Пример 91**

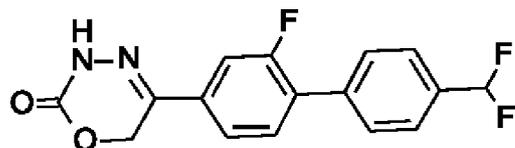
5-[4-(3-Аминофенил)-3-фтор-фенил]-3,6-дигидро-1,3,4-оксадиазин-2-он



LC-MS (Способ 1):  $R_t = 0.47$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 286$   $[M+H]^+$

**Пример 92**

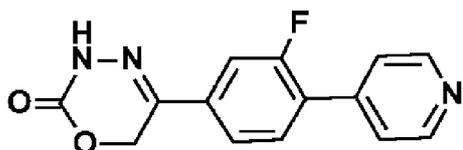
5-[4'-(Дифторметил)-2-фтор[1,1'-бифенил]-4-ил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он



LC-MS (Способ 1):  $R_t = 1.10$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 321$   $[M+H]^+$

### Пример 93

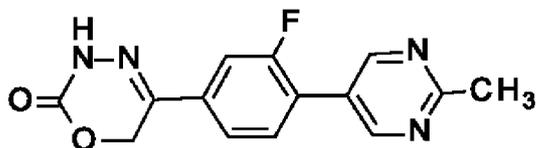
5-[3-Фтор-4-(пиридин-4-ил)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он



LC-MS (Способ 1):  $R_t = 0.50$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 272$   $[M+H]^+$

### Пример 94

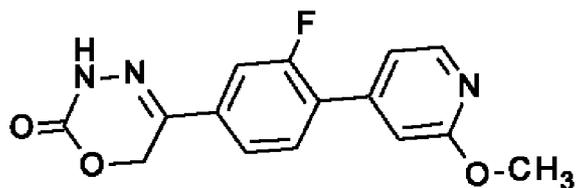
5-[3-Фтор-4-(2-метилпиримидин-5-ил)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он



LC-MS (Способ 1):  $R_t = 0.72$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 287$   $[M+H]^+$

### Пример 95

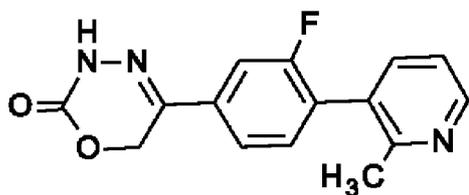
5-[3-Фтор-4-(2-метоксипиримидин-4-ил)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он



LC-MS (Способ 1):  $R_t = 0.95$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 302$   $[M+H]^+$

### Пример 96

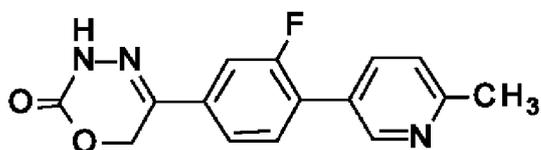
5-[3-Фтор-4-(2-метилпиридин-3-ил)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он



LC-MS (Способ 1):  $R_t = 0.51$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 286$   $[M+H]^+$

### Пример 97

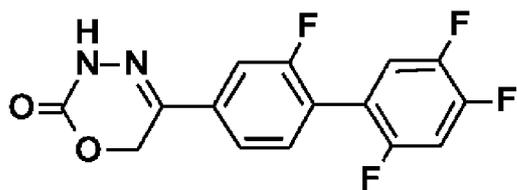
5-[3-Фтор-4-(6-метилпиридин-3-ил)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он



LC-MS (Способ 1):  $R_t = 0.56$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 286$   $[M+H]^+$

### Пример 98

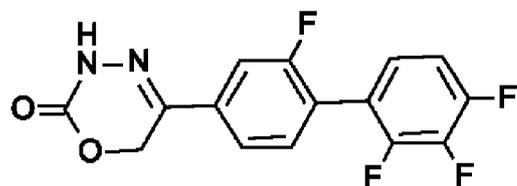
5-(2,2',4',5'-тетрафтор[1,1'-бифенил]-4-ил)-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он



LC-MS (Способ 1):  $R_t = 1.14$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 325$   $[M+H]^+$

### Пример 99

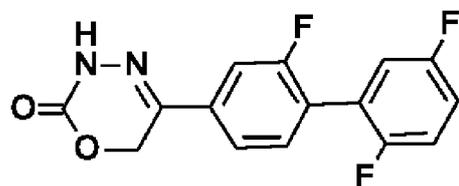
5-(2,2',3',4'-тетрафтор[1,1'-бифенил]-4-ил)-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он



LC-MS (Способ 1):  $R_t = 1.15$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 325$   $[M+H]^+$

### Пример 100

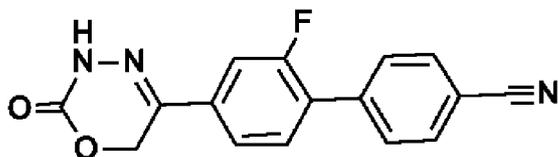
5-(2,2',5'-Трифтор[1,1'-бифенил]-4-ил)-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он



LC-MS (Способ 1):  $R_t = 1.09$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 307$   $[M+H]^+$

### Пример 101

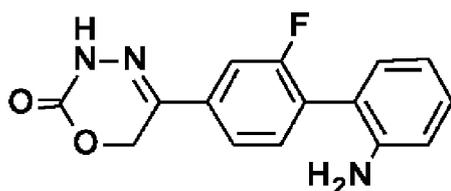
2'-Фтор-4'-(2-оксо-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-5-ил)[1,1'-бифенил]-4-карбонитрил



LC-MS (Способ 1):  $R_t = 0.98$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 296$  [M+H]<sup>+</sup>

### Пример 102

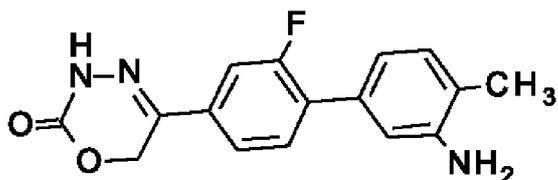
5-(2'-Амино-2-фтор[1,1'-бифенил]-4-ил)-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он



LC-MS (Способ 1):  $R_t = 0.89$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 286$  [M+H]<sup>+</sup>

### Пример 103

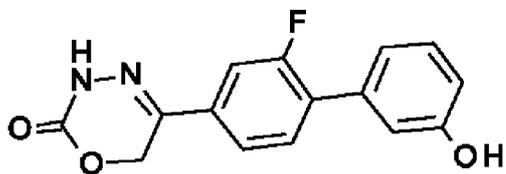
5-(3'-Амино-2-фтор-4'-метил[1,1'-бифенил]-4-ил)-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он



LC-MS (Способ 1):  $R_t = 0.87$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 300$  [M+H]<sup>+</sup>

**Пример 104**

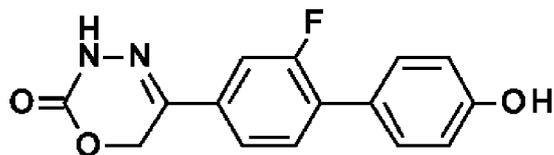
5-(2-Фтор-3'-гидрокси[1,1'-бифенил]-4-ил)-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он



LC-MS (Способ 1):  $R_t = 0.86$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 287$   $[M+H]^+$

**Пример 105**

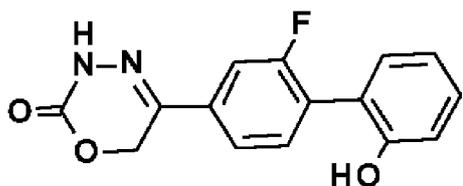
5-(2-Фтор-4'-гидрокси[1,1'-бифенил]-4-ил)-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он



LC-MS (Способ 1):  $R_t = 0.82$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 287$   $[M+H]^+$

**Пример 106**

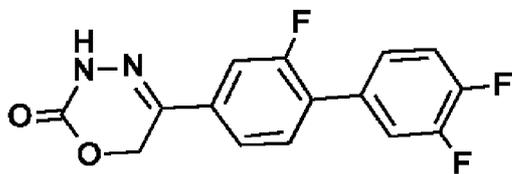
5-(2-Фтор-2'-гидрокси[1,1'-бифенил]-4-ил)-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он



LC-MS (Способ 1):  $R_t = 0.90$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 287$   $[M+H]^+$

**Пример 107**

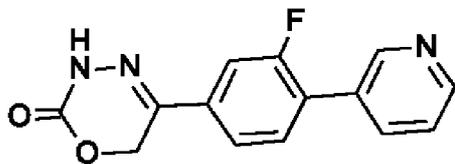
5-(2,3',4'-Трифтор[1,1'-бифенил]-4-ил)-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он



LC-MS (Способ 1):  $R_t = 1.14$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 307$   $[M+H]^+$

**Пример 108**

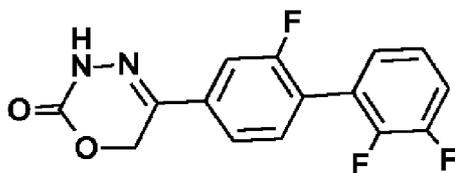
5-[3-Фтор-4-(пиридин-3-ил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он



LC-MS (Способ 1):  $R_t = 0.59$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 272$   $[M+H]^+$

**Пример 109**

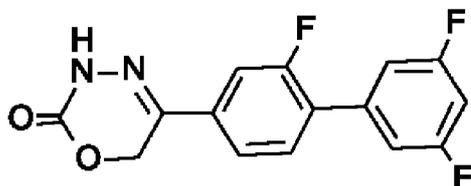
5-(2,2',3'-Трифтор[1,1'-бифенил]-4-ил)-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он



LC-MS (Способ 1):  $R_t = 1.10$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 307$   $[M+H]^+$

**Пример 110**

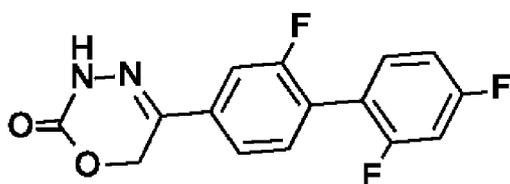
5-(2,3',5'-Трифтор[1,1'-бифенил]-4-ил)-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он



LC-MS (Способ 1):  $R_t = 1.15$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 307$   $[M+H]^+$

**Пример 111**

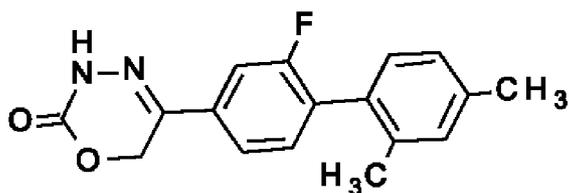
5-(2,2',4'-Трифтор[1,1'-бифенил]-4-ил)-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он



LC-MS (Способ 1):  $R_t = 1.11$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 307$   $[M+H]^+$

**Пример 112**

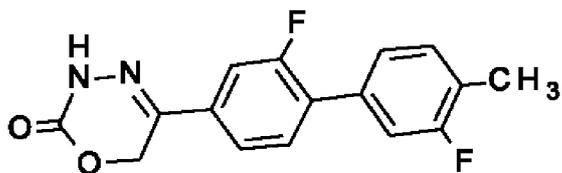
5-(2-Фтор-2',4'-диметил[1,1'-бифенил]-4-ил)-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он



LC-MS (Способ 1):  $R_t = 1.23$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 299$   $[M+H]^+$

### **Пример 113**

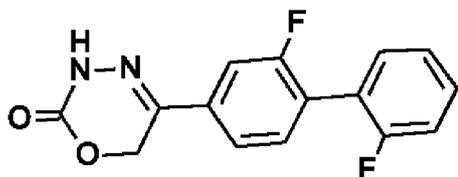
5-(2,3'-Дифтор-4'-метил[1,1'-бифенил]-4-ил)-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он



LC-MS (Способ 1):  $R_t = 1.20$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 303$   $[M+H]^+$

### **Пример 114**

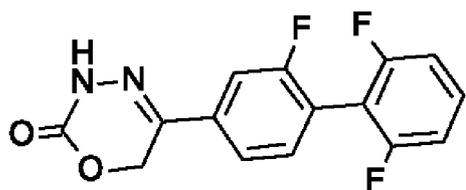
5-(2,2'-Дифтор[1,1'-бифенил]-4-ил)-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он



LC-MS (Способ 1):  $R_t = 1.07$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 289$   $[M+H]^+$

### **Пример 115**

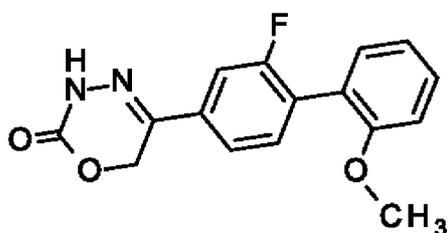
5-(2,2',6'-Трифтор[1,1'-бифенил]-4-ил)-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он



LC-MS (Способ 1):  $R_t = 1.07$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 307$   $[M+H]^+$

### Пример 116

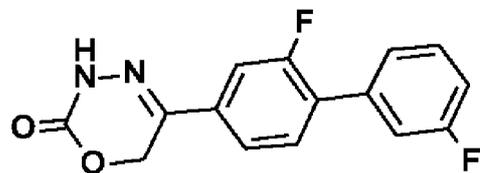
5-(2-Фтор-2'-метокси[1,1'-бифенил]-4-ил)-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он



LC-MS (Способ 1):  $R_t = 1.07$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 301$   $[M+H]^+$

### Пример 117

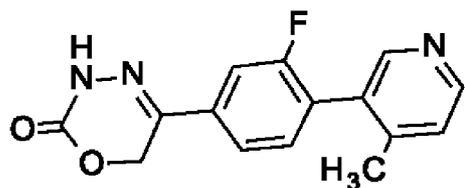
5-(2,3'-Дифтор[1,1'-бифенил]-4-ил)-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он



LC-MS (Способ 1):  $R_t = 1.11$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 289$   $[M+H]^+$

### Пример 118

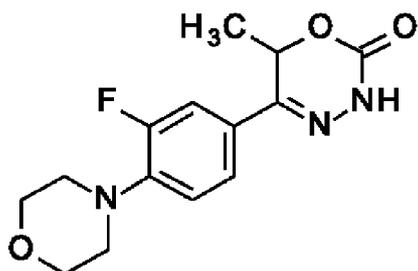
5-[3-Фтор-4-(4-метилпиридин-3-ил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он



LC-MS (Способ 1):  $R_t = 0.55$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 286$   $[M+H]^+$

### Пример 119

(rac)-5-(3-Фтор-4-морфолинофенил)-6-метил-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он

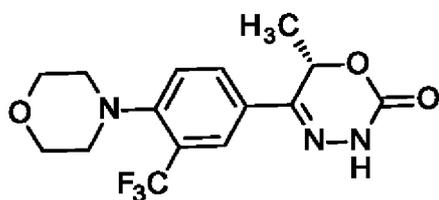


Согласно описанной в литературе методике (J. Med. Chem. **1990**, 35, 163), к 370 мг (rac)-1-(3-фтор-4-морфолинофенил)-2-гидроксипропан-1-она (1.46 ммоль, Промежуточное соединение 33) в 4 мл EtOH и 5-6 каплях 0.1 Н HCl добавляли 131 мг (1.46 ммоль) метилгидразинкарбоксилата, и реакционную смесь нагревали при возврате флегмы 1 ч. После охлаждения, смесь концентрировали, и добавление еще EtOH с последующим концентрированием проводили дважды с удалением остаточной воды и кислоты. К неочищенной смеси добавляли раствор NaOEt (350 мг натрия в 5 мл EtOH), и смесь перемешивали всю ночь. На следующий день твердое вещество отфильтровывали и добавляли к смеси слегка кислотной (HCl) воды и EtOAc. Слой EtOAc отделяли, сушили и концентрировали с получением 107 мг (25%) продукта в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.19 (s, 1H), 7.44 (d,  $J = 14.1$  Гц, 1H), 7.30 (d,  $J = 12.1$  Гц, 1H), 6.94 (t,  $J = 8.4$  Гц, 1H), 5.50 (q,  $J = 6.9$  Гц, 1H), 3.90 (s, 4H), 3.19 (s, 4H), 1.62 (d,  $J = 6.9$  Гц, 3H).  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -120.66. LC-MS (Способ 5): 294  $[\text{M}+\text{H}]^+$

### **Пример 120**

(6S)-6-Метил-5-[4-(морфолин-4-ил)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он



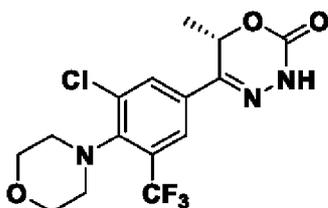
К 3.30 г (*S*)-2-гидрокси-1-(4-морфолино-3-(трифторметил)фенил)пропан-1-ону (10.8 ммоль, Промежуточное соединение 41) и 972 мг метилгидразинкарбоксилата (10.8 ммоль) в 10 мл MeOH добавляли 6 капель 0.1 Н HCl (вод), и реакцию нагревали при температуре возврата флегмы 1 ч. После охлаждения, смесь концентрировали, MeOH добавляли и концентрировали с удалением воды и HCl (дважды). Неочищенную реакционную смесь растворяли в около 20 мл EtOH и добавляли к раствору NaOEt (12.4 г натрия (54 ммоль) в 30 мл EtOH). Через 90 мин, 3 мл уксусной кислоты добавляли, что приводило к обильному осаждению. Твердые вещества фильтровали и промывали с помощью EtOH, растворяли в EtOAc и промывали водой. EtOAc сушили, концентрировали, с получением 980 мг указанного в названии соединения в виде твердого вещества белого цвета (26%), которое перекристаллизовывали из EtOH.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.34 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.80 (d,  $J = 8.4$  Гц, 1H), 7.38 (d,  $J = 8.5$  Гц, 1H), 5.56 (q,  $J = 6.9$  Гц, 1H), 3.87 (s, 4H), 3.01 (s, 4H), 1.65 (d,  $J = 6.9$  Гц, 3H).  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -60.29.  $^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  153.72, 148.98, 146.92, 129.73, 127.71, 127.11 (q,  $J = 29.4$  Гц), 125.04 (q,  $J = 5.0, 4.4$  Гц), 123.83, 119.53, 71.87, 67.12, 53.45, 17.36. MS: 344 (M + 1) $^+$ .

Хиральная SCF хроматография разделяла энантимеры: Колонка: ChiralPak AD-H, 250x4.6 мм, 5 мкм, Модификатор подвижной фазы: 100% Метанол, Градиент: 3 - 50% Метанола за 8 минут, Скорость потока: 4 мл/мин, Обратное давление: 100 бар, Температура колонки: 40 °С. Диапазон УФ обнаружения 200-400 нм. Соотношение пиков, соответствующее энантиомерам при 6.36 и 7.15 мин, составляло 99.61:0.39.

### Пример 121

(6*S*)-5-(-(3-Хлор-4-(морфолин-4-ил)-5-(трифторметил)фенил)-)-6-метил-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он

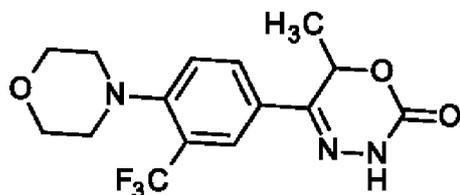


Раствор 104 мг (0.304 ммоль) (*S*)-6-метил-5-(4-морфолино-3-(трифторметил)фенил)-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-она (Пример 120) растворяли в 2 мл НОАс, и раствор охлаждали до 15-20 °С с помощью ледяной бани. К этому добавляли 0.295 мл раствора NaOCl (10-15% доступного хлора, Aldrich). Через около 30 мин еще 100 мкл раствора NaOCl добавляли. Через еще 30 мин содержимое реакции переносили в делительную воронку наряду с водой и CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Слой CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> отделяли и промывали раствором Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>, затем соевым раствором, перед сушкой и концентрированием. Хроматография с 20-40% EtOAc (дважды) дала 19 мг чистого продукта (17%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.25 (s, 1H), 7.86 (d, *J* = 1.7 Гц, 1H), 7.83 (d, *J* = 1.9 Гц, 1H), 5.53 (q, *J* = 7.0 Гц, 1H), 3.88 (d, *J* = 9.5 Гц, 2H), 3.84 – 3.63 (m, 4H), 2.74 (d, *J* = 10.4 Гц, 2H), 1.65 (d, *J* = 7.0 Гц, 3H). <sup>19</sup>F ЯМР (376 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ -61.14. LC-MS (Способ 5): Mass 378 (M + 1)+.

**Пример 126**

(rac)-6-Метил-5-(4-морфолино-3-(трифторметил)фенил)-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он



Раствор 100 мг (rac)-2-гидрокси-1-(4-морфолино-3-(трифторметил)фенил)пропан-1-она (0.33 ммоль, Промежуточное соединение 40), 33 мг метилгидразинкарбоксилата (0.36 ммоль) и 2 капель 0.1 Н НСl в 1 мл МеОН нагревали при 60 °С в течение 1 ч. После охлаждения, реакцию смесь концентрировали, МеОН дважды добавляли, с последующим концентрированием с удалением остаточной воды и НСl. Неочищенный продукт растворяли в 1 мл МеОН и к этому добавляли раствор NaOMe (75 мг Na в 1 мл МеОН), и раствор перемешивали 2 часа перед добавлением 200 мкл НОAc. Осадки растворяли при перемешивании и переносили в делительную воронку с водой и EtOAc. Слой EtOAc отделяли, сушили, концентрировали и хроматографировали с 20-50% EtOAc с получением 39 мг продукта в виде твердого вещества белого цвета (35%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 8.22 (s, 1H), 7.96 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 7.80 (dd, J = 8.5, 2.1 Гц, 1H), 7.39 (d, J = 8.5 Гц, 1H), 5.56 (q, J = 7.0 Гц, 1H), 3.92 – 3.81 (m, 4H), 3.05 – 2.96 (m, 4H), 1.65 (d, J = 7.0 Гц, 3H).

<sup>19</sup>F ЯМР (376 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ -60.29. LC-MS (Способ 5): 344 (M + 1)<sup>+</sup>.

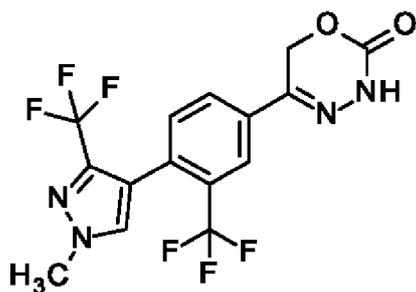
Хиральная SCF хроматография разделяла энантимеры Примера 126: Колонка: ChiralPak AD-H, 250x4.6 мм, 5 мкм, Модификатор подвижной фазы: 100% Метанол, Градиент: 3 - 50% метанола за 8 минут, Скорость потока: 4 мл/мин,

обратное давление: 100 бар, Температура колонки: 40 °С. УФ обнаружение было в диапазоне 200-400 нм. Время удерживание энантимеров: 6.30 и 7.10 мин.

Следующие примеры Пример 127 – Пример 130 получали аналогично Примеру 3 из промежуточного соединения 64 посредством реакции с соответствующей бороновой кислотой или соответствующим 4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-иловым сложным эфиром, которые получали из коммерческих источников, если иного не указано.

### Пример 127

5-{4-[1-Метил-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-ил]-3-(трифторметил)фенил}-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он

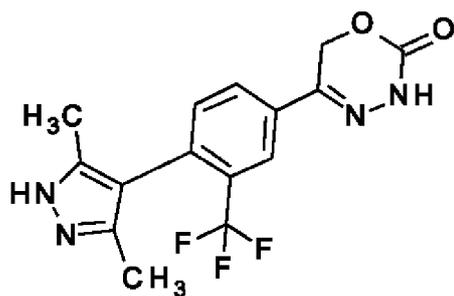


LC-MS (Способ 2):  $R_t = 1.09$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 393$   $[M+H]^+$

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 2.518 (2.02), 2.522 (1.30), 3.987 (14.22), 5.464 (16.00), 7.511 (2.16), 7.531 (2.32), 7.986 (1.57), 7.990 (1.64), 8.007 (1.39), 8.010 (1.52), 8.063 (3.50), 8.094 (3.14), 8.098 (2.96), 11.253 (4.82).

### Пример 128

5-[4-(3,5-Диметил-1Н-пиразол-4-ил)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он

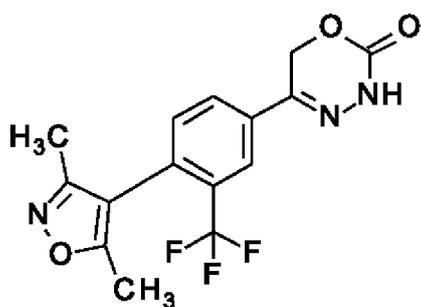


LC-MS (Способ 2):  $R_t = 0.85$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 339$   $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: 1.875 (1.00), 1.947 (0.99), 2.518 (1.20), 2.523 (0.87), 2.539 (16.00), 5.462 (6.32), 7.370 (0.92), 7.390 (0.95), 7.962 (0.61), 7.966 (0.62), 7.983 (0.54), 7.986 (0.58), 8.085 (1.23), 8.089 (1.15), 11.215 (1.68), 12.345 (0.47).

### Пример 129

5-[4-(3,5-Диметил-1,2-оксазол-4-ил)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он

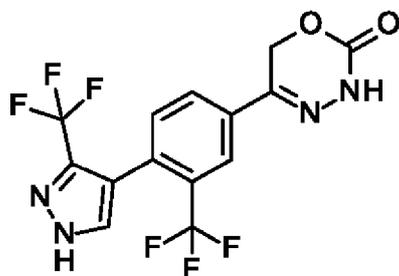


LC-MS (Способ 2):  $R_t = 1.04$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 340$   $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: 1.966 (16.00), 2.074 (7.48), 2.169 (12.93), 2.518 (0.86), 2.523 (0.59), 5.476 (12.53), 7.542 (1.69), 7.562 (1.79), 8.045 (1.11), 8.048 (1.16), 8.065 (0.99), 8.068 (1.09), 8.143 (2.21), 8.148 (2.04).

**Пример 130**

5-{3-(Трифторметил)-4-[3-(трифторметил)-1H-пиразол-4-ил]фенил}-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он

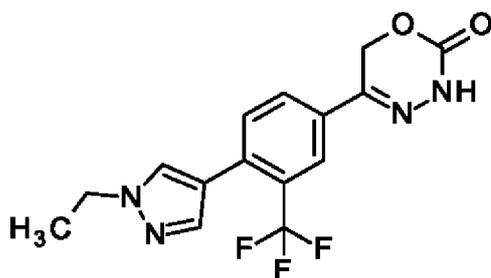


LC-MS (Способ 2):  $R_t = 0.95$  мин; MS (ESI<sup>neg</sup>):  $m/z = 377$  [M-H]<sup>-</sup>

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm]: 2.074 (1.45), 2.518 (1.64), 2.523 (1.09), 5.466 (16.00), 7.513 (2.08), 7.533 (2.23), 7.984 (1.53), 7.988 (1.58), 8.004 (1.34), 8.008 (1.47), 8.081 (3.12), 8.094 (3.11), 8.098 (2.90), 11.248 (1.64).

**Пример 131**

5-[4-(1-Этил-1H-пиразол-4-ил)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он



В реакционном сосуде, 5-[4-хлор-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он (120 мг, 431 мкмоль, Промежуточное соединение 64), (1-этил-1H-пиразол-4-ил)бороновую кислоту (90.4 мг, 646 мкмоль), карбонат цезия (119

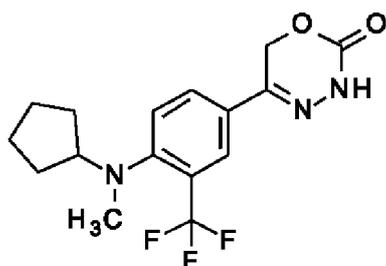
мг, 861 мкмоль) и дициклогексил[2',4',6'-три(пропан-2-ил)бифенил-2-ил]фосфан (12.3 мг, 25.8 мкмоль) суспендировали в 1,4-диоксане (1.9 мл) и воде (650 мкл). Смесь дегазировали азотом в течение 5 мин. Затем хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II) (10.2 мг, 12.9 мкмоль) добавляли. Азот снова пропускали через реакционную смесь. Ее перемешивали при 80 °С всю ночь в узле нагревания. Смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом три раза. Объединенные органические слои сушили, применяя водонепроницаемый фильтр, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в DMSO, фильтровали и очищали посредством препаративной ВЭЖХ с получением 45.0 мг (95 % чистота, 29 % выход) указанного в названии соединения.

LC-MS (Способ 1):  $R_t = 1.00$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 339$   $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 1.388 (6.84), 1.406 (14.43), 1.424 (6.92), 2.075 (1.76), 2.518 (3.48), 2.523 (2.49), 4.168 (1.84), 4.187 (5.81), 4.205 (5.52), 4.223 (1.78), 5.443 (16.00), 7.639 (2.44), 7.648 (4.66), 7.660 (2.64), 7.949 (1.60), 7.953 (1.67), 7.969 (1.37), 7.974 (1.48), 8.017 (4.66), 8.061 (3.08), 8.066 (2.91), 11.201 (3.48).

### Пример 132

5-{4-[Циклопентил(метил)амино]-3-(трифторметил)фенил}-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он



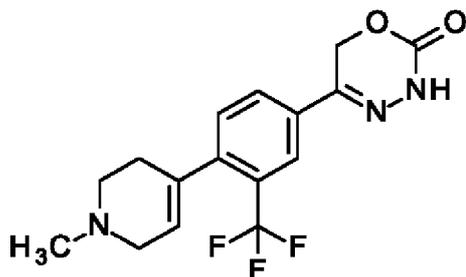
5-[4-Фтор-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он (100 мг, 381 мкмоль, Промежуточное соединение 66) растворяли в DMSO (1.0 мл), и N-метилциклопентанамин (99 мкл, 840 мкмоль) добавляли. Смесь перемешивали при 100 °С в течение 3 дней. Реакционную смесь разбавляли DMSO, фильтровали и очищали посредством препаративной ВЭЖХ с получением 2.40 мг (95 % чистота, 2 % выход) указанного в названии соединения.

LC-MS (способ 2): Rt = 1.41 мин; MS (ESIpos): m/z = 342 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm]: 1.326 (0.78), 1.345 (1.03), 1.354 (1.09), 1.374 (1.03), 1.393 (0.48), 1.457 (0.54), 1.466 (0.74), 1.473 (1.26), 1.485 (1.36), 1.492 (1.20), 1.503 (1.05), 1.572 (0.50), 1.586 (0.99), 1.603 (1.42), 1.613 (1.14), 1.624 (0.76), 1.647 (0.76), 1.665 (0.99), 1.677 (1.14), 1.694 (1.05), 1.705 (0.76), 2.332 (0.80), 2.518 (4.29), 2.523 (3.01), 2.539 (0.78), 2.565 (16.00), 3.496 (0.68), 3.513 (0.97), 3.532 (0.62), 5.396 (14.95), 7.641 (1.63), 7.663 (1.88), 7.927 (4.79), 7.932 (2.46), 7.943 (1.61), 7.948 (0.85), 11.124 (3.94).

### **Пример 133**

5-[4-(1-Метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он



В реакционном сосуде, 5-[4-хлор-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он (109 мг, 391 мкмоль, Промежуточное соединение 64), 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин (131 мг, 587 мкмоль), карбонат цезия (108 мг, 782 мкмоль) и дициклогексил[2',4',6'-

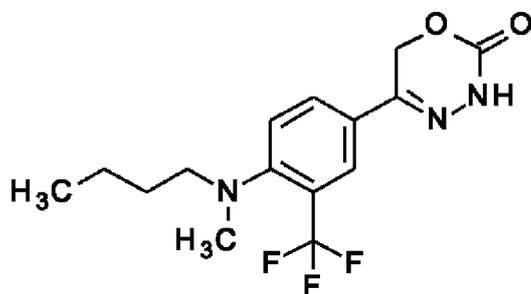
три(пропан-2-ил)бифенил-2-ил]фосфан (11.2 мг, 23.5 мкмоль) суспендировали в 1,4-диоксане (1.5 мл) и воде (500 мкл). Смесь дегазировали азотом в течение 5 мин. Затем хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II) (9.23 мг, 11.7 мкмоль) добавляли. Азот снова пропускали через реакционную смесь. Ее перемешивали при 80 °С всю ночь в узле нагревания. Смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом три раза. Объединенные органические слои сушили, применяя водонепроницаемый фильтр, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в DMSO, фильтровали и очищали посредством препаративной ВЭЖХ с получением 61.0 мг (95 % чистота, 44 % выход) указанного в названии соединения.

LC-MS (Способ 1): Rt = 0.56 мин; MS (ESIpos): m/z = 340 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm]: 2.075 (0.64), 2.276 (15.55), 2.311 (2.18), 2.316 (2.25), 2.322 (1.96), 2.518 (1.45), 2.523 (1.12), 2.536 (2.66), 2.549 (4.64), 2.563 (1.94), 2.951 (3.63), 2.958 (3.57), 5.418 (16.00), 5.563 (1.89), 7.431 (2.37), 7.451 (2.55), 7.910 (1.67), 7.914 (1.76), 7.931 (1.43), 7.934 (1.64), 7.981 (3.40), 7.985 (3.07).

### **Пример 134**

5-{4-[Бутил(метил)амино]-3-(трифторметил)фенил}-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он



5-[4-Фтор-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он (100 мг, 381 мкмоль, Промежуточное соединение 66) растворяли в DMSO (1.0 мл), и

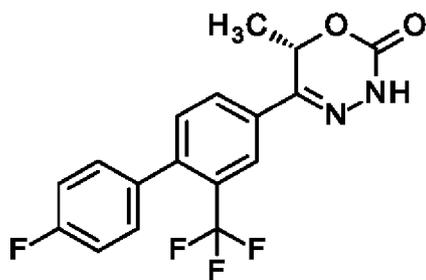
N-метилбутан-1-амин (99 мкл, 840 мкмоль) добавляли. Смесь перемешивали при 100 °С в течение 3 дней. Реакционную смесь разбавляли DMSO, фильтровали и очищали посредством препаративной ВЭЖХ с получением 32.0 мг (95 % чистота, 24 % выход) указанного в названии соединения.

LC-MS (Способ 1):  $R_t = 1.37$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 330$  [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm]: 0.814 (4.69), 0.833 (11.78), 0.850 (5.68), 1.223 (1.11), 1.240 (1.92), 1.260 (2.01), 1.279 (1.38), 1.297 (0.42), 1.361 (0.68), 1.375 (0.99), 1.380 (1.33), 1.399 (1.84), 1.413 (0.85), 1.418 (1.11), 1.435 (0.42), 2.323 (0.49), 2.327 (0.72), 2.332 (0.52), 2.518 (2.56), 2.523 (1.91), 2.673 (16.00), 2.943 (2.08), 2.962 (2.58), 2.980 (1.98), 5.382 (15.03), 7.517 (1.94), 7.538 (2.11), 7.890 (1.22), 7.895 (1.63), 7.920 (3.73), 7.925 (1.96), 11.095 (4.03).

### Пример 135

(6S)-5-[4'-Фтор-2-(трифторметил)бифенил-4-ил]-6-метил-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он



В реакционном сосуде, (6S)-5-[4-хлор-3-(трифторметил)фенил]-6-метил-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он (96.0 мг, 328 мкмоль, Промежуточное соединение 74), (4-фторфенил)бороновую кислоту (68.9 мг, 492 мкмоль), карбонат цезия (90.7 мг, 656 мкмоль) и дициклогексил[2',4',6'-три(пропан-2-ил)бифенил-2-ил]фосфан (9.38 мг, 19.7 мкмоль) суспендировали в 1,4-диоксане (1.5 мл) и воде (500 мкл). Смесь дегазировали азотом в течение 5 мин. Затем хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-

1,1'-бифенил)]палладий(II) (7.74 мг, 9.84 мкмоль) добавляли. Азот снова пропускали через реакционную смесь. Ее перемешивали при 80 °С всю ночь в узле нагревания. Смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом три раза. Объединенные органические слои сушили, применяя водонепроницаемый фильтр, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в DMSO, фильтровали и очищали посредством препаративной ВЭЖХ с получением 65.0 мг (95 % чистота, 53 % выход) указанного в названии соединения.

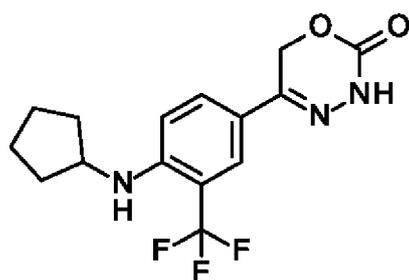
Угол вращения:  $-303.9^\circ$  (DMSO, 1.0000 g/100 мл, 20 °С, 589 нм)

LC-MS (Способ 2):  $R_t = 1.28$  мин; MS (ESI<sub>neg</sub>):  $m/z = 351$  [M-H]<sup>-</sup>

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 11.32 (s, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.05 (dd, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.42-7.35 (m, 2H), 7.35-7.28 (m, 2H), 5.98-5.92 (m, 1H), 1.47 (d, 3H)

### **Пример 136**

5-[4-(Циклопентиламино)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он



5-[4-Фтор-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он (100 мг, 381 мкмоль, Промежуточное соединение 66) растворяли в DMSO (1.0 мл), и циклопентанамин (83 мкл, 840 мкмоль) добавляли. Смесь перемешивали при 100 °С в течение 3 дней. Реакционную смесь разбавляли DMSO, фильтровали и

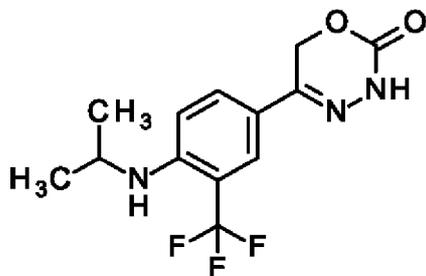
очищали посредством препаративной ВЭЖХ с получением 59.0 мг (95 % чистота, 45 % выход) указанного в названии соединения.

LC-MS Способ 1): Rt = 1.30 мин; MS (ESIpos): m/z = 328 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm]: 1.498 (0.84), 1.515 (1.31), 1.531 (1.56), 1.546 (2.28), 1.556 (2.19), 1.574 (1.62), 1.581 (1.20), 1.589 (1.27), 1.593 (1.23), 1.605 (0.51), 1.609 (0.52), 1.614 (0.67), 1.629 (0.56), 1.633 (0.49), 1.637 (0.49), 1.659 (1.46), 1.674 (1.72), 1.688 (1.12), 1.959 (0.59), 1.976 (1.28), 1.988 (1.45), 2.005 (1.58), 2.018 (0.99), 2.074 (0.98), 2.518 (4.95), 2.523 (3.46), 3.916 (0.51), 3.932 (0.97), 3.948 (1.00), 3.963 (0.57), 5.108 (1.49), 5.125 (1.44), 5.301 (16.00), 6.942 (2.14), 6.964 (2.28), 7.738 (3.92), 7.744 (2.52), 7.766 (1.60), 7.771 (1.31), 10.898 (4.59).

### **Пример 137**

5-[4-(Пропан-2-иламино)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он



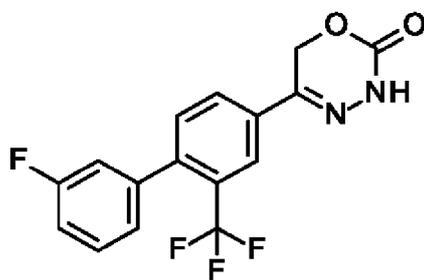
5-[4-Фтор-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он (100 мг, 381 мкмоль, Промежуточное соединение 66) растворяли в DMSO (1.0 мл), и пропан-2-амин (46 мкл, 550 мкмоль) добавляли. Смесь перемешивали при 100 °С в течение 3 дней. Реакционную смесь разбавляли DMSO, фильтровали и очищали посредством препаративной ВЭЖХ с получением 35.0 мг (95 % чистота, 22 % выход) указанного в названии соединения.

LC-MS (Способ 1): Rt = 1.18 мин; MS (ESIpos): m/z = 302 [M+H]<sup>+</sup>

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 1.195 (15.78), 1.211 (16.00), 1.232 (0.44), 2.518 (2.46), 2.522 (1.54), 3.806 (0.43), 3.822 (0.66), 3.841 (0.67), 3.857 (0.44), 5.018 (1.03), 5.038 (1.00), 5.297 (12.01), 6.936 (1.55), 6.957 (1.64), 7.737 (3.71), 7.761 (1.17), 10.890 (3.44).

### **Пример 138**

5-[3'-Фтор-2-(трифторметил)бифенил-4-ил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он



В реакционном сосуде, 5-[4-хлор-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он (136 мг, 487 мкмоль, Промежуточное соединение 64), 2-(3-фторфенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (162 мг, 731 мкмоль), карбонат цезия (135 мг, 974 мкмоль) и дициклогексил[2',4',6'-три(пропан-2-ил)бифенил-2-ил]фосфан (13.9 мг, 29.2 мкмоль) суспендировали в 1,4-диоксане (2.2 мл) и воде (370 мкл). Смесь дегазировали азотом в течение 5 мин. Затем хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II) (11.5 мг, 14.6 мкмоль) добавляли. Азот снова пропускали через реакционную смесь. Ее перемешивали при 80 °С в течение 3 часов в узле нагревания. Смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом три раза. Объединенные органические слои сушили, применяя водонепроницаемый фильтр, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в DMSO, фильтровали и очищали посредством препаративной ВЭЖХ с получением 93.0 мг (95 % чистота, 54 % выход) указанного в названии соединения.

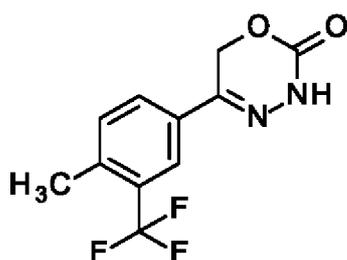
LC-MS (Способ 2):  $R_t = 1.23$  мин; MS (ESI<sup>neg</sup>):  $m/z = 337$  [M-H]<sup>-</sup>

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm]: 1.153 (0.76), 1.171 (1.52), 1.189 (0.73), 1.986 (2.93), 2.518 (1.50), 2.522 (0.92), 4.016 (0.63), 4.034 (0.63), 5.475 (16.00), 7.171 (1.74), 7.192 (2.71), 7.199 (1.44), 7.223 (1.29), 7.284 (0.68), 7.288 (0.65), 7.290 (0.67), 7.305 (1.39), 7.311 (1.34), 7.325 (0.83), 7.327 (0.83), 7.331 (0.80), 7.334 (0.73), 7.490 (1.02), 7.505 (1.32), 7.509 (1.45), 7.524 (1.55), 7.530 (1.08), 7.538 (2.61), 7.545 (1.03), 7.558 (2.72), 8.014 (1.67), 8.019 (1.78), 8.035 (1.49), 8.038 (1.66), 8.113 (3.37), 8.118 (3.19), 11.259 (4.93).

Следующие соединения Пример 139 - Пример 156 получали аналогично методике, описанной в Примере 3 из промежуточного соединения 64, посредством реакции с соответствующей бороновой кислотой или соответствующим 4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-иловым сложным эфиром, которые приобретали у коммерческих источников, если иного не указано.

### **Пример 139**

5-[4-Метил-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он

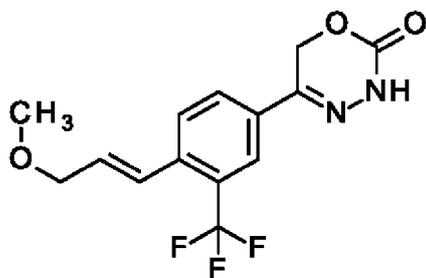


LC-MS (Способ 2):  $R_t = 1.08$  мин; MS (ESI<sup>neg</sup>):  $m/z = 257$  [M-H]<sup>-</sup>

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm]: 2.074 (0.96), 2.474 (6.67), 2.478 (6.66), 2.518 (0.94), 2.522 (0.57), 5.403 (16.00), 7.538 (1.74), 7.558 (1.96), 7.859 (1.42), 7.863 (1.50), 7.883 (1.33), 7.953 (2.78), 11.155 (3.34).

**Пример 140**

5-{4-[3-Метоксипроп-1-ен-1-ил]-3-(трифторметил)фенил}-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он

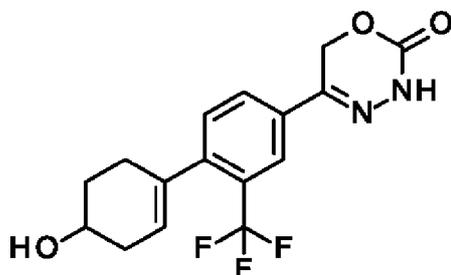


LC-MS (Способ 2):  $R_t = 1.08$  мин; MS (ESI<sup>neg</sup>):  $m/z = 313$  [M-H]<sup>-</sup>

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm]: 2.518 (1.27), 2.522 (0.83), 3.319 (16.00), 3.331 (13.80), 4.105 (1.72), 4.109 (1.86), 4.117 (1.86), 4.122 (1.83), 5.424 (7.79), 6.556 (0.61), 6.595 (0.81), 6.835 (0.54), 6.841 (0.55), 6.874 (0.42), 6.880 (0.42), 7.938 (4.05), 7.976 (1.82), 11.203 (2.37).

**Пример 141**

(rac)-5-[4'-Гидрокси-2-(трифторметил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-ил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он

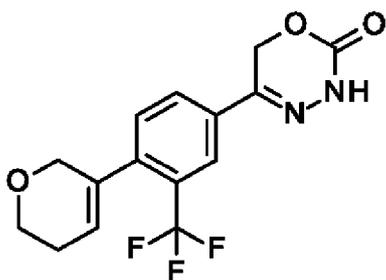


LC-MS (Способ 2):  $R_t = 0.93$  мин; MS (ESI<sup>neg</sup>):  $m/z = 339$  [M-H]<sup>-</sup>

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm]: 1.064 (1.48), 1.177 (0.71), 1.563 (0.63), 1.575 (0.49), 1.582 (0.52), 1.588 (0.73), 1.594 (0.86), 1.606 (0.49), 1.618 (0.79), 1.836 (0.79), 1.845 (0.83), 1.855 (0.66), 1.865 (0.64), 1.876 (0.64), 1.949 (0.50), 1.956 (0.57), 1.968 (0.55), 1.975 (0.55), 1.993 (0.63), 2.000 (0.66), 2.012 (0.68), 2.019 (0.62), 2.278 (2.23), 2.327 (0.73), 2.331 (0.71), 2.340 (0.87), 2.384 (0.68), 2.518 (0.85), 2.522 (0.55), 2.539 (0.51), 3.771 (0.43), 3.782 (0.68), 3.790 (0.85), 3.796 (0.78), 3.801 (0.82), 4.724 (4.22), 4.735 (3.92), 5.411 (16.00), 5.440 (1.74), 7.407 (2.63), 7.427 (2.78), 7.892 (1.82), 7.896 (1.93), 7.912 (1.60), 7.916 (1.79), 7.964 (3.75), 7.968 (3.41), 11.178 (5.86).

### **Пример 142**

5-[4-(5,6-Дигидро-2Н-пиран-3-ил)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он

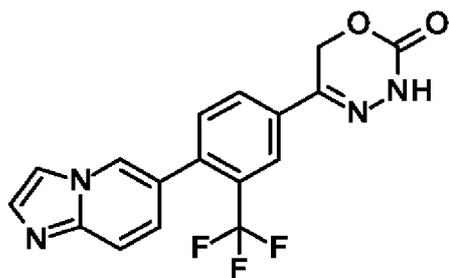


LC-MS (Способ 2):  $R_t = 1.06$  мин; MS (ESI<sup>neg</sup>):  $m/z = 325$  [M-H]<sup>-</sup>

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm]: 2.074 (3.94), 2.204 (2.14), 2.214 (2.16), 2.518 (1.14), 2.523 (0.73), 3.753 (2.48), 3.767 (5.24), 3.780 (2.38), 4.151 (4.13), 4.156 (4.10), 5.421 (16.00), 5.763 (1.71), 7.497 (2.48), 7.518 (2.69), 7.922 (1.72), 7.925 (1.81), 7.942 (1.52), 7.946 (1.67), 8.009 (3.48), 8.013 (3.21), 11.206 (4.88).

### **Пример 143**

5-[4-(Имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он

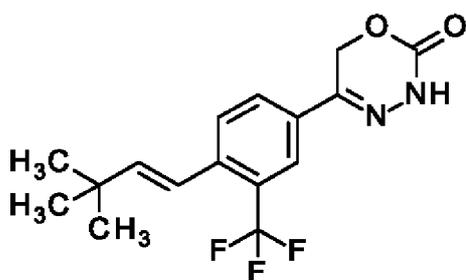


LC-MS (Способ 2):  $R_t = 0.89$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 361$   $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 2.518 (2.21), 2.522 (1.42), 5.491 (16.00), 7.180 (1.78), 7.204 (1.95), 7.630 (3.35), 7.649 (6.76), 7.652 (9.28), 7.675 (2.96), 8.005 (5.24), 8.048 (1.88), 8.052 (1.96), 8.068 (1.65), 8.071 (1.79), 8.147 (3.72), 8.150 (3.50), 8.630 (3.88), 11.276 (5.50).

#### Пример 144

5-{4-[3,3-Диметилбут-1-ен-1-ил]-3-(трифторметил)фенил}-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он

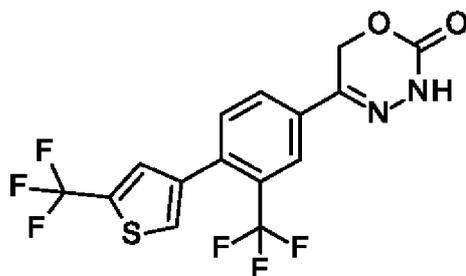


LC-MS (Способ 1):  $R_t = 1.43$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 327$   $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 1.112 (16.00), 2.074 (0.56), 5.420 (3.54), 6.553 (1.48), 7.877 (0.71), 7.922 (0.56), 7.943 (0.48), 7.950 (0.91), 11.187 (1.16).

**Пример 145**

5-{3-(Трифторметил)-4-[5-(трифторметил)тиофен-3-ил]фенил}-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он

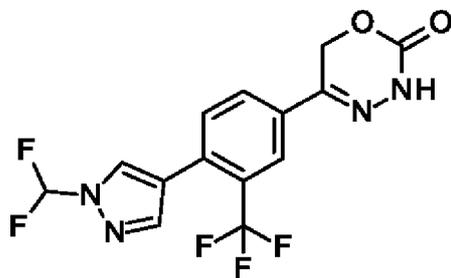


LC-MS (Способ 2):  $R_t = 1.34$  мин; MS (ESI<sup>neg</sup>):  $m/z = 393$  [M-H]<sup>-</sup>

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm]: 2.074 (3.07), 2.518 (1.51), 2.523 (0.90), 5.472 (16.00), 7.640 (2.38), 7.660 (2.58), 7.801 (2.85), 8.016 (1.70), 8.020 (1.81), 8.029 (4.25), 8.033 (4.41), 8.040 (1.69), 8.118 (3.18), 8.122 (2.97), 11.268 (5.08).

**Пример 146**

5-{4-[1-(Дифторметил)-1Н-пиразол-4-ил]-3-(трифторметил)фенил}-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он



К 5-[4-хлор-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-ону (900.0 мг, 3.2 ммоль, Промежуточное соединение 64), 1-(дифторметил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразолу (946 мг, 3.88 ммоль, CAS

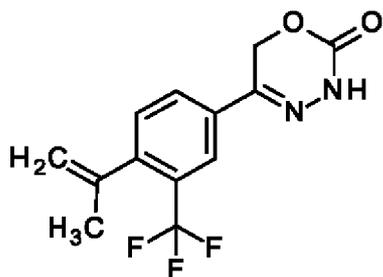
1206640-82-5), карбонату цезия (892 мг, 6.5 ммоль) и 2-(дициклогексилфосфино)-2',4',6'-триизопропилбифенил (92 мг, 194 мкмоль) в 1,4-диоксане (15 мл) и воде (5 мл) (атмосфера азота) добавляли хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия(II) (76 мг, 97 мкмоль), и смесь перемешивали 15 ч при 80 °С. Реакционную смесь переливали в воду и экстрагировали четыре раза этилацетатом. Объединенные органические фазы сушили над сульфатом натрия, фильтровали, и концентрировали в вакууме. Остаток разбавили с помощью DMSO, фильтровали и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (кислотные условия), с получением 766 мг (99 % чистота, 65 % выход) желаемого соединения, указанного в названии.

LC-MS (Способ 1):  $R_t = 1.04$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 361 [M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 11.25 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.11 (d, 1H), 8.02 (dd, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.90 (t, 1H), 7.69 (d, 1H), 5.46 (s, 2H)

### **Пример 147**

5-[4-(Проп-1-ен-2-ил)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он



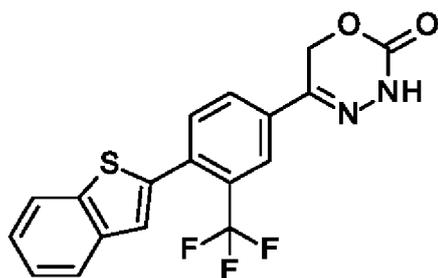
LC-MS (Способ 2):  $R_t = 1.20$  мин; MS (ESI<sub>neg</sub>):  $m/z = 283 [M-H]^-$

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 2.050 (11.86), 2.074 (0.50), 2.518 (1.27), 2.522 (0.78), 4.863 (3.04), 5.295 (2.22), 5.299 (3.26), 5.303 (2.18), 5.424 (16.00), 7.474

(2.45), 7.494 (2.62), 7.928 (1.66), 7.932 (1.81), 7.948 (1.47), 7.952 (1.69), 7.992 (3.47), 7.995 (3.05), 11.198 (4.16).

### **Пример 148**

5-[4-(1-Бензотиофен-2-ил)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он

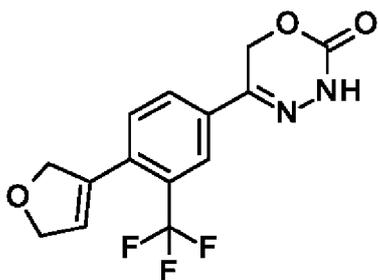


LC-MS (Способ 1):  $R_t = 1.36$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 377$   $[M+H]^+$

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 2.074 (0.57), 2.327 (0.51), 2.522 (1.96), 2.669 (0.51), 5.486 (16.00), 7.410 (0.44), 7.414 (0.74), 7.428 (2.23), 7.434 (2.91), 7.443 (4.69), 7.451 (3.14), 7.457 (2.43), 7.471 (0.80), 7.475 (0.47), 7.525 (5.46), 7.774 (2.77), 7.794 (3.15), 7.925 (2.05), 7.934 (1.26), 7.942 (1.75), 7.948 (1.82), 8.025 (1.93), 8.031 (1.79), 8.040 (1.11), 8.048 (3.61), 8.070 (1.77), 8.074 (1.90), 8.162 (3.87), 8.166 (3.76), 11.297 (5.22).

### **Пример 149**

5-[4-(2,5-Дигидрофуран-3-ил)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он

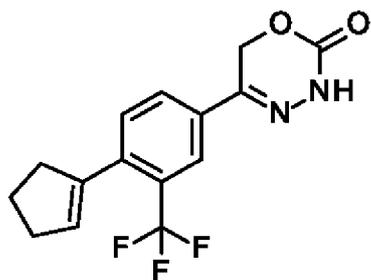


LC-MS (Способ 1):  $R_t = 1.00$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 313$   $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 2.327 (0.45), 2.518 (1.74), 2.523 (1.11), 2.669 (0.46), 4.746 (1.09), 4.757 (2.48), 4.760 (2.45), 4.764 (2.22), 4.770 (3.35), 4.792 (2.88), 4.805 (2.24), 4.815 (0.92), 5.433 (16.00), 5.437 (2.82), 6.102 (2.35), 7.597 (2.34), 7.617 (2.56), 7.949 (1.69), 7.953 (1.74), 7.969 (1.46), 7.973 (1.56), 8.054 (3.27), 8.057 (3.02), 11.230 (4.55).

### **Пример 150**

5-[4-(Циклопент-1-ен-1-ил)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он



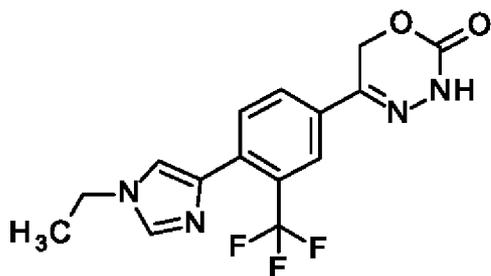
LC-MS (Способ 1):  $R_t = 1.33$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 311$   $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 1.940 (0.63), 1.959 (2.02), 1.978 (2.99), 1.996 (2.24), 2.015 (0.77), 2.074 (4.02), 2.470 (1.87), 2.477 (2.41), 2.518 (2.20), 2.522 (1.26), 2.615 (1.28), 2.620 (1.39), 2.634 (2.18), 2.639 (2.08), 2.652 (1.26), 2.658 (1.13), 2.664 (0.69), 2.668 (0.50), 5.420 (16.00), 5.781 (2.28), 7.497 (2.46), 7.517 (2.66), 7.906

(1.75), 7.909 (1.81), 7.926 (1.54), 7.930 (1.66), 7.997 (3.48), 8.000 (3.21), 11.191 (4.59).

### Пример 151

5-[4-(1-Этил-1H-имидазол-4-ил)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он

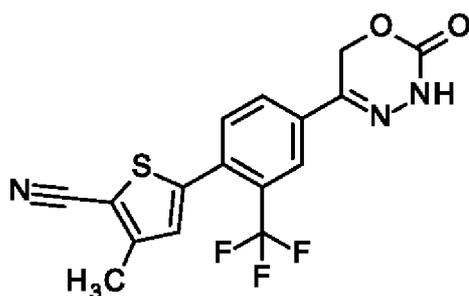


LC-MS (Способ 2):  $R_t = 0.93$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 339$   $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц, Хлороформ-d)  $\delta$  [ppm]: 0.000 (6.19), 1.438 (6.42), 1.456 (13.18), 1.475 (6.58), 1.555 (2.58), 1.942 (0.65), 3.969 (1.94), 3.987 (5.59), 4.005 (5.47), 4.024 (1.78), 5.213 (16.00), 7.520 (4.84), 7.711 (1.85), 7.715 (1.93), 7.732 (2.06), 7.736 (2.12), 7.922 (3.82), 8.055 (3.05), 8.076 (2.69), 8.284 (1.68).

### Пример 152

3-Метил-5-[4-(2-оксо-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-5-ил)-2-(трифторметил)фенил]тиофен-2-карбонитрил

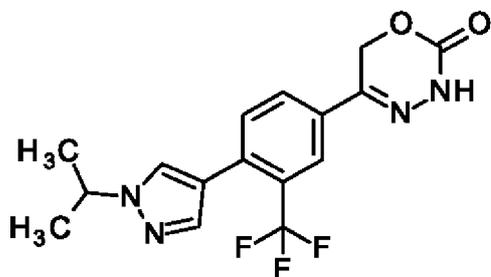


LC-MS (Способ 1):  $R_t = 1.21$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 366$   $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 2.074 (1.81), 2.442 (16.00), 2.518 (1.66), 2.523 (1.09), 5.470 (11.67), 7.264 (3.83), 7.713 (1.86), 7.734 (2.07), 8.040 (1.30), 8.044 (1.35), 8.060 (1.11), 8.064 (1.21), 8.149 (2.53), 8.152 (2.40), 11.311 (3.61).

### **Пример 153**

5-{4-[1-(Пропан-2-ил)-1H-пиразол-4-ил]-3-(трифторметил)фенил}-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он

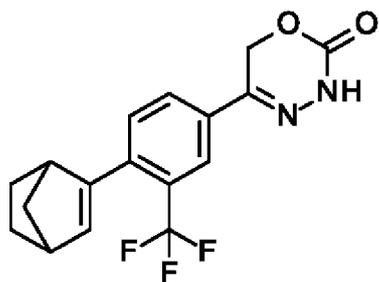


LC-MS (Способ 1):  $R_t = 1.08$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 353$   $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 1.442 (15.58), 1.459 (16.00), 2.074 (0.44), 2.326 (0.54), 2.331 (0.41), 2.522 (1.75), 2.668 (0.54), 2.673 (0.41), 4.551 (1.01), 4.568 (1.37), 4.584 (0.99), 5.444 (9.60), 7.644 (2.97), 7.653 (1.70), 7.674 (1.71), 7.947 (1.06), 7.951 (1.19), 7.968 (0.90), 7.972 (1.06), 8.033 (3.24), 8.059 (2.07), 8.063 (2.11), 11.200 (3.20).

### **Пример 154**

(rac)-5-[4-(Бицикло[2.2.1]гепт-2-ен-2-ил)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он

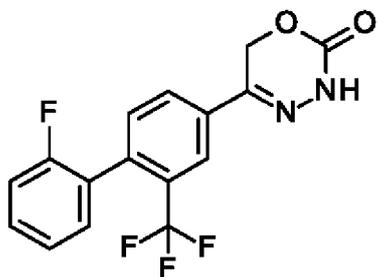


LC-MS (Способ 2):  $R_t = 1.39$  мин; MS (ESI<sup>neg</sup>):  $m/z = 335$  [M-H]<sup>-</sup>

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm]: 1.103 (1.01), 1.122 (0.42), 1.127 (0.42), 1.143 (1.33), 1.165 (1.23), 1.181 (1.16), 1.204 (1.33), 1.226 (0.57), 1.239 (1.91), 1.259 (2.01), 1.552 (1.41), 1.568 (1.00), 1.573 (1.23), 1.728 (0.77), 1.736 (1.30), 1.743 (0.97), 1.755 (1.97), 1.762 (1.94), 1.772 (0.88), 1.779 (1.17), 1.787 (0.72), 2.327 (0.40), 2.518 (1.66), 2.523 (0.99), 2.669 (0.42), 3.014 (1.99), 3.017 (1.99), 3.115 (2.26), 5.416 (16.00), 6.148 (2.52), 6.155 (2.43), 7.420 (2.58), 7.440 (2.74), 7.899 (1.83), 7.902 (1.88), 7.919 (1.62), 7.923 (1.72), 7.999 (3.61), 8.003 (3.32), 11.193 (4.98).

### Пример 155

5-[2'-Фтор-2-(трифторметил)[1,1'-бифенил]-4-ил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он



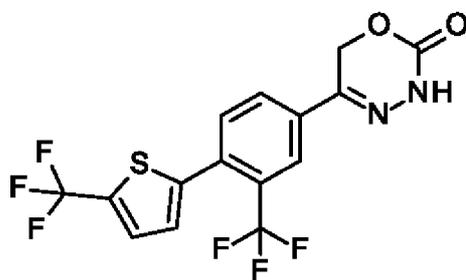
LC-MS (Способ 2):  $R_t = 1.20$  мин; MS (ESI<sup>neg</sup>):  $m/z = 337$  [M-H]<sup>-</sup>

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm]: 2.074 (2.38), 2.518 (1.38), 2.523 (0.93), 5.482 (16.00), 7.279 (0.79), 7.282 (0.85), 7.298 (1.94), 7.301 (2.29), 7.306 (1.21), 7.318

(2.17), 7.326 (2.53), 7.329 (2.48), 7.344 (1.32), 7.350 (2.10), 7.362 (0.54), 7.367 (0.44), 7.490 (0.61), 7.495 (0.54), 7.504 (0.72), 7.508 (1.04), 7.511 (0.90), 7.516 (0.66), 7.521 (0.73), 7.527 (0.82), 7.528 (1.00), 7.534 (0.55), 7.546 (2.33), 7.566 (2.26), 8.026 (1.43), 8.030 (1.52), 8.047 (1.29), 8.050 (1.41), 8.128 (2.88), 8.132 (2.71), 11.261 (0.84).

### **Пример 156**

5-{3-(Трифторметил)-4-[5-(трифторметил)тиофен-2-ил]фенил}-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он

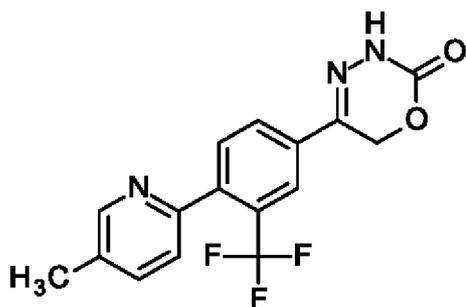


LC-MS (Способ 1):  $R_t = 1.36$  мин; MS (ESI<sup>neg</sup>):  $m/z = 393$  [M-H]<sup>-</sup>

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm]: 2.518 (2.71), 2.523 (1.80), 5.476 (16.00), 5.758 (0.90), 7.308 (1.89), 7.316 (1.94), 7.757 (2.58), 7.777 (3.04), 7.785 (2.32), 7.788 (2.37), 7.792 (1.65), 7.795 (2.22), 7.797 (2.14), 8.041 (1.87), 8.045 (1.91), 8.062 (1.57), 8.066 (1.68), 8.159 (3.53), 8.162 (3.35), 11.307 (4.85).

### **Пример 157**

5-[4-(5-Метилпиридин-2-ил)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он

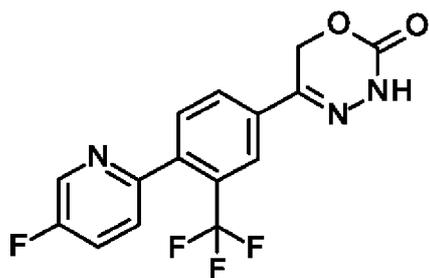


К раствору 5-(4-бром-3-(трифторметил)фенил)-3Н-1,3,4-оксадиазин-2(6Н)-она (100 мг, 0.3 ммоль, Промежуточное соединение 78), в 3 мл N,N-диметилформамида добавляли 5-метилпиридин-2-илбороновую кислоту (85 мг, 0.6 ммоль), карбонат цезия (303 мг, 0.9 ммоль), ацетат палладия (II) (7 мг, 0.03 ммоль), 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен (34 мг, 0.03 ммоль), и хлорид меди (I) (31 мг, 0.3 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 100 °С всю ночь в атмосфере азота. По завершению реакции, реакцию смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида аммония, затем водой, и затем сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель удаляли в вакууме, и остаток очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Колонка : Xbridge prep C18 5 мкм 19\*150 мм ; Подвижная фаза А: вода (0.1% TFA), Подвижная фаза В: ACN; Скорость потока: 20 мл/мин; Градиент: 25 %В - 52%В за 8 мин; 254 & 220 нм; Rt:7.23 мин). Растворитель удаляли посредством лиофилизации с получением 11 мг (11%) указанного в названии соединения в виде твердого вещества белого цвета. MS(ESIpos): m/z = 336 (M+H)+.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ [ppm] = 11.26 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.74 (dd, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.43 (d, 1H), 5.49 (s, 2H), 2.38 (s, 3H)

### **Пример 158**

5-[4-(5-Фторпиридин-2-ил)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он

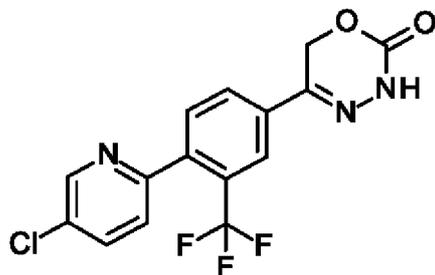


Указанное в названии соединение получали аналогично Примеру 157 из промежуточного соединения 78.

MS(ESIpos):  $m/z = 340 (M+H)^+$ .

### **Пример 159**

5-[4-(5-Хлорпиридин-2-ил)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он

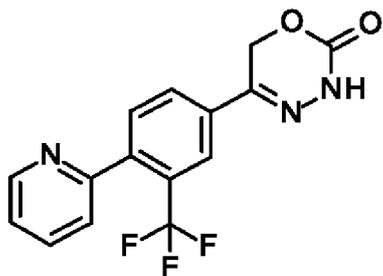


Указанное в названии соединение получали аналогично Примеру 157 из промежуточного соединения 78.

MS(ESIpos):  $m/z = 356 (M+H)^+$ .

### **Пример 160**

5-[4-(Пиридин-2-ил)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он

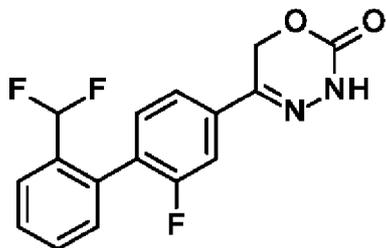


Указанное в названии соединение получали аналогично Примеру 157 из промежуточного соединения 78.

MS(ESIpos):  $m/z = 322 (M+H)^+$ .

### **Пример 161**

5-[2'-(Дифторметил)-2-фтор[1,1'-бифенил]-4-ил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он



Указанное в названии соединение синтезировали аналогично Примеру 3 из промежуточного соединения 65.

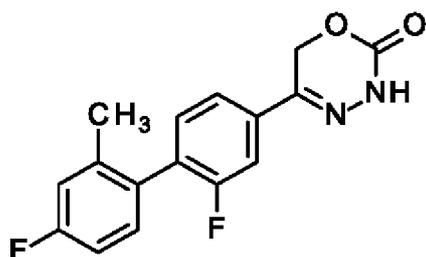
LC-MS (Способ 1):  $R_t = 1.15$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 321 [M+H]^+$

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 2.327 (0.56), 2.332 (0.41), 2.518 (3.66), 2.522 (2.23), 2.539 (0.72), 2.673 (0.42), 5.420 (16.00), 6.640 (1.33), 6.776 (2.59), 6.913 (1.22), 7.395 (1.43), 7.411 (1.68), 7.435 (1.39), 7.456 (2.95), 7.475 (1.80), 7.613 (0.51), 7.628 (1.57), 7.631 (1.66), 7.644 (3.75), 7.647 (4.44), 7.651 (7.09), 7.656 (3.06), 7.668

(2.39), 7.672 (2.33), 7.680 (2.78), 7.684 (1.97), 7.749 (1.67), 7.754 (1.82), 7.770 (1.35), 11.225 (4.66).

### **Пример 162**

5-(2,4'-Дифтор-2'-метил[1,1'-бифенил]-4-ил)-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он



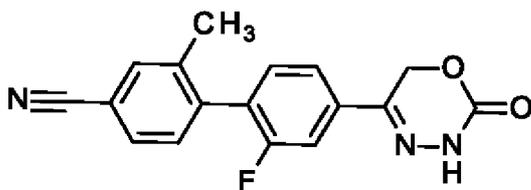
Указанное в названии соединение синтезировали аналогично Примеру 3 из промежуточного соединения 65.

LC-MS (Способ 1):  $R_t = 1.21$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 303 [M+H]^+$

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 2.145 (11.95), 2.327 (0.69), 2.331 (0.49), 2.518 (2.83), 2.523 (1.78), 2.669 (0.70), 2.673 (0.51), 5.409 (16.00), 7.103 (0.60), 7.110 (0.70), 7.125 (1.41), 7.131 (1.66), 7.146 (1.37), 7.153 (0.94), 7.164 (0.43), 7.167 (0.41), 7.207 (1.43), 7.214 (1.29), 7.232 (1.48), 7.239 (1.33), 7.247 (1.80), 7.262 (1.88), 7.269 (1.46), 7.284 (1.30), 7.372 (0.66), 7.376 (0.51), 7.390 (0.52), 7.393 (0.64), 7.397 (1.36), 7.417 (2.96), 7.436 (1.60), 7.464 (0.83), 7.484 (0.55), 7.627 (4.67), 7.630 (2.19), 7.650 (4.12), 8.095 (0.52), 8.115 (0.49), 11.198 (4.49).

### **Пример 163**

2'-Фтор-2-метил-4'-(2-оксо-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-5-ил)[1,1'-бифенил]-4-карбонитрил



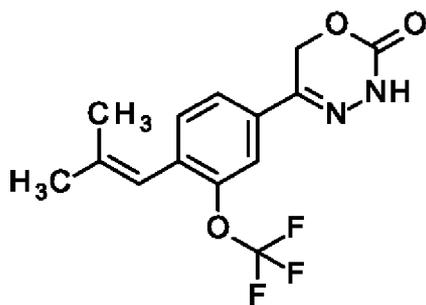
Указанное в названии соединение синтезировали аналогично Примеру 3 из промежуточного соединения 65.

LC-MS (Способ 1):  $R_t = 1.09$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 310$   $[M+H]^+$

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 2.186 (14.22), 2.326 (0.41), 2.522 (1.38), 2.669 (0.42), 5.416 (16.00), 7.440 (3.40), 7.447 (1.50), 7.460 (3.99), 7.467 (3.36), 7.487 (1.93), 7.665 (6.13), 7.684 (2.12), 7.687 (2.88), 7.691 (2.86), 7.759 (2.10), 7.762 (2.17), 7.779 (1.83), 7.782 (1.94), 7.866 (3.86), 11.224 (5.70).

### **Пример 164**

5-[4-(2-Метилпроп-1-ен-1-ил)-3-(трифторметокси)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он



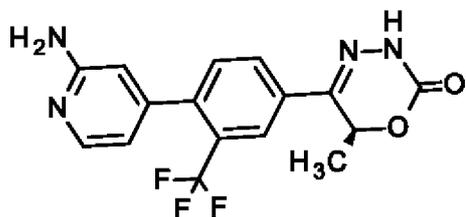
Указанное в названии соединение синтезировали аналогично Примеру 3 из промежуточного соединения 73.

LC-MS (Способ 1):  $R_t = 1.31$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 315$   $[M+H]^+$

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm]: 1.765 (12.45), 1.767 (12.30), 1.922 (10.62), 1.925 (10.53), 2.075 (0.51), 2.518 (1.75), 2.523 (1.16), 5.385 (16.00), 6.238 (2.53), 7.463 (2.46), 7.484 (3.00), 7.669 (5.19), 7.674 (3.38), 7.677 (2.32), 7.686 (2.32), 7.690 (1.32), 11.160 (4.38).

### **Пример 165**

(6S)-5-[4-(2-Аминопиридин-4-ил)-3-(трифторметил)фенил]-6-метил-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он



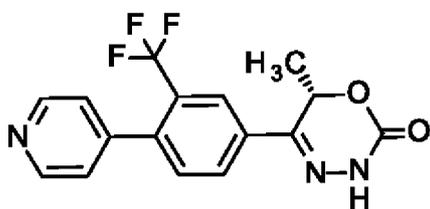
(6S)-5-[4-хлор-3-(трифторметил)фенил]-6-метил-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он (97%, 200 мг, 0.66 ммоль, Промежуточное соединение 74), 2-аминопиридин-4-бороновой кислоты сложный пинаколовый эфир (219 мг, 0.66 ммоль), 2-(Дициклогексилфосфино)-2',4',6'-триизопропилбифенил [XPhos] (19 мг, 39.78 мкмоль) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.88 мл, 1.33 ммоль) перемешивали в 1,4-диоксане (2.65 мл). Смесь дегазировали азотом в течение 5 мин. Хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II), X-Phos аминокбифенилпалладия хлорид прекатализатор [XPhos-Pd-G2] (31 мг, 19.89 мкмоль) затем добавляли, и полученную смесь нагревали в запаянной трубке при 80°C в течение 1 ч. Смеси позволили охладиться до комнатной температуры, затем разбавили с помощью EtOAc (10 мл) и промыли солевым раствором (10 мл). Водный слой промыли с помощью EtOAc (10 мл), органические слои объединили, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очистили посредством Biotage Isolera™ хроматографии (10 г KP-Sil, элюируя гептанами–EtOAc, 1:0 - 0:1) с получением указанного в названии соединения (146.3 мг, 61%, 97% чистота) в виде твердого вещества бежевого цвета.

LCMS (Способ 4, 7 мин)  $R_t = 1.33$  мин, MS (ESIpos):  $m/z = 351.1$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 11.32 (s, 1H), 8.14 (d, 1H), 8.04 (dd, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.49 (d, 1H), 6.43 (d, 1H), 6.36 (s, 1H), 6.10 (s, 2H), 6.00-5.86 (m, 1H), 1.46 (d, 3H)

### **Пример 166**

(6S)-6-Метил-5-[4-(пиридин-4-ил)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он

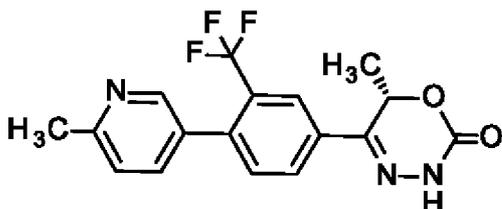


Указанное в названии соединение синтезировали аналогично Примеру 3 из промежуточного соединения 74.

LC-MS (Способ 1):  $R_t = 0.74$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 336$  [M+H]<sup>+</sup>

### **Пример 167**

(6S)-6-Метил-5-[4-(6-метилпиридин-3-ил)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он

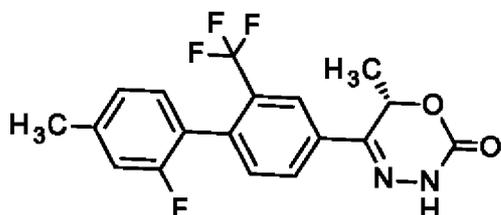


Указанное в названии соединение синтезировали аналогично Примеру 3 из промежуточного соединения 74.

LC-MS (Способ 1):  $R_t = 0.78$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 350$   $[M+H]^+$

### **Пример 168**

(6S)-5-[2'-Фтор-4'-метил-2-(трифторметил)[1,1'-бифенил]-4-ил]-6-метил-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он

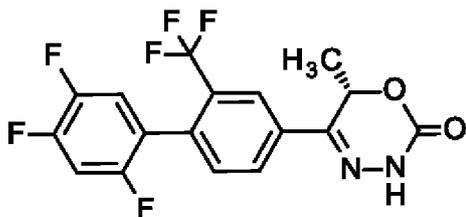


Указанное в названии соединение синтезировали аналогично Примеру 3 из промежуточного соединения 74.

LC-MS (Способ 1):  $R_t = 1.27$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 367$   $[M+H]^+$

### **Пример 169**

(6S)-6-Метил-5-[2',4',5'-трифтор-2-(трифторметил)[1,1'-бифенил]-4-ил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он

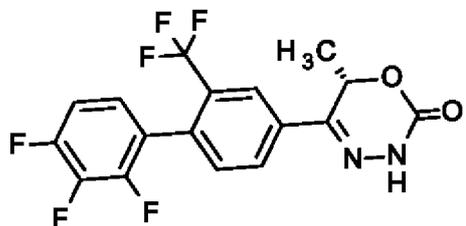


Указанное в названии соединение синтезировали аналогично Примеру 3 из промежуточного соединения 74.

LC-MS (Способ 1):  $R_t = 1.25$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 389$   $[M+H]^+$

### **Пример 170**

(6S)-6-Метил-5-[2',3',4'-трифтор-2-(трифторметил)[1,1'-бифенил]-4-ил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он

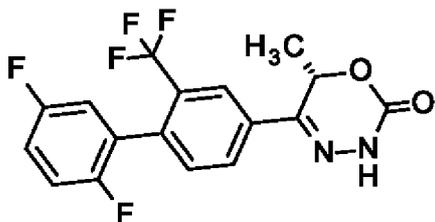


Указанное в названии соединение синтезировали аналогично Примеру 3 из промежуточного соединения 74.

LC-MS (Способ 1):  $R_t = 1.26$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 389$   $[M+H]^+$

### **Пример 171**

(6S)-5-[2',5'-Дифтор-2-(трифторметил)[1,1'-бифенил]-4-ил]-6-метил-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он

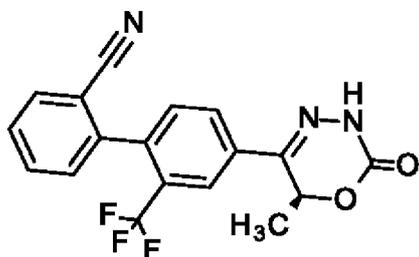


Указанное в названии соединение синтезировали аналогично Примеру 3 из промежуточного соединения 74.

LC-MS (Способ 1):  $R_t = 1.21$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 371 [M+H]^+$

### **Пример 172**

4'-[(6S)-6-Метил-2-оксо-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-5-ил]-2'-(трифторметил)[1,1'-бифенил]-2-карбонитрил

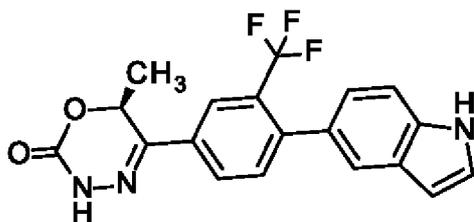


Указанное в названии соединение синтезировали аналогично Примеру 3 из промежуточного соединения 74.

LC-MS (Способ 1):  $R_t = 1.09$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 360 [M+H]^+$

### **Пример 173**

(6S)-5-[4-(1H-Индол-5-ил)-3-(трифторметил)фенил]-6-метил-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он

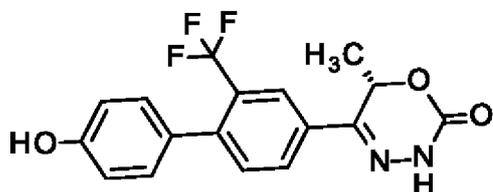


Указанное в названии соединение синтезировали аналогично Примеру 3 из промежуточного соединения 74.

LC-MS (Способ 1):  $R_t = 1.09$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 374$   $[M+H]^+$

### **Пример 174**

(6S)-5-[4'-Гидрокси-2-(трифторметил)[1,1'-бифенил]-4-ил]-6-метил-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он

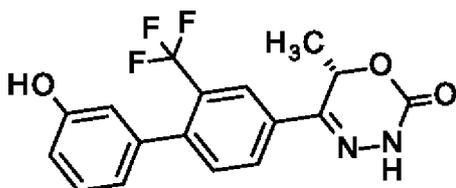


Указанное в названии соединение синтезировали аналогично Примеру 3 из промежуточного соединения 74.

LC-MS (Способ 1):  $R_t = 0.96$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 351$   $[M+H]^+$

### **Пример 175**

(6S)-5-[3'-Гидрокси-2-(трифторметил)[1,1'-бифенил]-4-ил]-6-метил-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он

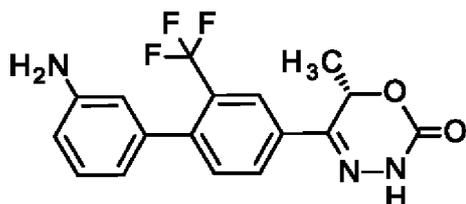


Указанное в названии соединение синтезировали аналогично Примеру 3 из промежуточного соединения 74.

LC-MS (Способ 1):  $R_t = 1.00$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 351$   $[M+H]^+$

### Пример 176

(6S)-5-[3'-Амино-2-(трифторметил)[1,1'-бифенил]-4-ил]-6-метил-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он

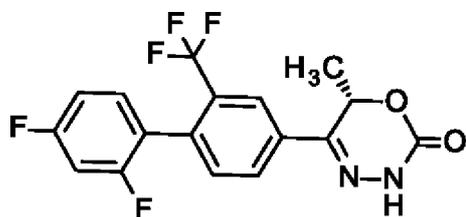


Указанное в названии соединение синтезировали аналогично Примеру 3 из промежуточного соединения 74.

LC-MS (Способ 1):  $R_t = 0.94$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 350$   $[M+H]^+$

### Пример 177

(6S)-5-[2',4'-Дифтор-2-(трифторметил)[1,1'-бифенил]-4-ил]-6-метил-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он

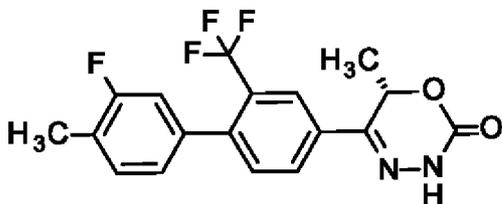


Указанное в названии соединение синтезировали аналогично Примеру 3 из промежуточного соединения 74.

LC-MS (Способ 1):  $R_t = 1.23$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 371$   $[M+H]^+$

**Пример 178**

(6S)-5-[3'-Фтор-4'-метил-2-(трифторметил)[1,1'-бифенил]-4-ил]-6-метил-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он

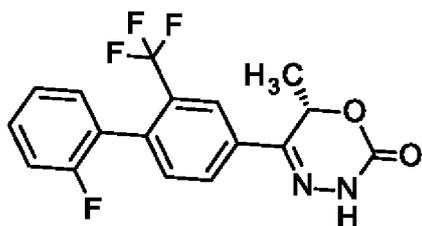


Указанное в названии соединение синтезировали аналогично Примеру 3 из промежуточного соединения 74.

LC-MS (Способ 1):  $R_t = 1.31$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 367$   $[M+H]^+$

**Пример 179**

(6S)-5-[2'-Фтор-2-(трифторметил)[1,1'-бифенил]-4-ил]-6-метил-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он

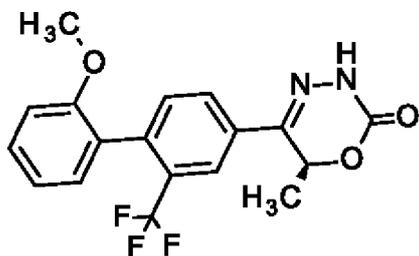


Указанное в названии соединение синтезировали аналогично Примеру 3 из промежуточного соединения 74.

LC-MS (Способ 1):  $R_t = 1.19$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 353$   $[M+H]^+$

**Пример 180**

(6S)-5-[2'-Метокси-2-(трифторметил)[1,1'-бифенил]-4-ил]-6-метил-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он

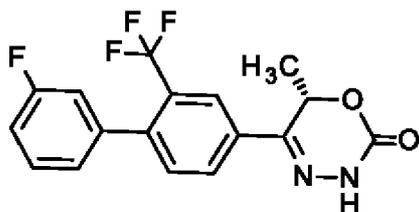


Указанное в названии соединение синтезировали аналогично Примеру 3 из промежуточного соединения 74.

LC-MS (Способ 1):  $R_t = 1.19$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 365$  [M+H]<sup>+</sup>

### Пример 181

(6S)-5-[3'-Фтор-2-(трифторметил)[1,1'-бифенил]-4-ил]-6-метил-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он

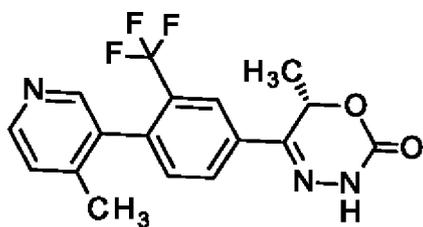


Указанное в названии соединение синтезировали аналогично Примеру 3 из промежуточного соединения 74.

LC-MS (Способ 1):  $R_t = 1.23$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 353$  [M+H]<sup>+</sup>

### Пример 182

(6S)-6-Метил-5-[4-(4-метилпиридин-3-ил)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он

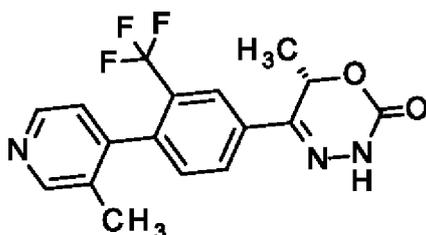


Указанное в названии соединение синтезировали аналогично Примеру 3 из промежуточного соединения 74.

LC-MS (Способ 1):  $R_t = 0.73$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 350$   $[M+H]^+$

### **Пример 183**

(6S)-6-Метил-5-[4-(3-метилпиридин-4-ил)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он

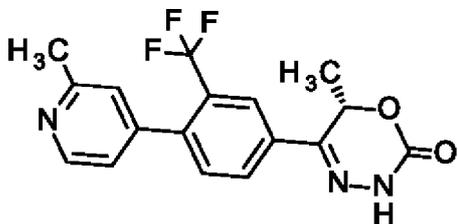


Указанное в названии соединение синтезировали аналогично Примеру 3 из промежуточного соединения 74.

LC-MS (Способ 1):  $R_t = 0.72$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 350$   $[M+H]^+$

### **Пример 184**

(6S)-6-Метил-5-[4-(2-метилпиридин-4-ил)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он

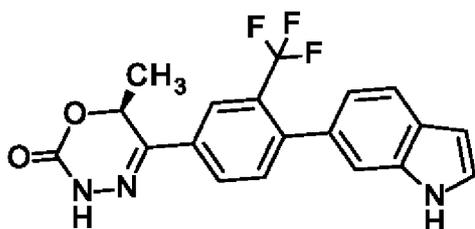


Указанное в названии соединение синтезировали аналогично Примеру 3 из промежуточного соединения 74.

LC-MS (Способ 1):  $R_t = 0.68$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 350$   $[M+H]^+$

### Пример 185

(6S)-5-[4-(1H-Индол-6-ил)-3-(трифторметил)фенил]-6-метил-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он

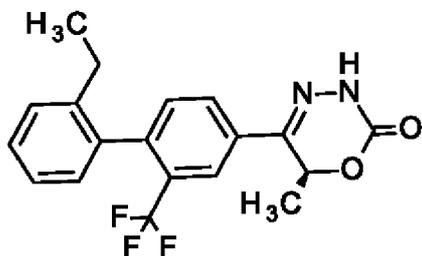


Указанное в названии соединение синтезировали аналогично Примеру 3 из промежуточного соединения 74.

LC-MS (Способ 1):  $R_t = 1.15$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 374$   $[M+H]^+$

### Пример 186

(6S)-5-[2'-Этил-2-(трифторметил)[1,1'-бифенил]-4-ил]-6-метил-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он

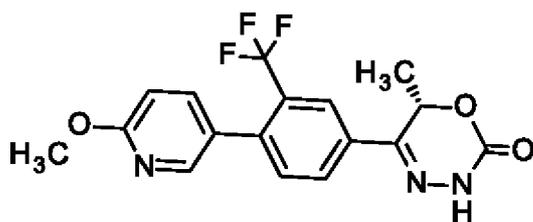


Указанное в названии соединение синтезировали аналогично Примеру 3 из промежуточного соединения 74.

LC-MS (Способ 1):  $R_t = 1.32$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 363$   $[M+H]^+$

### Пример 187

(6S)-5-[4-(6-Метоксипиридин-3-ил)-3-(трифторметил)фенил]-6-метил-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он

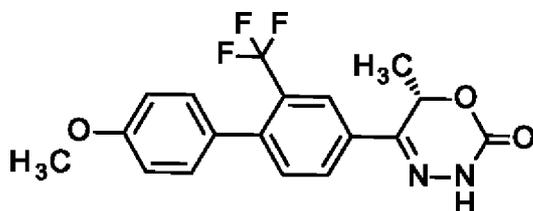


Указанное в названии соединение синтезировали аналогично Примеру 3 из промежуточного соединения 74.

LC-MS (Способ 1):  $R_t = 1.12$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 366$   $[M+H]^+$

### Пример 188

(6S)-5-[4'-Метокси-2-(трифторметил)[1,1'-бифенил]-4-ил]-6-метил-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он

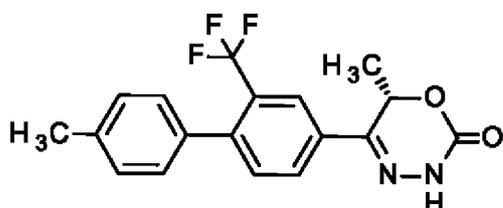


Указанное в названии соединение синтезировали аналогично Примеру 3 из промежуточного соединения 74.

LC-MS (Способ 1):  $R_t = 1.20$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 365$   $[M+H]^+$

### **Пример 189**

(6S)-6-Метил-5-[4'-метил-2-(трифторметил)[1,1'-бифенил]-4-ил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он

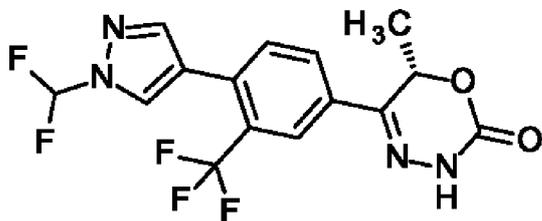


Указанное в названии соединение синтезировали аналогично Примеру 3 из промежуточного соединения 74.

LC-MS (Способ 1):  $R_t = 1.30$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 349$   $[M+H]^+$

### **Пример 190**

(6S)-5-{4-[1-(Дифторметил)-1H-пиразол-4-ил]-3-(трифторметил)фенил}-6-метил-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он



Указанное в названии соединение синтезировали аналогично Примеру 3 из промежуточного соединения 74.

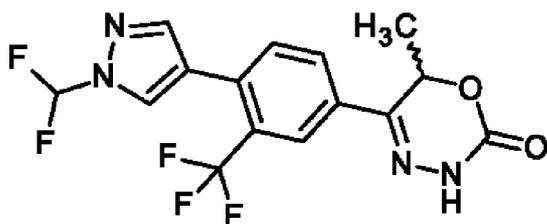
LCMS (Способ 3, 2 мин) 100% при  $R_t = 1.10$  мин, MS (ESIPos):  $m/z = 374.90$  (M+H)<sup>+</sup>

LCMS (Способ 3, 7 мин) 100% при  $R_t = 3.83$  мин, MS (ESIPos):  $m/z = 374.85$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (250 МГц, Хлороформ-d)  $\delta = 1.68$  (d,  $J = 7.0$  Гц, 3H), 5.62 (q,  $J = 7.0$  Гц, 1H), 7.02 - 7.52 (m, 1H), 7.54 (d,  $J = 8.2$  Гц, 1H), 7.76 - 7.90 (m, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.35 (s, 1H).

### **Пример 191**

(rac)-5-{4-[1-(Дифторметил)-1H-пиразол-4-ил]-3-(трифторметил)фенил}-6-метил-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он



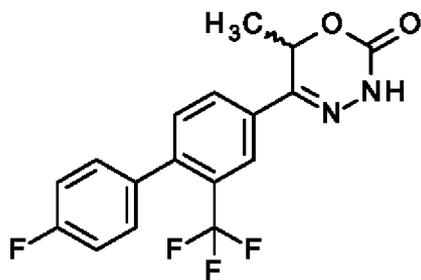
Указанное в названии соединение синтезировали аналогично Примеру 3 из промежуточного соединения 68.

LCMS (Способ 3, 7 мин) 100% при  $R_t = 2.97$  мин, MS (ESI<sup>Pos</sup>):  $m/z = 375.1$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  1.45 (d, J = 6.9 Гц, 3H), 5.93 (q, J = 6.9 Гц, 1H), 7.69 (d, J = 8.2 Гц, 1H), 7.76 - 8.01 (m, 2H), 8.04 (dd, J = 1.7, 8.2 Гц, 1H), 8.16 (d, J = 1.5 Гц, 1H), 8.48 (s, 1H), 11.30 (br. s, 1H).

### Пример 192

(rac)-5-[4'-Фтор-2-(трифторметил)[1,1'-бифенил]-4-ил]-6-метил-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он



Указанное в названии соединение синтезировали аналогично Примеру 3 из промежуточного соединения 68.

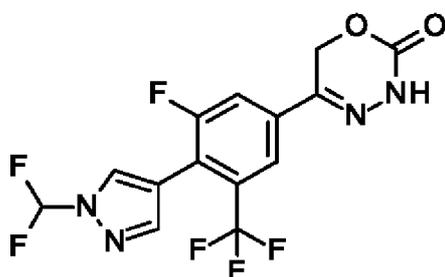
LCMS (Способ 4, 7 мин)  $R_t = 3.62$  мин, MS (ESI<sup>Pos</sup>):  $m/z = 353.1$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  1.44 - 1.50 (m, 3H), 5.94 (q, J = 6.9 Гц, 1H), 7.28 - 7.33 (m, 2H), 7.37 - 7.41 (m, 2H), 7.52 (d, J = 8.1 Гц, 1H), 8.04 (dd, J = 1.4, 8.1 Гц, 1H), 8.15 (d, J = 1.4 Гц, 1H), 11.30 (s, 1H).

Условия хирального анализа: Колонка: Cellulose-3 25 см, Подвижная фаза: 25% Этанол : 75% CO<sub>2</sub>, Скорость потока: 4 мл/мин, УФ при 280 нм, Время прохода: 5 мин, Отрицательная ионная MS

### **Пример 193**

5-{4-[1-(Дифторметил)-1H-пиразол-4-ил]-3-фтор-5-(трифторметил)фенил}-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он



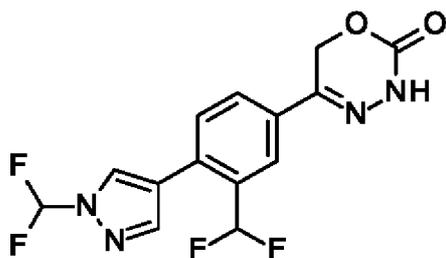
Указанное в названии соединение синтезировали аналогично Примеру 3 из промежуточного соединения 69.

LC-MS (Способ 1): R<sub>t</sub> = 1.06 мин; MS (ESIpos): m/z = 379 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm]: 2.518 (2.77), 2.523 (2.01), 5.458 (16.00), 7.764 (1.60), 7.911 (3.39), 7.950 (4.30), 7.965 (1.44), 7.969 (1.74), 7.991 (7.30), 8.059 (1.39), 8.506 (5.10), 11.345 (4.91).

### **Пример 195**

5-{3-(Дифторметил)-4-[1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил]фенил}-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он



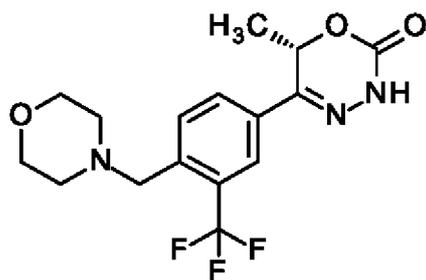
Указанное в названии соединение синтезировали аналогично Примеру 3 из промежуточного соединения 77.

LC-MS (Способ 1):  $R_t = 0.98$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 343$   $[M+H]^+$

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 2.323 (0.47), 2.327 (0.66), 2.522 (5.80), 2.665 (0.49), 2.669 (0.67), 5.442 (16.00), 7.007 (1.44), 7.143 (3.09), 7.279 (1.29), 7.677 (2.23), 7.697 (2.73), 7.755 (1.76), 7.897 (2.13), 7.901 (4.21), 7.916 (1.69), 8.049 (4.88), 8.085 (6.78), 8.505 (6.67), 11.194 (4.98).

### **Пример 196**

(6S)-6-Метил-5-{4-[(морфолин-4-ил)метил]-3-(трифторметил)фенил}-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он



Двухфазную смесь (6S)-5-[4-хлор-3-(трифторметил)фенил]-6-метил-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-она (200 мг, 0.68 ммоль, Промежуточное соединение 74), калия (морфолин-4-ил)метилтрифторбората (212 мг, 1.03 ммоль), ацетата калия (201 мг, 2.05 ммоль), ацетата палладия (II) (20.2 мг, 0.03 ммоль) и 2-

дициклогексилфосфино-2',6'-ди-изопропокси-1,1'-бифенил // RuPhos (31.9 мг, 0.07 ммоль) в толуоле/воде (12:1 об:об; 3.4 мл) дегазировали посредством заполненного азотом баллона в течение 5 минут. Полученную смесь нагревали при 100 °С в течение 16 часов. После этого времени, реакцию смесь разбавляли EtOAc и воду и фильтровали через слой целита. Органический слой выделяли, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученное вещество очищали посредством Biotage Isolera™ хроматографии (силикагель, элюирование гептанами-EtOAc, 1:0 - 0:1), нужные фракции объединяли и концентрировали в вакууме. Полученную смолу растворяли в диэтиловом простом эфире и концентрировали в вакууме с получением желаемого соединения (135 мг, 53%) в виде твердого вещества желтого цвета.

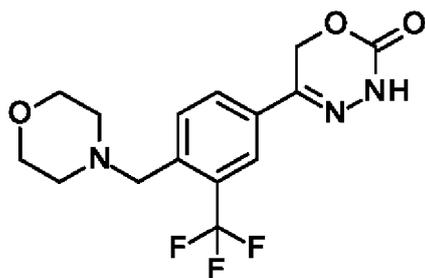
LCMS (Способ 3, 2 мин) 100% при Rt = 0.79 мин, MS (ESIpos): m/z = 358.05 (M+H)<sup>+</sup>.

LCMS (Способ 3, 7 мин) 96% при Rt = 2.41 мин, MS (ESIpos): m/z = 358.05 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ = 1.66 (d, J = 7.0 Гц, 3H), 2.49 - 2.54 (m, 4H), 3.71 (s, 2H), 3.73 - 3.79 (m, 4H), 5.58 (q, J = 7.0 Гц, 1H), 7.78 (dd, J = 8.2, 1.7 Гц, 1H), 7.87 - 7.99 (m, 2H), 8.18 (s, 1H); полученное таким образом вещество содержало 2.5% Et<sub>2</sub>O (по суммированию сигналов ЯМР)

### **Пример 197**

5-{4-[(Морфолин-4-ил)метил]-3-(трифторметил)фенил}-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он



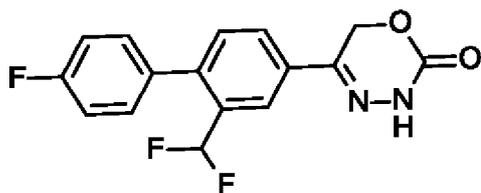
Указанное в названии соединение получали аналогично Примеру 196 из промежуточного соединения 64.

LC-MS (Способ 1):  $R_t = 0.62$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 344$   $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 2.388 (4.77), 2.399 (3.58), 2.518 (1.63), 2.523 (1.06), 3.581 (4.43), 3.592 (6.01), 3.604 (4.27), 3.640 (5.70), 5.416 (16.00), 7.858 (1.56), 7.879 (2.28), 7.959 (2.28), 7.977 (6.36), 11.182 (4.83).

### **Пример 198**

5-[2-(Дифторметил)-4'-фтор[1,1'-бифенил]-4-ил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он



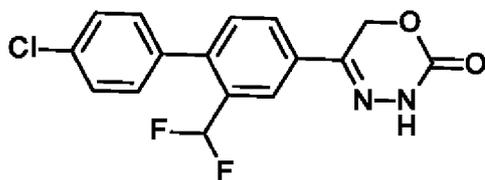
К раствору 5-(4-бром-3-(дифторметил)фенил)-3Н-1,3,4-оксадиазин-2(6Н)-она (100 мг, 0.3 ммоль, Промежуточное соединение 77) в диоксане/воде (5 мл, об:об= 5:1) добавляли 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроценпалладия(II) хлорид (26 мг (0.03 ммоль), твердый карбонат натрия (100 мг, 1.0 ммоль) и 4-фторфенилбороновую кислоту (91 мг, 0.6 ммоль), и смесь перемешивали при 100 °С всю ночь в атмосфере азота. По завершению реакции, растворитель удаляли в вакууме и остаток разбавляли водой. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом, и

объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия. Растворитель удаляли в вакууме, и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (простой петролейный эфир: этилацетат = 2:1) с получением 40 мг все еще загрязненного соединения, указанного в названии, которое затем повторно очищали посредством препаративной ВЭЖХ [Колонка: XBridge C18 19\*150; Подвижная фаза А: вода/10 ммоль/л  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ , Подвижная фаза В: ACN, Скорость потока: 20 мл/мин; Градиент: 35% В - 60% В за 8 мин] с получением 10.8 мг (10% выход) указанного в названии соединения в виде твердого вещества белого цвета.

MS(ESIpos):  $m/z = 319$  (M-H)<sup>+</sup>.

### **Пример 199**

5-[4'-Хлор-2-(дифторметил)[1,1'-бифенил]-4-ил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он

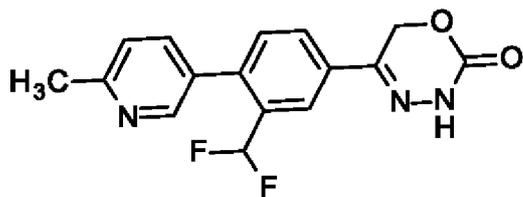


Указанное в названии соединение получали аналогично Примеру 198 из промежуточного соединения 77.

MS(ESIpos):  $m/z = 335$  (M-H)<sup>+</sup>.

### **Пример 200**

5-[3-(Дифторметил)-4-(6-метилпиридин-3-ил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он

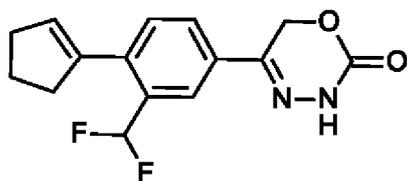


Указанное в названии соединение получали аналогично Примеру 198 из промежуточного соединения 77.

MS(ESIpos):  $m/z = 318 (M+H)^+$ .

### **Пример 201**

5-[4-(Циклопент-1-ен-1-ил)-3-(дифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он

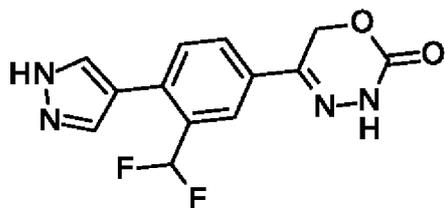


Указанное в названии соединение получали аналогично Примеру 198 из промежуточного соединения 77.

MS(ESIpos):  $m/z = 291 (M-H)^+$ .

### **Пример 202**

5-[3-(Дифторметил)-4-(1H-пиразол-4-ил)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он

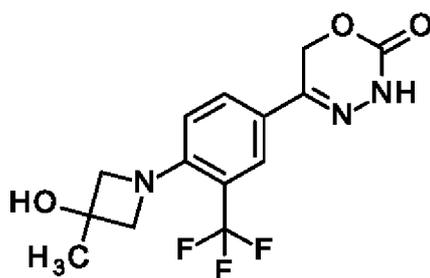


Указанное в названии соединение получали аналогично Примеру 198 из промежуточного соединения 77.

MS(ESIpos):  $m/z = 293$  (M+H)<sup>+</sup>.

### **Пример 203**

5-[4-(3-Гидрокси-3-метилазетидин-1-ил)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он



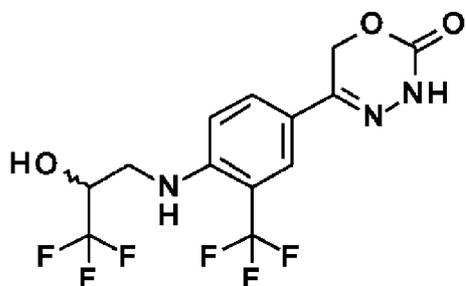
5-[4-Фтор-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он (160 мг, 610 мкмоль, Промежуточное соединение 66) растворяли в DMSO (2.0 мл), и 3-метилазетидин-3-ол гидрохлорид (113 мг, 915 мкмоль) и карбонат калия (253 мг, 1.83 ммоль) добавляли. Смесь перемешивали при 100 °С всю ночь. Реакционную смесь разбавляли DMSO, фильтровали и очищали посредством препаративной ВЭЖХ с получением 69.0 мг (95 % чистота, 33 % выход) указанного в названии соединения.

LC-MS (Способ 1):  $R_t = 0.92$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 330$  [M+H]<sup>+</sup>

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 1.439 (16.00), 2.074 (0.54), 2.323 (0.62), 2.326 (0.83), 2.331 (0.62), 2.665 (0.62), 2.669 (0.81), 2.673 (0.62), 3.892 (2.29), 3.912 (4.58), 3.946 (5.07), 3.967 (2.44), 5.311 (14.85), 5.639 (4.09), 6.619 (2.76), 6.642 (2.83), 7.736 (1.79), 7.742 (2.15), 7.764 (2.33), 7.778 (4.22), 7.782 (3.22), 10.918 (5.44).

### **Пример 204**

(rac)-5-[4-{[3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил]амино}-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он



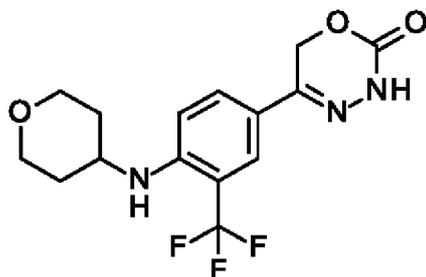
Указанное в названии соединение получали аналогично Примеру 203 из промежуточного соединения бб.

LC-MS (Способ 1):  $R_t = 1.00$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 372$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 2.074 (1.23), 2.522 (0.95), 3.366 (0.46), 3.380 (0.59), 3.385 (0.60), 3.400 (1.07), 3.419 (0.85), 3.434 (0.64), 3.547 (0.67), 3.559 (0.99), 3.572 (0.78), 3.581 (0.58), 3.593 (0.68), 3.607 (0.47), 4.233 (0.69), 4.244 (0.79), 4.251 (0.77), 4.261 (0.70), 5.309 (16.00), 5.838 (0.83), 5.852 (1.62), 5.867 (0.82), 6.615 (3.02), 6.632 (3.00), 6.975 (2.08), 6.997 (2.16), 7.759 (7.02), 7.780 (1.72), 10.911 (5.36).

### **Пример 205**

5-{4-[(Оксан-4-ил)амино]-3-(трифторметил)фенил}-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он



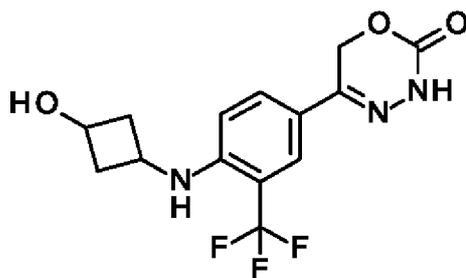
5-[4-Фтор-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он (291 мг, 1.11 ммоль, Промежуточное соединение 66) растворяли в DMSO (2.0 мл), и оксан-4-амин (225 мг, 2.22 ммоль) добавляли. Смесь перемешивали всю ночь при 100 °С. Другую часть оксан-4-амина (113 мг, 1.11 ммоль) добавляли и перемешивали всю ночь при 100 °С. Реакционную смесь разбавляли DMSO, фильтровали и очищали посредством препаративной ВЭЖХ с получением 139 мг (95 % чистота, 35 % выход) указанного в названии соединения.

LC-MS (Способ 1):  $R_t = 1.01$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 344 [M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 1.535 (0.43), 1.546 (0.50), 1.567 (1.09), 1.575 (1.16), 1.594 (1.29), 1.606 (1.17), 1.624 (0.65), 1.634 (0.56), 1.818 (1.67), 1.824 (1.69), 1.850 (1.33), 1.855 (1.31), 2.518 (1.10), 2.522 (0.69), 3.401 (1.24), 3.406 (1.50), 3.430 (2.82), 3.434 (2.82), 3.459 (1.61), 3.463 (1.33), 3.731 (0.61), 3.741 (0.56), 3.750 (0.60), 3.845 (1.68), 3.865 (1.26), 3.871 (1.50), 5.162 (1.41), 5.183 (1.37), 5.302 (16.00), 7.039 (1.85), 7.064 (1.98), 7.736 (4.97), 7.741 (2.83), 7.752 (1.74), 10.898 (5.13).

### **Пример 206**

(цис/транс)-5-[4-{[3-гидроксициклобутил]амино}-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он



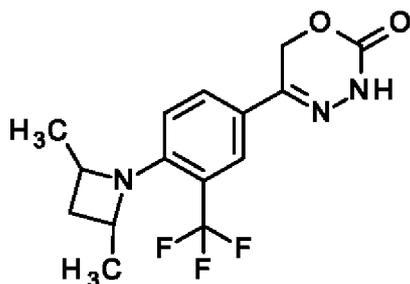
5-[4-Фтор-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он (130 мг, 496 мкмоль, Промежуточное соединение 66) растворяли в DMSO (1.0 мл), N,N-диизопропилэтиламин (260 мкл, 1.5 ммоль), и (цис/транс)-3-аминоциклобутан-1-ол гидрохлорид (135 мг, 1.09 ммоль) добавляли. Смесь перемешивали при 100 °С всю ночь и затем еще 2 дня при 100 °С. Реакционную смесь разбавляли DMSO, фильтровали и очищали посредством препаративной ВЭЖХ с получением 70.0 мг (95 % чистота, 41 % выход) указанного в названии соединения.

LC-MS (Способ 1):  $R_t = 0.84$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 330$   $[M+H]^+$

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 1.805 (0.77), 1.812 (0.59), 1.825 (1.72), 1.833 (1.60), 1.846 (1.64), 1.853 (1.84), 1.867 (0.64), 1.874 (0.83), 2.254 (0.49), 2.518 (3.34), 2.523 (2.22), 2.539 (0.94), 2.696 (0.74), 2.703 (0.76), 2.713 (1.64), 2.720 (1.60), 2.725 (1.29), 2.730 (1.35), 2.735 (1.63), 2.742 (1.61), 2.752 (0.76), 2.759 (0.77), 3.449 (0.46), 3.468 (0.85), 3.484 (0.83), 3.501 (0.44), 3.855 (0.59), 3.873 (1.13), 3.890 (1.13), 3.907 (0.56), 5.095 (2.90), 5.103 (0.87), 5.111 (2.78), 5.271 (0.50), 5.296 (16.00), 5.621 (1.65), 5.636 (1.87), 6.759 (1.96), 6.782 (2.04), 7.726 (1.87), 7.742 (5.61), 10.897 (4.98).

### **Пример 207**

(транс)-5-{4-[2,4-Диметилазетидин-1-ил]-3-(трифторметил)фенил}-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он



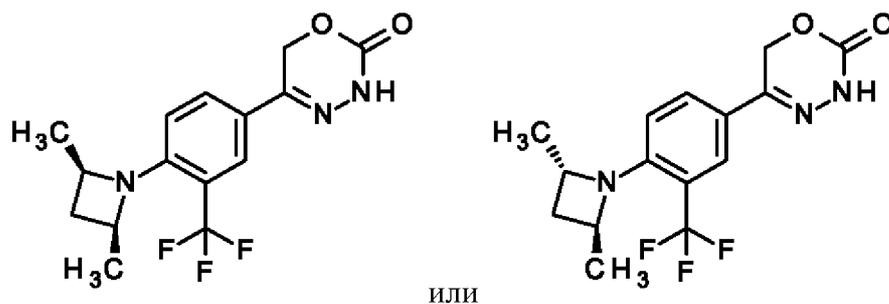
5-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он (150 мг, 572 мкмоль, Промежуточное соединение 66) растворяли в DMSO (1.0 мл), и (гас)-2,4-диметилазетидин гидрохлорид (153 мг, 1.26 ммоль) добавляли. Смесь перемешивали при 100 °С всю ночь. Реакционную смесь разбавляли DMSO, фильтровали и очищали посредством препаративной ВЭЖХ с получением 34.0 мг (95 % чистота, 17 % выход) указанного в названии соединения.

LC-MS (Способ 1):  $R_t = 1.28$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 328 [M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 1.180 (15.90), 1.196 (16.00), 1.331 (8.34), 1.346 (8.44), 1.371 (0.78), 1.452 (0.51), 1.467 (0.99), 1.478 (0.71), 1.482 (0.68), 1.493 (0.99), 1.508 (0.54), 1.905 (0.71), 2.037 (1.87), 2.327 (1.97), 2.331 (1.43), 2.518 (8.14), 2.523 (5.45), 2.665 (1.57), 2.669 (2.14), 2.674 (2.21), 2.696 (0.68), 2.701 (0.95), 2.722 (0.48), 4.106 (0.58), 4.122 (0.99), 4.140 (0.99), 4.156 (0.61), 4.457 (2.35), 4.471 (2.31), 5.289 (1.19), 5.326 (14.33), 5.332 (13.92), 5.339 (9.02), 5.370 (1.06), 6.897 (4.09), 6.919 (4.26), 7.196 (1.19), 7.220 (1.23), 7.768 (2.76), 7.773 (3.06), 7.790 (2.45), 7.795 (3.00), 7.822 (3.03), 7.828 (7.76), 7.834 (5.79), 8.026 (0.68), 8.031 (0.61), 10.970 (8.10), 10.997 (2.55).

### **Пример 208**

(цис или транс)-5-{4-[2,4-Диметилазетидин-1-ил]-3-(трифторметил)фенил}-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он



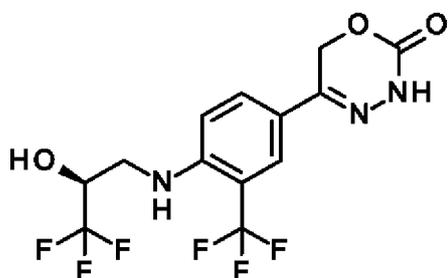
побочный продукт из Примера 207, один стереоизомер: 32.0 мг (95 % чистота, 16 % выход).

LC-MS (Способ 1):  $R_t = 1.30$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 328$   $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 1.180 (0.55), 1.196 (0.50), 1.330 (16.00), 1.346 (15.95), 1.452 (0.85), 1.467 (1.64), 1.478 (1.09), 1.482 (1.09), 1.493 (1.66), 1.508 (0.84), 2.323 (0.53), 2.326 (0.68), 2.331 (0.50), 2.522 (2.13), 2.653 (0.82), 2.674 (2.18), 2.679 (1.27), 2.696 (1.18), 2.700 (1.66), 2.721 (0.76), 4.105 (1.18), 4.122 (2.02), 4.140 (1.94), 4.156 (1.10), 5.339 (15.37), 7.196 (2.28), 7.219 (2.38), 7.821 (4.79), 7.827 (3.48), 7.836 (2.35), 10.997 (4.38).

### Пример 209

5-[4-{[3,3,3-Трифтор-(2S)-гидроксипропил]амино}-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он



5-[4-Фтор-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он (530 мг, 1.86 ммоль, Промежуточное соединение 66) растворяли в DMSO (9 мл), и

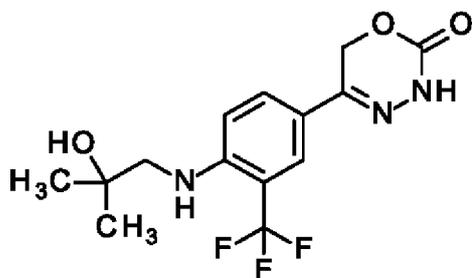
(2S)-3-амино-1,1,1-трифторпропан-2-ол гидрохлорид (1:1) (1.4 г, 7.8 ммоль) добавляли, а затем карбонат кальция (0.8г, 7.7 ммоль). Смесь перемешивали при 100 °С в течение 3 дней. Реакционную смесь фильтровали и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (Основная, градиент: 0.00–0.50 мин 17% В (40->70 мл/мин), 0.51–5.50 мин 33-34% В (70 мл/мин)) с получением 237 мг (99 % чистота, 16 % выход) указанного в названии соединения.

LC-MS (Способ 1):  $R_t = 1.00$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 372 [M+H]^+$

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 10.91 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.77 (d, 1H), 6.99 (d, 1H), 6.64 (d, 1H), 5.85 (br t, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.25 (br d, 1H), 3.58 (dt, 1H), 3.44-3.36 (m, 1H)

### **Пример 210**

5-{4-[(2-Гидрокси-2-метилпропил)амино]-3-(трифторметил)фенил}-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он



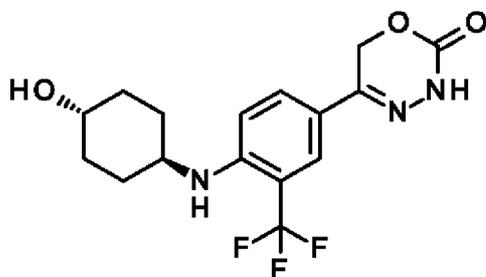
5-[4-Фтор-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он (3.2 г, 12.3 ммоль, Промежуточное соединение 66) растворяли в DMSO (22 мл), и 1-амино-2-метилпропан-2-ол (2.2 г, 24.6 ммоль) добавляли, а затем карбонат кальция (1.23g, 12.3 ммоль). Смесь перемешивали при 100 °С в течение 5 дней. Реакционную смесь фильтровали и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (кислотные условия) с получением 3.1 г (99 % чистота, 76 % выход) указанного в названии соединения.

LC-MS (Способ 1):  $R_t = 0.95$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 332 [M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 10.89 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.75 (d, 1H), 6.94 (d, 1H), 5.40-5.34 (m, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.82 (s, 1H), 3.12 (d, 2H), 1.23-1.14 (m, 6H)

### Пример 211

(транс)-5-[4-{[4-Гидроксициклогексил]амино}-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он



5-[4-Фтор-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он (320 мг, 97 % чистота, 1.18 ммоль, Промежуточное соединение 66) растворяли в DMSO (3.0 мл), и (транс)-4-аминоциклогексан-1-ол (273 мг, 2.37 ммоль) добавляли. Смесь перемешивали при 100 °С в течение 3 дней. Реакционную смесь разбавляли DMSO, фильтровали и очищали посредством препаративной ВЭЖХ с получением 234 мг (97 % чистота, 54 % выход) указанного в названии соединения.

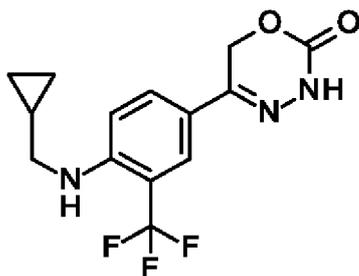
LC-MS (Способ 2):  $R_t = 0.93$  мин; MS (ESI<sub>neg</sub>):  $m/z = 356 [M-H]^-$

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 1.290 (1.19), 1.297 (1.06), 1.322 (2.77), 1.352 (2.73), 1.378 (1.12), 1.384 (1.27), 1.416 (0.42), 1.802 (1.57), 1.828 (1.98), 1.880 (2.09), 1.906 (1.44), 2.073 (0.98), 2.518 (1.45), 2.522 (0.91), 3.409 (0.73), 3.420 (1.09), 3.431 (1.29), 3.442 (1.17), 3.456 (1.01), 3.465 (0.85), 4.590 (3.68), 4.601 (3.59), 4.946 (1.58),

4.966 (1.54), 5.294 (16.00), 6.968 (2.28), 6.991 (2.43), 7.717 (4.14), 7.726 (2.26), 7.749 (1.67), 10.889 (6.00).

### **Пример 212**

5-{4-[(Циклопропилметил)амино]-3-(трифторметил)фенил}-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он



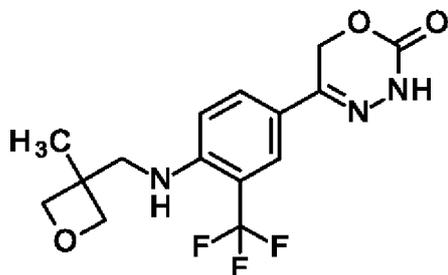
5-[4-Фтор-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он (150 мг, 572 мкмоль, Промежуточное соединение 66) растворяли в DMSO (1.0 мл), и 1-циклопропильнойметанамина (110 мкл, 1.3 ммоль) добавляли. Смесь перемешивали при 100 °С всю ночь. Реакционную смесь разбавляли DMSO, фильтровали и очищали посредством препаративной ВЭЖХ с получением 102 мг (95 % чистота, 54 % выход) указанного в названии соединения.

LC-MS (Способ 1):  $R_t = 1.19$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 314$  [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm]: 0.233 (0.90), 0.245 (3.25), 0.248 (2.94), 0.257 (3.23), 0.260 (3.07), 0.271 (1.18), 0.422 (1.20), 0.432 (2.85), 0.436 (3.03), 0.442 (1.50), 0.447 (1.41), 0.452 (3.06), 0.457 (2.84), 0.467 (0.95), 1.084 (0.61), 1.088 (0.61), 1.092 (0.62), 1.096 (0.52), 1.104 (1.00), 1.112 (0.51), 1.116 (0.58), 1.121 (0.58), 1.124 (0.54), 2.518 (2.09), 2.523 (1.38), 3.118 (2.18), 3.133 (3.59), 3.149 (2.08), 5.295 (16.00), 5.888 (0.75), 5.902 (1.47), 5.916 (0.72), 6.936 (2.04), 6.958 (2.15), 7.729 (5.36), 7.752 (1.52), 7.757 (1.12), 10.879 (4.64).

### **Пример 213**

5-[4-{{(3-Метил оксетан-3-ил)метил}амино}-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он



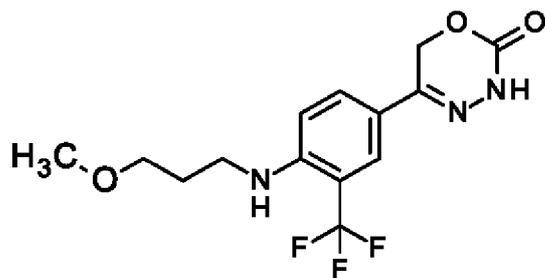
5-[4-Фтор-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он (120 мг, 458 мкмоль, Промежуточное соединение 66) растворяли в DMSO (800 мкл), и 1-(3-метил оксетан-3-ил)метанамин (92.6 мг, 915 мкмоль) добавляли. Смесь перемешивали при 100 °С в течение 3 дней. Реакционную смесь разбавляли DMSO, фильтровали и очищали посредством препаративной ВЭЖХ с получением 93.0 мг (95 % чистота, 56 % выход) указанного в названии соединения.

LC-MS (Способ 1):  $R_t = 1.00$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 344 [M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 1.275 (16.00), 2.518 (1.01), 2.523 (0.62), 3.417 (3.57), 3.432 (3.59), 4.196 (6.36), 4.211 (6.95), 4.449 (5.85), 4.464 (5.27), 5.302 (13.69), 5.943 (0.63), 5.957 (1.27), 5.972 (0.63), 6.991 (1.48), 7.013 (1.59), 7.725 (1.51), 7.744 (5.58), 10.890 (4.43).

### **Пример 214**

5-{{4-[(3-Метоксипропил)амино]-3-(трифторметил)фенил}-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он



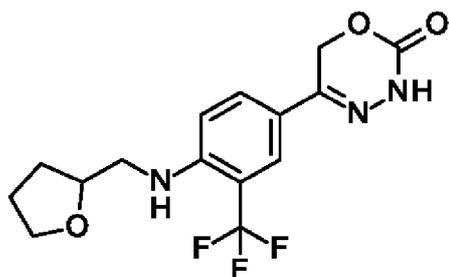
5-[4-Фтор-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он (260 мг, 992 мкмоль, Промежуточное соединение 66) растворяли в DMSO (2.0 мл), и 3-метоксипропан-1-амин (200 мкл, 2.0 ммоль) добавляли. Смесь перемешивали при 100 °С в течение 64 ч. Реакционную смесь разбавляли DMSO, фильтровали и очищали посредством препаративной ВЭЖХс получением 267 мг (99 % чистота, 80 % выход) указанного в названии соединения.

LC-MS (Способ 1):  $R_t = 1.05$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 332 [M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 1.786 (0.98), 1.801 (1.53), 1.817 (1.01), 2.073 (0.41), 2.518 (0.61), 3.243 (16.00), 3.270 (0.53), 3.286 (1.28), 3.301 (1.29), 3.316 (0.64), 3.410 (1.50), 3.425 (2.89), 3.439 (1.42), 5.293 (7.70), 6.066 (0.75), 6.852 (1.05), 6.874 (1.09), 7.730 (2.05), 7.756 (0.75), 10.878 (2.38).

### Пример 215

(rac)-5-[4-({[Оксолан-2-ил]метил}амино)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он



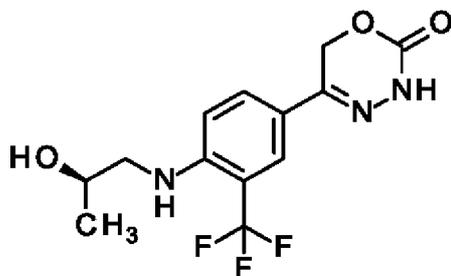
5-[4-Фтор-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он (150 мг, 572 мкмоль, Промежуточное соединение 66) растворяли в DMSO (1.0 мл), и (гас)-1-[оксолан-2-ил]метанамин (130 мкл, 1.3 ммоль) добавляли. Смесь перемешивали при 100 °С всю ночь. Реакционную смесь разбавляли DMSO, фильтровали и очищали посредством препаративной ВЭЖХ с получением 108 мг (95 % чистота, 52 % выход) указанного в названии соединения.

LC-MS (Способ 1):  $R_t = 1.09$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 344 [M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 1.591 (0.79), 1.603 (0.56), 1.611 (0.99), 1.619 (0.88), 1.628 (0.67), 1.636 (0.62), 1.641 (1.02), 1.657 (0.57), 1.783 (0.50), 1.798 (1.22), 1.815 (1.68), 1.819 (1.63), 1.829 (1.49), 1.836 (1.72), 1.846 (0.93), 1.850 (1.20), 1.866 (0.59), 1.885 (0.69), 1.902 (0.89), 1.906 (0.56), 1.914 (0.99), 1.923 (0.64), 1.931 (0.72), 1.934 (0.68), 1.945 (0.55), 2.327 (0.41), 2.518 (1.66), 2.523 (1.12), 2.669 (0.40), 3.212 (0.48), 3.226 (0.65), 3.245 (0.96), 3.261 (1.15), 3.275 (0.85), 3.352 (1.06), 3.359 (0.66), 3.372 (0.72), 3.386 (0.49), 3.610 (0.75), 3.630 (1.56), 3.647 (2.03), 3.664 (1.09), 3.732 (1.03), 3.748 (1.82), 3.765 (1.50), 3.768 (1.38), 3.785 (0.81), 4.026 (1.18), 4.038 (1.37), 4.042 (1.23), 4.054 (1.15), 5.298 (16.00), 5.690 (0.81), 5.703 (1.49), 5.717 (0.78), 6.965 (1.95), 6.987 (2.02), 7.731 (6.98), 7.752 (1.70), 10.890 (5.24).

### **Пример 216**

5-[4-{[(2R)-2-Гидроксипропил]амино}-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он



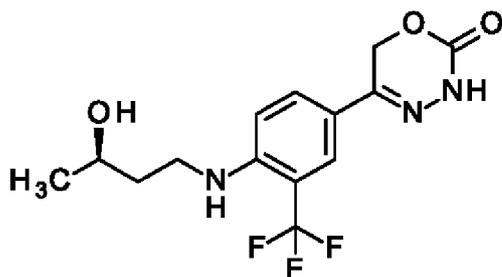
5-[4-Фтор-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он (260 мг, 992 мкмоль, Промежуточное соединение 66) растворяли в DMSO (2.5 мл), и (2R)-1-аминопропан-2-ол (160 мкл, 2.0 ммоль) добавляли. Смесь перемешивали при 100 °С всю ночь. Реакционную смесь разбавляли DMSO, фильтровали и очищали посредством препаративной ВЭЖХ с получением 218 мг (95 % чистота, 66 % выход) указанного в названии соединения.

LC-MS (Способ 1):  $R_t = 0.87$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 318 [M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 1.103 (10.18), 1.118 (10.29), 2.518 (1.03), 2.522 (0.64), 3.029 (0.52), 3.041 (0.61), 3.047 (0.62), 3.060 (1.03), 3.072 (0.84), 3.079 (0.87), 3.090 (0.74), 3.197 (0.72), 3.210 (1.13), 3.224 (0.93), 3.242 (0.79), 3.256 (0.52), 3.821 (0.41), 3.834 (0.85), 3.850 (1.11), 3.866 (0.78), 4.950 (3.78), 4.962 (3.73), 5.300 (16.00), 5.644 (0.86), 5.657 (1.44), 5.670 (0.84), 6.910 (1.93), 6.932 (1.99), 7.737 (7.21), 7.757 (1.77), 10.888 (5.40).

### Пример 217

5-[4-{[(3R)-3-Гидроксибутил]амино}-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он



5-[4-Фтор-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он (150 мг, 572 мкмоль, Промежуточное соединение 66) растворяли в DMSO (1000 мкл), и (2R)-4-аминобутан-2-ол (102 мг, 1.14 ммоль) добавляли. Смесь перемешивали при 100 °С всю ночь. Реакционную смесь разбавляли DMSO, фильтровали и очищали

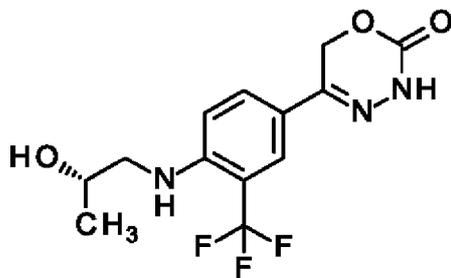
посредством препаративной ВЭЖХ с получением 86.0 мг (95 % чистота, 43 % выход) указанного в названии соединения.

LC-MS (Способ 1):  $R_t = 0.92$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 332 [M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 1.087 (10.42), 1.102 (10.69), 1.532 (0.62), 1.551 (0.91), 1.566 (1.16), 1.586 (1.04), 1.603 (0.41), 1.643 (0.40), 1.658 (0.96), 1.668 (1.02), 1.676 (0.77), 1.685 (0.73), 1.693 (0.63), 1.702 (0.57), 2.327 (0.45), 2.522 (1.03), 2.669 (0.45), 3.268 (0.73), 3.284 (1.69), 3.299 (2.38), 3.314 (1.99), 3.742 (0.91), 3.747 (0.91), 3.758 (0.91), 4.773 (3.53), 4.784 (3.42), 5.292 (16.00), 6.218 (0.94), 6.231 (1.79), 6.243 (0.92), 6.851 (2.46), 6.873 (2.55), 7.726 (4.84), 7.752 (1.77), 10.871 (5.39).

### **Пример 218**

5-[4-{{(2S)-2-Гидроксипропил}амино}-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он



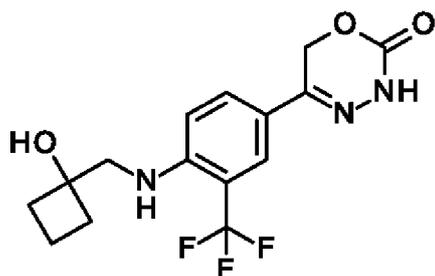
5-[4-Фтор-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он (150 мг, 97 % чистота, 555 мкмоль, Промежуточное соединение 66) растворяли в DMSO (1.0 мл), и (2S)-1-аминопропан-2-ол (99 мкл, 98 % чистота, 1.2 ммоль) добавляли. Смесь перемешивали при 100 °С в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли DMSO, фильтровали и очищали посредством препаративной ВЭЖХ с получением 152 мг (98 % чистота, 85 % выход) указанного в названии соединения.

LC-MS (Способ 1):  $R_t = 0.87$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 318 [M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: 1.102 (10.45), 1.118 (10.65), 2.522 (0.80), 3.029 (0.54), 3.040 (0.63), 3.046 (0.65), 3.060 (1.08), 3.072 (0.87), 3.079 (0.90), 3.090 (0.77), 3.196 (0.73), 3.210 (1.18), 3.224 (0.95), 3.241 (0.81), 3.256 (0.54), 3.821 (0.44), 3.833 (0.89), 3.850 (1.17), 3.866 (0.83), 3.878 (0.41), 4.950 (4.60), 4.962 (4.59), 5.300 (16.00), 5.645 (0.89), 5.657 (1.48), 5.669 (0.87), 6.910 (2.00), 6.932 (2.06), 7.737 (7.43), 7.756 (1.82), 10.888 (5.53).

### Пример 219

5-[4-{{(1-Гидроксициклобутил)метил}амино}-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он



5-[4-Фтор-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он (320 мг, 1.22 ммоль, Промежуточное соединение 6б) растворяли в  $\text{DMSO}$  (2.0 мл), и 1-(аминометил)циклобутан-1-ол (247 мг, 2.44 ммоль) добавляли. Смесь перемешивали при 100 °С всю ночь. Реакционную смесь разбавляли  $\text{DMSO}$ , фильтровали и очищали посредством препаративной ВЭЖХ с получением 231 мг (95 % чистота, 52 % выход) указанного в названии соединения.

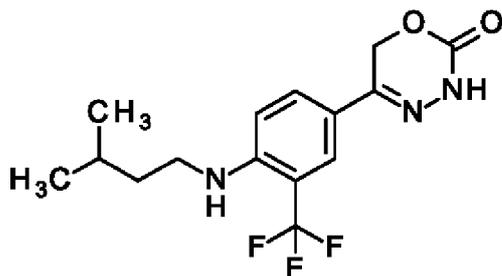
LC-MS (Способ 1):  $R_t = 1.00$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 344 [M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: 1.546 (0.74), 1.569 (1.05), 1.591 (0.73), 1.637 (0.72), 1.644 (0.54), 1.654 (0.80), 1.665 (0.53), 1.976 (4.50), 1.993 (4.03), 1.998 (5.17), 2.015 (2.05), 2.074 (14.34), 2.518 (1.22), 2.522 (0.84), 3.279 (4.02), 3.291 (4.05), 5.278

(1.45), 5.308 (16.00), 5.527 (3.57), 7.000 (2.21), 7.022 (2.34), 7.746 (3.95), 7.752 (2.30), 7.774 (1.55), 7.779 (1.23), 10.898 (5.51).

### **Пример 220**

5-{4-[(3-Метилбутил)амино]-3-(трифторметил)фенил}-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он



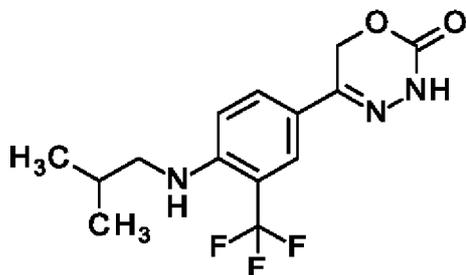
5-[4-Фтор-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он (150 мг, 572 мкмоль, Промежуточное соединение 66) растворяли в DMSO (1.0 мл), и 3-метилбутан-1-амин (150 мкл, 1.3 ммоль) добавляли. Смесь перемешивали при 100 °С всю ночь. Реакционную смесь разбавляли DMSO, фильтровали и очищали посредством препаративной ВЭЖХ с получением 106 мг (95 % чистота, 53 % выход) указанного в названии соединения.

LC-MS (Способ 1):  $R_t = 1.34$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 330$  [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm]: 0.898 (15.35), 0.914 (16.00), 1.413 (0.60), 1.430 (1.37), 1.449 (1.39), 1.467 (0.77), 1.606 (0.67), 1.623 (0.77), 1.640 (0.58), 2.518 (1.24), 2.523 (0.87), 3.227 (0.56), 3.242 (1.04), 3.263 (1.05), 3.278 (0.55), 5.289 (9.24), 5.866 (0.41), 5.880 (0.82), 5.894 (0.41), 6.849 (1.20), 6.871 (1.25), 7.715 (1.22), 7.720 (2.09), 7.727 (1.19), 7.749 (0.82), 7.754 (0.65), 10.871 (2.70).

### **Пример 221**

5-{4-[(2-Метилпропил)амино]-3-(трифторметил)фенил}-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он



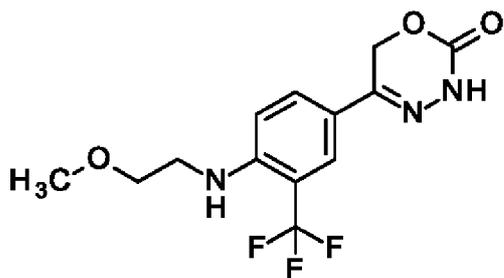
5-[4-Фтор-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он (150 мг, 572 мкмоль, Промежуточное соединение 66) растворяли в DMSO (1.0 мл), и 2-метилпропан-1-амин (130 мкл, 1.3 ммоль) добавляли. Смесь перемешивали при 100 °С всю ночь. Реакционную смесь разбавляли DMSO, фильтровали и очищали посредством препаративной ВЭЖХ с получением 115 мг (95 % чистота, 61 % выход) указанного в названии соединения.

LC-MS (Способ 1):  $R_t = 1.26$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 316$   $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 0.875 (15.59), 0.892 (16.00), 1.895 (0.77), 1.912 (0.95), 1.928 (0.73), 2.518 (2.28), 2.522 (1.46), 2.669 (0.50), 3.046 (1.72), 3.062 (2.63), 3.078 (1.65), 5.287 (12.60), 5.958 (0.63), 5.972 (1.23), 5.987 (0.61), 6.865 (1.49), 6.889 (1.55), 7.712 (5.25), 7.730 (1.38), 10.870 (3.92).

### **Пример 222**

5-{4-[(2-Метоксиэтил)амино]-3-(трифторметил)фенил}-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он



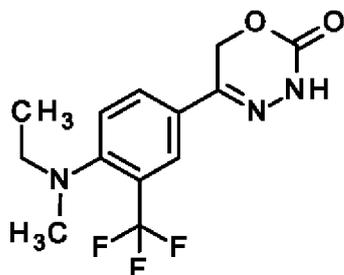
5-[4-Фтор-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он (1.05 г, 92 % чистота, 3.68 ммоль, Промежуточное соединение 66) растворяли в DMSO (7.0 мл), и 2-метоксиэтан-1-амин (710 мкл, 99 % чистота, 8.1 ммоль) добавляли. Смесь перемешивали при 100 °С в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли DMSO, фильтровали и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (кислотные условия) с получением 786 мг (100 % чистота, 67 % выход) указанного в названии соединения.

LC-MS (Способ 1):  $R_t = 1.01$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 318 [M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 10.89 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.75 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 5.76 (br t, 1H), 5.30 (s, 2H), 3.55-3.46 (m, 2H), 3.41 (q, 2H), 3.27 (s, 3H)

### **Пример 223**

5-{4-[Этил(метил)амино]-3-(трифторметил)фенил}-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он



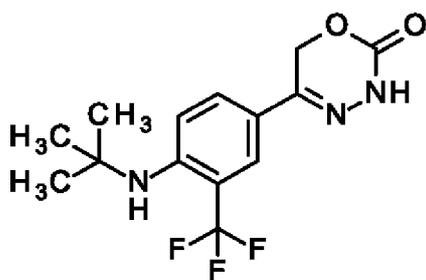
5-[4-Фтор-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он (150 мг, 572 мкмоль, Промежуточное соединение 66) растворяли в DMSO (1.0 мл), и N-метилэтанамин (110 мкл, 1.3 ммоль) добавляли. Смесь перемешивали при 100 °С всю ночь. Реакционную смесь разбавляли DMSO, фильтровали и очищали посредством препаративной ВЭЖХ с получением 73.0 мг (95 % чистота, 40 % выход) указанного в названии соединения.

LC-MS (Способ 1):  $R_t = 1.20$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 302 [M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 0.964 (4.46), 0.981 (10.06), 0.999 (4.62), 2.074 (0.54), 2.518 (1.54), 2.523 (0.99), 2.666 (16.00), 2.967 (1.15), 2.985 (3.62), 3.002 (3.54), 3.020 (1.08), 5.387 (14.58), 7.533 (1.84), 7.554 (2.02), 7.904 (1.16), 7.910 (1.65), 7.931 (5.31), 11.105 (3.70).

#### **Пример 224**

5-[4-(трет-бутиламино)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он



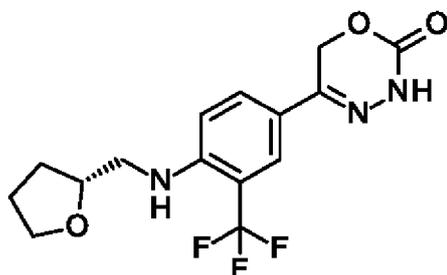
Указанное в названии соединение получали аналогично Примеру 205 из промежуточного соединения 66.

LC-MS (Способ 1):  $R_t = 1.26$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 316 [M+H]^+$

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 1.400 (16.00), 1.412 (1.99), 1.428 (2.69), 2.522 (1.01), 4.320 (0.50), 4.628 (0.62), 5.302 (4.05), 7.153 (0.66), 7.176 (0.70), 7.740 (0.77), 7.745 (1.05), 7.750 (0.95), 7.757 (0.61), 10.918 (1.26).

### **Пример 225**

5-[4-({[(2R)-Оксолан-2-ил]метил}амино)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он



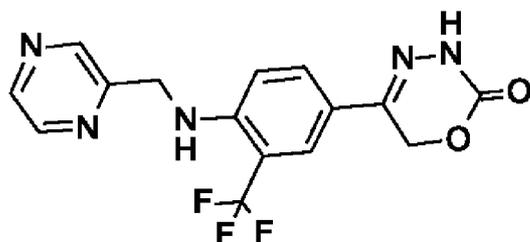
Указанное в названии соединение получали аналогично Примеру 205 из промежуточного соединения 66.

LC-MS (Способ 1):  $R_t = 1.09$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 344$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 1.591 (0.72), 1.594 (0.54), 1.603 (0.49), 1.607 (0.56), 1.611 (0.92), 1.619 (0.83), 1.628 (0.62), 1.635 (0.55), 1.641 (0.98), 1.657 (0.54), 1.782 (0.47), 1.797 (1.10), 1.802 (0.80), 1.815 (1.49), 1.818 (1.44), 1.829 (1.32), 1.836 (1.57), 1.845 (0.82), 1.850 (1.09), 1.866 (0.56), 1.885 (0.62), 1.901 (0.83), 1.906 (0.50), 1.914 (0.93), 1.919 (0.43), 1.923 (0.58), 1.928 (0.64), 1.930 (0.65), 1.934 (0.62), 1.945 (0.50), 1.950 (0.46), 2.518 (1.37), 2.522 (0.83), 3.212 (0.44), 3.225 (0.57), 3.245 (0.88), 3.261 (1.03), 3.275 (0.76), 3.352 (0.87), 3.359 (0.54), 3.371 (0.62), 3.386 (0.43), 3.609 (0.72), 3.630 (1.47), 3.647 (1.89), 3.664 (1.05), 3.732 (1.00), 3.749 (1.69), 3.752 (1.06), 3.765 (1.42), 3.768 (1.25), 3.785 (0.82), 4.026 (1.09), 4.038 (1.26), 4.042 (1.15), 4.054 (1.08), 5.298 (16.00), 5.422 (1.05), 5.690 (0.73), 5.704 (1.37), 5.718 (0.70), 6.965 (1.80), 6.987 (1.88), 7.731 (6.58), 7.752 (1.56), 10.890 (5.06).

**Пример 226**

5-[4-{{(Пиразин-2-ил)метил}амино}-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он



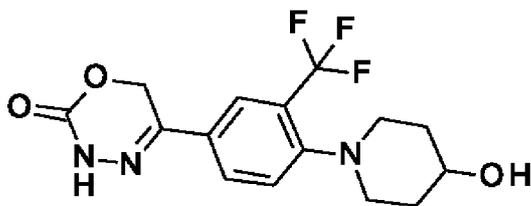
5-[4-Фтор-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он (39.3 мг, 150 мкмоль, Промежуточное соединение 6б) растворяли в DMSO (2.0 мл), и 1-(пиразин-2-ил)метанамин (32.7 мг, 300 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (77.5 мг, 600 мкмоль) добавляли. Смесь перемешивали при 120 °С всю ночь. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и очищали посредством препаративной ВЭЖХ.

LC-MS (Способ 1):  $R_t = 0.88$  мин; MS (ESI<sup>neg</sup>):  $m/z = 350$  [M-H]<sup>-</sup>

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm]: 2.074 (3.21), 2.083 (2.28), 2.458 (0.58), 2.518 (2.41), 2.522 (1.52), 2.539 (0.67), 4.667 (3.73), 4.681 (3.71), 5.276 (16.00), 6.788 (2.49), 6.810 (3.40), 6.825 (1.81), 6.839 (0.85), 7.666 (1.52), 7.670 (1.62), 7.687 (1.41), 7.693 (1.52), 7.782 (3.37), 7.787 (3.09), 8.541 (3.63), 8.547 (4.20), 8.589 (3.98), 8.593 (4.86), 8.616 (3.59), 8.620 (3.29), 8.623 (3.38), 8.626 (2.54), 10.896 (5.03).

**Пример 227**

5-[4-(4-Гидроксипиперидин-1-ил)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он

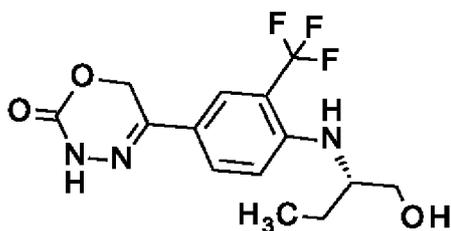


Указанное в названии соединение получали аналогично Примеру 226 из промежуточного соединения 66.

LC-MS (Способ 1):  $R_t = 0.90$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 344 [M+H]^+$

### **Пример 228**

5-[4-{(2S)-1-Гидроксибутан-2-ил}амино]-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он

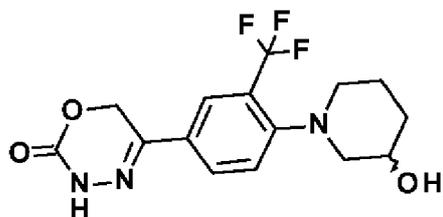


Указанное в названии соединение получали аналогично Примеру 226 из промежуточного соединения 66.

LC-MS (Способ 1):  $R_t = 0.95$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 332 [M+H]^+$

### **Пример 229**

(rac)-5-[4-(3-гидроксипиперидин-1-ил)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он

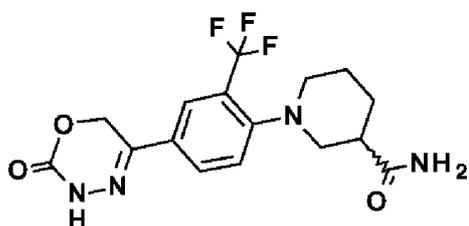


Указанное в названии соединение получали аналогично Примеру 226 из промежуточного соединения 66.

LC-MS (Способ 1):  $R_t = 0.96$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 344$   $[M+H]^+$

### **Пример 230**

(гас)-1-[4-(2-Оксо-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-5-ил)-2-(трифторметил)фенил]пиперидин-3-карбоксамид

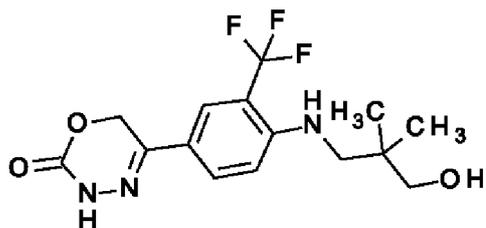


Указанное в названии соединение получали аналогично Примеру 226 из промежуточного соединения 66.

LC-MS (Способ 1):  $R_t = 0.87$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 371$   $[M+H]^+$

### **Пример 231**

5-{4-[(3-Гидрокси-2,2-диметилпропил)амино]-3-(трифторметил)фенил}-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он

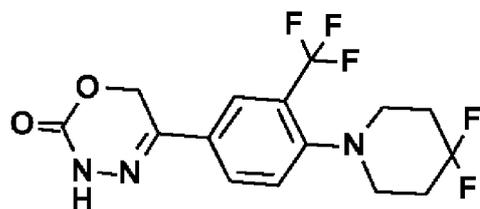


Указанное в названии соединение получали аналогично Примеру 226 из промежуточного соединения 66.

LC-MS (Способ 1):  $R_t = 1.02$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 346$   $[M+H]^+$

### **Пример 232**

5-[4-(4,4-Дифторпиперидин-1-ил)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он

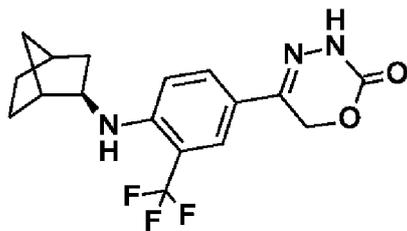


Указанное в названии соединение получали аналогично Примеру 226 из промежуточного соединения 66.

LC-MS (Способ 1):  $R_t = 1.21$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 364$   $[M+H]^+$

### **Пример 233**

5-[4-{[(1R,2R,4R)-Бицикло[2.2.1]гептан-2-ил]амино}-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он

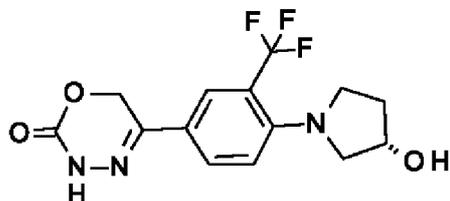


Указанное в названии соединение получали аналогично Примеру 226 из промежуточного соединения 66.

LC-MS (Способ 1):  $R_t = 1.38$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 354$   $[M+H]^+$

### **Пример 234**

5-{4-[(3S)-3-Гидроксипирролидин-1-ил]-3-(трифторметил)фенил}-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он

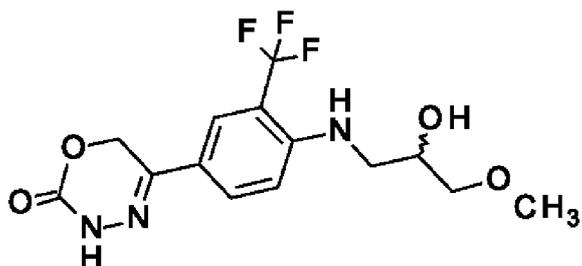


Указанное в названии соединение получали аналогично Примеру 226 из промежуточного соединения 66.

LC-MS (Способ 1):  $R_t = 0.87$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 330$   $[M+H]^+$

### **Пример 235**

(rac)-5-{4-[(2-Гидрокси-3-метоксипропил)амино]-3-(трифторметил)фенил}-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он

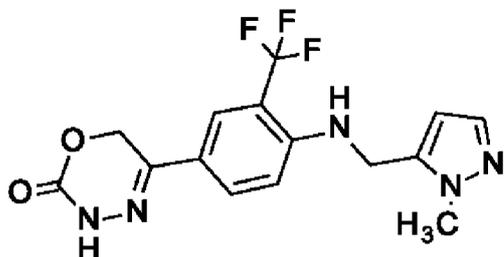


Указанное в названии соединение получали аналогично Примеру 226 из промежуточного соединения 66.

LC-MS (Способ 1):  $R_t = 0.84$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 348$   $[M+H]^+$

### **Пример 236**

5-[4-{[(1-Метил-1H-пиразол-5-ил)метил]амино}-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он

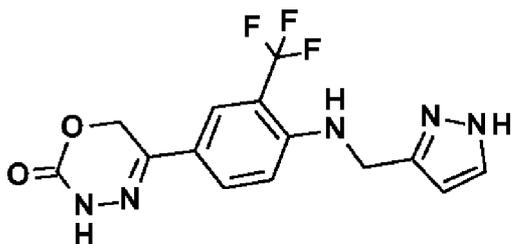


Указанное в названии соединение получали аналогично Примеру 226 из промежуточного соединения 66.

LC-MS (Способ 1):  $R_t = 0.88$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 354$   $[M+H]^+$

### **Пример 237**

5-[4-{[(1H-Пиразол-3-ил)метил]амино}-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он

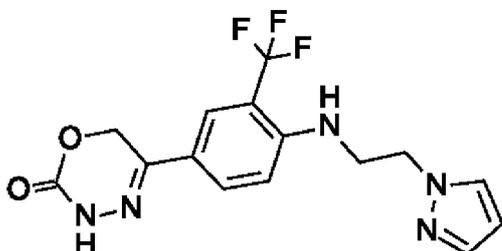


Указанное в названии соединение получали аналогично Примеру 226 из промежуточного соединения 66.

LC-MS (Способ 1):  $R_t = 0.84$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 340$   $[M+H]^+$

### **Пример 238**

5-[4-{2-(1H-Пиразол-1-ил)этил}амино]-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он

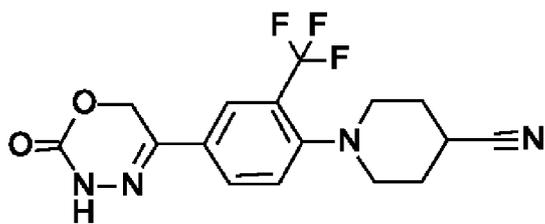


Указанное в названии соединение получали аналогично Примеру 226 из промежуточного соединения 66.

LC-MS (Способ 1):  $R_t = 0.93$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 354$   $[M+H]^+$

### **Пример 239**

1-[4-(2-Оксо-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-5-ил)-2-(трифторметил)фенил]пиперидин-4-карбонитрил

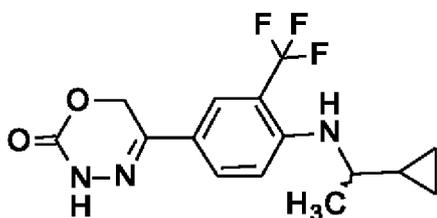


Указанное в названии соединение получали аналогично Примеру 226 из промежуточного соединения 66.

LC-MS (Способ 1):  $R_t = 1.07$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 353$   $[M+H]^+$

### **Пример 240**

(rac)-5-{4-[(1-циклопропилэтил)амино]-3-(трифторметил)фенил}-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он

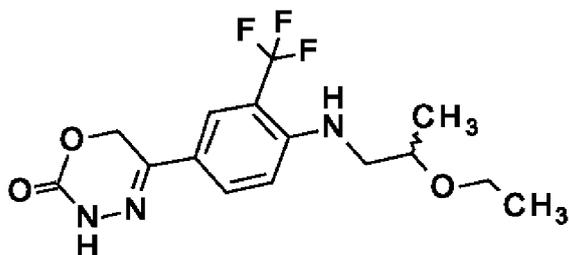


Указанное в названии соединение получали аналогично Примеру 226 из промежуточного соединения 66.

LC-MS (Способ 1):  $R_t = 1.24$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 328$   $[M+H]^+$

### **Пример 241**

(rac)-5-{4-[(2-Этоксипропил)амино]-3-(трифторметил)фенил}-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он

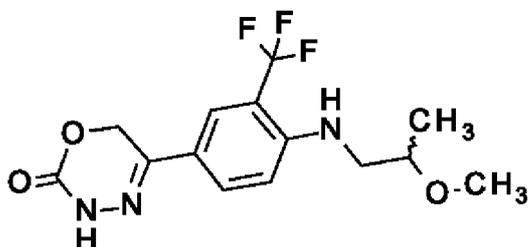


Указанное в названии соединение получали аналогично Примеру 226 из промежуточного соединения 66.

LC-MS (Способ 1):  $R_t = 1.16$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 346$   $[M+H]^+$

### **Пример 242**

(rac)-5-{4-[(2-Метоксипропил)амино]-3-(трифторметил)фенил}-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он

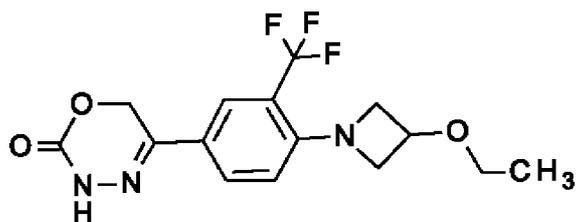


Указанное в названии соединение получали аналогично Примеру 226 из промежуточного соединения 66.

LC-MS (Способ 1):  $R_t = 1.07$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 332$   $[M+H]^+$

### **Пример 243**

5-[4-(3-Этоксизетидин-1-ил)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он

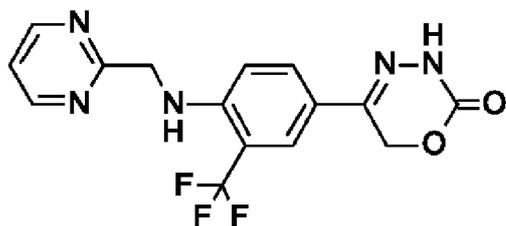


Указанное в названии соединение получали аналогично Примеру 226 из промежуточного соединения 66.

LC-MS (Способ 1):  $R_t = 1.13$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 344$   $[M+H]^+$

### **Пример 244**

5-[4-{{(Пиримидин-2-ил)метил}амино}-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он

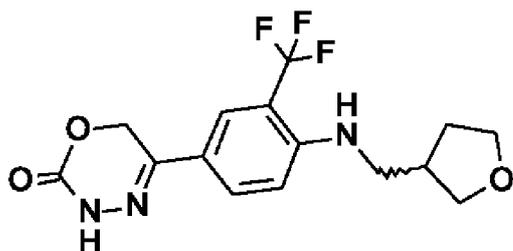


Указанное в названии соединение получали аналогично Примеру 226 из промежуточного соединения 66.

LC-MS (Способ 1):  $R_t = 0.92$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 352$   $[M+H]^+$

### **Пример 245**

(rac)-5-[4-{{(Оксолан-3-ил)метил}амино}-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он

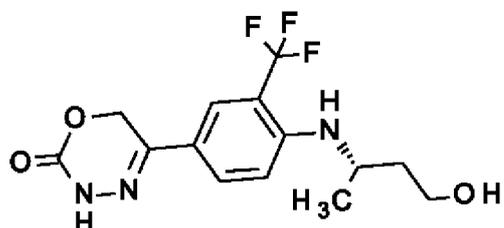


Указанное в названии соединение получали аналогично Примеру 226 из промежуточного соединения 66.

LC-MS (Способ 1):  $R_t = 0.97$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 344$   $[M+H]^+$

### **Пример 246**

5-[4-{[(2S)-4-Гидроксибутан-2-ил]амино}-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он

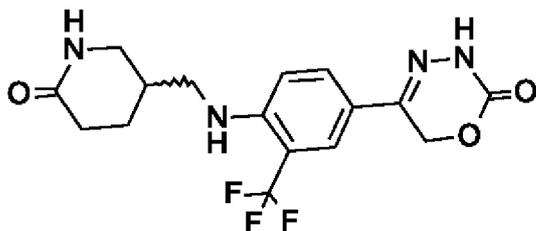


Указанное в названии соединение получали аналогично Примеру 226 из промежуточного соединения 66.

LC-MS (Способ 1):  $R_t = 0.92$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 332$   $[M+H]^+$

### **Пример 247**

(rac)-5-[4-{[(6-Оксопиперидин-3-ил)метил]амино}-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он

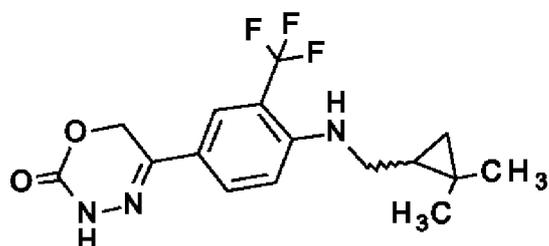


Указанное в названии соединение получали аналогично Примеру 226 из промежуточного соединения 66.

LC-MS (Способ 1):  $R_t = 0.78$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 371$   $[M+H]^+$

### **Пример 248**

(гас)-5-[4-{{(2,2-Диметилциклопропил)метил}амино}-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он

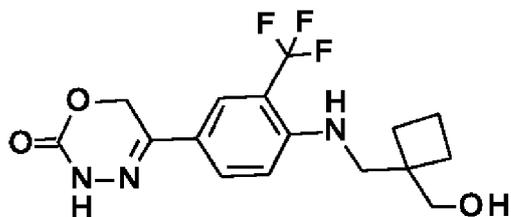


Указанное в названии соединение получали аналогично Примеру 226 из промежуточного соединения 66.

LC-MS (Способ 1):  $R_t = 1.33$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 342$   $[M+H]^+$

### **Пример 249**

5-[4-{{[1-(Гидроксиметил)циклобутил]метил}амино}-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он

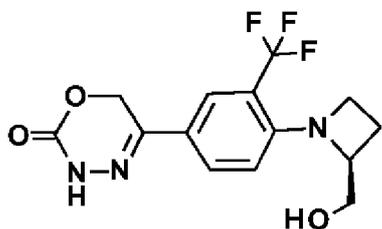


Указанное в названии соединение получали аналогично Примеру 226 из промежуточного соединения 66.

LC-MS (Способ 1):  $R_t = 1.06$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 358$   $[M+H]^+$

### **Пример 250**

5-{4-[(2S)-2-(Гидроксиметил)азетидин-1-ил]-3-(трифторметил)фенил}-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он

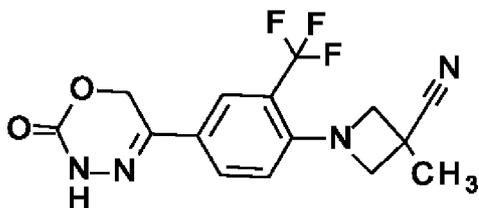


Указанное в названии соединение получали аналогично Примеру 226 из промежуточного соединения 66.

LC-MS (Способ 1):  $R_t = 0.91$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 330$   $[M+H]^+$

### **Пример 251**

3-Метил-1-[4-(2-оксо-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-5-ил)-2-(трифторметил)фенил]азетидин-3-карбонитрил

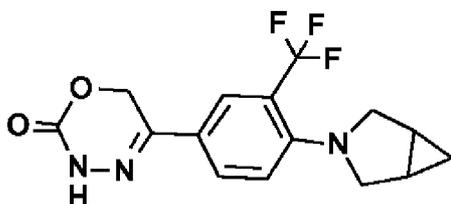


Указанное в названии соединение получали аналогично Примеру 226 из промежуточного соединения 66.

LC-MS (Способ 1):  $R_t = 1.03$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 339$   $[M+H]^+$

### **Пример 252**

5-[4-(3-Азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он

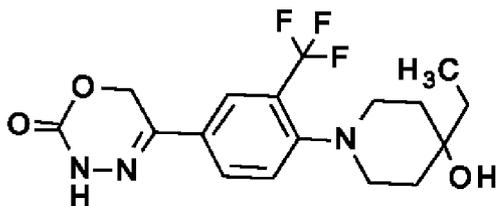


Указанное в названии соединение получали аналогично Примеру 226 из промежуточного соединения 66.

LC-MS (Способ 1):  $R_t = 1.24$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 326$   $[M+H]^+$

### **Пример 253**

5-[4-(4-Этил-4-гидроксипиперидин-1-ил)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он

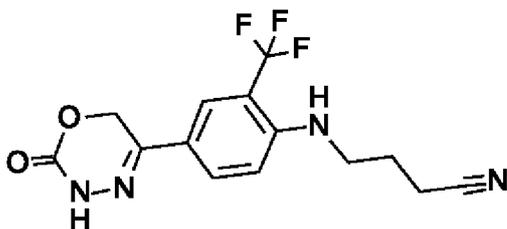


Указанное в названии соединение получали аналогично Примеру 226 из промежуточного соединения 66.

LC-MS (Способ 1):  $R_t = 1.12$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 372$   $[M+H]^+$

### Пример 254

4-[4-(2-Оксо-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-5-ил)-2-(трифторметил)анилино]бутаннитрил

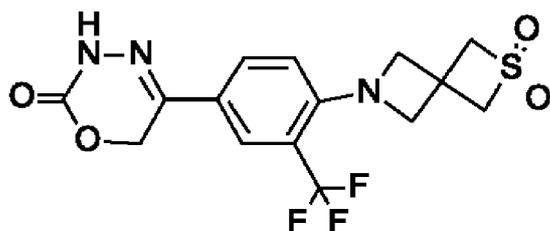


Указанное в названии соединение получали аналогично Примеру 226 из промежуточного соединения 66.

LC-MS (Способ 1):  $R_t = 0.92$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 327$   $[M+H]^+$

### Пример 255

6-[4-(2-Оксо-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-5-ил)-2-(трифторметил)фенил]- $2\lambda^6$ -тиа-6-азаспиро[3.3]гептан-2,2-дионовой

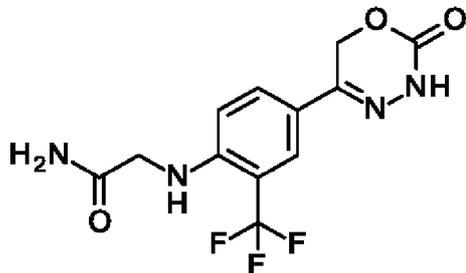


Указанное в названии соединение получали аналогично Примеру 226 из промежуточного соединения 66.

LC-MS (Способ 1):  $R_t = 0.88$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 390$   $[M+H]^+$

### Пример 256

$N^2$ -[4-(2-Оксо-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-5-ил)-2-(трифторметил)фенил]глицинамид



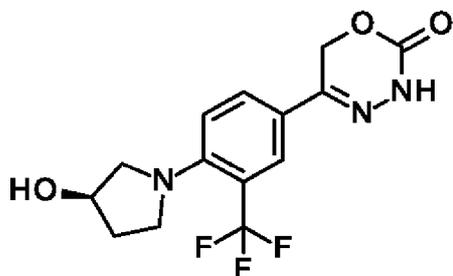
Указанное в названии соединение получали аналогично Примеру 226 из промежуточного соединения 66.

LC-MS (Способ 1):  $R_t = 0.71$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 317$   $[M+H]^+$

$^1H$ -ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 2.074 (0.54), 2.323 (0.49), 2.327 (0.64), 2.331 (0.47), 2.522 (1.98), 2.665 (0.49), 2.669 (0.64), 2.673 (0.46), 3.809 (4.91), 3.822 (4.81), 5.304 (16.00), 5.411 (1.30), 6.085 (1.06), 6.097 (2.01), 6.109 (1.01), 6.637 (2.32), 6.661 (2.34), 7.301 (2.21), 7.528 (2.20), 7.763 (7.67), 7.781 (2.11), 7.992 (0.67), 10.907 (6.07).

**Пример 257**

5-{4-[(3R)-3-Гидроксипирролидин-1-ил]-3-(трифторметил)фенил}-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он



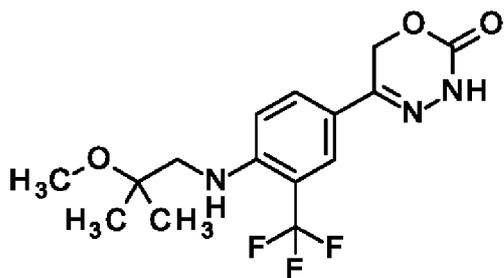
Указанное в названии соединение получали аналогично Примеру 226 из промежуточного соединения 66.

LC-MS (Способ 2):  $R_t = 0.88$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 330$   $[M+H]^+$

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 1.845 (0.62), 1.855 (0.68), 1.877 (1.00), 1.884 (1.00), 1.892 (0.93), 1.939 (0.52), 1.950 (0.57), 1.959 (0.84), 1.969 (1.12), 1.981 (0.93), 1.993 (1.03), 2.003 (0.62), 2.012 (0.43), 2.074 (0.82), 2.331 (0.77), 2.518 (3.97), 2.523 (2.39), 2.673 (0.75), 3.153 (1.35), 3.179 (1.51), 3.367 (1.55), 3.551 (0.68), 3.575 (1.43), 3.593 (2.16), 3.611 (1.30), 4.368 (1.59), 5.021 (1.07), 5.320 (16.00), 7.009 (2.74), 7.032 (2.89), 7.727 (1.94), 7.733 (2.05), 7.749 (1.73), 7.755 (1.89), 7.855 (4.15), 7.861 (3.85), 8.335 (0.53), 10.925 (5.42).

**Пример 258**

5-{4-[(2-Метокси-2-метилпропил)амино]-3-(трифторметил)фенил}-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он



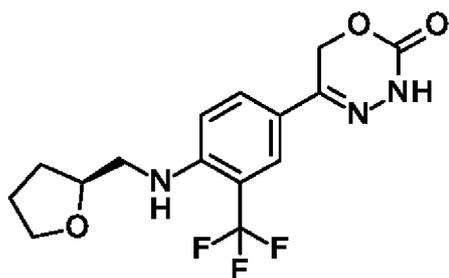
Указанное в названии соединение получали аналогично Примеру 226 из промежуточного соединения 66.

LC-MS (Способ 1):  $R_t = 1.19$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 346$   $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 1.173 (16.00), 3.122 (11.15), 3.229 (2.00), 3.241 (1.94), 5.125 (0.66), 5.307 (6.19), 6.949 (0.91), 6.971 (0.95), 7.754 (2.50), 7.778 (0.71), 10.904 (2.14).

### **Пример 259**

5-[4-({[(2S)-Оксолан-2-ил]метил}амино)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он



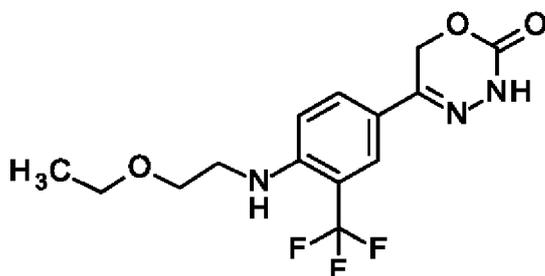
Указанное в названии соединение получали аналогично Примеру 226 из промежуточного соединения 66.

LC-MS (Способ 1):  $R_t = 1.09$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 344$   $[M+H]^+$

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 1.591 (0.74), 1.603 (0.50), 1.611 (0.95), 1.619 (0.85), 1.628 (0.64), 1.636 (0.58), 1.641 (1.00), 1.657 (0.55), 1.782 (0.47), 1.797 (1.12), 1.815 (1.55), 1.819 (1.50), 1.829 (1.39), 1.836 (1.64), 1.850 (1.13), 1.866 (0.57), 1.885 (0.65), 1.901 (0.85), 1.906 (0.52), 1.914 (0.96), 1.923 (0.60), 1.931 (0.68), 1.934 (0.65), 1.945 (0.52), 2.518 (1.86), 2.523 (1.15), 3.212 (0.45), 3.225 (0.61), 3.245 (0.91), 3.261 (1.08), 3.275 (0.78), 3.352 (0.91), 3.359 (0.58), 3.372 (0.65), 3.386 (0.46), 3.609 (0.73), 3.630 (1.51), 3.647 (1.96), 3.664 (1.07), 3.732 (1.01), 3.748 (1.75), 3.752 (1.11), 3.765 (1.44), 3.768 (1.32), 3.785 (0.83), 4.026 (1.13), 4.038 (1.31), 4.042 (1.21), 4.054 (1.12), 5.298 (16.00), 5.422 (0.75), 5.691 (0.77), 5.705 (1.44), 5.718 (0.74), 6.965 (1.88), 6.987 (1.97), 7.731 (6.79), 7.752 (1.62), 10.890 (5.13).

### **Пример 260**

5-{4-[(2-Этоксиэтил)амино]-3-(трифторметил)фенил}-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он



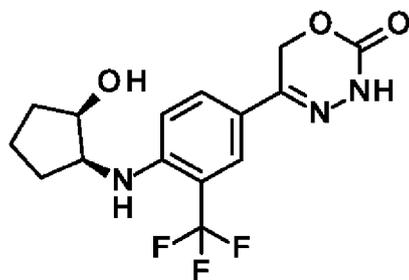
Указанное в названии соединение получали аналогично Примеру 226 из промежуточного соединения 66.

LC-MS (Способ 1):  $R_t = 1.11$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 332$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 1.082 (6.73), 1.099 (13.49), 1.116 (6.96), 3.377 (1.78), 3.391 (4.78), 3.405 (5.37), 3.418 (2.53), 3.431 (2.74), 3.449 (6.91), 3.466 (6.79), 3.483 (2.36), 3.534 (4.56), 3.548 (7.56), 3.563 (3.32), 5.300 (16.00), 5.739 (2.79), 6.936 (3.28), 6.958 (3.43), 7.739 (8.49), 7.764 (2.77), 10.894 (6.48).

**Пример 261**

5-[4-{{(1S,2R)-2-Гидроксициклопентил}амино}-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он



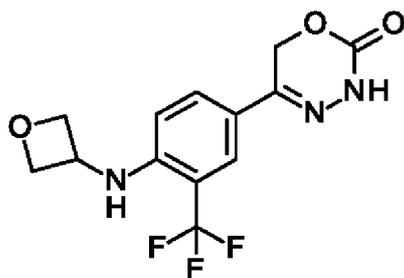
Указанное в названии соединение получали аналогично Примеру 226 из промежуточного соединения 66.

LC-MS (Способ 1):  $R_t = 1.01$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 344 [M+H]^+$

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 1.336 (0.59), 1.347 (0.44), 1.358 (0.85), 1.367 (0.79), 1.378 (0.57), 1.389 (0.83), 1.409 (0.48), 1.489 (0.46), 1.497 (0.57), 1.510 (0.74), 1.518 (0.81), 1.530 (0.83), 1.539 (0.83), 1.549 (0.63), 1.560 (0.79), 1.578 (0.90), 1.592 (0.79), 1.599 (0.81), 1.604 (0.96), 1.612 (0.94), 1.624 (0.79), 1.631 (0.72), 1.637 (0.66), 1.644 (0.63), 1.715 (0.55), 1.722 (0.68), 1.730 (0.85), 1.740 (0.88), 1.747 (0.85), 1.758 (0.88), 1.770 (0.83), 1.776 (0.66), 1.787 (0.55), 1.796 (0.81), 1.810 (0.85), 1.818 (0.77), 1.827 (0.88), 1.831 (0.81), 1.841 (0.66), 1.848 (0.68), 1.858 (0.48), 1.863 (0.46), 2.075 (0.44), 2.089 (0.59), 2.100 (0.85), 2.107 (0.55), 2.119 (0.88), 2.130 (0.53), 2.332 (0.88), 2.518 (4.25), 2.523 (3.11), 2.540 (0.70), 2.673 (0.88), 3.727 (0.70), 3.742 (0.94), 3.758 (0.74), 4.124 (1.05), 5.302 (16.00), 5.355 (0.77), 5.677 (1.23), 5.693 (1.18), 6.911 (1.88), 6.933 (1.95), 7.740 (5.98), 7.762 (1.47), 8.354 (1.27), 10.889 (3.26).

**Пример 262**

5-{4-[(Оксетан-3-ил)амино]-3-(трифторметил)фенил}-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он



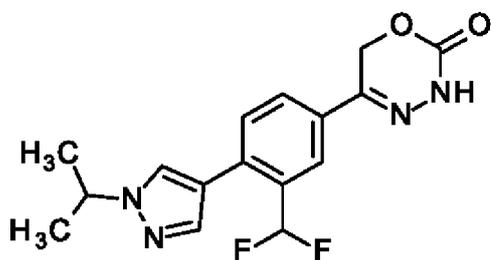
Указанное в названии соединение получали аналогично Примеру 226 из промежуточного соединения 66.

LC-MS (Способ 1):  $R_t = 0.87$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 316 [M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 2.518 (2.13), 2.523 (1.57), 2.539 (3.28), 4.554 (2.34), 4.570 (5.65), 4.585 (3.91), 4.660 (0.55), 4.674 (0.90), 4.688 (0.90), 4.703 (0.56), 4.820 (3.06), 4.837 (5.21), 4.853 (2.56), 5.305 (16.00), 6.321 (1.57), 6.332 (1.54), 6.539 (2.11), 6.561 (2.18), 7.713 (1.22), 7.719 (1.39), 7.736 (1.14), 7.741 (1.37), 7.782 (2.88), 7.787 (2.47), 10.925 (4.42).

### **Пример 263**

5-{3-(Дифторметил)-4-[1-(пропан-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил]фенил}-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он



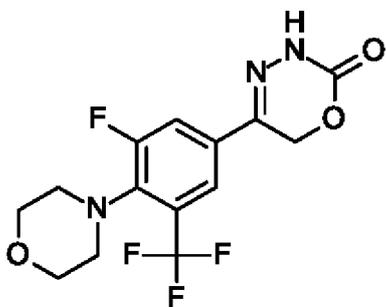
К раствору 5-(3-(дифторметил)-4-(1Н-пиразол-4-ил)фенил)-3Н-1,3,4-оксадиазин-2(6Н)-она (100 мг, 0.32 ммоль, Пример 202) в диоксане/воде (5 мл, об:об= 5:1) добавляли 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроценпалладия(II) хлорид (26 мг, 0.03

ммоль), карбонат натрия (101 мг, 1.0 ммоль), 2-иодпропан (90 мг, 0.7 ммоль), и смесь перемешивали при 100 °С всю ночь в атмосфере азота. По завершению реакции, растворитель удаляли в вакууме, и остаток разбавляли водой. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом, и объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия. Растворитель удаляли в вакууме, и остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ [Колонка:XBridge C18 19\*150; Подвижная фаза А: вода/10 ммоль/л NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>, Подвижная фаза В: MeCN; Скорость потока: 20 мл/мин; Градиент:20% В - 60% В за 8 мин], с получением 9.9 мг (8% выход) указанного в названии соединения в виде твердого вещества белого цвета.

MS(ESIpos): m/z = 335 (M+H)<sup>+</sup>.

### **Пример 264**

5-[3-Фтор-4-(морфолин-4-ил)-5-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он



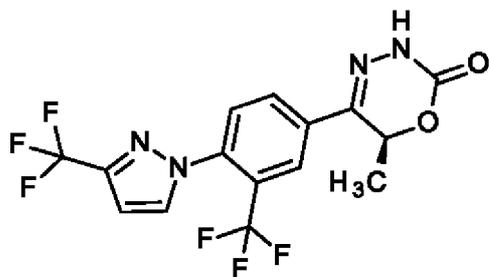
К раствору метил 2-(2-ацетокси-1-(3-фтор-4-морфолино-5-(трифторметил)фенил)этилиден)гидразинкарбоксилата (300 мг, 0.7 ммоль, Промежуточное соединение 60) в 20 мл этанола добавляли гидрид натрия (28 мг, 0.7 ммоль, 60% чистота), затем полученную смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь. После реакции растворитель удаляли в вакууме, и воду добавляли, и смесь затем экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соевым раствором, водой, и затем сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель удаляли в вакууме, и остаток очистили посредством препаративной

ВЭЖХ (Колонка: Xbridge Prep C18, 5 мкм, 19\*150 мм; Подвижная фаза А: вода (0.1% TFA), Подвижная фаза В: ACN; Скорость потока: 20 мл/мин; Градиент: 25 % В - 64 % В за 8 мин; 254 нм и 220 нм; t: 7.18 мин), с получением 61.4 мг (25%) указанного в названии соединения в виде твердого вещества белого цвета.

MS(ESIpos):  $m/z = 348 (M+H)^+$ .

### **Пример 265**

(6S)-6-Метил-5-{3-(трифторметил)-4-[3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]фенил}-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он



К (6S)-5-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)-6-метил-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-ону (3.0 г, 11 ммоль, Промежуточное соединение 75) и 7.3 г 3-трифторметил пиразола (54 ммоль), растворенных в 20 мл DMF, добавляли 7.0 г порошкообразного Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (22 ммоль), и смесь нагревали при 60 °С в течение 5 ч и затем перемешивали при комнатной температуре всю ночь. Воду добавляли, и смесь промывали несколько раз с помощью EtOAc, объединенные слои EtOAc промывали водой и солевым раствором, сушили (MgSO<sub>4</sub>), концентрировали и хроматографировали на силикагеле с применением 10-40% EtOAc в гексанах, с выделением 3.7 г продукта в виде твердого вещества грязновато-белого цвета (87%). Вещество перекристаллизовывали из горячего CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/гексана с получением кристаллов белого цвета. Хиральный SFC анализ (Chiral Pak AD-H колонка, 3-50% MeOH за 8 мин, поток 4 мл/мин) показал соотношение энантиомеров 0.06:99.94, время удерживания 4.18 и 4.74 мин.

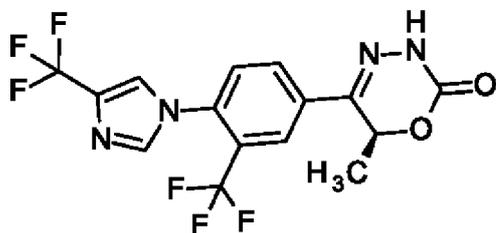
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.81 (s, 1H), 8.17 (d,  $J = 1.6$  Гц, 1H), 7.95 (dd,  $J = 8.4$ , 1.9 Гц, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.70 (d,  $J = 8.4$  Гц, 1H), 6.77 (d,  $J = 2.5$  Гц, 1H), 5.63 (q,  $J = 7.0$  Гц, 1H), 1.68 (d,  $J = 7.0$  Гц, 3H).

$^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -59.33, -62.28.  $^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  148.37, 145.71, 144.81 (q,  $J = 38.7$  Гц), 138.73, 133.45 – 133.21 (m), 133.13, 129.84, 129.53, 126.81 (q,  $J = 32.2$  Гц), 124.56 (q,  $J = 5.2$  Гц), 123.78 – 120.91 (m), 119.68 – 116.75 (m), 105.80, 71.84, 17.38.

LC-MS (Способ 5): Mass 277 ( $M + 1$ ).

### **Пример 266**

(6S)-6-Метил-5-{3-(трифторметил)-4-[4-(трифторметил)-1H-имидазол-1-ил]фенил}-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он

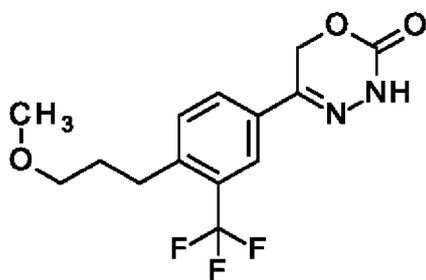


К 100 мг (0.36 ммоль) (S)-5-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)-6-метил-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-она (Промежуточное соединение 75) и 73 мг 4-трифторметил имидазола (0.54 ммоль), растворенных в 2 мл DMF, добавляли 235 мг порошкообразного  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (0.72 ммоль), и смесь нагревали при 80 °С в течение 5 ч перед охлаждением до комнатной температуры. Воду добавляли, и смесь промывали несколько раз  $\text{EtOAc}$ , объединенный  $\text{EtOAc}$  промывали водой и солевым раствором, сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), и концентрировали. Дихлорметан добавляли, и исходный 4-трифторметил имидазол не был растворимым и отфильтровывался. Хроматография с 0-70%  $\text{EtOAc}$  выделенного неочищенного продукта, который растворяли в  $\text{EtOAc}$  и экстрагировали 1 Н  $\text{HCl}$  перед сушкой и концентрированием, с получением 53 мг указанного в названии продукта в виде

твёрдого вещества белого цвета (38%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.66 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.97 (d,  $J = 8.3$  Гц, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.54 (d,  $J = 8.3$  Гц, 1H), 7.48 (s, 1H), 5.63 (q,  $J = 6.9$  Гц, 1H), 1.70 (d,  $J = 7.0$  Гц, 3H).  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -59.59, -63.01. Mass 393 ( $M + 1$ )

### Пример 267

5-[4-(3-Метоксипропил)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он



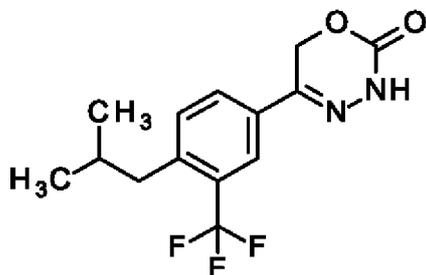
5-{4-[3-Метоксипроп-1-ен-1-ил]-3-(трифторметил)фенил}-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он (45.0 мг, 143 мкмоль, Пример 140) растворяли в этаноле (2.0 мл) в атмосфере аргона, затем Pd/C (8.59 мг, 14.3 мкмоль) добавляли, и смесь перемешивали в течение 4 часов в атмосфере водорода. Катализатор удаляли через целит, промывали дихлорметаном, и органическую фазу выпаривали в вакууме с получением 37.3 мг (95 % чистота, 78 % выход) указанного в названии соединения.

LC-MS (Способ 1):  $R_t = 1.11$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 317$  [ $M+H$ ] $^+$

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: 1.764 (0.51), 1.780 (1.40), 1.799 (1.64), 1.819 (1.46), 1.835 (0.56), 2.669 (0.41), 2.787 (1.49), 2.807 (1.97), 2.826 (1.37), 3.331 (16.00), 3.357 (2.50), 3.372 (4.84), 3.388 (2.33), 5.406 (11.07), 7.576 (1.87), 7.597 (2.10), 7.902 (1.69), 7.923 (1.55), 7.950 (3.05), 11.160 (3.49).

### Пример 268

5-[4-(2-Метилпропил)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он



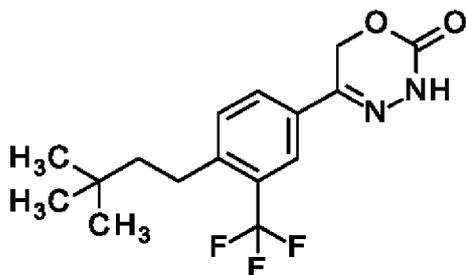
Указанное в названии соединение синтезировали аналогично Примеру 267 из Примера 63.

LC-MS (Способ 1):  $R_t = 1.33$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 301$   $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 0.879 (14.98), 0.896 (15.48), 1.928 (0.57), 1.945 (0.70), 1.962 (0.56), 2.518 (1.14), 2.523 (0.79), 2.646 (2.31), 2.664 (2.39), 5.411 (16.00), 7.554 (1.79), 7.574 (2.00), 7.897 (1.28), 7.901 (1.42), 7.917 (1.08), 7.922 (1.30), 7.958 (2.77), 7.962 (2.39), 11.162 (3.15).

### **Пример 269**

5-[4-(3,3-Диметилбутил)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он



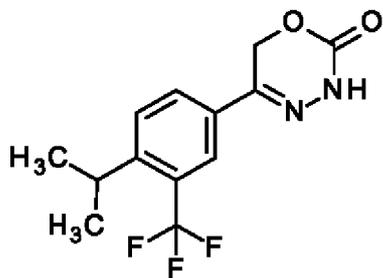
Указанное в названии соединение синтезировали аналогично Примеру 267 из Примера 144.

LC-MS (Способ 1):  $R_t = 1.47$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 329 [M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 0.939 (1.27), 0.948 (16.00), 1.399 (0.56), 1.411 (0.41), 1.421 (0.48), 1.432 (0.41), 1.443 (0.58), 2.518 (0.41), 2.698 (0.44), 5.404 (4.21), 7.552 (0.60), 7.573 (0.67), 7.891 (0.50), 7.911 (0.46), 7.935 (0.95), 11.151 (1.28).

### Пример 270

5-[4-(Пропан-2-ил)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он



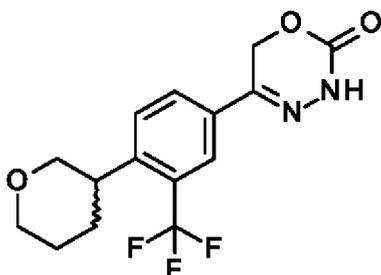
5-[4-(Проп-1-ен-2-ил)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он (90.0 мг, 317 мкмоль, Пример 147) растворяли в этаноле (4.0 мл) в атмосфере аргона, затем Pd/C (19.0 мг, 31.7 мкмоль) добавляли, и смесь перемешивали в течение 2 часов в атмосфере водорода. Катализатор удаляли через целит, промывали дихлорметаном, и органическую фазу выпаривали в вакууме с получением 72.0 мг (95 % чистота, 75 % выход) указанного в названии соединения.

LC-MS (Способ 1):  $R_t = 1.25$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 287 [M+H]^+$

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 1.241 (15.87), 1.258 (16.00), 2.518 (1.04), 2.523 (0.68), 3.224 (0.69), 3.240 (0.90), 3.256 (0.66), 5.406 (15.12), 7.740 (2.07), 7.760 (2.48), 7.926 (4.00), 7.932 (2.51), 7.953 (1.55), 11.150 (3.85).

### **Пример 271**

(рас)-5-{4-[Оксан-3-ил]-3-(трифторметил)фенил}-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он



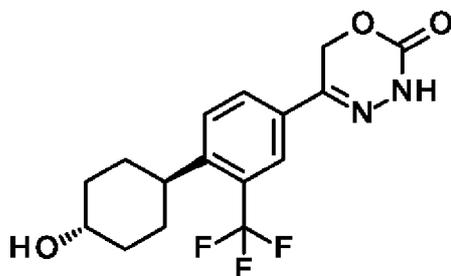
В сосуде автоклава 5-[4-(5,6-дигидро-2Н-пиран-3-ил)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он (40.0 мг, 123 мкмоль, Пример 142) растворяли в этаноле (2.0 мл) и THF (0.4 мл) в атмосфере аргона, затем Pd/C (15.0 мг, 31.7 мкмоль) добавляли. В сосуде составляли давление водорода (26.2 бар) и перемешивали в течение 21 часов при комнатной температуре. Катализатор отфильтровывали, и органическую фазу выпаривали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью масс-триггерной препаративной ВЭЖХ с получением 16.0 мг (95 % чистота, 38 % выход) указанного в названии соединения.

LC-MS (Способ 1):  $R_t = 1.09$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 329$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 1.307 (0.41), 1.324 (0.40), 1.674 (1.60), 1.843 (1.21), 1.863 (1.70), 2.518 (2.74), 2.523 (1.86), 3.082 (0.63), 3.435 (0.66), 3.445 (0.62), 3.463 (2.10), 3.471 (1.19), 3.489 (2.63), 3.499 (0.69), 3.516 (1.19), 3.702 (1.10), 3.711 (0.97), 3.729 (0.89), 3.738 (0.77), 3.887 (0.97), 3.913 (0.77), 5.408 (16.00), 7.756 (1.93), 7.777 (2.40), 7.929 (1.78), 7.950 (1.49), 7.969 (3.43), 11.172 (4.69).

**Пример 272**

(транс)-5-{4-[4-гидроксициклогексил]-3-(трифторметил)фенил}-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он



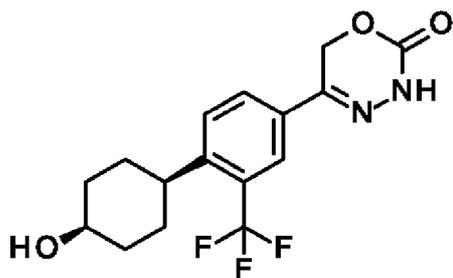
Указанное в названии соединение синтезировали аналогично Примеру 271 из Примера 141.

LC-MS (Способ 1):  $R_t = 0.93$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 343$   $[M+H]^+$

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 1.206 (0.45), 1.225 (1.07), 1.236 (1.26), 1.253 (1.14), 1.265 (1.22), 1.284 (0.52), 1.295 (0.48), 1.615 (1.03), 1.652 (1.96), 1.670 (2.65), 1.933 (1.39), 1.957 (1.34), 2.331 (0.91), 2.336 (0.43), 2.518 (4.32), 2.523 (2.73), 2.673 (0.89), 2.760 (0.66), 3.504 (0.50), 3.520 (0.81), 3.531 (0.81), 3.542 (0.43), 4.622 (4.07), 4.634 (3.95), 5.399 (16.00), 5.412 (1.18), 7.701 (1.88), 7.721 (2.23), 7.897 (1.57), 7.902 (1.86), 7.925 (4.57), 11.146 (5.52).

**Пример 273**

(сис)-5-{4-[4-Гидроксициклогексил]-3-(трифторметил)фенил}-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он



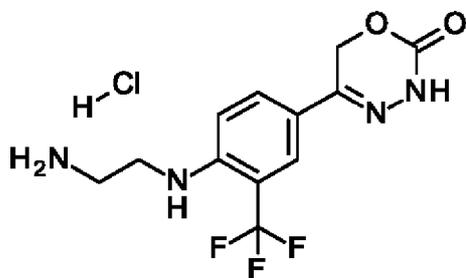
Указанное в названии соединение выделяли в ходе синтеза согласно Примеру 272 в виде побочного продукта.

LC-MS (Способ 1):  $R_t = 1.04$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 343$   $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: 1.408 (1.39), 1.436 (1.46), 1.487 (0.67), 1.521 (1.58), 1.555 (1.02), 1.762 (1.69), 1.793 (1.28), 1.892 (0.53), 1.923 (1.32), 1.949 (1.23), 1.980 (0.46), 2.331 (0.97), 2.336 (0.46), 2.518 (5.45), 2.522 (3.25), 2.669 (1.37), 2.673 (1.00), 2.678 (0.46), 2.801 (0.44), 2.829 (0.77), 3.914 (1.37), 3.921 (1.37), 4.485 (3.52), 4.495 (3.48), 5.402 (16.00), 7.677 (1.97), 7.698 (2.27), 7.929 (3.83), 7.938 (2.13), 7.959 (1.51), 11.150 (5.15).

### Пример 274

5-{4-[(2-Аминоэтил)амино]-3-(трифторметил)фенил}-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он – соль соляной кислоты



трет-бутил  $\{2$ -[4-(2-оксо-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-5-ил)-2-(трифторметил)анилино]этил} карбамат (86.0 мг, 214 мкмоль, Промежуточное

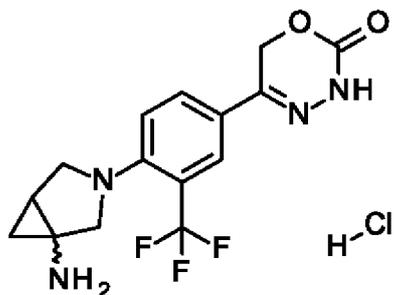
соединение 67) растворяли в 1,4-диоксане (3.0 мл), затем соляную кислоту в 1,4-диоксане (530 мкл, 4.0 М, 2.1 ммоль) добавляли и перемешивали в течение 3 дней. Затем другие части 1,4-диоксана (2.0 мл) и соляной кислоты в 1,4-диоксане (270 мкл, 4.0 М, 1.1 ммоль) добавляли, и смесь перемешивали всю ночь. Реакционную смесь сушили в вакууме с получением 72.0 мг (95 % чистота, 94 % выход).

LC-MS (Способ 1):  $R_t = 0.56$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 303$   $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 2.518 (1.33), 2.523 (0.83), 2.933 (0.66), 2.948 (0.67), 3.513 (0.85), 3.529 (0.83), 3.565 (16.00), 5.317 (5.64), 6.183 (0.59), 7.003 (0.74), 7.027 (0.78), 7.767 (1.39), 7.772 (1.21), 7.780 (0.74), 7.949 (0.78), 10.922 (2.06).

### **Пример 275**

(rac)-5-{4-[1-амино-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил]-3-(трифторметил)фенил}-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он – соль соляной кислоты



Стадия 1: трет-бутил {3-[4-(2-оксо-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-5-ил)-2-(трифторметил)фенил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил} карбамат получали аналогично Примеру 205 из промежуточного соединения 66.

Стадия 2: трет-бутил {3-[4-(2-оксо-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-5-ил)-2-(трифторметил)фенил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил} карбамат подвергали

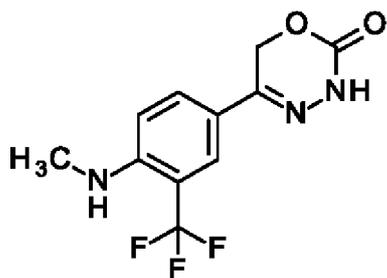
удалению защитных групп аналогично Примеру 274 с получением указанного в названии соединения.

LC-MS (Способ 2):  $R_t = 0.92$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 341 [M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 3.328 (0.40), 3.351 (0.77), 3.435 (0.55), 3.458 (0.55), 3.565 (16.00), 3.618 (0.46), 5.363 (2.05), 7.906 (0.57), 7.912 (0.46), 8.789 (0.70), 11.078 (0.83).

### **Пример 276**

5-[4-(Метиламино)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он



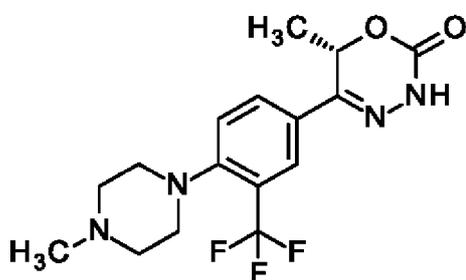
5-[4-Фтор-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он (150 мг, 572 мкмоль, Промежуточное соединение 66) растворяли в DMSO (1.0 мл), и (метиламино)ацетонитрил (96 мкл, 1.3 ммоль) добавляли. Смесь перемешивали всю ночь при 100 °С. (Метиламино)ацетонитрил (96 мкл, 1.3 ммоль) добавляли снова и перемешивали всю ночь при 100 °С. Смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом три раза. Объединенные органические слои сушили, применяя водонепроницаемый фильтр, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавили с помощью DMSO, фильтровали и очищали посредством препаративной ВЭЖХ с получением 5.60 мг (95 % чистота, 3 % выход) указанного в названии соединения.

LC-MS (Способ 1):  $R_t = 0.96$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 274 [M+H]^+$

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 2.518 (1.46), 2.523 (1.03), 2.808 (8.32), 2.820 (8.21), 5.297 (16.00), 6.160 (1.14), 6.172 (1.13), 6.782 (2.23), 6.805 (2.34), 7.725 (2.45), 7.730 (3.10), 7.754 (1.58), 7.759 (1.18), 7.777 (1.40), 7.782 (1.18), 10.873 (4.35).

### Пример 277

(6S)-6-Метил-5-[4-(4-метилпиперазин-1-ил)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он



Раствор (6S)-5-[4-хлор-3-(трифторметил)фенил]-6-метил-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-она (200 мг, 0.68 ммоль, Промежуточное соединение 74) и 1-метилпиперазина (1.52 мл, 13.67 ммоль) в N,N-диметилацетамиде (0.6 мл) нагревали при 140 °С в течение 16 часов. Реакционную смесь распределяли между EtOAc и насыщенным водным раствором хлорида натрия, органический слой выделяли и промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (x4), сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученное вещество очищали посредством Biotage Isolera<sup>TM</sup> хроматографии (силикагель, элюируя MeOH/DCM, 0:1 - 1:9), нужные фракции объединяли и концентрировали в вакууме с получением неочищенного желаемого вещества (66 мг @ 83% чистота). Это вещество затем очищали посредством обращено-фазовой Biotage Isolera<sup>TM</sup> хроматографии (C18, элюируя MeCN-Water, 1:9 - 1:0), нужные фракции объединяли и лиофилизировали с получением указанного в названии соединения (9.8 мг, 4%) в виде твердого вещества бледно-розового цвета.

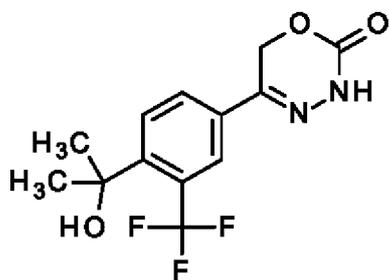
LCMS (Способ 3, 2 мин) 92% при  $R_t = 0.83$  мин, MS (ESIpos):  $m/z = 357.10$   $(M+H)^+$ .

LCMS (MS18, 7 мин) 92% при  $R_t = 2.60$  мин, MS (ESIpos):  $m/z = 357.45$   $(M+H)^+$ .

$^1H$  ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta = 1.43$  (d,  $J = 6.9$  Гц, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.46 (s, 2H), 2.93 (t,  $J = 4.7$  Гц, 4H), 5.85 (q,  $J = 6.9$  Гц, 1H), 7.56 (d,  $J = 8.5$  Гц, 1H), 7.95 (dd,  $J = 8.5, 2.0$  Гц, 1H), 8.00 (d,  $J = 2.1$  Гц, 1H), 11.17 (s, 1H) - 2 отсутствующих пиперазиновых кольцевых протонных сигналов, покрытых пиком растворителя.

### Пример 278

5-[4-(2-Гидроксипропан-2-ил)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он



К раствору 5-[4-ацетил-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-она (100 мг, 0.35 ммоль, Промежуточное соединение 70) в 15 мл тетрагидрофурана добавляли метилмагния бромид, 0.12 мл (3.5 ммоль, 3 моль/л в диэтиловом простом эфире) при 0 °С. Полученную смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 часа в атмосфере азота. По завершению реакции, ледяную воду добавляли, и полученную смесь экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором и сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель удаляли в вакууме, остаток очистили посредством Препаративной ВЭЖХ [Колонка: XBridge, RP18 OBD 19\*150 мм; Подвижная фаза А: вода (0.1%  $NH_4HCO_3$ ), Подвижная фаза В: АСN; Скорость потока: 20 мл/мин; Градиент: 25% В - 40% В за 8 мин, удерживали 1.5 мин; 254 и

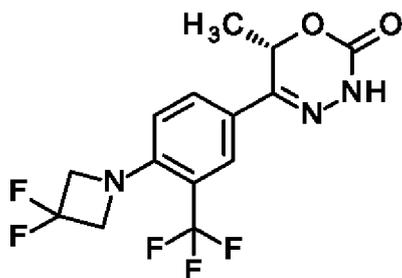
220 нм, Rt: 6.28 мин] с получением 35.4 мг (33%) указанного в названии соединения в виде твердого вещества белого цвета.

MS (ESIpos):  $m/z = 303 (M+H)^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 11.16 (s, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.87 (dd, 1H), 7.80 (d, 1H), 5.41 (s, 2H), 5.23 (s, 1H), 1.55 (s, 6H).

### **Пример 279**

(6S)-5-[4-(3,3-Дифторазетидин-1-ил)-3-(трифторметил)фенил]-6-метил-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он



Суспензию (6S)-5-[4-хлор-3-(трифторметил)фенил]-6-метил-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-она (100 мг, 0.34 ммоль, Промежуточное соединение 74), 3,3-дифторазетидин гидрохлорида (60.3 мг, 0.47 ммоль), фосфата калия (197 мг, 0.93 ммоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладия(0) (14.2 мг, 0.02 ммоль) и 2-(дициклогексилфосфино)-2',4',6'-три-изо-пропил-1,1'-бифенила // XPhos (29.6 мг, 0.06 ммоль) в 1,4-диоксане (1.5 мл) дегазировали посредством заполненного азотом баллона и нагревали при 100 °С в течение 20 часов. После этого времени, реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и распределяли между IPA/DCM (1:4 об:об) и водой, органический слой отделяли посредством картриджа разделения фаз, и концентрировали в вакууме. Полученное вещество очищали посредством Biotage Isolera™ хроматографии (силикагель, элюируя EtOAc/гептан (0:1 - 1:1 - 1:0), нужные фракции объединяли и концентрировали в

вакууме с получением 70 мг (54% выход) указанного в названии соединения в виде твердого вещества бледно-желтого цвета.

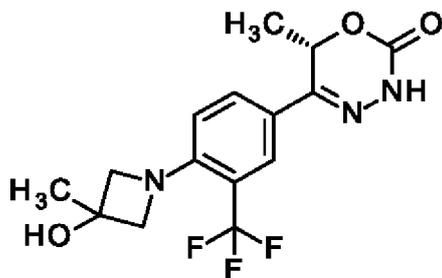
LCMS (Способ 3, 2 мин) 99% при  $R_t = 1.17$  мин, MS (ESIpos):  $m/z = 390.95$   $(M+MeCN+H)^+$ .

LCMS (Способ 3, 7 мин) 92% при  $R_t = 4.02$  мин, MS (ESIpos):  $m/z = 390.95$   $(M+MeCN+H)^+$ .

$^1H$  ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta = 1.40$  (d,  $J = 6.9$  Гц, 3H), 4.51 (t,  $J = 12.3$  Гц, 4H), 5.83 (q,  $J = 6.9$  Гц, 1H), 6.80 (d,  $J = 8.8$  Гц, 1H), 7.85 (dd,  $J = 8.8, 2.1$  Гц, 1H), 7.91 (d,  $J = 2.0$  Гц, 1H), 11.03 (s, 1H).

### Пример 280

(6S)-5-[4-(3-Гидрокси-3-метилазетидин-1-ил)-3-(трифторметил)фенил]-6-метил-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он



Указанное в названии соединение синтезировали аналогично Примеру 280 из промежуточного соединения 74 и 3-гидрокси-3-метилазетидина.

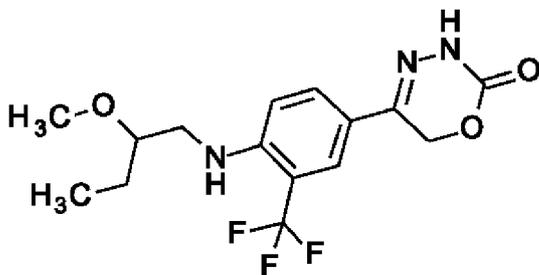
LCMS (Способ 3, 2 мин) 97% при  $R_t = 1.04$  мин, MS (ESIpos):  $m/z = 334.00$   $(M+H)^+$ .

LCMS (Способ 3, 7 мин) 100% при  $R_t = 3.52$  мин, MS (ESIpos):  $m/z = 334.00$   $(M+H)^+$ .

$^1H$  ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta = 1.40$  (d,  $J = 6.9$  Гц, 3H), 1.45 (s, 3H), 3.91 (d,  $J = 8.2$  Гц, 2H), 3.96 (d,  $J = 8.2$  Гц, 2H), 5.62 (s, 1H), 5.78 (q,  $J = 6.9$  Гц, 1H), 6.63 (d,  $J = 8.9$  Гц, 1H), 7.76 (dd,  $J = 8.9, 2.1$  Гц, 1H), 7.83 (d,  $J = 2.1$  Гц, 1H), 10.95 (s, 1H).

### **Пример 281**

5-{4-[(2-метоксибутил)амино]-3-(трифторметил)фенил}-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он

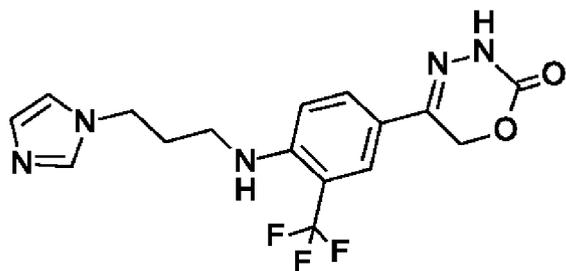


Указанное в названии соединение получали аналогично Примеру 226 из промежуточного соединения 66.

LC-MS (Способ1):  $R_t = 1.17$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 346$   $[M+H]^+$

### **Пример 282**

5-[4-{[3-(1H-имидазол-1-ил)пропил]амино}-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он

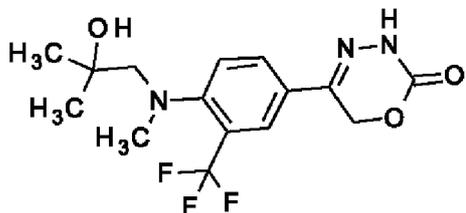


Указанное в названии соединение получали аналогично Примеру 226 из промежуточного соединения 66.

LC-MS (Способ1):  $R_t = 0.51$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 368 [M+H]^+$

### Пример 283

5-{4-[(2-гидрокси-2-метилпропил)(метил)амино]-3-(трифторметил)фенил}-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он

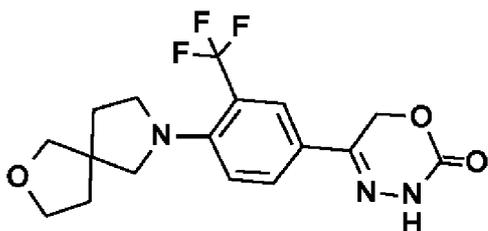


Указанное в названии соединение получали аналогично Примеру 226 из промежуточного соединения 66.

LC-MS (Способ1):  $R_t = 1.00$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 346 [M+H]^+$

### Пример 284

5-[4-(2-окса-7-азаспиро[4.4]нонан-7-ил)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он

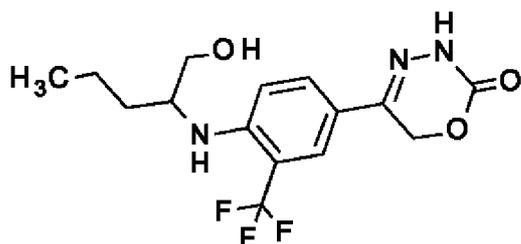


Указанное в названии соединение получали аналогично Примеру 226 из промежуточного соединения 66.

LC-MS (Способ1):  $R_t = 1.08$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 370 [M+H]^+$

### **Пример 285**

5-{4-[(1-гидроксипентан-2-ил)амино]-3-(трифторметил)фенил}-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он

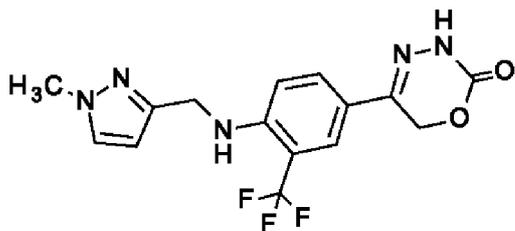


Указанное в названии соединение получали аналогично Примеру 226 из промежуточного соединения 66.

LC-MS (Способ1):  $R_t = 1.04$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 346 [M+H]^+$

### **Пример 286**

5-[4-[[1-метил-1H-пиразол-3-ил)метил]амино]-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он

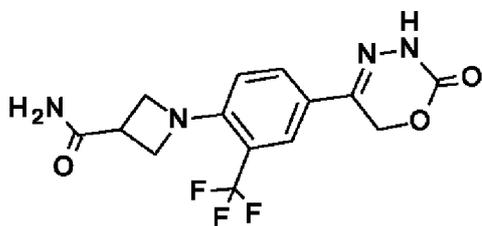


Указанное в названии соединение получали аналогично Примеру 226 из промежуточного соединения 66.

LC-MS (Способ1):  $R_t = 0.93$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 354$   $[M+H]^+$

### **Пример 287**

1-[4-(2-оксо-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-5-ил)-2-(трифторметил)фенил]азетидин-3-карбоксамид

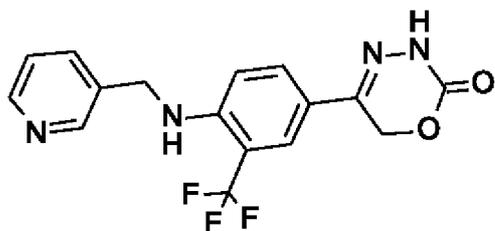


Указанное в названии соединение получали аналогично Примеру 226 из промежуточного соединения 66.

LC-MS (Способ1):  $R_t = 0.74$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 343$   $[M+H]^+$

### **Пример 288**

5-[4-{{(пиридин-3-ил)метил}амино}-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он

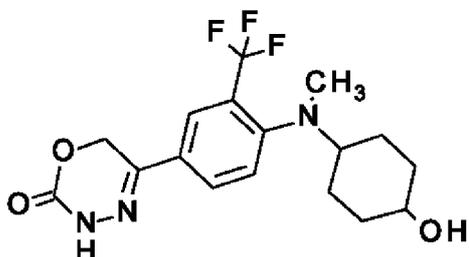


Указанное в названии соединение получали аналогично Примеру 226 из промежуточного соединения 66.

LC-MS (Способ1):  $R_t = 0.61$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 351 [M+H]^+$

### **Пример 289**

5-{4-[(4-гидроксициклогексил)(метил)амино]-3-(трифторметил)фенил}-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он

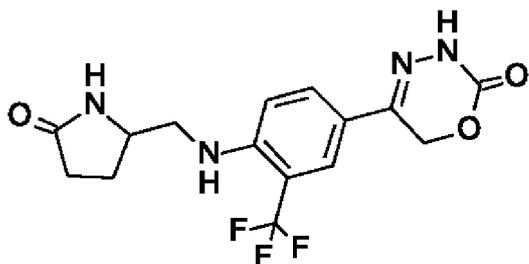


Указанное в названии соединение получали аналогично Примеру 226 из промежуточного соединения 66.

LC-MS (Способ1):  $R_t = 1.00$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 372 [M+H]^+$

### **Пример 290**

5-[4-[[5-оксопирролидин-2-ил)метил]амино]-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он

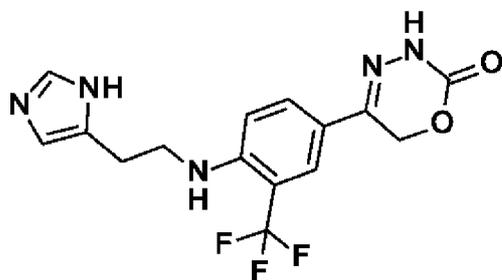


Указанное в названии соединение получали аналогично Примеру 226 из промежуточного соединения 66.

LC-MS (Способ1):  $R_t = 0.76$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 357 [M+H]^+$

### **Пример 291**

5-[4-{{2-(1H-имидазол-5-ил)этил}амино}-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он

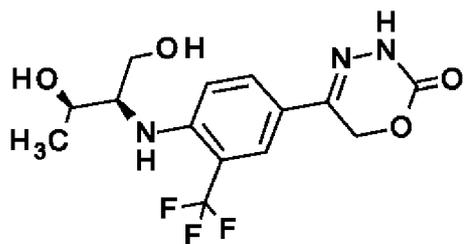


Указанное в названии соединение получали аналогично Примеру 226 из промежуточного соединения 66.

LC-MS (Способ1):  $R_t = 0.49$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 354 [M+H]^+$

### **Пример 292**

5-[4-{{(2R,3R)-1,3-дигидроксидбутан-2-ил}амино}-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он

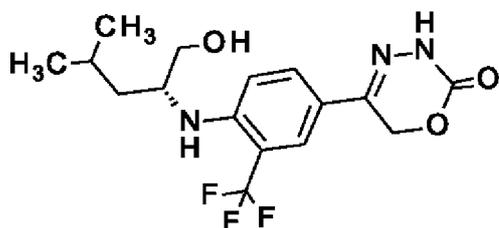


Указанное в названии соединение получали аналогично Примеру 226 из промежуточного соединения 66.

LC-MS (Способ1):  $R_t = 0.76$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 348 [M+H]^+$

### **Пример 293**

5-[4-{{(2R)-1-гидрокси-4-метилпентан-2-ил}амино}-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он

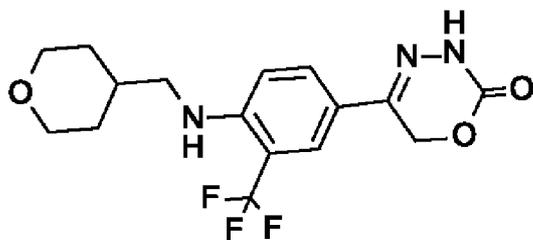


Указанное в названии соединение получали аналогично Примеру 226 из промежуточного соединения 66.

LC-MS (Способ1):  $R_t = 1.11$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 360 [M+H]^+$

### **Пример 294**

5-[4-{{(оксан-4-ил)метил}амино}-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он

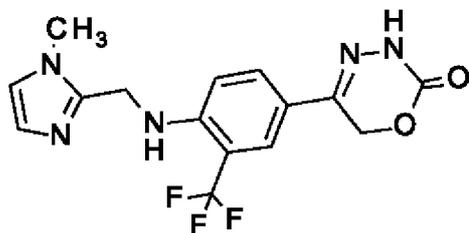


Указанное в названии соединение получали аналогично Примеру 226 из промежуточного соединения 66.

LC-MS (Способ1):  $R_t = 1.02$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 358 [M+H]^+$

### Пример 295

5-[4-[[1-(метил-1H-имидазол-2-ил)метил]амино]-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он

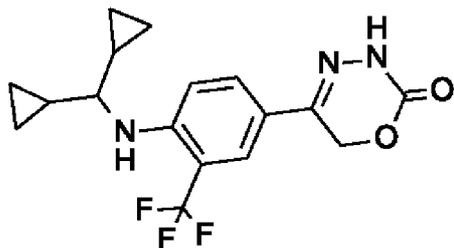


Указанное в названии соединение получали аналогично Примеру 226 из промежуточного соединения 66.

LC-MS (Способ1):  $R_t = 0.45$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 354 [M+H]^+$

### Пример 296

5-{4-[(дициклопропилметил)амино]-3-(трифторметил)фенил}-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он

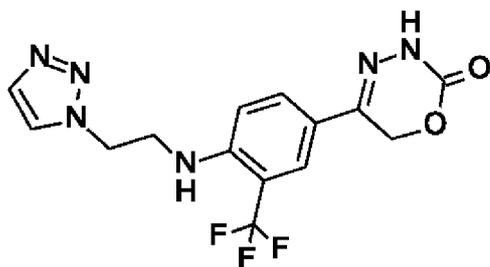


Указанное в названии соединение получали аналогично Примеру 226 из промежуточного соединения 66.

LC-MS (Способ1):  $R_t = 1.32$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 354$   $[M+H]^+$

### **Пример 297**

5-[4-{{2-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)этил}амино}-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он

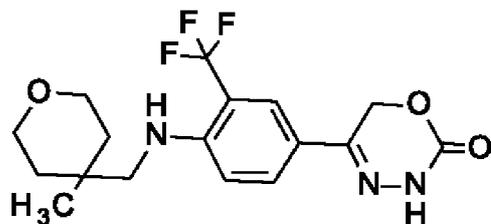


Указанное в названии соединение получали аналогично Примеру 226 из промежуточного соединения 66.

LC-MS (Способ1):  $R_t = 0.78$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 355$   $[M+H]^+$

### **Пример 298**

5-[4-{{(4-метилоксан-4-ил)метил}амино}-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он

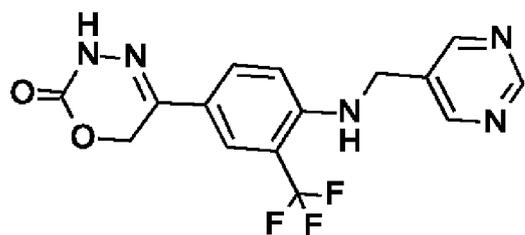


Указанное в названии соединение получали аналогично Примеру 226 из промежуточного соединения 66.

LC-MS (Способ1):  $R_t = 1.11$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 372$   $[M+H]^+$

### **Пример 299**

5-[4-{{{(пиримидин-5-ил)метил}амино}-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он

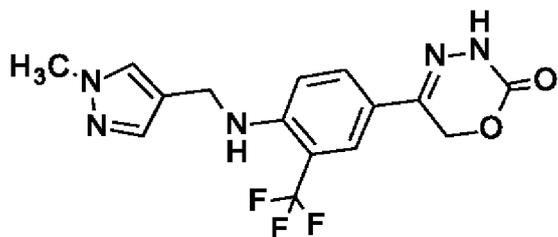


Указанное в названии соединение получали аналогично Примеру 226 из промежуточного соединения 66.

LC-MS (Способ1):  $R_t = 0.80$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 352$   $[M+H]^+$

### **Пример 300**

5-[4-{{{(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)метил}амино}-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он

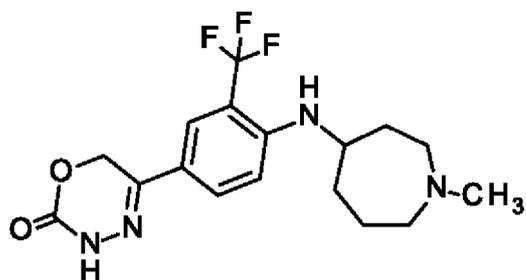


Указанное в названии соединение получали аналогично Примеру 226 из промежуточного соединения 66.

LC-MS (Способ1):  $R_t = 0.89$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 354 [M+H]^+$

### **Пример 301**

5-{4-[(1-метилазепан-4-ил)амино]-3-(трифторметил)фенил}-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он

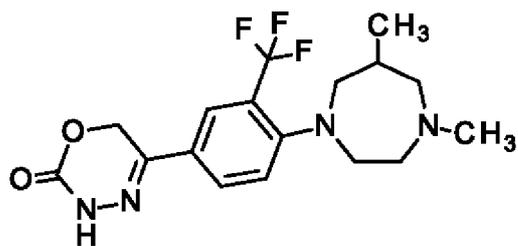


Указанное в названии соединение получали аналогично Примеру 226 из промежуточного соединения 66.

LC-MS (Способ1):  $R_t = 0.53$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 371 [M+H]^+$

### **Пример 302**

5-[4-(4,6-диметил-1,4-дiazепан-1-ил)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он

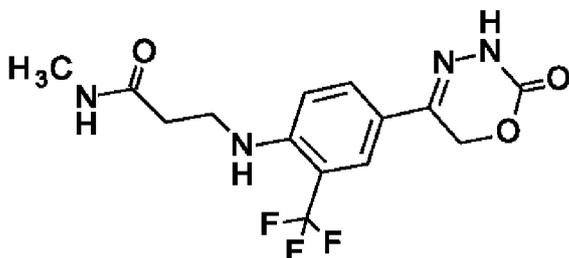


Указанное в названии соединение получали аналогично Примеру 226 из промежуточного соединения 66.

LC-MS (Способ1):  $R_t = 0.55$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 371 [M+H]^+$

### Пример 303

N-метил-N<sup>3</sup>-[4-(2-оксо-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-5-ил)-2-(трифторметил)фенил]-бета-аланинамид

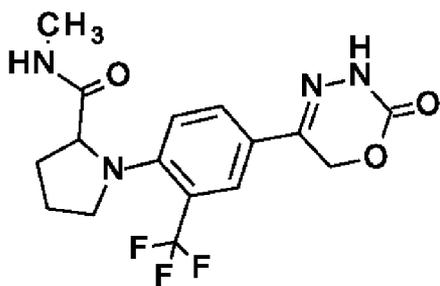


Указанное в названии соединение получали аналогично Примеру 226 из промежуточного соединения 66.

LC-MS (Способ1):  $R_t = 0.76$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 345 [M+H]^+$

### Пример 304

N-метил-1-[4-(2-оксо-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-5-ил)-2-(трифторметил)фенил]пролинамид

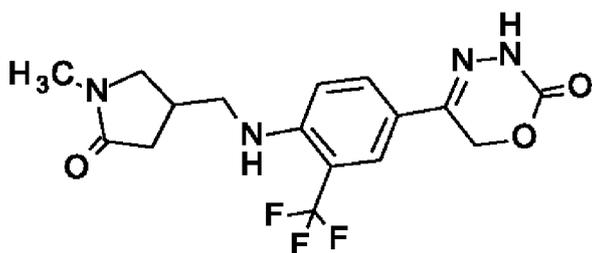


Указанное в названии соединение получали аналогично Примеру 226 из промежуточного соединения 66.

LC-MS (Способ1):  $R_t = 0.90$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 371$   $[M+H]^+$

### **Пример 305**

5-[4-{{(1-метил-5-оксопирролидин-3-ил)метил}амино}-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он

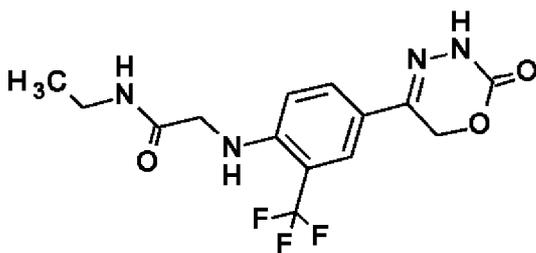


Указанное в названии соединение получали аналогично Примеру 226 из промежуточного соединения 66.

LC-MS (Способ1):  $R_t = 0.81$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 371$   $[M+H]^+$

### **Пример 306**

-этил-N<sup>2</sup>-[4-(2-оксо-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-5-ил)-2-(трифторметил)фенил]глицинамид

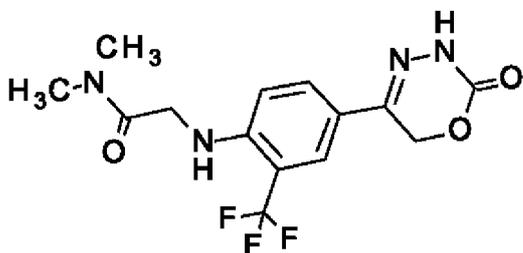


Указанное в названии соединение получали аналогично Примеру 226 из промежуточного соединения 66.

LC-MS (Способ1):  $R_t = 0.81$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 345$   $[M+H]^+$

### **Пример 307**

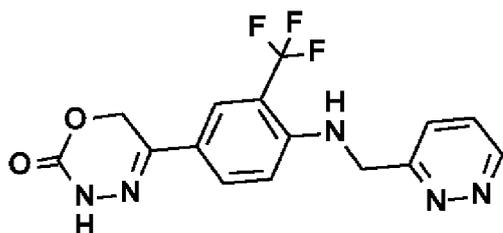
N,N-диметил-N<sup>2</sup>-[4-(2-оксо-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-5-ил)-2-(трифторметил)фенил]глицинамид



LC-MS (Способ1):  $R_t = 0.88$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 345$   $[M+H]^+$

### **Пример 308**

5-[4-[[[(пиридазин-3-ил)метил]амино]-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он

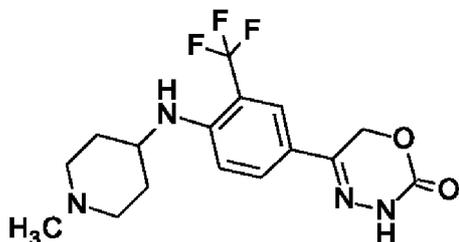


Указанное в названии соединение получали аналогично Примеру 226 из промежуточного соединения 66.

LC-MS (Способ1):  $R_t = 0.79$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 352$   $[M+H]^+$

### **Пример 309**

5-{4-[(1-метилпиперидин-4-ил)амино]-3-(трифторметил)фенил}-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он

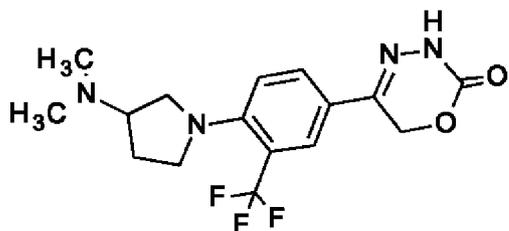


Указанное в названии соединение получали аналогично Примеру 226 из промежуточного соединения 66.

LC-MS (Способ1):  $R_t = 0.48$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 357$   $[M+H]^+$

### **Пример 310**

5-{4-[3-(диметиламино)пирролидин-1-ил]-3-(трифторметил)фенил}-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он

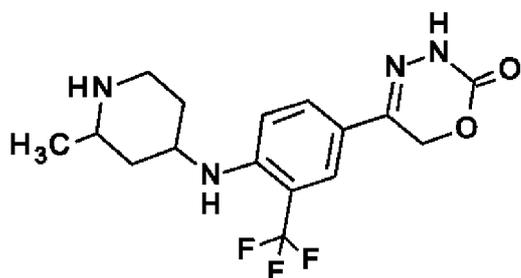


Указанное в названии соединение получали аналогично Примеру 226 из промежуточного соединения 66.

LC-MS (Способ1):  $R_t = 0.50$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 357$   $[M+H]^+$

### **Пример 311**

5-{4-[(2-метилпиперидин-4-ил)амино]-3-(трифторметил)фенил}-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он

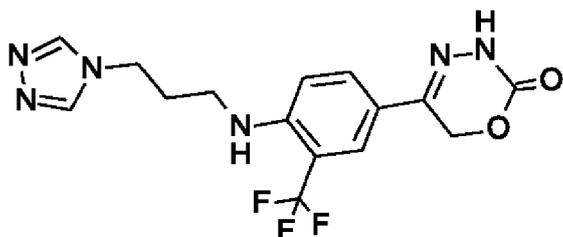


Указанное в названии соединение получали аналогично Примеру 226 из промежуточного соединения 66.

LC-MS (Способ1):  $R_t = 0.52$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 357$   $[M+H]^+$

### **Пример 312**

5-[4-{[3-(4Н-1,2,4-триазол-4-ил)пропил]амино}-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он

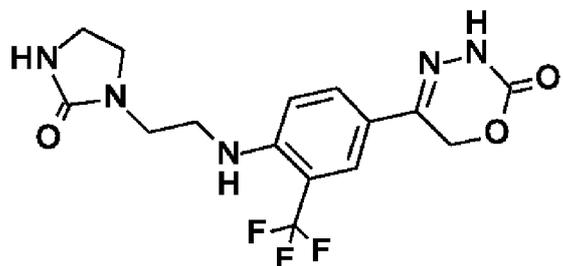


Указанное в названии соединение получали аналогично Примеру 226 из промежуточного соединения 66.

LC-MS (Способ1):  $R_t = 0.71$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 369 [M+H]^+$

### **Пример 313**

5-[4-{{2-(2-оксоимидазолидин-1-ил)этил}амино}-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он

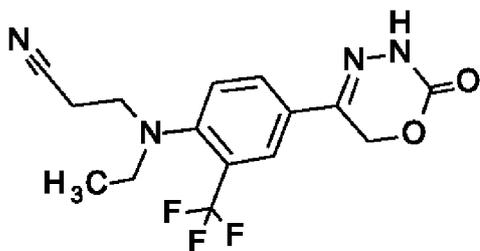


Указанное в названии соединение получали аналогично Примеру 226 из промежуточного соединения 66.

LC-MS (Способ1):  $R_t = 0.77$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 372 [M+H]^+$

### **Пример 314**

3-{{этил[4-(2-оксо-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-5-ил)-2-(трифторметил)фенил]амино}пропаннитрил

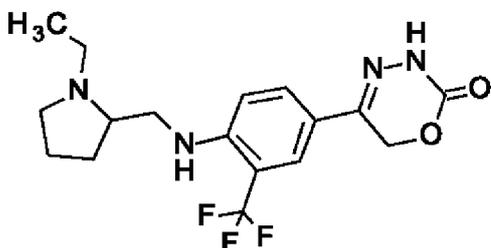


Указанное в названии соединение получали аналогично Примеру 226 из промежуточного соединения 66.

LC-MS (Способ1):  $R_t = 1.15$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 341$   $[M+H]^+$

### **Пример 315**

5-[4-{{(1-этилпирролидин-2-ил)метил}амино}-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он

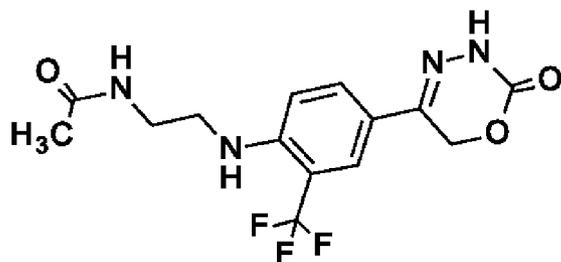


Указанное в названии соединение получали аналогично Примеру 226 из промежуточного соединения 66.

LC-MS (Способ1):  $R_t = 0.50$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 371$   $[M+H]^+$

### **Пример 316**

N-{2-[4-(2-оксо-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-5-ил)-2-(трифторметил)анилино]этил}ацетамид

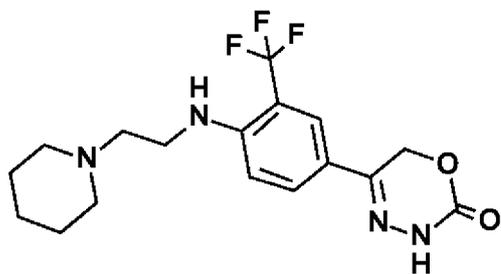


Указанное в названии соединение получали аналогично Примеру 226 из промежуточного соединения 66.

LC-MS (Способ1):  $R_t = 0.75$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 345$   $[M+H]^+$

### **Пример 317**

5-[4-{{2-(пиперидин-1-ил)этил}амино}-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он

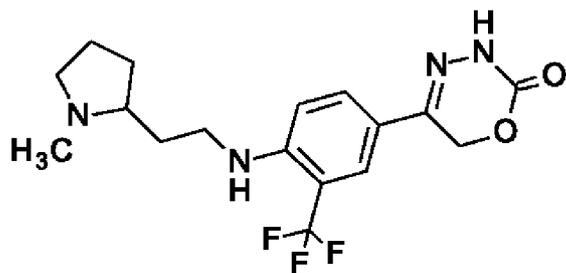


Указанное в названии соединение получали аналогично Примеру 226 из промежуточного соединения 66.

LC-MS (Способ1):  $R_t = 0.51$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 371$   $[M+H]^+$

### **Пример 318**

5-[4-{{2-(1-метилпирролидин-2-ил)этил}амино}-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он

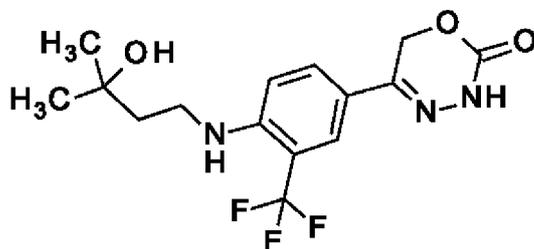


Указанное в названии соединение получали аналогично Примеру 226 из промежуточного соединения 66.

LC-MS (Способ1):  $R_t = 0.52$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 371 [M+H]^+$

### Пример 319

5-{4-[(3-гидрокси-3-метилбутил)амино]-3-(трифторметил)фенил}-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он



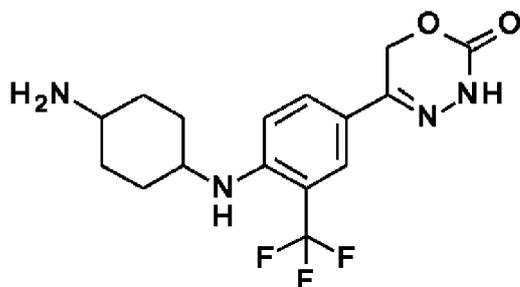
Указанное в названии соединение получали аналогично Примеру 132 из промежуточного соединения 66.

LC-MS (Способ 1):  $R_t = 0.99$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 346 [M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: 1.157 (16.00), 1.663 (0.83), 1.681 (1.79), 1.698 (0.85), 2.518 (0.61), 3.273 (0.44), 3.290 (1.02), 3.302 (1.01), 3.320 (0.55), 4.668 (3.46), 5.293 (7.07), 6.407 (0.73), 6.832 (0.98), 6.855 (1.03), 7.723 (1.11), 7.728 (1.73), 7.735 (0.96), 7.757 (0.70), 7.762 (0.56), 10.870 (2.45).

**Пример 320**

5-[4-{[4-аминоциклогексил]амино}-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он (смесь стереоизомеров)



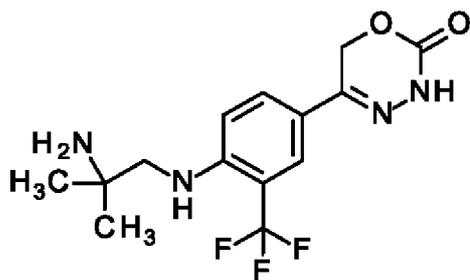
Указанное в названии соединение получали аналогично Примеру 132 из промежуточного соединения 66.

LC-MS (Способ2):  $R_t = 0.96$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 357$   $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 1.311 (0.95), 1.338 (1.33), 1.566 (1.33), 1.575 (1.72), 1.587 (2.17), 1.597 (2.32), 1.611 (1.90), 1.621 (1.94), 1.630 (1.54), 1.748 (1.66), 1.759 (1.27), 1.768 (1.26), 1.777 (1.14), 1.880 (0.48), 1.907 (0.51), 2.518 (2.24), 2.523 (1.56), 2.539 (0.82), 2.836 (0.86), 3.324 (1.17), 3.627 (0.62), 4.882 (0.98), 4.903 (0.97), 5.293 (4.48), 5.300 (16.00), 6.953 (1.71), 6.975 (1.87), 7.718 (0.92), 7.727 (0.59), 7.741 (6.05), 7.761 (1.52), 10.894 (0.40).

**Пример 321**

5-{4-[(2-амино-2-метилпропил)амино]-3-(трифторметил)фенил}-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он



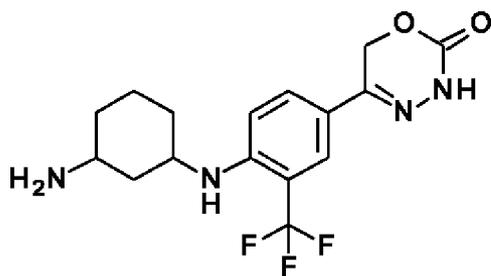
Указанное в названии соединение получали аналогично Примеру 132 из промежуточного соединения 66.

LC-MS (Способ2):  $R_t = 0.96$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 331$   $[M+H]^+$

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 1.092 (16.00), 1.621 (0.70), 2.518 (1.01), 2.523 (0.65), 2.971 (1.78), 2.983 (1.77), 5.299 (7.03), 5.857 (0.60), 6.867 (0.81), 6.891 (0.86), 7.737 (2.42), 7.754 (0.74), 10.880 (1.18).

### **Пример 322**

5-[4-{[3-аминоциклогексил]амино}-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он (смесь стереоизомеров)



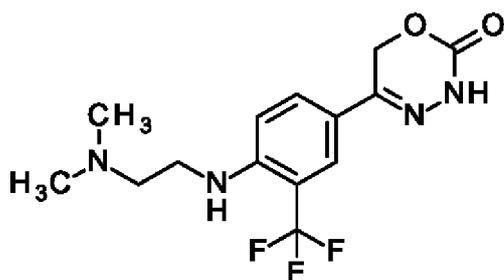
Указанное в названии соединение получали аналогично Примеру 132 из промежуточного соединения 66.

LC-MS (Способ1):  $R_t = 0.72$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 357$   $[M+H]^+$

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 1.147 (0.69), 1.170 (0.75), 1.195 (0.50), 1.239 (0.68), 1.261 (1.15), 1.292 (1.73), 1.314 (1.43), 1.337 (1.03), 1.357 (1.07), 1.382 (0.92), 1.404 (0.64), 1.457 (0.43), 1.543 (0.46), 1.570 (0.51), 1.650 (1.16), 1.659 (1.16), 1.682 (1.98), 1.698 (2.56), 1.722 (2.08), 1.895 (1.24), 1.926 (1.16), 2.518 (2.84), 2.522 (1.75), 2.888 (0.85), 2.994 (0.41), 3.642 (0.72), 4.852 (0.43), 4.871 (0.42), 5.289 (16.00), 5.300 (5.89), 6.897 (1.75), 6.920 (1.84), 6.956 (0.72), 6.979 (0.78), 7.713 (7.13), 7.732 (2.73), 7.738 (2.60), 7.748 (0.88), 7.770 (0.58), 10.877 (0.75).

### **Пример 323**

5-[4-{{2-(диметиламино)этил}амино}-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он



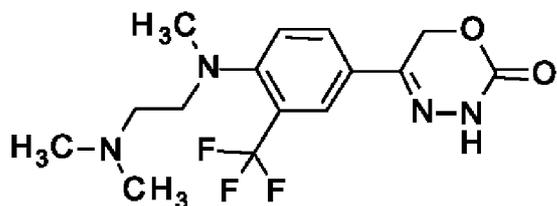
Указанное в названии соединение получали аналогично Примеру 132 из промежуточного соединения 66.

LC-MS (Способ1):  $R_t = 0.58$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 331$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 2.186 (16.00), 2.467 (0.79), 2.483 (2.15), 2.518 (0.97), 2.522 (0.61), 3.252 (0.87), 3.264 (0.85), 5.302 (5.87), 5.779 (0.49), 6.877 (0.75), 6.899 (0.78), 7.740 (0.81), 7.744 (1.20), 7.756 (0.61), 7.778 (0.50), 7.784 (0.41), 10.894 (1.17).

### **Пример 324**

5-[4-{{2-(диметиламино)этил}(метил)амино}-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он



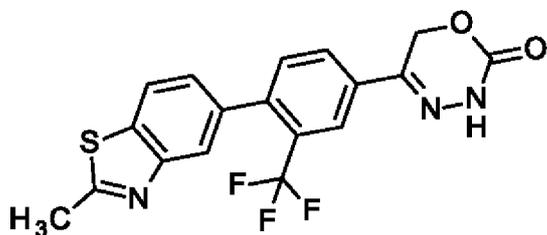
Указанное в названии соединение получали аналогично Примеру 132 из промежуточного соединения 66.

LC-MS (Способ2):  $R_t = 1.06$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 345 [M+H]^+$

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 2.083 (16.00), 2.285 (0.78), 2.304 (0.89), 2.308 (0.61), 2.322 (0.99), 2.518 (0.86), 2.523 (0.55), 2.720 (5.24), 3.062 (0.75), 3.081 (0.82), 3.098 (0.69), 5.383 (5.03), 7.549 (0.60), 7.569 (0.66), 7.892 (0.42), 7.897 (0.61), 7.918 (2.09), 11.100 (0.79).

### **Пример 325**

5-[4-(2-метил-1,3-бензотиазол-5-ил)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он



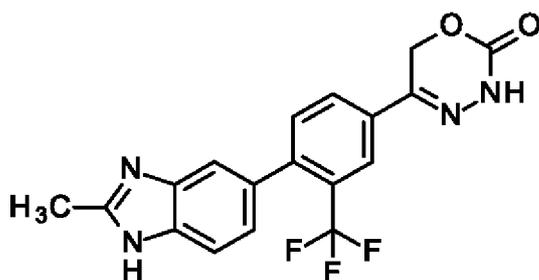
Указанное в названии соединение получали аналогично Примеру 3 из промежуточного соединения 64.

LC-MS (Способ2):  $R_t = 1.19$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 392$   $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 1.154 (1.24), 1.171 (2.57), 1.189 (1.26), 1.987 (4.28), 2.518 (1.06), 2.523 (0.71), 2.831 (16.00), 4.017 (0.97), 4.034 (0.97), 5.489 (10.98), 7.341 (1.21), 7.344 (1.21), 7.361 (1.26), 7.364 (1.26), 7.582 (1.81), 7.603 (1.95), 7.848 (2.36), 8.029 (1.22), 8.033 (1.26), 8.049 (1.08), 8.053 (1.18), 8.112 (2.79), 8.135 (4.89), 11.257 (4.10).

### **Пример 326**

5-[4-(2-метил-1H-бензимидазол-5-ил)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он



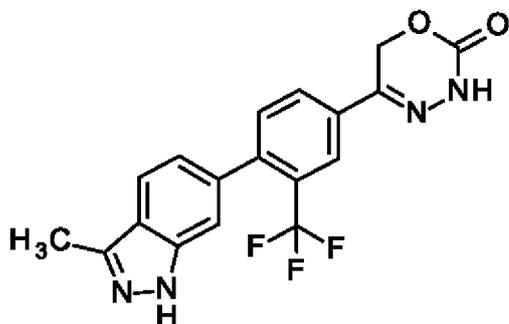
Указанное в названии соединение получали аналогично Примеру 3 из промежуточного соединения 64.

LC-MS (Способ2):  $R_t = 0.87$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 375$   $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 2.074 (3.86), 2.518 (2.91), 2.523 (1.64), 5.478 (16.00), 7.042 (1.26), 7.062 (2.20), 7.083 (1.18), 7.346 (2.05), 7.430 (2.27), 7.450 (2.16), 7.471 (1.90), 7.524 (1.62), 7.540 (3.42), 7.560 (2.98), 7.988 (2.21), 8.008 (2.00), 8.101 (4.18), 11.231 (4.23), 11.235 (3.86), 12.311 (1.82), 12.342 (1.57).

### **Пример 327**

5-[4-(3-метил-1H-индазол-6-ил)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он



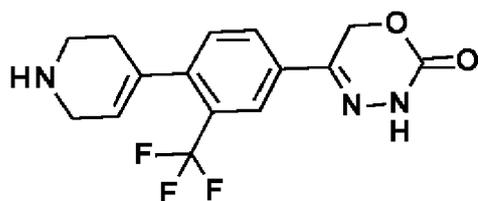
Указанное в названии соединение получали аналогично Примеру 3 из промежуточного соединения 64.

LC-MS (Способ2):  $R_t = 1.04$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 375 [M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: 2.524 (16.00), 5.486 (11.79), 5.758 (0.87), 7.007 (1.57), 7.028 (1.65), 7.371 (3.17), 7.557 (2.09), 7.578 (2.25), 7.754 (2.38), 7.774 (2.27), 8.011 (1.48), 8.015 (1.50), 8.032 (1.32), 8.035 (1.39), 8.120 (2.90), 8.123 (2.68), 11.251 (4.44), 12.748 (3.12).

### Пример 328

5-[4-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он



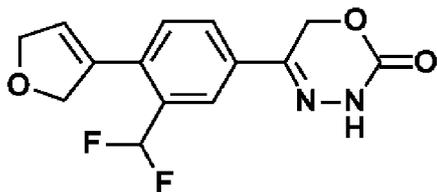
Указанное в названии соединение получали аналогично Примеру 3 из промежуточного соединения 64.

LC-MS (Способ2):  $R_t = 0.89$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 326 [M+H]^+$

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 2.074 (0.93), 2.162 (1.73), 2.518 (2.42), 2.522 (1.40), 2.539 (0.52), 2.890 (2.15), 3.362 (1.06), 3.537 (0.43), 5.418 (16.00), 5.601 (1.78), 7.409 (1.05), 7.429 (1.21), 7.916 (1.72), 7.936 (1.59), 7.982 (2.87), 11.188 (0.95).

### **Пример 329**

5-[3-(дифторметил)-4-(2,5-дигидрофуран-3-ил)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он

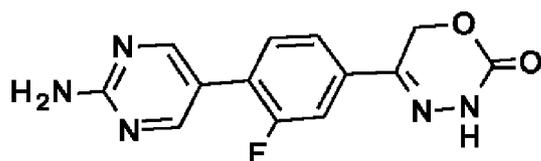


Указанное в названии соединение получали аналогично Примеру 198 из промежуточного соединения 77.

MS(ESIpos):  $m/z = 293 (M-H)^+$ .

### **Пример 330**

5-[4-(2-аминопиримидин-5-ил)-3-фторфенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он



Указанное в названии соединение синтезировали аналогично Примеру 3 из промежуточного соединения 65.

LC-MS (Способ1):  $R_t = 0.75$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 288$   $[M+H]^+$

### Экспериментальная часть – биологические анализы

Примеры тестировали в выбранных биологических анализах один или более раз. При тестировании более одного раза данные сообщаются либо как средние значения, либо как усредненные значения, где

- среднее значение, также называемое арифметическим средним значением, представляет собой сумму полученных значений, поделенную на количество раз тестирования, и
- усредненное значение представляет среднее число группы значений при ранжировании в порядке возрастания или убывания. Если число значений в наборе данных нечетное, усредненным значением является среднее значение. Если число значений в наборе данных является четным, усредненным значением является среднее арифметическое двух средних значений.

Примеры были синтезированы один или несколько раз. При синтезировании более одного раза данные биологических анализов представляют собой средние значения или усредненные значения, рассчитанные с использованием наборов данных, полученных при тестировании одной или более партий синтеза.

*In vitro* активность соединений согласно настоящему изобретению может быть продемонстрирована в следующих анализах:

## Анализ 1

### Измерения клеточной пролиферации

Антипролиферативная активность соединений общей формулы (I) была исследована *in vitro* в раковых клетках человека. Для этого подходящее количество клеток (Hela: 800; SK-MEL-3: 1000; A549: 800) высевали в 384-луночные планшеты с подходящей средой роста ((A549: DMEM/Ham's F12 (Biochrom; # FG 4815 со стабильным глутамином), FCS 10% конечная (Biochrom; # S 0415); Hela: DMEM/Ham's F12 (Biochrom; # FG 4815 со стабильным глутамином), FCS 10% конечная (Biochrom; # S 0415); SK-MEL-3: McCoy's 5A (Biochrom; # F 1015), FCS 10% конечная (Biochrom; # S 0415), L-аланил-L-глутамин конечная: 2мМ, (Biochrom; # K 0302)) и инкубировали при 37°C всю ночь. Через 24 часа клетки на одном планшете (0-часовой планшет) обрабатывали 30 мкл/полость раствора CTG (Promega Cell Titer Glo (каталог № G755B и G756B)) и инкубировали при комнатной температуре в течение 10 минут, а люминесценцию измеряли с помощью средство VICTOR V (Perkin Elmer), чтобы определить жизнеспособность клеток в начале обработки. Клетки на тестовом планшете обрабатывали соединениями общей формулы (I) и инкубировали при 37 °C в течение 72 часов. Соединения добавляли к клеткам с помощью цифрового дозатора HP D300 в серии 10 (или более) 2,5-кратных разведений, в общем начиная при максимальной конечной концентрации лекарственного средства 100нМ. В качестве контроля клетки обрабатывали средой (ДМСО при конечной концентрации 0,3%). Через 72 часа клетки обрабатывали 20 мкл/плотность раствора CTG (Promega Cell Titer Glo (каталог № G755B и G756B)) и инкубировали при комнатной температуре в течение 10 мин, а люминесценцию измеряли с помощью VICTOR V (Perkin Elmer), чтобы определить жизнеспособность клеток в конце обработки. Процентное влияние на рост клеток и полученное для них IC<sub>50</sub> определяли для каждого тестируемого вещества, используя значения из 0 ч планшета (= максимальное ингибирование) и ДМСО

контроля (=минимальное ингибирование). Значения  $IC_{50}$  рассчитывали с использованием подбора по 4 параметрам.

**Таблица 2: Значения  $IC_{50}$  антипролиферации некоторых примеров *in vitro* в различных клеточных линиях**

Пример (Промежуточное соединение, где указано)	HeLa	SK-MEL-3	IGR37
	$IC_{50}$ [нМ]	$IC_{50}$ [нМ]	$IC_{50}$ [нМ]
	(Рак шейки матки)	(меланома)	(меланома)
1	2	3	
3	3	7	
4	7	16	
5	3	5	
6	5	9	
7	5	13	
8	6	18	16
9	15	33	
10	15	43	
11	19	49	
13	27	82	
15	8	16	
17	7	17	
18	18	74	
20	15	41	
21	15	>67	
23	45	>100	

<b>Пример (Промежуточное соединение, указано)</b>	<b>HeLa</b>	<b>SK-MEL-3</b>	<b>IGR37</b>
24	55	>100	
25-1	2	3	
25-2	3	5	
26	9	29	
27	2	6	
29	46	>100	
30	1	4	
31	4	11	14
32	5	7	
33	6	10	
34	3	765	
36	23	39	
37	37	12	
38	83	>100	
39	4	6	
40	5	7	
41	10	21	
42	55	64	
43	34	48	
44	14	9	
45	3	4	
47	2	2	
48	8	16	
49	6	13	
50	81	19800	

<b>Пример (Промежуточное соединение, указано)</b>	<b>HeLa</b>	<b>SK-MEL-3</b>	<b>IGR37</b>
51	30	49	
53	36	13000	
54	1	3	
55	7	14	
56	5	10	
58	40	64	
59	18	38	
60	13	20	
61	10	16	
62	6	14	
63	1	3	
64	17	41	
65	2	3	
66	2	3	
67	3	5	
68	4	6	
69	1	1	
70	15	29	
71	20	38	
72	2	5	
74	11	23	
76	6	13	13
77	8	16	
78	10	21	
79	12	25	

<b>Пример (Промежуточное соединение, указано)</b>	<b>HeLa</b>	<b>SK-MEL-3</b>	<b>IGR37</b>
80	2	6	
81	4	9	
82	4	9	
83	3	6	
84	19	48	
85	7	13	
86	6	25	
87	10	32	
88	2	6	
89	2	5	
90	16	30	
91	14	17	
92	2	4	4
93	7	13	
94	16	36	
96	18	40	
97	5	8	
98	5	8	
99	5	11	
100	5	9	
101	2	4	
102	23	40	
103	3	6	
105	8	15	
106	9	16	

<b>Пример (Промежуточное соединение, указано)</b>	<b>HeLa</b>	<b>SK-MEL-3</b>	<b>IGR37</b>
107	6	12	
108	6	13	
109	4	9	
110	8	14	
111	2	4	
112	6	10	
113	2	6	
114	4	7	
115	4	7	
116	16	35	
117	5	9	
118	3	6	
119	5	7	
120	0.3	1	
121	5	10	12
126	1	1	2
131	2	6	
132	16	38	
133	32	51	
134	12	26	
135	1	3	3
136	0.3	1	
137	1	3	
138	7	19	
139	14	29	40

<b>Пример (Промежуточное соединение, указано)</b>	<b>HeLa</b>	<b>SK-MEL-3</b>	<b>IGR37</b>
140	1	1	
141	2	3	
142	3	4	
143	15	30	
144	6	13	
145	27	47	
146	1	2	2
147	22	39	
148	53	>100	
149	2	4	
150	2	5	
151	5	5	
152	21	56	
153	4	7	
154	2	4	
155	9	17	
156	55	68	
157	44	71	
158	22	40	
159	11	22	
160	27	47	
161	6	10	12
162	4	7	
163	8	14	
164	6	8	

<b>Пример (Промежуточное соединение, указано)</b>	<b>HeLa</b>	<b>SK-MEL-3</b>	<b>IGR37</b>
165	1	1	1
166	1	1	1
167	4	6	
168	14	25	
169	20	32	
170	27	40	
171	18	31	
172	37	48	
173	15	27	
174	1	1	1
175	6	3	
176	2	4	
177	12	17	
178	13	19	
179	8	15	
180	36	48	
181	3	6	
182	39	54	
183	15	22	
184	5	6	
185	4	6	
187	23	40	
188	22	38	
189	6	12	
190	0.2	0.4	0.4

<b>Пример (Промежуточное соединение, указано)</b>	<b>HeLa</b>	<b>SK-MEL-3</b>	<b>IGR37</b>
191	0.4	1	1
192	2	6	7
193	5	9	
195	2	5	
196	15	31	33
197	5	10	
198	6	14	
199	2	5	
200	10	22	
201	3	9	
202	5	12	
203	1	2	
204	1	2	
205	4	5	
206	0.5	1	
207	9	14	
208	5	7	
209	7	7	
210	6	8	
211	2	2	
212	1	2	
213	14	21	
214	1	2	
215	2	3	
216	6	7	

<b>Пример (Промежуточное соединение, указано)</b>	<b>HeLa</b>	<b>SK-MEL-3</b>	<b>IGR37</b>
217	14	16	
218	3	4	
219	8	13	
220	6	14	
221	1	2	
222	1	1	
223	6	9	
224	2	3	
225	3	5	
226	1	2	2
227	1		
228	7		
229	1		
230	7		
231	2		
232	2	5	4
233	8		
234	2		
235	4		
236	4		
237	0.4		
238	7		
239	0.3	1	1
240	3	12	10
241	6		

<b>Пример (Промежуточное соединение, указано)</b>	<b>HeLa</b>	<b>SK-MEL-3</b>	<b>IGR37</b>
242	2		
243	6		
244	3		
245	3		
246	12		
247	10		
248	6		
249	1		
250	2		
251	2	5	4
252	1		
253	1	40	5
254	2		
255	5		
256	37	63	
257	6	9	
258	3	6	
259	1	3	
260	1	3	
261	38	>100	
262	2	5	
263	9	32	
264	2	2	
265	2	5	7
266	19	35	65

<b>Пример (Промежуточное соединение, указано)</b>	<b>HeLa</b>	<b>SK-MEL-3</b>	<b>IGR37</b>
267	2	5	7
268	1	3	
269	6	17	24
270	9	15	
271	1	3	
272	1	1	
273	1	1	
274	19	31	
275	5	7	
276	27	49	50
277	0.3	1	1
278	58	80	
279	1	2	2
280	0.1	0.4	0.4
Промежуточное соединение 64	29	53	
Промежуточное соединение 66	56	>100	
Промежуточное соединение 72	78	260	
Промежуточное соединение 73	58	>100	
Промежуточное соединение 74	6	11	
Промежуточное соединение 75	22	45	

<b>Пример (Промежуточное соединение, указано)</b>	<b>HeLa</b>	<b>SK-MEL-3</b>	<b>IGR37</b>
Промежуточное соединение 76	40	75	
Промежуточное соединение 77	40	65	
Промежуточное соединение 78	8	20	
Промежуточное соединение 67	>100	>100	
12	20	58	
14	49	64	
22	26	51	
28	14	28	
35	39	25	
46	21	34	
52	48	>100	
73	25	46	
75	22	44	
95	33	>100	
104	37	17	
127	>100	>100	
128	>100	>100	
129	>100	>100	
130	>100	25600	
186	61	71	
281	12		

<b>Пример (Промежуточное соединение, указано)</b>	<b>HeLa</b>	<b>SK-MEL-3</b>	<b>IGR37</b>
282	13		
283	13		
284	14		
285	14		
286	23		
287	23		
288	26		
289	26		
290	32		
291	35		
292	43		
293	43		
294	45		
295	47		
296	59		
297	59		
298	62		
299	69		
300	90		
301	>100		
302	>100		
303	>100		
304	>100		
305	>100		
306	>100		

<b>Пример (Промежуточное соединение, указано)</b>	<b>HeLa</b>	<b>SK-MEL-3</b>	<b>IGR37</b>
307	>100		
308	>100		
309	>100		
310	>100		
311	>100		
312	>100		
313	>100		
314	>100		
315	>100		
316	>100		
317	>100		
318	>100		
319	61	>100	
320	>100	>100	
321	>100	54	
322	>100	>100	
323	>84	>100	
324	>100	>100	
325	>100	>100	
326	>100	>100	
327	>100	>100	
328	47	>100	
329	41	64	
330	>100	>100	

Одним аспектом настоящего изобретения является применение соединений формулы (I) для лечения рака шейки матки.

Другим аспектом настоящего изобретения является применение соединений формулы (I) для лечения рака кожи, особенно меланомы.

Еще одним аспектом настоящего изобретения является применение соединений формулы (I) для лечения рака кожи, особенно меланомы, и рака шейки матки.

Другим аспектом настоящего изобретения являются соединения формулы (I), которые эффективно ингибируют пролиферацию опухолевых клеток (*например*, на клетках HeLa) со значениями  $IC_{50} < 100$  нМ.

**Таблица 3-1: Значения  $IC_{50}$  антипролиферации некоторых примеров *in vitro* на различных клеточных линиях**

	Пример	31	92	139	146	267	269	277
<b>Клеточная линия</b>		<b><math>IC_{50}</math> [нМ]</b>						
молочной железы	Hs 578T	>100	31	>100	28	34	66	>100
эритролейкемия	HEL 92.1.7	47	9	>100	13	26	44	>100
глиобластома	DK-MG	39	17	61	12	18	49	>100
глиобластома	DBTRG-05-MG	56	18	>100	14	35	50	>100
Меланома	CHL-1	28	11	58	8	16	47	>100
Меланома	A-2058	51	18	>100	16	40	61	>100
тератокарцином а яичника	PA-1	39	17	>100	12	44	49	>100

**Таблица 3-2: Значения IC<sub>50</sub> антипролиферации некоторых примеров *in vitro* на различных клеточных линиях**

	Пример	1	3	4	7	8	135
<b>Клеточная линия</b>		<b>IC<sub>50</sub> [нМ]</b>					
Астроцитомы	H4	30	25	47	44	50	
молочная железа	Hs 578T		29				
эритролейкемия	HEL 92.1.7	20	25				
глиобластома	DK-MG		21				
легкого	NCI-H1734	19	13	40	26	42	
Меланома	IGR-1	89	99				>100
Меланома	CHL-1		9				
Меланома	HMCB	19	26				13
Меланома	COLO741						1
Меланома	C32						15
Меланома	A-2058						24
тератокарцинома яичника	PA-1		22				

## Анализ 2

### Измерение пролиферации клеток

Антипролиферативная активность соединений общей формулы (I) была обнаружена *in vitro* в раковых клетках человека. Для этого 500 клеток, включая HeLa клетки, A2058 клетки, DU145 клетки, HMCB клетки, IGR37 клетки,

NCIH1734 клетки, OSRC2 клетки, или 750 клетки, включая CAL51 клетки, COLO741 клетки, DBTRG05MG клетки, DKMG клетки, G292CLONEA141B1 клетки, GB1 клетки, HEL клетки, HEL9217 клетки, JHUEM1 клетки, L3.3 клетки, LI7 клетки, TE4 клетки, или 1000 клетки, включая 8505C клетки, HUT78 клетки, NCIH1563 клетки, NCIH2122 клетки, NCIH2172 клетки, RVH421 клетки, SKMEL3 клетки, или 1500 клетки, включая C32 клетки, HS578T клетки, JHOM1 клетки, NCIH196 клетки, OVKATE клетки, высевали в 384-луночные планшеты с подходящей средой для роста и инкубировали при 37 °С всю ночь. Через 24 часа клетки на тест-планшете обрабатывали соединениями общей формулы (I) и инкубировали при 37 °С в течение 72 часов. Соединения добавляли к клеткам с помощью цифрового дозатора HP D300 в серии 10 (или более) -ступенчатых разведений. В качестве контроля клетки обрабатывали средой (ДМСО при конечной концентрации 0,3%). Через 72 часа клетки обрабатывали 20 мкл/плотность 50%-ного раствора CTG в PBS (Promega Cell Titer Glo (каталог № G755B и G756B)) и инкубировали при комнатной температуре в течение 10 мин, а люминесценцию измеряли с помощью VICTOR V (Perkin Elmer), чтобы определить жизнеспособность клеток в конце обработки. Процентное влияние на рост клеток и полученное для них IC<sub>50</sub> определяли для каждого тестируемого вещества, используя значения из необработанных лунок (= процент жизнеспособности). Значения IC<sub>50</sub> рассчитывали с использованием подбора по 4 параметрам.

**Таблица 4: Значения IC<sub>50</sub> антипролиферации некоторых примеров *in vitro* в различных клеточных линиях**

		Номер примера		
Пример		135	146	265
Клеточная линия		IC <sub>50</sub> [нМ]		
молочная железа, дуктальная карцинома	HS578T	33	20	116
NS молочной железы	CAL51		37	
шейки матки	HeLa	2	2	5

глиома_астроцитомы	DKMG	22	13	59
Аденокарцинома легкого	NCIH1563	18		46
Аденокарцинома легкого	NCIH2122		3	
Немелкоклеточный рак легкого	H2172	38	37	101
Мелкоклеточный рак легкого	H196	150	32	355
Меланома	A2058	38	25	96
Меланома	C32	58	52	132
Меланома	RVH421	140	47	262
Меланома	SKMEL3	5	3	10
плоскоклеточная карцинома пищевода	TE4	15		41
аденокарцинома яичника	JHOM1		8	
NS поджелудочной железы	L3.3	82	15	312
NS предстательной железы	DU145		14	

Таким образом, одним аспектом настоящего изобретения является применение соединений формулы (I) для лечения рака головного мозга (особенно глиомы, более конкретно глиобластомы, астроцитомы), рака молочной железы (особенно дуктальной карциномы и аденокарциномы), рака шейки матки, AML (особенно эритролейкемии), рака легких (особенно NSCLC аденокарциномы и SCLC), рака кожи (особенно меланомы), рака пищевода (особенно плоскоклеточной карциномы), рака яичников, (особенно тератокарциномы, аденокарциномы), рака поджелудочной железы и рака предстательной железы.

### Анализ 3

#### In vivo ксенотрансплантатные модели

Противоопухолевые активности соединений примеров 135 и 146 были исследованы на мышинных ксенотрансплантатных моделях рака человека. Для

этого мышам подкожно имплантировали опухолевые клетки. При среднем размере опухоли 20-40 мм<sup>2</sup> животных рандомизировали в группы лечения и контроля (по меньшей мере n = 10 животных/группа, и лечение начинали средой только или соответствующим соединением (состав: 90% PEG400/10% Этанол; путь введения: в рот («р.о.»), перорально). Объем перорального введения составлял 10 мл/кг. В случае двойных ежедневных обработок интервал между двумя применениями в день составлял 6-7 часов. Размер опухоли и массу тела определяли по меньшей мере еженедельно. Площадь опухоли определяли с помощью электронного штангенциркуля [длина (мм) x ширина (мм)]. Эксперимент был закончен, когда исследование достигло заранее определенной этической конечной точки, основанной на немецких и европейских руководствах по содержанию животных. Противоопухолевая эффективность *in vivo* представлена в виде соотношения Т/С в конце исследования (Лечение/Контроль; средняя масса опухоли группы лечения /средняя масса опухоли контрольной группы) в Таблице 8. Соединение, имеющее Т/С ниже 0,5, определяется как активное (т.е. эффективное). Статистический анализ проводился с использованием программного обеспечения SigmaStat. Был выполнен однофакторный дисперсионный анализ, и различия с контролем сравнивались с помощью процедуры попарного сравнения (способ Дьюнна).

Соединения примеров 135 и 146 показали сильную противоопухолевую эффективность на различных ксенотрансплантатных моделях опухолей человека при монотерапии. В частности, Соединение Примера 135 и/или Примера 146 были эффективны в уменьшении площади опухоли рака шейки матки, тератокарциномы яичников, АМЛ и меланомы.

Таблица 5: Противоопухолевая активность соединения Примера 135, соединения Примера 146 и соединения Примера 265 на различных ксенотрансплантатных моделях рака человека в мышах

Ксенотрансплантатная модель	Клеточная линия, выделенная у пациента с	Пример	Доза и режим	T/C
IGR-37	Меланома	146	10 мг/кг 2QD p.o.	0.05*
IGR-37	Меланома	135	10 мг/кг 2QD p.o.	0.06*
HEL92.1.7	AML	146	40 мг/кг 2QD p.o.	0.08*
HeLa	Рак шейки матки	146	5 мг/кг 2QD p.o.	0.08*
A2058	Меланома	146	10 мг/кг 2QD p.o.	0.23*
PA-1	Тератокарцинома яичников	146	20 мг/кг 2QD p.o.	0.49*
PA-1	Тератокарцинома яичников	135	5 мг/кг 2QD p.o.	0.63
IGR-37	Меланома	265	10 мг/кг 2QD p.o.	0.27*

\* P < 0.05 лечения по сравнению с контролем в конце исследования

T/C = соотношение средней конечной массы опухоли в группе лечения и средней конечной массы опухоли в контрольной группе

Аббревиатура 2QD означает дважды в день, p.o. означает через рот или перорально.

#### **Анализ 4**

##### ***Способ ингибирования фермента PDE3A***

Коммерчески доступная система сцинтилляционного анализа сближения 3H-сАМР (SPA, Perkin Elmer) была использована для исследований ингибирования ферментов. Для определения *in vitro* эффекта соединений Примера на реакции PDE3A 2 мкл соответствующего раствора соединения Примера в ДМСО (серийные разведения) помещали в лунки микротитровальных планшетов (Isoplate-96/200W; Perkin Elmer). 50 мкл разведения клеточного экстракта PDE3A из клеток Sf9, сверхэкспрессирующего полноразмерный PDE3A человека (SB Drug Discovery, Великобритания) в буфере А (50 мМ Трис/НСl рН 7,5, 8,3 мМ MgCl<sub>2</sub>, 1,7 мМ EDTA, 0,2% BSA) добавляли. Разведение клеточного экстракта PDE3A выбирали таким образом, чтобы кинетика реакции была линейной и потреблялось менее 70% субстрата (типичное разведение 1:5000). Реакцию начинали добавлением 50 мкл (0,025 мкКЕ) 1: 2000 в буфере А без BSA разбавленного субстрата [8-3H] аденозин-3', 5'-циклический фосфат (1 мкКЕ/мкл; Perkin Elmer). После инкубации при комнатной температуре в течение 60 мин реакцию останавливали добавлением 25 мкл суспензии, содержащей 18 мг/мл гранул иттрия сцинтилляционного сближения (Perkin Elmer) в воде. Микротитровальные планшеты герметизировали и измеряли в сцинтилляционном счетчике Microbeta (PerkinElmer Wallac). Значения IC<sub>50</sub> определяли по сигмоидальным кривым путем построения графика зависимости процентной активности PDE3A от log концентрации соединения.

## Анализ 5

### *ингибирование фермента PDE3B*

Коммерчески доступная система сцинтилляционного анализа сближения 3H-сАМР (SPA, Perkin Elmer) была использована для исследований ингибирования ферментов. Для определения *in vitro* эффекта соединений Примера на реакции PDE3B 2 мкл соответствующего раствора соединения Примера в ДМСО (серийные разведения) помещали в лунки микротитровальных планшетов (Isoplate-96/200W; Perkin Elmer). 50 мкл разведения клеточного экстракта PDE3B из клеток Sf9, сверхэкспрессирующих полноразмерный PDE3B человека (SB Drug Discovery, Великобритания) в буфере А (50 мМ Трис/НСl pH 7,5, 8,3 мМ MgCl<sub>2</sub>, 1,7 мМ EDTA, 0,2% BSA) добавляли. Разведение клеточного экстракта PDE3B выбирали таким образом, чтобы кинетика реакции была линейной и потреблялось менее 70% субстрата (типичное разведение 1: 6000). Реакцию начинали добавлением 50 мкл (0,025 мкКЕ) 1: 2000 в буфере А без BSA разбавленного субстрата [8-3H] аденозин-3', 5'-циклический фосфат (1 мкКЕ/мкл; Perkin Elmer). После инкубации при комнатной температуре в течение 60 мин реакцию останавливали добавлением 25 мкл суспензии, содержащей 18 мг/мл гранул иттрия сцинтилляционного сближения (Perkin Elmer) в воде. Микротитровальные планшеты герметизировали и измеряли в сцинтилляционном счетчике Microbeta (PerkinElmer Wallac). Значения IC<sub>50</sub> определяли по сигмоидальным кривым путем построения графика зависимости процентной активности PDE3B от log концентрации соединения.

Одним аспектом настоящего изобретения являются соединения формулы (I), которые эффективно ингибируют пролиферацию опухолевых клеток со значениями IC<sub>50</sub> < 100 нМ в, *например*, клетках HeLa, тогда как значения IC<sub>50</sub> для ферментативного ингибирования PDE3A или PDE3B часто > 2.5 раза выше значений IC<sub>50</sub> для пролиферации опухолевых клеток.

Другим аспектом настоящего изобретения являются соединения формулы (I), которые эффективно ингибируют пролиферацию опухолевых клеток со

значениями  $IC_{50} < 100$  нМ в, *например*, клетках HeLa, тогда как значения  $IC_{50}$  для ферментативного ингибирования PDE3A или PDE3B часто  $> 10$  раз выше значений  $IC_{50}$  для пролиферации опухолевых клеток.

Одним аспектом настоящего изобретения являются соединения формулы (I), которые эффективно ингибируют пролиферацию опухолевых клеток со значениями  $IC_{50} < 100$  нМ в, *например*, клетках HeLa, тогда как значения  $IC_{50}$  для ферментативного ингибирования PDE3A или PDE3B часто  $> 30$  раз выше значений  $IC_{50}$  для пролиферации опухолевых клеток.

**Таблица 6: Ингибирование PDE3A и PDE3B**

Пример / Промежуточное соединение	PDE3A $IC_{50}$ [нМ]	PDE3B $IC_{50}$ [нМ]
1	275	173
3	285	197
4	203	154
5	139	97
6	100	110
7	220	170
8	210	243
9	440	240
10	220	230
11	84	65
13	110	44
15	110	110
17	25	17
18	450	220
20	200	100
21	175	185

23	380	270
24	180	110
25-1	44	22
25-2	17	15
26	700	270
27	75	110
29	300	160
30	99	79
31	310	603
32	67	110
33	65	80
34	100	100
36	280	320
37	150	130
38	210	260
39	72	75
40	42	39
41	31	31
42	170	250
43	96	85
44	190	200
45	43	34
47	53	33
48	240	240
49	230	190
50	260	210
51	>1000	>1000
53	580	390
54	100	89

55	280	250
56	180	80
58	310	570
59	150	250
60	270	510
61	230	320
62	85	180
63	31	33
64	221	193
65	25	30
66	65	95
67	47	63
68	81	152
69	31	47
70	75	170
71	>1000	>1000
72	74	180
74	42	100
76	225	250
77	33	83
78	29	48
79	29	71
80	34	87
81	130	270
82	200	320
83	100	250
84	150	320
85	33	78
86	84	210

87	81	230
88	110	250
89	110	140
90	43	100
91	68	85
92	68	130
93	50	100
94	91	280
96	50	110
97	65	130
98	100	120
99	88	100
100	48	66
101	28	39
102	170	280
103	66	140
105	48	100
106	120	240
107	150	160
108	26	22
109	46	32
110	100	140
111	72	81
112	170	230
113	210	215
114	92	100
115	92	100
116	79	76
117	77	95

118	60	64
119	36	13
120	6	4
121	150	299
126	12	8
131	32	42
132	260	450
133	>1000	>1000
134	270	580
135	87	50
136	32	27
137	52	88
138	150	200
139	140	310
140	58	80
141	13	27
142	25	47
143	38	83
144	55	100
145	240	410
146	40	80
147	140	310
148	190	210
149	163	132
150	240	250
151	69	159
152	63	76
153	15	26
154	70	120

155	92	110
156	440	650
157	>1000	>1000
158	500	720
159	>1000	>1000
160	>1000	>1000
161	66	49
162	210	120
163	35	51
164	300	200
165	77	66
166	69	42
167	34	66
168	170	220
169	180	240
170	190	180
171	150	210
172	290	520
173	58	58
174	27	16
175	26	24
176	37	35
177	160	130
178	140	130
179	140	110
180	250	250
181	74	77
182	220	260
183	200	170

184	66	57
185	49	48
187	81	100
188	90	100
189	190	200
190	38	25
191	48	57
192	320	120
193	195	215
195	58	77
196	810	790
197	650	803
198	170	130
199	210	200
200	34	66
201	86	77
202	76	63
203	37	88
204	80	110
205	53	123
206	15	20
207	74	180
208	110	140
209	275	533
210	140	363
211	29	54
212	26	24
213	68	71
214	59	73

215	66	100
216	103	167
217	65	210
218	35	89
219	58	97
220	90	131
221	28	56
222	76	120
223	140	100
224	165	200
225	45	220
226	128	187
227	13	9
228	400	920
229	82	67
230	58	100
231	100	110
232	145	145
233	86	250
234	78	73
235	170	180
236	45	54
237	120	140
238	88	300
239	27	26
240	180	260
241	66	130
242	92	130
243	48	100

244	120	150
245	75	100
246	95	210
247	65	180
248	61	140
249	100	110
250	120	120
251	61	97
252	110	86
253	190	155
254	45	31
255	100	76
256	240	480
257	75	120
258	41	130
259	34	110
260	48	170
261	550	600
262	18	20
263	50	46
264	75	112
265	657	383
266	>1000	930
267	145	185
268	138	110
269	695	790
270	55	170
271	27	25
272	19	10

273	44	53
274	300	400
275	29	64
276	79	240
277	100	87
278	>1000	>1000
279	20	23
280	11	9
Промежуточное соединение 64	610	490
Промежуточное соединение 66	>1000	>1000
Промежуточное соединение 72	320	400
Промежуточное соединение 73	720	>1000
Промежуточное соединение 74	34	100
Промежуточное соединение 75	240	710
Промежуточное соединение 76	375	130
Промежуточное соединение 77	150	330
Промежуточное соединение 78	140	180
Промежуточное соединение 67	6	7
12	31	30
14	63	71

22	52	33
28	31	40
35	79	75
46	27	17
52	65	30
73	18	41
75	31	78
95	37	79
104	35	58
127	78	31
128	280	270
129	970	770
130	200	160
319	70	180
320	76	220
321	290	500
322	580	780
323	>280	>910
324	>1000	>1000
325	56	150
326	17	30
327	11	16
328	74	91
329	100	93

## Анализ 6

### *Способ для крио-гепатоцитов человека:*

*Исследование метаболической стабильности in vitro на криоконсервированных гепатоцитах человека (включая расчет печеночного клиренса in vivo (CL) и максимальной пероральной биодоступности (Fmax))*

Криоконсервированные гепатоциты (например, приобретенные у Celsis InVitroTechnologies) на короткое время оттаивали, промывали 45 мл, предварительно нагретой средой GRO HT in vitro, и центрифугировали в течение 5 минут при  $50 \times g$ . Клеточный осадок ресуспендировали в 5 мл Krebs-Henseleit Butter(КНВ). Жизнеспособность клеток определяли путем вытеснения трипанового синего.

Для анализа метаболической стабильности клетки печени распределяли в WME, содержащей 5% FCS, в стеклянные флаконы с плотностью  $1,0 \times 10^6$  жизнедеятельных клеток/мл. Тестируемое соединение добавляли до конечной концентрации 1 мкМ. Во время инкубации суспензии гепатоцитов непрерывно встряхивали при 580 оборотах в минуту и отбирали аликвоты при 2, 8, 16, 30, 45 и 90 мин, к которым немедленно добавляли равные объемы холодного метанола. Образцы замораживали при  $-20 \text{ }^\circ\text{C}$  всю ночь, после чего центрифугировали в течение 15 минут при 3000 оборотах в минуту, и супернатант анализировали с помощью ВЭЖХ-системы Agilent 1290 с детекцией LCMS/MS.

Период полураспада тестируемого соединения определяли по графику концентрация-время. На основе периода полураспада были рассчитаны собственные клиренсы. Вместе с дополнительными параметрами: печеночный кровоток, количество клеток печени in vivo и in vitro. Вычисляли печеночный клиренс in vivo (CL) и максимальную пероральную биодоступность (Fmax). Печеночный клиренс in vivo (CLblood) и максимальная пероральная биодоступность (Fmax) рассчитывались по следующей формуле:  $CL_{intrinsic} [\text{мл}/(\text{мин} \cdot \text{кг})] = k_{el} [\text{л}/\text{мин}] / ((\text{cellno} / \text{объем инкубации} [\text{мл}]) * f_{u,inc}) * (\text{cellno} /$

масса печени [г]) \* (удельная масса печени [г печени /кг массы тела]); CLblood тщательно перемешанный [л/(ч\*кг)] = (QH [л/(ч\*кг)] \* fu,blood \* CL'intrinsic [л/(ч\*кг)] ) / (QH [л/(ч\*кг)] + fu,blood \* CL'intrinsic [л/(ч\*кг)]); Fmax = 1-CLblood / QH, и применяя следующие значения параметров: печеночный кровоток – 1.32 л/ч/кг человека; удельная масса печени – 21 г/кг массы тела; клетки печени in vivo- 1.1 x 10<sup>8</sup> клеток/г печени, клетки печени in vitro – 1.0 x 10<sup>6</sup>/мл.; fu,inc и fu,blood приняты как 1.

**Таблица 7: Результаты испытаний крио-гепатоцитов человека**

Образец	Fmax [%]	Clblood [л/ч/кг]
1	82	0.24
3	70	0.39
4	100	<0.01
7	75	0.33
9	85	0.19
31	52	0.64
71	86	0.19
76	80	0.27
111	76	0.32
121	90	0.13
135	26	0.98
140	61	0.51
146	60	0.53
161	59	0.55
162	53	0.62

Образец	Fmax [%]	Clblood [л/ч/кг]
1	82	0.24
3	70	0.39
4	100	<0.01
7	75	0.33
165	33	0.88
190	32	0.90
195	100	<0.01
198	67	0.44
199	29	0.94
203	54	0.61
224	74	0.35
256	95	0.07
260	35	0.86
265	61	0.51
267	80	0.27
268	78	0.30
269	69	0.41
270	100	<0.01
281	35	0.85

## Анализ 7

### *In vivo* фармакокинетика на негрызунах (например, собаки)

Для *in vivo* фармакокинетических экспериментов тестируемые соединения вводили негрызунам (например, самкам собак породы бигль) внутривенно (i.v.) при дозах от 0,1 до 1 мг/кг и внутрижелудочно (i.g.) при дозах от 0,3 до 3 мг/кг в форме растворов с использованием солюбилизаторов, таких как, например,

PEG400 в хорошо переносимых количествах и обычно в виде кратковременной инфузии (15 мин).

Образцы крови отбирали, например, через 2 мин, 8 мин, 15 мин, 30 мин, 45 мин, 1 ч, 2 ч, 4 ч, 6 ч, 8 ч и 24 ч после введения дозы из большой подкожной вены. В зависимости от ожидаемого периода полураспада дополнительные образцы отбирали в более поздние моменты времени (например, 48 ч, 72 ч).

Для фармакокинетики после внутрижелудочного введения тестируемые соединения вводили внутрижелудочно голодным негрызунам (например, собакам). Образцы крови отбирали, например, через 5 мин, 15 мин, 30 мин, 45 мин, 1 ч, 2 ч, 4 ч, 6 ч, 8 ч и 24 ч после введения дозы. В зависимости от ожидаемого периода полураспада дополнительные образцы были взяты в более поздние моменты времени (например, 48 ч, 72 ч). Кровь собирали в литий-гепариновые пробирки (Monovetten®, Sarstedt) и центрифугировали в течение 15 минут при 3000 оборотах в минуту. Небольшую аликвоту (например, 100 мкл) из супернатанта (плазмы) отбирали и осаждали добавлением аликвоты ледяного ацетонитрила (например, 400 мкл) и замораживали при  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  всю ночь. Образцы впоследствии оттаивали и центрифугировали при 3000 оборотах в минуту,  $4\text{ }^{\circ}\text{C}$  в течение 20 минут. Аликвоты супернатантов отбирали для аналитического тестирования с использованием ВЭЖХ-системы Agilent с детекцией LCMS/MS. Параметры РК рассчитывали с помощью некомпартментного анализа с использованием программного обеспечения для расчета РК.

Параметры РК, рассчитанные по временным профилям концентрации после внутривенного введения:  $CL_{\text{plasma}}$ : общий плазменный клиренс тестируемого соединения (в л/кг/час);  $CL_{\text{blood}}$ : общий клиренс крови тестируемого соединения:  $CL_{\text{plasma}} * C_p/C_b$  (сокращение:  $CL_p$ ;) в л/кг/ч), причем  $C_p/C_b$  представляет собой соотношение концентраций в плазме и крови.

Параметры РК, рассчитанные по временным профилям концентрации после внутрижелудочного введения:  $C_{\text{max}}$ : максимальная концентрация в плазме (в мг/л);  $C_{\text{maxnorm}}$ :  $C_{\text{max}}$ , поделенная на введенную дозу (в кг/л);  $T_{\text{max}}$ : момент

времени, в который наблюдалось  $C_{max}$  (в часах). Параметры, рассчитанные из как внутривенного, так и внутрижелудочного введения, например, профили концентрация-время:  $AUC_{norm}$ : площадь под кривой концентрация-время от  $t = 0$  ч до бесконечности (экстраполированная), поделенная на введенную дозу (в  $кг \cdot ч/л$ ); Норма  $AUC$  (0- $t_{last}$ ): площадь под кривой концентрация-время от  $t = 0$  ч до последней временной точки, для которой можно измерить концентрации в плазме, поделенная на введенную дозу (в  $кг \cdot ч/л$ );  $t_{1/2}$ : конечный период полураспада (в часах);  $F$ : пероральная биодоступность:  $AUC_{norm}$  после внутрижелудочного введения, поделенная на  $AUC_{norm}$  после внутривенного введения (в%).

**Таблица 8: Результаты *in vivo* фармакокинетического теста**

Пример	CL <sub>blood</sub> собаки [л/ч/кг]
3	2.39
31	0.49
135	0.49
146	2.84

## Анализ 8

### *In vivo* фармакокинетика на грызунах (например, мышах)

Содержание и уход за животными проводились в строгом соответствии с Европейскими и Немецкими руководящими принципами по защите лабораторных животных. Животные получали пищу и воду сколько угодно. Для количественного определения циркулирующих соединений в плазме

определенную дозу (1-100 мг/кг) перорально вводили самкам мышей NMRInu/nu в возрасте 6-8 недель в солюбилизированной форме (n = 3 мыши на момент времени).

Кровь собирали в литий-гепариновые пробирки (Monovetten®, Sarstedt) и центрифугировали в течение 15 минут при 3000 оборотах в минуту. Небольшую аликвоту (например, 100 мкл) из супернатанта (плазмы) отбирали и осаждали добавлением аликвоты ледяного ацетонитрила (например, 400 мкл) и замораживали при -20 °C всю ночь. Образцы впоследствии оттаивали и центрифугировали при 3000 оборотах в минуту, 4 °C в течение 20 минут. Аликвоты супернатантов отбирали для аналитического тестирования с использованием ВЭЖХ-системы Agilent с детекцией LCMS/MS. Параметры РК рассчитывали с помощью некомпартментного анализа с использованием программного обеспечения для расчета РК.

## **Анализ 9**

### ***Валидация вызванных модулятором PDE3A взаимодействий белка PDE3A с применением иммунопреципитации и иммуноблотинга***

Клетки HeLa трансфицировали конструкциями сверхэкспрессии ORF, экспрессирующими V5-меченный SLFN12 или V5 меченный GFP. Экспрессирующие конструкции ORF были получены из TRC (идентификаторы клона: TRCN0000468231, TRCN0000476272, ccsbBroad304\_99997). Через 72 часа после трансфекции клетки обрабатывали 10 мкМ DNMDP или треквинзином в течение 4 часов с последующим лизисом с использованием лизисного буфера ModRipa и иммунопреципитацией PDE3A. Для каждого условия 2 мг общего белкового лизата инкубировали с 1 мкг анти-PDE3A антитела при 4 °C в течение ночи, после чего 7,5 мкл парамагнитных микрочастиц Dinabeads каждого из белка A и белка G (Life Technologies 10001D и 10003D) добавляли и инкубировали еще 1 час. Микрочастицы промывали, и связанные белки элюировали 30 мкл гелевого загрузочного буфера LDS PAGE. Вводимые (~ 60 мкг общего белкового лизата) и IP-продукты разделяли на 4-12% трис-глициновых PAGE гелях и

иммуноблоттировали с анти-V5 антителом (Life Technologies R96205, 1: 5000), анти-PDE3A антителом от Bethyl (1 : 1000) и вторичными антителами от LiCOR Biosciences (Cat. # 926-32210 и 926068021, каждый при 1: 10000). Блоты промывали и визуализировали с использованием инфракрасное устройство формирования изображений LiCOR Odyssey.

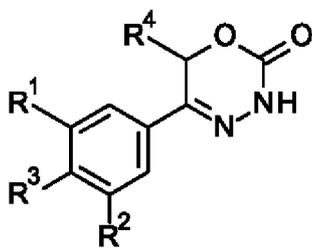
### **Другие варианты осуществления**

Из вышеприведенного описания будет очевидно, что могут быть сделаны изменения и модификации настоящего изобретения, описанного в данном документе, чтобы приспособить его к различным применениям и условиям. Такие варианты осуществления также входят в объем следующей формулы изобретения.

Изложение списка элементов в любом определении переменной в данном документе включает определения этой переменной как любого отдельного элемента или комбинации (или подкомбинации) перечисленных элементов. Изложение варианта осуществления в данном документе включает этот вариант осуществления в качестве любого отдельного варианта осуществления или в сочетании с любыми другими вариантами осуществления или его частями.

### Формула изобретения

1. Соединение формулы (I)



формула (I)

где

R<sup>1</sup> выбран из атома водорода, атома галогена, цианогруппы, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильной группы, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-галоалкильной группы и C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-галоалкоксигруппы;

R<sup>2</sup> выбран из атома водорода и атома галогена;

R<sup>3</sup> выбран из,

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкильной группы, которая необязательно замещена одним или двумя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из гидроксигруппы, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкоксигруппы и 3-7-ми членной гетероциклоалкильной группы;

C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенильной группы, которая необязательно замещена C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкоксигруппой;

C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub>-циклоалкильной группы, которая необязательно замещена гидроксигруппой;

$C_5$ - $C_9$ -циклоалкенильной группы, которая необязательно замещена гидроксигруппой;

3-9-ти членной гетероциклоалкильной группы, содержащей один, два или три гетероатома, которые независимо выбраны из  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-S(O)-$ ,  $S(O)_2$ , и  $-NR^9-$ ,

и указанная гетероциклоалкильная группа необязательно дополнительно содержит мостиковую группу, выбранную из  $-O-$ ,  $-NR^9-$ ,  $-CH_2-$ ,  $-CH_2-CH_2-$ ,  $-O-CH_2-$ ,  $-CH_2-O-$ ,  $-NR^9-CH_2-$ , и  $-CH_2-NR^9-$ ;

и указанная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена одним, двумя или тремя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из

атома галогена;

оксо(=O) группы;

цианогруппы;

гидроксигруппы;

$C_1$ - $C_3$ -алкильной группы, которая необязательно дополнительно замещена гидроксигруппой;

$C_1$ - $C_3$ -галоалкильной группы;

$C_1$ - $C_3$ -алкоксигруппы;

$C_1$ - $C_3$ -галоалкоксигруппы;

$C(O)NR^5R^6$  группы,

и  $\text{NR}^5\text{R}^6$  группы;

5-9-ти членной гетероциклоалкильной группы, которая является частично ненасыщенной и необязательно замещенной одним, двумя или тремя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из оксо группы ( $=\text{O}$ ),  $\text{C}_1$ - $\text{C}_3$ -алкильной группы,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5\text{R}^6$  группы и атома галогена;

арильной группы, которая необязательно замещена одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из атома галогена, гидроксигруппы, цианогруппы,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_3$ -алкильной группы,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_3$ -галоалкильной группы,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_3$ -алкоксигруппы,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_3$ -галоалкоксигруппы, и  $\text{NR}^5\text{R}^6$  группы;

моно- или бициклической гетероарильной группы, которая необязательно замещена одним, двумя или тремя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из атома галогена,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_3$ -алкильной группы, цианогруппы,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_3$ -галоалкильной группы,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_3$ -гидроксиалкильной группы,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_3$ -алкоксигруппы, гидроксигруппы и  $\text{NR}^5\text{R}^6$  группы, при условии, что указанная моноциклическая гетероарильная группа не представляет собой 4-пиридил;

и  $\text{NR}^7\text{R}^8$  группы;

$\text{R}^4$  выбран из атома водорода и  $\text{C}_1$ - $\text{C}_3$ -алкильной группы;

$\text{R}^5$  /  $\text{R}^6$  независимо выбраны из атома водорода,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -алкильной группы,  $-\text{C}_1$ - $\text{C}_5$ -алкилен- $\text{O}$ - $\text{C}_1$ - $\text{C}_5$ -алкильной группы,  $-\text{C}_1$ - $\text{C}_5$ -алкилен- $\text{S}$ - $\text{C}_1$ - $\text{C}_5$ -алкильной группы,  $\text{C}_3$ - $\text{C}_6$ -циклоалкильной группы, и  $\text{C}_3$ - $\text{C}_5$ -гетероциклоалкильной группы;

$\text{R}^7$  /  $\text{R}^8$  независимо выбраны из атома водорода, при условии, что  $\text{R}^7 = \text{R}^8 =$  водород исключено,

$\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -алкильной группы,

которая необязательно замещена одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, и указанный заместитель независимо выбран из

атома галогена,

цианогруппы,

гидроксигруппы,

$C(O)NR^5R^6$  группы,

$NR^5R^6$  группы,

$C_1$ - $C_3$ -алкоксигруппы,

$C_3$ - $C_7$ -циклоалкильной группы, которая необязательно замещена одним или двумя заместителями, и указанные заместители независимо выбраны из  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группы, оксо ( $=O$ ) группы, гидроксигруппы и  $C_1$ - $C_3$ -гидроксиалкильной группы;

3-7-ми членной гетероциклоалкильной группы, которая сама по себе необязательно замещена  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группой или оксо ( $=O$ ) группой;

гетероарильной группы, которая сама по себе необязательно замещена  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группой;

$-C_1$ - $C_5$ -алкилен- $O$ - $C_1$ - $C_5$ -алкильной группы;

$-C_1$ - $C_5$ -алкилен- $S$ - $C_1$ - $C_5$ -алкильной группы;

$-C_1$ - $C_5$ -алкилен- $NR^5$ - $C_1$ - $C_5$ -алкильной группы;

$C_3$ - $C_6$ -циклоалкильной группы, которая необязательно замещена гидроксигруппой; и

3-6-ти членной гетероциклоалкильной группы, которая необязательно замещена одним или двумя заместителями, причем указанный заместитель независимо выбран из  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группы и гидроксигруппы;

$R^9$  представляет собой атом водорода или  $C_1$ - $C_3$ -алкильную группу или связь;

или его стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь.

2. Соединение по п. 1,

где

$R^1$  выбран из атома водорода, атома галогена, цианогруппы,  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группы,  $C_1$ - $C_3$ -галоалкильной группы,  $C_1$ - $C_3$ -галоалкоксигруппы;

$R^2$  выбран из атома водорода и атома галогена;

$R^3$  выбран из

$C_1$ - $C_6$ -алкильной группы, которая необязательно замещена заместителем, который выбран из гидроксигруппы,  $C_1$ - $C_4$ -алкоксигруппы и 3-7-ми членной гетероциклоалкильной группы;

$C_2$ - $C_6$ -алкенильной группы, которая необязательно замещена  $C_1$ - $C_4$ -алкоксигруппой;

$C_3$ - $C_7$ -циклоалкильной группы, которая необязательно замещена гидроксигруппой;

$C_5$ - $C_7$ -циклоалкенильной группы, которая необязательно замещена гидроксигруппой;

3-7-ми членной гетероциклоалкильной группы, содержащей один или два гетероатома, которые независимо выбраны из  $-O-$ ,  $S(O)_2$ , и  $-NR^9-$ ,

и указанная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена одним или двумя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из

атома галогена;

цианогруппы;

гидроксигруппы;

$C_1$ - $C_3$ -алкильной группы, которая необязательно дополнительно замещена гидроксигруппой;

$C_1$ - $C_3$ -алкоксигруппы;

$C(O)NR^5R^6$  группы и

$NR^5R^6$  группы;

5-7-ми членной гетероциклоалкильной группы, содержащей гетероатом, который выбран из  $-O-$ ,  $-S-$  и  $-NR^9-$ , которая является частично ненасыщенной и необязательно замещенной заместителем, который выбран из  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группы и атома галогена;

арильной группы, которая необязательно замещена одним, двумя или тремя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из атома галогена,

гидроксигруппы, цианогруппы, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильной группы, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-галоалкильной группы, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкоксигруппы и NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> группы;

моно- или бициклической гетероарильной группы, которая обязательно замещена заместителем, который выбран из атома галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильной группы, цианогруппы, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-галоалкильной группы, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкоксигруппы и NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> группы, при условии, что указанная моноциклическая гетероарильная группа не представляет собой пиридин-4-ильную группу;

и NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> группы;

R<sup>4</sup> выбран из атома водорода и C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильной группы;

R<sup>5</sup> /R<sup>6</sup> независимо выбраны из атома водорода и C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкильной группы;

R<sup>7</sup> /R<sup>8</sup> независимо выбраны из

атома водорода, при условии, что R<sup>7</sup> = R<sup>8</sup> = водород исключено,

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкильной группы, которая обязательно замещена одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, и указанный заместитель независимо выбран из

атома галогена;

цианогруппы;

гидроксигруппы;

C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> группы;

NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> группы;

$C_1$ - $C_3$ -алкоксигруппы;

$C_3$ - $C_7$ -циклоалкильной группы, которая необязательно дополнительно замещена одним или двумя заместителями, и указанные заместители независимо выбраны из  $C_1$ - $C_3$ -алкилгруппы, оксо ( $=O$ ) группы, гидроксигруппы и  $C_1$ - $C_3$ -гидроксиалкильной группы;

3-7-ми членной гетероциклоалкильной группы, содержащей один, два или три гетероатома, которые независимо выбраны из  $-O-$  и  $-NR^9-$ , которая необязательно дополнительно замещена  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группой;

гетероарильной группы, которая необязательно дополнительно замещена  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группой;

$C_3$ - $C_7$ -циклоалкильной группы, которая необязательно замещена гидроксигруппой или  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группой, и

3-6-ти членной гетероциклоалкильной группы, которая необязательно замещена одним или двумя заместителями, причем указанный заместитель независимо выбран из  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группы и гидроксигруппы;

$R^9$  представляет собой атом водорода или  $C_1$ - $C_3$ -алкильную группу или связь;

или его стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь.

3. Соединение по п. 1,

где

$R^1$  выбран из атома водорода, атома галогена,  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группы,  $C_1$ - $C_3$ -галоалкильной группы, и  $C_1$ - $C_3$ -галоалкоксигруппы;

$R^2$  выбран из атома водорода и атома галогена;

$R^3$  выбран из,

$C_1$ - $C_6$ -алкильной группы, которая необязательно замещена заместителем, который выбран из гидроксигруппы,  $C_1$ - $C_4$ -алкоксигруппы и 3-7-ми членной гетероциклоалкильной группы;

$C_2$ - $C_6$ -алкенильной группы, которая необязательно замещена  $C_1$ - $C_4$ -алкоксигруппой;

$C_3$ - $C_7$ -циклоалкильной группы, которая необязательно замещена гидроксигруппой;

$C_5$ - $C_7$ -циклоалкенильной группы;

3-7-ми членной гетероциклоалкильной группы, содержащей один или два гетероатома, которые независимо выбраны из  $-O-$ , и  $-NR^9-$ ,

и указанная гетероциклоалкильная группа необязательно дополнительно замещена одним или двумя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из

атома галогена;

цианогруппы;

гидроксигруппы;

$C_1$ - $C_3$ -алкильной группы, которая необязательно дополнительно замещена гидроксигруппой;

$C_1$ - $C_3$ -алкоксигруппы и

$C(O)NR^5R^6$  группы;

5-7-ми членной гетероциклоалкильной группы, содержащей гетероатом, который выбран из  $-O-$ , и  $-NR^9-$ , которая является частично ненасыщенной и необязательно замещенной заместителем, который выбран из  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группы и атома галогена,

арильной группы, которая необязательно замещена одним, двумя или тремя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из атома галогена, гидроксигруппы, цианогруппы,  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группы,  $C_1$ - $C_3$ -галоалкильной группы, и  $NR^5R^6$  группы;

моно- или бициклической гетероарильной группы, которая необязательно замещена заместителем, который выбран из атома галогена,  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группы,  $C_1$ - $C_3$ -галоалкильной группы,  $C_1$ - $C_3$ -алкоксигруппы и  $NR^5R^6$  группы, при условии, что указанная моноциклическая гетероарильная группа не представляет собой пиридин-4-ильную группу;

и  $NR^7R^8$  группы;

$R^4$  выбран из атома водорода и  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группы;

$R^5 / R^6$  независимо выбраны из атома водорода и  $C_1$ - $C_6$ -алкильной группы;

$R^7 / R^8$  независимо выбраны из

атома водорода, при условии, что  $R^7 = R^8 = \text{водород}$  исключено,

$C_1$ - $C_6$ -алкильной группы, которая необязательно замещена одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, и указанный заместитель независимо выбран из

атома галогена;

цианогруппы;

гидроксигруппы;

$\text{NR}^5\text{R}^6$  группы;

$\text{C}_1\text{-C}_3$ -алкоксигруппы;

$\text{C}_3\text{-C}_7$ -циклоалкильной группы, которая необязательно дополнительно замещена одним или двумя заместителями, и указанные заместители независимо выбраны из  $\text{C}_1\text{-C}_3$ -алкильной группы, оксо ( $=\text{O}$ ) группы, гидроксигруппы и  $\text{C}_1\text{-C}_3$ -гидроксиалкильной группы;

3-7-ми членной гетероциклоалкильной группы, содержащей один, два или три гетероатома, которые независимо выбраны из  $-\text{O}-$  и  $-\text{NR}^9-$ , которая необязательно дополнительно замещена  $\text{C}_1\text{-C}_3$ -алкильной группой;

гетероарильной группы, которая необязательно дополнительно замещена  $\text{C}_1\text{-C}_3$ -алкильной группой;

$\text{C}_3\text{-C}_7$ -циклоалкильной группы которая необязательно замещена гидроксигруппой или  $\text{C}_1\text{-C}_3$ -алкильной группой, и

3-6-ти членной гетероциклоалкильной группы, которая необязательно замещена одним или двумя заместителями, причем указанный заместитель независимо выбран из  $\text{C}_1\text{-C}_3$ -алкильной группы и гидроксигруппы;

$\text{R}^9$  представляет собой атом водорода или  $\text{C}_1\text{-C}_3$ -алкильную группу или связь;

или его стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь.

4. Соединение по п. 1,

где

$R^1$  выбран из атома водорода, атома галогена,  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группы,  $C_1$ - $C_3$ -галоалкильной группы и  $C_1$ - $C_3$ -галоалкоксигруппы;

$R^2$  выбран из атома водорода и атома галогена;

$R^3$  выбран из,

$C_1$ - $C_6$ -алкильной группы, которая необязательно замещена заместителем, который выбран из гидроксигруппы,  $C_1$ - $C_4$ -алкоксигруппы и 3-7-ми членной гетероциклоалкильной группы;

$C_2$ - $C_6$ -алкенильной группы, которая необязательно замещена  $C_1$ - $C_4$ -алкоксигруппой;

$C_4$ - $C_6$ -циклоалкильной группы, которая необязательно замещена гидроксигруппой;

$C_5$ - $C_7$ -циклоалкенильной группы;

3-6-ти членной гетероциклоалкильной группы, содержащей один или два гетероатома, которые независимо выбраны из  $-O-$ , и  $-NR^9-$ ,

и указанная гетероциклоалкильная группа необязательно дополнительно замещена одним или двумя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из

атома галогена;

цианогруппы;

гидроксигруппы;

$C_1$ - $C_3$ -алкильной группы, которая необязательно дополнительно замещена гидроксигруппой;

5-6-ти членной гетероциклоалкильной группы, содержащей гетероатом, который выбран из -O- и -NR<sup>9</sup>-, которая является частично ненасыщенной и необязательно замещенной заместителем, который выбран из  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группы и атома галогена;

арильной группы, которая необязательно замещена одним или двумя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из атома галогена, гидроксигруппы, цианогруппы,  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группы,  $C_1$ - $C_3$ -галоалкильной группы, и NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> группы;

моно- или бициклической гетероарильной группы, которая необязательно замещена заместителем, который выбран из атома галогена,  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группы,  $C_1$ - $C_3$ -галоалкильной группы,  $C_1$ - $C_3$ -алкоксигруппы и NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> группы, при условии, что указанная моноциклическая гетероарильная группа не представляет собой пиридин-4-ильную группу;

и NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> группы;

R<sup>4</sup> выбран из атома водорода и  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группы;

R<sup>5</sup> /R<sup>6</sup> независимо выбраны из атома водорода и  $C_1$ - $C_6$ -алкильной группы;

R<sup>7</sup> /R<sup>8</sup> независимо выбраны из

атома водорода, при условии, что  $R^7 = R^8 =$  водород исключено,

$C_1$ - $C_6$ -алкильной группы, которая необязательно замещена одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, и указанный заместитель независимо выбран из

атома галогена;

гидроксигруппы;

$C_1$ - $C_3$ -алкоксигруппы;

$C_3$ - $C_6$ -циклоалкильной группы, которая необязательно дополнительно замещена одним или двумя заместителями, и указанные заместители независимо выбраны из  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группы и  $C_1$ - $C_3$ -гидроксиалкильной группы;

4-6-ти членной гетероциклоалкильной группы, содержащей один, два или три гетероатома, которые независимо выбраны из  $-O-$  и  $-NR^9-$ , которая необязательно дополнительно замещена  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группой;

гетероарильной группы, которая необязательно дополнительно замещена  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группой;

$C_3$ - $C_6$ -циклоалкильной группы, которая необязательно замещена гидроксигруппой или  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группой;

3-6-ти членной гетероциклоалкильной группы, которая необязательно замещена одним или двумя заместителями, причем указанный заместитель независимо выбран из  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группы и гидроксигруппы, и

$R^9$  представляет собой атом водорода или  $C_1$ - $C_3$ -алкильную группу или связь;

или его стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь.

5. Соединение по п. 1,

где

$R^1$  выбран из атома водорода, атома галогена,  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группы, и  $C_1$ - $C_3$ -галоалкильной группы;

$R^2$  выбран из атома водорода и атома галогена;

$R^3$  выбран из,

$C_1$ - $C_6$ -алкильной группы которая необязательно замещена одним или двумя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из гидроксигруппы,  $C_1$ - $C_4$ -алкоксигруппы и 3-7-ми членной гетероциклоалкильной группы;

$C_2$ - $C_6$ -алкенильной группы, которая необязательно замещена  $C_1$ - $C_3$ -алкоксигруппой;

$C_3$ - $C_7$ -циклоалкильной группы, которая необязательно замещена гидроксигруппой;

$C_5$ - $C_6$ -циклоалкенильной группы, которая необязательно замещена гидроксигруппой;

3-6-ти членной гетероциклоалкильной группы, содержащей один, два или три гетероатома, которые независимо выбраны из  $-O-$  и  $-NR^9-$ ,

и указанная гетероциклоалкильная группа необязательно замещенный одним, двумя или тремя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из

атома галогена;

оксо(=O) группы;

цианогруппы;

гидроксигруппы;

C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильной группы, которая необязательно дополнительно замещена гидроксигруппой;

5-7-ми членной гетероциклоалкильной группы, которая является частично ненасыщенной и необязательно замещенной одним или двумя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильной группы и атома галогена;

арильной группы, которая необязательно замещена одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из атома галогена, гидроксигруппы, цианогруппы, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильной группы, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-галоалкильной группы, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкоксигруппы, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-галоалкоксигруппы, и NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> группы;

моно- или бициклической гетероарильной группы, которая необязательно замещена одним или двумя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из атома галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильной группы, цианогруппы, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-галоалкильной группы, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкоксигруппы, гидроксигруппы и NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> группы, при условии, что указанная моноциклическая гетероарильная группа не представляет собой пиридин-4-ильную группу;

и NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> группы;

R<sup>4</sup> выбран из атома водорода и C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильной группы;

$R^5 / R^6$  независимо выбраны из атома водорода и  $C_1$ - $C_6$ -алкильной группы;

$R^7 / R^8$  независимо выбраны из

атома водорода, при условии, что  $R^7 = R^8 =$  водород исключено,

$C_1$ - $C_6$ -алкильной группы,

которая необязательно замещена одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, и указанный заместитель независимо выбран из

атома галогена,

цианогруппы,

гидроксигруппы,

$C_1$ - $C_3$ -алкоксигруппы,

$C_3$ - $C_7$ -циклоалкильной группы, которая необязательно замещена одним или двумя заместителями, и указанные заместители независимо выбраны из  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группы, гидроксигруппы и  $C_1$ - $C_3$ -гидроксиалкильной группы;

3-7-ми членной гетероциклоалкильной группы, которая сама по себе необязательно замещена  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группой;

и гетероарильной группы, которая необязательно дополнительно замещена  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группой;

$C_3$ - $C_6$ -циклоалкильной группы, которая необязательно замещена гидроксигруппой, и

3-6-ти членной гетероциклоалкильной группы, которая необязательно замещена одним или двумя заместителями, причем указанный заместитель независимо выбран из C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильной группы и гидроксигруппы,

R<sup>9</sup> представляет собой атом водорода или C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильную группу или связь;

или его стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь.

6. Соединение по п. 1,

где

R<sup>1</sup> выбран из атома водорода, атома галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильной группы, и C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-галоалкильной группы;

R<sup>2</sup> выбран из атома водорода и атома галогена;

R<sup>3</sup> выбран из,

3-6-ти членной гетероциклоалкильной группы, содержащей один или два гетероатома, которые независимо выбраны из -O-, и -NR<sup>9</sup>-,

и указанная гетероциклоалкильная группа необязательно дополнительно замещена одним или двумя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из

атома галогена;

гидроксигруппы;

и C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильной группы, которая необязательно дополнительно замещена гидроксигруппой;

арильной группы, которая необязательно замещена одним или двумя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из атома галогена, гидроксигруппы и C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-галоалкильной группы;

моно- или бициклической гетероарильной группы, которая необязательно замещена заместителем, который выбран из атома галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильной группы, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-галоалкильной группы и NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> группы, при условии, что указанная моноциклическая гетероарильная группа не представляет собой пиридин-4-ильную группу;

и NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> группы;

R<sup>4</sup> выбран из атома водорода и C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильной группы;

R<sup>5</sup> /R<sup>6</sup> независимо выбраны из атома водорода и C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильной группы;

R<sup>7</sup> /R<sup>8</sup> независимо выбраны из

атома водорода, при условии, что R<sup>7</sup> = R<sup>8</sup> = водород исключено,

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкильной группы, которая необязательно замещена одним или двумя, тремя или четырьмя заместителями, и указанный заместитель независимо выбран из

атома галогена;

гидроксигруппы;

C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкоксигруппы;

C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>-циклоалкильной группы, которая необязательно дополнительно замещена одним или двумя заместителями, и указанные заместители

независимо выбраны из  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группы и  $C_1$ - $C_3$ -гидроксиалкильной группы;

5-6-ти членной гетероциклоалкильной группы, содержащей один или два гетероатома, которые независимо выбраны из -O- и  $-NR^9$ -, которая необязательно дополнительно замещена  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группой,

гетероарильной группы, которая необязательно дополнительно замещена  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группой;

$C_3$ - $C_6$ -циклоалкильной группы, которая необязательно замещена гидроксигруппой или  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группой;

4-5-ти членной гетероциклоалкильной группы, которая необязательно замещена одним или двумя заместителями, причем указанный заместитель независимо выбран из  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группы и гидроксигруппы; и

$R^9$  представляет собой атом водорода или  $C_1$ - $C_3$ -алкильную группу или связь;

или его стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь.

7. Соединение по п. 1,

где

$R^1$  выбран из  $CF_3$  и атома фтора;

$R^2$  представляет собой атом водорода;

$R^3$  выбран из

арильной группы, которая необязательно замещена заместителем, который выбран из атома галогена и C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-галоалкильной группы,

моноциклической гетероарильной группы, замещенной заместителем, который выбран из C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-галоалкильной группы и NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> группы;

и NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> группы;

R<sup>4</sup> выбран из атома водорода и метильной группы;

R<sup>5</sup> /R<sup>6</sup> независимо выбраны из атома водорода и метильной группы;

R<sup>7</sup> /R<sup>8</sup> независимо выбраны из

атома водорода, при условии, что R<sup>7</sup> = R<sup>8</sup> = водород исключено,

C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильной группы, которая необязательно замещена одним, двумя или четырьмя заместителями, и указанный заместитель независимо выбран из

атома галогена, гидроксигруппы и метоксигруппы,

или его стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь.

8. Соединение по п. 1, которое выбрано из группы:

5-[4-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-3-фторфенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он,

5-[4-хлор-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он,

5-[4'-фтор-2-(трифторметил)бифенил-4-ил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он,

5-[3-фтор-4-(морфолин-4-ил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он,

5-[3-фтор-4-(4-фтор-4-метилпиперидин-1-ил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он,

5-[3-фтор-4-(4-фторпиперидин-1-ил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он,

5-(4'-фтор-2-метилбифенил-4-ил)-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он,

5-(3',4'-дифтор-2-метилбифенил-4-ил)-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он,

5-(4'-фтор-2,2'-диметилбифенил-4-ил)-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он,

5-[4-(3,6-дигидро-2Н-пиран-4-ил)-3-метилфенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он,

5-[3-метил-4-(1Н-пиразол-4-ил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он,

5-[3-метил-4-(6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он,

5-[3-метил-4-(пиридин-3-ил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он,

5-[3-метил-4-(пиримидин-5-ил)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он,

5-(3'-фтор-2-метилбифенил-4-ил)-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он,

(rac)-6-метил-5-(3,4,5-трифторфенил)-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он,

(rac)-5-[3,5-дифтор-4-(морфолин-4-ил)фенил]-6-метил-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он,

(rac)-5-{3,5-дифтор-4-[(2S)-2-метилморфолин-4-ил]фенил}-6-метил-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он,

(rac)-5-(4-бромфенил)-6-метил-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он

(rac)-6-метил-5-[4-(морфолин-4-ил)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он,

5-[3,5-дифтор-4-(морфолин-4-ил)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он,

2-(морфолин-4-ил)-5-(2-оксо-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-5-ил)бензонитрил,

3-хлор-2-(морфолин-4-ил)-5-(2-оксо-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-5-ил)бензонитрил,

5-{4-[2,6-диметилморфолин-4-ил]-3-фторфенил}-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он,

(6S)-5-(3-фтор-4-морфолинофенил)-6-метил-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он,

(6S)-5-(3,5-дифтор-4-морфолинофенил)-6-метил-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он,

5-[4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-3-фторфенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он,

5-(2-метилбифенил-4-ил)-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он,

5-[3-метил-4-(2-метилпиримидин-5-ил)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он,

5-[3-метил-4-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он,

5-(2,4'-дифторбифенил-4-ил)-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он,

5-[4'-хлор-2-(трифторметил)бифенил-4-ил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он,

5-[4-(6-метилпиридин-3-ил)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он,

5-[4-(пиридин-3-ил)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он,

5-[4'-амино-2-(трифторметил)бифенил-4-ил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он,

5-[3'-гидрокси-4'-метил-2-(трифторметил)бифенил-4-ил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он,

5-{3-(трифторметил)-4-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]фенил}-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он,

5-[4'-фтор-3'-гидрокси-2-(трифторметил)бифенил-4-ил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он,

5-[5'-амино-2',4'-дифтор-2-(трифторметил)бифенил-4-ил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он,

5-[4'-амино-3'-фтор-2-(трифторметил)бифенил-4-ил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он,

5-[4-(6-аминопиридин-3-ил)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он,

5-[3'-амино-4'-хлор-2-(трифторметил)бифенил-4-ил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он,

5-[3'-амино-4'-метил-2-(трифторметил)бифенил-4-ил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он,

5-[3'-амино-2'-фтор-2-(трифторметил)бифенил-4-ил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он,

5-[4'-амино-2'-фтор-2-(трифторметил)бифенил-4-ил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он,

5-[4-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он,

5-[4-(3-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он,

5-[4-(1Н-индазол-6-ил)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он,

5-[4-(5-фтор-6-метилпиридин-3-ил)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он,

5-[4-(1,2-тиазол-4-ил)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он,

1-метил-5-[4-(2-оксо-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-5-ил)-2-(трифторметил)фенил]-1Н-пиррол-2-карбонитрил,

5-[2,4'-бис(трифторметил)бифенил-4-ил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он,

5-[4-(1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-

1,3,4-оксадиазин-2-он,

5-[4-(2-метокси-6-метилпиридин-3-ил)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он,

5-[4-(2-метил-1,3-тиазол-5-ил)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он,

5-[4'-(метиламино)-2-(трифторметил)бифенил-4-ил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он,

5-[3'-амино-4'-фтор-2-(трифторметил)бифенил-4-ил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он,

5-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он,

5-[3',4',5'-трифтор-2-(трифторметил)бифенил-4-ил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он,

5-[2',5'-дифтор-2-(трифторметил)бифенил-4-ил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он,

5-[3'-амино-4'-фтор-2-(трифторметокси)бифенил-4-ил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он,

5-[3',4'-дифтор-2-(трифторметил)бифенил-4-ил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он,

5-[4-(1H-индол-6-ил)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он,

5-[4-(2-метилпроп-1-ен-1-ил)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он,

5-[2',3'-дифтор-2-(трифторметил)бифенил-4-ил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он,

5-[4-(морфолин-4-ил)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он,

5-[4-(бутиламино)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он,

5-[4-(этиламино)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он,

5-[4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-3-(трифторметокси)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он,

5-[4-(пропиламино)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он,

5-[4-(6-метилпиридин-3-ил)-3-(трифторметокси)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он,

5-[4'-хлор-2-(трифторметокси)бифенил-4-ил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-

он,

5-[4-(азетидин-1-ил)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он,

5-[4-(1-метил-1Н-бензимидазол-6-ил)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он,

5-[4-(пентиламино)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он,

5-[4-(1-метил-1Н-индазол-6-ил)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он,

5-[4'-фтор-2-(трифторметокси)бифенил-4-ил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он,

5-[3-фтор-4-(6-фторпиридин-3-ил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он,

5-[3-фтор-4-(3-метилпиридин-4-ил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он,

5-[3-фтор-4-(2-метилпиридин-4-ил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он,

5-(4'-амино-2-фторбифенил-4-ил)-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он,

5-(2-фтор-2'-метилбифенил-4-ил)-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он,

5-(2'-хлор-2,4'-дифторбифенил-4-ил)-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он,

5-[4-(циклопент-1-ен-1-ил)-3-фторфенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он,

5-(2'-этил-2-фторбифенил-4-ил)-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он,

5-[3-фтор-4-(6-метоксипиридин-3-ил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он,

5-(2,4'-дифтор-3'-метилбифенил-4-ил)-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он,

5-(2-фтор-3'-метилбифенил-4-ил)-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он,

5-(2-фтор-4'-метилбифенил-4-ил)-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он,

5-(2-фторбифенил-4-ил)-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он,

5-[4-(2-аминопиридин-4-ил)-3-фторфенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он,

5-(3'-амино-2-фторбифенил-4-ил)-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он,

5-[4'-(дифторметил)-2-фторбифенил-4-ил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он,

5-[3-фтор-4-(пиридин-4-ил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он,

5-[3-фтор-4-(2-метилпиримидин-5-ил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-

он,

5-[3-фтор-4-(2-метоксипиридин-4-ил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он,

5-[3-фтор-4-(2-метилпиридин-3-ил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он,

5-[3-фтор-4-(6-метилпиридин-3-ил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он,

5-(2,2',4',5'-тетрафторбифенил-4-ил)-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он,

5-(2,2',3',4'-тетрафторбифенил-4-ил)-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он,

5-(2,2',5'-трифторбифенил-4-ил)-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он,

2'-фтор-4'-(2-оксо-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-5-ил)бифенил-4-карбонитрил,

5-(2'-амино-2-фторбифенил-4-ил)-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он,

5-(3'-амино-2-фтор-4'-метилбифенил-4-ил)-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он,

5-(2-фтор-3'-гидроксибифенил-4-ил)-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он,

5-(2-фтор-4'-гидроксибифенил-4-ил)-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он,

5-(2-фтор-2'-гидроксибифенил-4-ил)-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он,

5-(2,3',4'-трифторбифенил-4-ил)-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он,

5-[3-фтор-4-(пиридин-3-ил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он,

5-(2,2',3'-трифторбифенил-4-ил)-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он,

5-(2,3',5'-трифторбифенил-4-ил)-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он,

5-(2,2',4'-трифторбифенил-4-ил)-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он,

5-(2-фтор-2',4'-диметилбифенил-4-ил)-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он,

5-(2,3'-дифтор-4'-метилбифенил-4-ил)-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он,

5-(2,2'-дифторбифенил-4-ил)-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он,

5-(2,2',6'-трифторбифенил-4-ил)-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он,

5-(2-фтор-2'-метоксибифенил-4-ил)-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он,

5-(2,3'-дифторбифенил-4-ил)-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он,

5-[3-фтор-4-(4-метилпиридин-3-ил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он,

(rac)-5-(3-фтор-4-морфолинофенил)-6-метил-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он,

(6S)-6-метил-5-[4-(морфолин-4-ил)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он,

(6S)-5-(-[(3-хлор-4-(морфолин-4-ил)-5-(трифторметил)фенил)-])-6-метил-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он,

6S)-5-(-[(4-хлор-3-(трифторметил)фенил)-])-6-метил-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он,

(6S)-5-(-[(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)-])-6-метил-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он,

5-[4-хлор-3-(трифторметокси)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он,

5-(4-хлор-3-метилфенил)-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он,

(rac)-6-метил-5-(4-морфолино-3-(трифторметил)фенил)-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он,

5-{4-[1-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-4-ил]-3-(трифторметил)фенил}-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он,

5-[4-(3,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он,

5-[4-(3,5-диметил-1,2-оксазол-4-ил)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он,

5-{3-(трифторметил)-4-[3-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-ил]фенил}-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он,

5-[4-(1-этил-1Н-пиразол-4-ил)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он,

5-{4-[циклопентил(метил)амино]-3-(трифторметил)фенил}-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он,

5-[4-(1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он,

5-{4-[бутил(метил)амино]-3-(трифторметил)фенил}-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он,

(6S)-5-[4'-фтор-2-(трифторметил)бифенил-4-ил]-6-метил-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он,

5-[4-(циклопентиламино)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он,

5-[4-(циклопентиламино)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он,

5-[3'-фтор-2-(трифторметил)бифенил-4-ил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он,

5-[4-метил-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он,

5-{4-[3-метоксипроп-1-ен-1-ил]-3-(трифторметил)фенил}-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он,

(гас)-5-[4'-гидрокси-2-(трифторметил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-ил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он,

5-[4-(5,6-дигидро-2Н-пиран-3-ил)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он,

5-[4-(имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он,

5-{4-[3,3-диметилбут-1-ен-1-ил]-3-(трифторметил)фенил}-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он,

5-{3-(трифторметил)-4-[5-(трифторметил)тиофен-3-ил]фенил}-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он,

5-{4-[1-(дифторметил)-1Н-пиразол-4-ил]-3-(трифторметил)фенил}-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он,

5-[4-(проп-1-ен-2-ил)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он,

5-[4-(1-бензотиофен-2-ил)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он,

5-[4-(2,5-дигидрофуран-3-ил)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он,

5-[4-(циклопент-1-ен-1-ил)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он,

5-[4-(1-этил-1Н-имидазол-4-ил)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он,

3-метил-5-[4-(2-оксо-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-5-ил)-2-(трифторметил)фенил]тиофен-2-карбонитрил,

5-{4-[1-(пропан-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил]-3-(трифторметил)фенил}-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он,

(гас)-5-[4-(бицикло[2.2.1]гепт-2-ен-2-ил)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он,

5-[2'-фтор-2-(трифторметил)[1,1'-бифенил]-4-ил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он,

5-{3-(трифторметил)-4-[5-(трифторметил)тиофен-2-ил]фенил}-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он,

5-[4-(5-метилпиридин-2-ил)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он,

5-[4-(5-фторпиридин-2-ил)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он,

5-[4-(5-хлорпиридин-2-ил)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он,

5-[4-(пиридин-2-ил)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он,

5-[2'-(дифторметил)-2-фтор[1,1'-бифенил]-4-ил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он,

5-(2,4'-дифтор-2'-метил[1,1'-бифенил]-4-ил)-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он,

2'-фтор-2-метил-4'-(2-оксо-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-5-ил)[1,1'-бифенил]-4-карбонитрил,

5-[4-(2-метилпроп-1-ен-1-ил)-3-(трифторметокси)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он,

(6S)-5-[4-(2-аминопиридин-4-ил)-3-(трифторметил)фенил]-6-метил-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он,

(6S)-6-метил-5-[4-(пиридин-4-ил)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он,

(6S)-6-метил-5-[4-(6-метилпиридин-3-ил)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он,

(6S)-5-[2'-фтор-4'-метил-2-(трифторметил)[1,1'-бифенил]-4-ил]-6-метил-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он,

(6S)-6-метил-5-[2',4',5'-трифтор-2-(трифторметил)[1,1'-бифенил]-4-ил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он,

(6S)-6-метил-5-[2',3',4'-трифтор-2-(трифторметил)[1,1'-бифенил]-4-ил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он,

(6S)-5-[2',5'-дифтор-2-(трифторметил)[1,1'-бифенил]-4-ил]-6-метил-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он,

4'-[(6S)-6-метил-2-оксо-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-5-ил]-2'-(трифторметил)[1,1'-бифенил]-2-карбонитрил,

(6S)-5-[4-(1H-индол-5-ил)-3-(трифторметил)фенил]-6-метил-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он,

(6S)-5-[4'-гидрокси-2-(трифторметил)[1,1'-бифенил]-4-ил]-6-метил-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он,

(6S)-5-[3'-гидрокси-2-(трифторметил)[1,1'-бифенил]-4-ил]-6-метил-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он,

(6S)-5-[3'-амино-2-(трифторметил)[1,1'-бифенил]-4-ил]-6-метил-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он,

(6S)-5-[2',4'-дифтор-2-(трифторметил)[1,1'-бифенил]-4-ил]-6-метил-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он,

(6S)-5-[3'-фтор-4'-метил-2-(трифторметил)[1,1'-бифенил]-4-ил]-6-метил-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он,

(6S)-5-[2'-фтор-2-(трифторметил)[1,1'-бифенил]-4-ил]-6-метил-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он,

(6S)-5-[2'-метокси-2-(трифторметил)[1,1'-бифенил]-4-ил]-6-метил-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он,

(6S)-5-[3'-фтор-2-(трифторметил)[1,1'-бифенил]-4-ил]-6-метил-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он,

(6S)-6-метил-5-[4-(4-метилпиридин-3-ил)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он,

(6S)-6-метил-5-[4-(3-метилпиридин-4-ил)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он,

(6S)-6-метил-5-[4-(2-метилпиридин-4-ил)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он,

(6S)-5-[4-(1H-индол-6-ил)-3-(трифторметил)фенил]-6-метил-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он,

(6S)-5-[4-(6-метоксипиридин-3-ил)-3-(трифторметил)фенил]-6-метил-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он,

(6S)-5-[4'-метокси-2-(трифторметил)[1,1'-бифенил]-4-ил]-6-метил-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он,

(6S)-6-метил-5-[4'-метил-2-(трифторметил)[1,1'-бифенил]-4-ил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он,

(6S)-5-{4-[1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил]-3-(трифторметил)-фенил}-6-метил-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он,

5-{4-[1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил]-3-(трифторметил)-фенил}-6-метил-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он,

5-[4'-фтор-2-(трифторметил)[1,1'-бифенил]-4-ил]-6-метил-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он,

5-{4-[1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил]-3-фтор-5-(трифторметил)фенил}-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он,

5-{3-(дифторметил)-4-[1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил]фенил}-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он,

(6S)-6-метил-5-{4-[(морфолин-4-ил)метил]-3-(трифторметил)фенил}-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он,

5-{4-[(морфолин-4-ил)метил]-3-(трифторметил)фенил}-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он,

5-[2-(дифторметил)-4'-фтор[1,1'-бифенил]-4-ил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он,

5-[4'-хлор-2-(дифторметил)[1,1'-бифенил]-4-ил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он,

5-[3-(дифторметил)-4-(6-метилпиридин-3-ил)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он,

5-[4-(циклопент-1-ен-1-ил)-3-(дифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он,

5-[3-(дифторметил)-4-(1H-пиразол-4-ил)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он,

5-[4-(3-гидрокси-3-метилазетидин-1-ил)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он,

(rac)-5-[4-{[3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил]амино}-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он,

5-{4-[(оксан-4-ил)амино]-3-(трифторметил)фенил}-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он,

5-[4-{[(цис/транс)-3-гидроксициклобутил]амино}-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он,

5-{4-[(rac)-2,4-диметилазетидин-1-ил]-3-(трифторметил)фенил}-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он,

5-{4-[(цис или транс)-2,4-диметилазетидин-1-ил]-3-(трифторметил)фенил}-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он,

5-[4-{[3,3,3-трифтор-2(S)-гидроксипропил]амино}-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он,

5-{4-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]-3-(трифторметил)фенил}-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он,

5-[4-{[(транс)-4-гидроксициклогексил]амино}-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он,

5-{4-[(циклопропилметил)амино]-3-(трифторметил)фенил}-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он,

5-[4-{{(3-метилоксетан-3-ил)метил}амино}-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он,

-{4-[(3-метоксипропил)амино]-3-(трифторметил)фенил}-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он,

5-[4-{{(rac)-оксолан-2-ил}метил}амино)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он,

5-[4-{{2(R)-2-гидроксипропил}амино}-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он,

5-[4-{{(3R)-3-гидроксибутил}амино}-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он,

5-[4-{{(2S)-2-гидроксипропил}амино}-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он,

5-[4-{{(1-гидроксициклобутил)метил}амино}-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он,

5-{4-[(3-метилбутил)амино]-3-(трифторметил)фенил}-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он,

5-{4-[(2-метилпропил)амино]-3-(трифторметил)фенил}-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он,

5-{4-[(2-метоксиэтил)амино]-3-(трифторметил)фенил}-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он,

5-{4-[этил(метил)амино]-3-(трифторметил)фенил}-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он,

5-[4-(трет-бутиламино)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он,

5-[4-({(2R)-оксолан-2-ил}метил)амино]-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он,

5-[4-{{(пирозин-2-ил)метил}амино}-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он,

5-[4-(4-гидроксипиперидин-1-ил)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он,

5-[4-{{(2S)-1-гидроксибутан-2-ил}амино}-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он,

5-[4-(3-гидроксипиперидин-1-ил)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он (рацемическая смесь),

(rac)-1-[4-(2-оксо-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-5-ил)-2-(трифторметил)фенил]пиперидин-3-карбоксамид,

5-{4-[(3-гидрокси-2,2-диметилпропил)амино]-3-(трифторметил)фенил}-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он,

5-[4-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он,

5-[4-{{(1R,2R,4R)-бицикло[2.2.1]гептан-2-ил}амино}-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он,

5-{4-[(3S)-3-гидрокси-пирролидин-1-ил]-3-(трифторметил)фенил}-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он,

(rac)-5-{4-[(2-гидрокси-3-метоксипропил)амино]-3-(трифторметил)фенил}-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он,

5-[4-{{(1-метил-1H-пиразол-5-ил)метил}амино}-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он,

5-[4-{{(1H-пиразол-3-ил)метил}амино}-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он,

5-[4-{{2-(1H-пиразол-1-ил)этил}амино}-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он,

1-[4-(2-оксо-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-5-ил)-2-(трифторметил)фенил]пиперидин-4-карбонитрил,

(rac)-5-{4-[(1-циклопропилэтил)амино]-3-(трифторметил)фенил}-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он,

(rac)-5-{4-[(2-этоксипропил)амино]-3-(трифторметил)фенил}-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он

(rac)-5-{4-[(2-метоксипропил)амино]-3-(трифторметил)фенил}-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он

5-[4-(3-этоксиазетидин-1-ил)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он,

5-[4-{[(пиримидин-2-ил)метил]амино}-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он,

5-[4-{[(оксолан-3-ил)метил]амино}-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он (рацемическая смесь),

5-[4-{[(2S)-4-гидроксибутан-2-ил]амино}-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он,

(rac)-5-[4-{[(6-оксопиперидин-3-ил)метил]амино}-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он,

(rac)-5-[4-{[(2,2-диметилциклопропил)метил]амино}-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-оксадиазин-2-он,

5-[4-({[1-(гидроксиметил)циклобутил]метил}амино)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он,

5-{4-[(2S)-2-(гидроксиметил)азетидин-1-ил]-3-(трифторметил)фенил}-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он,

3-метил-1-[4-(2-оксо-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-5-ил)-2-(трифторметил)фенил]азетидин-3-карбонитрил,

5-[4-(3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он,

5-[4-(4-этил-4-гидроксипиперидин-1-ил)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он,

4-[4-(2-оксо-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-5-ил)-2-(трифторметил)анилино]бутаннитрил,

6-[4-(2-оксо-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-5-ил)-2-(трифторметил)фенил]-2лямбда<sup>6</sup>-тиа-6-азаспиро[3.3]гептан-2,2-дионовой,

N<sup>2</sup>-[4-(2-оксо-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-5-ил)-2-(трифторметил)фенил]глицинамид,

5-{4-[(3R)-3-гидроксипирролидин-1-ил]-3-(трифторметил)фенил}-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он,

5-{4-[(2-метокси-2-метилпропил)амино]-3-(трифторметил)фенил}-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он

5-[4-({(2S)-оксолан-2-ил}метил)амино]-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он,

5-{4-[(2-этоксипропил)амино]-3-(трифторметил)фенил}-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он,

5-[4-{{(1S,2R)-2-гидроксициклопентил}амино}-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он,

5-{4-[(оксетан-3-ил)амино]-3-(трифторметил)фенил}-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он,

5-{3-(дифторметил)-4-[1-(пропан-2-ил)-1H-пиразол-4-ил]фенил}-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он,

5-[3-фтор-4-(морфолин-4-ил)-5-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он,

(6S)-6-метил-5-{3-(трифторметил)-4-[3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]фенил}-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он,

(6S)-6-метил-5-{3-(трифторметил)-4-[4-(трифторметил)-1H-имидазол-1-ил]фенил}-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он,

5-[4-(3-метоксипропил)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он,

5-[4-(2-метилпропил)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он,

5-[4-(3,3-диметилбутил)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он,

5-[4-(пропан-2-ил)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он,

(гас)-5-{4-[оксан-3-ил]-3-(трифторметил)фенил}-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он,

(транс)-5-{4-[4-гидроксициклогексил]-3-(трифторметил)фенил}-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он (транс изомер),

(сис)-5-{4-[4-гидроксициклогексил]-3-(трифторметил)фенил}-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он,

5-{4-[(2-аминоэтил)амино]-3-(трифторметил)фенил}-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он— соль соляной кислоты,

5-{4-[1-амино-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил]-3-(трифторметил)-фенил}-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он— соль соляной кислоты,

5-[4-(метиламино)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он,

(6S)-6-метил-5-[4-(4-метилпиперазин-1-ил)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он,

5-[4-(2-гидроксипропан-2-ил)-3-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он,

(6S)-5-[4-(3,3-дифторазетидин-1-ил)-3-(трифторметил)фенил]-6-метил-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он и

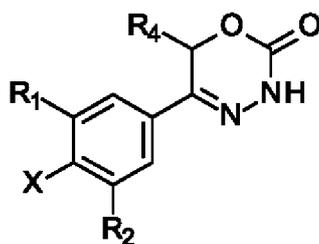
(6S)-5-[4-(3-гидрокси-3-метилазетидин-1-ил)-3-(трифторметил)-фенил]-6-метил-3,6-дигидро-2H-1,3,4-оксадиазин-2-он

или его стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь.

9. Способ получения соединения общей формулы (I) по любому из п.п. 1- 8, причем указанный способ включает

либо

стадию А обеспечения реакции промежуточного соединения общей формулы (II) :



(II),

где

X представляет собой Cl, Br, I, или уходящую группу, выбранную из (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкилсульфонил)окси, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-фторалкилсульфонил)окси и (фенилсульфонил)окси, причем фенил, присутствующий в (фенилсульфонил)окси, необязательно замещен одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, нитро, циано, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкила и C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкокси;

R<sup>1</sup> выбран из атома водорода, атома фтора, цианогруппы, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильной группы, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-галоалкильной группы, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-галоалкоксигруппы;

R<sup>2</sup> выбран из атома водорода, атома фтора;

R<sup>4</sup> выбран из атома водорода и C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильной группы;

в условиях реакции сочетания, катализируемой переходным металлом, такой как реакция сочетания Сузуки, реакция сочетания Негиши, реакция сочетания Кумада, реакция сочетания Стилле,

посредством обеспечения реакции указанного промежуточного соединения формулы (II) с борорганическим соединением, выбранным из

бороновой кислоты формулы (IIIa)



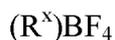
(IIIa),

сложного эфира бороновой кислоты формулы



(Шб),

и тетрафторборатной солью формулы



(Шс),

причем

$R^X$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$ -алкильную группу, которая необязательно замещена одним или двумя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из гидроксигруппы,  $C_1$ - $C_4$ -алкоксигруппы и 3-7-ми членной гетероциклоалкильной группы; предпочтительно метильную группу, которая необязательно замещена 3 - 7-ми членной гетероциклоалкильной группой;

$C_2$ - $C_6$ -алкенильную группу, которая необязательно замещена  $C_1$ - $C_4$ -алкоксигруппой;

$C_5$ - $C_9$ -циклоалкенильную группу, которая необязательно замещена гидроксигруппой;

3-9-ти членную гетероциклоалкильную группу, содержащую один, два или три гетероатома, которые независимо выбраны из  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-S(O)-$ ,  $S(O)_2$ , и  $-NR^9-$ ,

и указанная гетероциклоалкильная группа необязательно дополнительно содержит мостиковую группу, выбранную из  $-O-$ ,  $-NR^9-$ ,  $-CH_2-$ ,  $-CH_2-CH_2-$ ,  $-O-CH_2-$ ,  $-CH_2-O-$ ,  $-NR^9-CH_2-$ , и  $-CH_2-NR^9-$ ;

и указанная гетероциклоалкильная группа является необязательно замещенный одним, двумя или тремя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из

атома галогена;

оксо (=O) группы;

цианогруппы;

гидроксигруппы;

C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильной группы, которая необязательно дополнительно замещена гидроксигруппой;

C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-галоалкильной группы;

C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкоксигруппы;

C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-галоалкоксигруппы;

C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> группы, и

NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> группы;

5-9-ти членную гетероциклоалкильную группу, которая является частично ненасыщенной и необязательно замещенной одним, двумя или тремя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из оксо группы (=O), C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильной группы, -C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> группы, и атома галогена;

арильную группу, которая необязательно замещена одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из атома галогена, гидроксигруппы, цианогруппы, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильной группы, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-галоалкильной группы, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкоксигруппы, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-галоалкоксигруппы, и NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> группы,

моно- или бициклическую гетероарильную группу, которая необязательно замещена одним, двумя или тремя заместителями, и каждый заместитель независимо выбран из атома галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильной группы, цианогруппы, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-галоалкильной группы, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкоксигруппы, гидроксигруппы и NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> группы, при условии, что указанная моноциклическая гетероарильная группа не представляет собой пиридин-4-ильную группу;

R<sup>y</sup> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил, или два остатка R<sup>y</sup> вместе представляют собой C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкиленовую группу,

в присутствии основания, и

палладиевого катализатора, который выбран из:

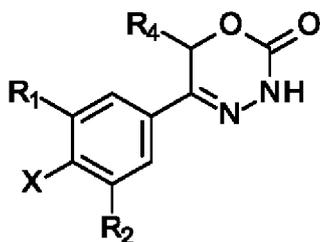
дихлорбис(трифенилфосфин)палладия, тетракистрифенилфосфинпалладия(0),  
 ацетата палладия (II)/трисциклогексилфосфина,  
 трис(дибензилиденацетон)дипалладия,  
 бис(дифенилфосфинферроценил)палладия(II) хлорида, 1,3-бис(2,6-  
 диизопропилфенил)имидазол-2-илиден(1,4-нафтохинон)палладия димера,  
 аллил(хлор)(1,3-димезитил-1,3-дигидро-2H-имидазол-2-илиден)палладия, ацетата  
 палладия (II)/дициклогексил(2',4',6'-триизопропил-бифенил-2-ил)фосфина, [1,1-  
 бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия(II) хлорид монодихлорметан аддукта,  
 [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II), хлор(2-  
 дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-  
 бифенил)]палладия(II), палладия (II) ацетата и (2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-  
 триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия(II),

и, необязательно, дополнительного лиганда,

**либо**

указанный способ включает

стадию В обеспечения реакции промежуточного соединения общей формулы (II):



(II),

где

R<sup>4</sup> имеет значение, как определено выше,

X представляет собой F или Cl, при условии, что если X представляет собой Cl, R<sup>1</sup> или R<sup>2</sup> могут не представлять собой F; предпочтительно X представляет собой F;

R<sup>1</sup> выбран из атома водорода, атома галогена, цианогруппы, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильной группы, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-галоалкильной группы, и C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-галоалкоксигруппы;

при условии, что если X представляет собой Cl, R<sup>1</sup> могут не представлять собой атом фтора;

R<sup>2</sup> выбран из атома водорода и атома галогена;

при условии, что если X представляет собой Cl, R<sup>2</sup> могут не представлять собой атом фтора;

при условии, что по меньшей мере один из R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> проявляет электроноакцепторный эффект;

R<sup>4</sup> выбран из атома водорода и C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильной группы;

с

соответствующим амином, необязательно в виде свободного основания или в виде соли, такой как гидрохлоридная соль, выбранная из HNR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> и циклического амина, имеющего один N-H в качестве кольцевого атома, причем циклический амин выбран из 3-9-ти членного гетероциклоалкана, частично ненасыщенного 3-9-ти членного гетероциклоалкана и гетероарена, содержащего один N-H в качестве кольцевого атома, соответственно,

где

R<sup>7</sup>/R<sup>8</sup> независимо выбраны из

атома водорода, при условии, что R<sup>7</sup> = R<sup>8</sup> = водород исключено,

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкильной группы,

которая необязательно замещена одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, и указанный заместитель независимо выбран из

атома галогена,

цианогруппы,

гидроксигруппы,

$C(O)NR^5R^6$  группы,

$NR^5R^6$  группы,

$C_1$ - $C_3$ -алкоксигруппы,

$C_3$ - $C_7$ -циклоалкильной группы, которая необязательно замещена одним или двумя заместителями, и указанные заместители независимо выбраны из  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группы, оксо ( $=O$ ) группы, гидроксигруппы и  $C_1$ - $C_3$ -гидроксиалкильной группы;

3-7-ми членной гетероциклоалкильной группы, которая сама по себе необязательно замещена  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группой или оксо ( $=O$ ) группой,

гетероарильной группы, которая сама по себе необязательно замещена  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группой;

- $C_1$ - $C_5$ -алкилен- $O$ - $C_1$ - $C_5$ -алкильной группы,

- $C_1$ - $C_5$ -алкилен- $S$ - $C_1$ - $C_5$ -алкильной группы,

- $C_1$ - $C_5$ -алкилен- $NR^5$ - $C_1$ - $C_5$ -алкильной группы,

$C_3$ - $C_6$ -циклоалкильной группы, которая необязательно замещена гидроксигруппой, и

3-6-ти членной гетероциклоалкильной группы, которая необязательно замещена одним или двумя заместителями, причем указанный заместитель независимо выбран из  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группы и гидроксигруппы,

3-9-ти членного гетероциклоалкана, содержащего один N-H в качестве кольцевого атома, который должен пониматься как циклический амин, соответствующий 3-9-ти членной гетероциклоалкильной группе, как определено для  $R^3$  *выше*, при условии, что он содержит один N-H в качестве кольцевого атома,

частично ненасыщенного 3- 9-ти членного гетероциклоалкана, содержащего один N-H в качестве кольцевого атома, который должен пониматься как циклический амин, соответствующий частично ненасыщенной 3- 9-ти членной гетероциклоалкильной группы, как определено для  $R^3$  *выше*, при условии, что он содержит один N-H в качестве кольцевого атома, и

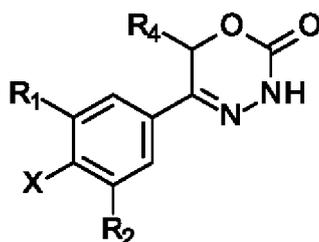
гетероарена, содержащего один N-H в качестве кольцевого атома, который должен пониматься как циклический амин, соответствующий гетероарильной группе, как определено для  $R^3$  *выше*, при условии, что он содержит один N-H в качестве кольцевого атома,

необязательно в присутствии основания и необязательно в присутствии инертного растворителя, и при температуре от комнатной температуры до 160 °C,

**либо**

указанный способ включает

стадию С обеспечения реакции промежуточного соединения общей формулы (II):



(II),

где

X представляет собой Cl, Br, I, или уходящую группу, выбранную из (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкилсульфонил)окси, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-фторалкилсульфонил)окси и (фенилсульфонил)окси, причем фенил, присутствующий в (фенилсульфонил)окси, необязательно замещен одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, нитро, циано, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкила и C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкокси;

R<sup>1</sup> выбран из атома водорода, атома фтора, цианогруппы, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильной группы, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-галоалкильной группы, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-галоалкоксигруппы;

R<sup>2</sup> выбран из атома водорода, атома фтора;

R<sup>4</sup> выбран из атома водорода и C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильной группы;

c

соответствующим амином, необязательно в виде свободного основания или в виде соли, такой как гидрохлоридная соль, выбранная из HNR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> и циклического амина, имеющего один N-H в качестве кольцевого атома, причем циклический амин выбран из 3-9-ти членного гетероциклоалкана, частично ненасыщенного 3-9-ти членного гетероциклоалкана и гетероарена, содержащего один N-H в качестве кольцевого атома, соответственно,

где

R<sup>7</sup>/R<sup>8</sup> независимо выбраны из

атома водорода, при условии, что R<sup>7</sup> = R<sup>8</sup> = водород исключено,

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкильной группы,

которая необязательно замещена одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, и указанный заместитель независимо выбран из

атома галогена, цианогруппы, гидроксигруппы,  $C(O)NR^5R^6$  группы,  $NR^5R^6$  группы,

$C_1$ - $C_3$ -алкоксигруппы,

$C_3$ - $C_7$ -циклоалкильной группы, которая необязательно замещена одним или двумя заместителями, и указанные заместители независимо выбраны из  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группы, оксо ( $=O$ ) группы, гидроксигруппы и  $C_1$ - $C_3$ -гидроксиалкильной группы;

3-7-ми членной гетероциклоалкильной группы, которая сама по себе необязательно замещена  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группой или оксо ( $=O$ ) группой,

гетероарильной группы, которая сама по себе необязательно замещена  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группой;

- $C_1$ - $C_5$ -алкилен- $O$ - $C_1$ - $C_5$ -алкильной группы,

- $C_1$ - $C_5$ -алкилен- $S$ - $C_1$ - $C_5$ -алкильной группы,

- $C_1$ - $C_5$ -алкилен- $NR^5$ - $C_1$ - $C_5$ -алкильной группы,

$C_3$ - $C_6$ -циклоалкильной группы, которая необязательно замещена гидроксигруппой, и

3-6-ти членной гетероциклоалкильной группы, которая необязательно замещена одним или двумя заместителями, причем указанный заместитель независимо выбран из  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группы и гидроксигруппы,

3-9-ти членного гетероциклоалкана, содержащего один N-H в качестве кольцевого атома, который должен пониматься как циклический амин, соответствующий 3-9-ти членной гетероциклоалкильной группе, как определено для R<sup>3</sup> *выше*, при условии, что он содержит один N-H в качестве кольцевого атома,

частично ненасыщенного 3- 9-ти членного гетероциклоалкана, содержащего один N-H в качестве кольцевого атома, который должен пониматься как циклический амин, соответствующий частично ненасыщенной 3-9-ти членной гетероциклоалкильной группе, как определено для R<sup>3</sup> *выше*, при условии, что он содержит один N-H в качестве кольцевого атома, и

гетероарена, содержащего один N-H в качестве кольцевого атома, который должен пониматься как циклический амин, соответствующий гетероарильной группе, как определено для R<sup>3</sup> *выше*, при условии, что он содержит один N-H в качестве кольцевого атома,

в присутствии основания и палладиевого катализатора, лиганда, в инертном растворителе, и в присутствии инертного растворителя, и при температуре в интервале от 60°C до 160 °C,

с получением соединения формулы (I), применяя одну из указанных стадий.

10. Способы получения соединения общей формулы (I) по п. 9,

причем указанные способы включают

для соединения (II): R<sup>1</sup> представляет собой трифторметил, и R<sup>2</sup> представляет собой атом водорода,

для стадии A:

применяются условия реакции сочетания Сузуки, и палладиевый катализатор представляет собой хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II), и лиганд представляет собой 2-(дициклогексилфосфино)-2',4',6'-триизопропилбифенил и/или

для стадии В:

два остатка R<sup>y</sup> вместе представляют собой -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-, с образованием сложного пинаколового эфира, основание представляет собой карбонат цезия или ацетат калия, и/или

для стадии С:

палладиевый катализатор представляет собой трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0), и лиганд представляет собой 2-(дициклогексилфосфино)-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил или 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафталин.

11. Соединение общей формулы (I) по любому из п.п. 1- 8 для применения для лечения или профилактики гиперпролиферативного заболевания.

12. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение общей формулы (I) по любому из п.п. 1- 8 и один или более фармацевтически приемлемых эксципиентов.

13. Фармацевтическая комбинация, содержащая:

- один или более первых активных ингредиентов, в частности соединений общей формулы (I) по любому из п.п. 1- 8, и
- один или более дополнительных активных ингредиентов.

14. Применение соединения общей формулы (I) по любому из п.п. 1- 8 для лечения или профилактики заболевания.

15. Применение соединения общей формулы (I) по любому из п.п. 1- 8 для получения лекарственного средства для лечения или профилактики заболевания.

16. Применение по п. 11, 14 или 15, где заболеванием является гиперпролиферативное заболевание.

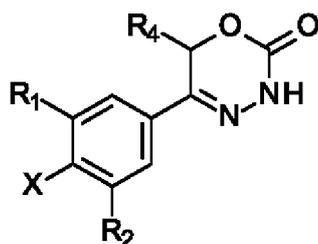
17. Применение по п. 16, где гиперпролиферативное заболевание представляет собой раковое заболевание.

18. Применение по п. 17, где раковым заболеванием является рак головного мозга, рак молочной железы, рак шейки матки, AML, рак легкого, рак кожи, рак пищевода, рак яичников, рак поджелудочной железы и рак предстательной железы.

19. Способ лечения рака у субъекта, причем способ включает введение субъекту соединения по любому предшествующему пункту, с лечением, таким образом, рака.

20. Способ по п. 19, где раком является рак головного мозга, рак молочной железы, рак шейки матки, AML, рак легкого, рак кожи, рак пищевода, рак яичников, рак поджелудочной железы и рак предстательной железы.

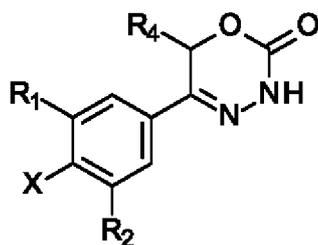
21. Соединение, имеющее структуру общей формулы (II):



(II),

где  $R^1$ ,  $R^2$  и  $R^4$  имеют значение, как определено для соединения общей формулы (I) по любому из п.п. 1-8, и X представляет собой атом фтора, атом хлора, атом брома или атом иода, при обязательном условии, что если X представляет собой атом хлора, атом брома или атом иода, тогда  $R^1$  и  $R^2$  не представляет собой хлор, бром или иод.

22. Применение соединения общей формулы (II) по п. 21,



(II),

где  $R^1$ ,  $R^2$  и  $R^4$  имеют значение как определено для соединения общей формулы (I) по любому из п.п. 1-7, и X представляет собой атом фтора, атом хлора, атом брома или атом иода или уходящую группу, для получения соединения общей формулы (I) по любому из п.п. 1- 7.